



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE NUTRIÇÃO

ANA CAROLINA KRAUSPENHAR GLUSZCZUK

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE VITAMINAS E MINERAIS SOBRE  
SINTOMAS DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS  
RANDOMIZADOS

Porto Alegre

2024

ANA CAROLINA KRAUSPENHAR GLUSZCZUK

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE VITAMINAS E MINERAIS SOBRE  
SINTOMAS DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS  
RANDOMIZADOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como  
requisito parcial para a obtenção do título de Grau  
em Nutrição.

Orientador(a): Prof. Dra. Vivian Cristine Luft

Porto Alegre

2024

## CIP - Catalogação na Publicação

Gluszczuk, Ana Carolina Krauspenhar  
EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE VITAMINAS E  
MINERAIS SOBRE SINTOMAS DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS / Ana  
Carolina Krauspenhar Gluszczuk. -- 2024.  
68 f.  
Orientadora: Vivian Cristine Luft.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,  
2024.

1. Nutrição. 2. Depressão. 3. Suplementação oral.  
4. Micronutrientes. 5. Revisão Sistemática. I. Luft,  
Vivian Cristine, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

ANA CAROLINA KRAUSPENHAR GLUSZCZUK

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL DE VITAMINAS E MINERAIS SOBRE  
SINTOMAS DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS  
RANDOMIZADOS

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título  
de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em 12 de agosto de 2024.

BANCA EXAMINADORA

---

Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Isadora Jardim de Almeida  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Vivian Cristine Luft  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*Você é o único representante do seu  
sonho na face da terra.*

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família. Carla, que foi o exemplo de mãe para mim: atenciosa, entregue, gentil. Jorge Eduardo, que me ensinou sobre segurança, força e trabalho duro. Caterine, irmã e companheira de vida, brilhante e que me inspira a ser uma irmã e pessoa mais correta. Mateus, que escolheu comigo passar o resto dos seus dias, é o homem mais trabalhador, cuidadoso, fiel que eu conheço.*

*Aos meus avós, Mikolaj, Lisabetha, Vera Beatriz e Ivo, que em vida puderam me passar alguns dos maiores ensinamentos que tive na vida.*

*Aos meus sogros, Simoni e Guto, que me cederam infinitos almoços, jantares, viagens e momentos inesquecíveis ao longo dessa caminhada. Para sempre grata a vocês.*

*À minha orientadora e professora Vivian Cristine Luft, pela paciência, dedicação incansável e por ter me deixado segura na condução deste trabalho. À professora Zilda Albuquerque, com quem aprendi muito sobre nutrição, comportamento alimentar, e principalmente sobre postura e prática. Da mesma maneira, a todos os incríveis professores da UFRGS, com quem pude aprender - e me apaixonar - pela base da nutrição.*

*Às nutricionistas Manoela Pereira e Ana Cristina Joly, minhas “mentoras” durante a faculdade, devo a vocês boa parte de quem eu sou hoje como profissional.*

*A todas as minhas amigas, em especial Giovanna e Isadora, minhas primeiras amigas; Daniela, minha dupla de faculdade desde o primeiro dia; Wendy, Paula, Gabrieli, Cristiane, Amanda, Julia e Maria Laura, que estiveram comigo ao longo dessa montanha-russa que chamamos de faculdade - foi incrível contar com vocês!*

## RESUMO

**Introdução:** A depressão é um problema de saúde pública, atingindo 1 a cada 10 brasileiros após a pandemia. Apesar da existência de tratamentos convencionais eficazes, cerca de 30% dos pacientes não respondem à terapia com medicação antidepressiva. Em função disso, cresce a busca por terapias alternativas e a suplementação com micronutrientes é uma delas. Entretanto, a maioria dos estudos apresenta caráter observacional, surgindo a necessidade de avaliar ensaios clínicos randomizados (ECR) que utilizem a suplementação de vitaminas e minerais como tratamento para o Transtorno Depressivo Maior (TDM). **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre o efeito terapêutico da suplementação de micronutrientes nos sintomas de depressão em adultos. **Métodos:** Foi realizada busca no MEDLINE associando descritores sinônimos de depressão e suplementação de micronutrientes. A busca resultou em 1.380 estudos, dos quais 64 atenderam os critérios de inclusão: ECR, duplo cegos, controlados por placebo que avaliaram o efeito da suplementação oral de vitaminas e minerais nos sintomas depressivos em adultos ( $\geq 18$  anos). Não foi realizada metanálise, a descrição dos resultados se deu de forma qualitativa, descrita por vitaminas e minerais específicos, além do diagnóstico ou não de TDM. O risco de viés foi descrito através da lista de verificação CONSORT. **Resultados:** Foram incluídos 64 artigos, com população total de 78.702 participantes e os micronutrientes estudados foram vitaminas A, D, K, Complexo B, magnésio, zinco, multivitamínicos e ômega-3. Destes estudos, 23 apresentaram resultados positivos e significativos de diminuição nas pontuações de escalas de sintomas depressivos com a suplementação de micronutrientes, porém com tamanhos de efeito ainda pequenos. **Discussão:** A metodologia dos estudos é questionável e os resultados positivos foram concentrados em um único país: 18 dos artigos com resultados favoráveis foram realizados no Irã ou por pesquisadores iranianos, levantando dúvidas sobre a generalização dos achados. Em suma, a suplementação de vitaminas e minerais para diminuição dos sintomas depressivos carece de mais estudos, metodologicamente bem conduzidos, com populações mais variadas e tamanhos amostrais maiores, para que possa ser amplamente recomendada. Entretanto, para a população geral, permanece a recomendação de suplementação de vitaminas e minerais quando da detecção de deficiência, para benefício geral da saúde.

**Palavras-chave:** Nutrição. Depressão. Transtornos depressivos. Transtorno Depressivo Maior. Suplementação oral. Micronutrientes. Vitaminas. Minerais. Sintomas depressivos. Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Depression is a public health issue, affecting 1 in 10 Brazilians after the pandemic. Despite the existence of effective conventional treatments, approximately 30% of patients do not respond to antidepressant medication therapy. As a result, there is a growing search for alternative therapies, and micronutrient supplementation is one of them. However, most studies are observational, highlighting the need to evaluate randomized controlled trials (RCTs) that use vitamin and mineral supplementation as a treatment for Major Depressive Disorder (MDD). **Objective:** To conduct a systematic review on the therapeutic effect of micronutrient supplementation on depressive symptoms in adults. **Methods:** A search was conducted in MEDLINE associating Medical Subject Headings of depression and micronutrient supplementation. The search resulted in 1,380 studies, of which 64 met the inclusion criteria: double-blind, placebo-controlled RCTs that evaluated the effect of oral vitamin and mineral supplementation on depressive symptoms in adults ( $\geq 18$  years). The analysis was qualitative, including the risk of bias, through the CONSORT checklist, described by specific vitamins and minerals, in addition to the diagnosis or non-diagnosis of MDD. **Results:** Sixty-four articles were included, with a total population of 78,702 participants, and the studied micronutrients were vitamins A, D, K, B-complex, magnesium, zinc, multivitamins, and omega-3. Of these studies, 23 showed positive results of decreased scores on depressive symptom scales with micronutrient supplementation, but with still small effect sizes. **Discussion:** The methodology of the studies is questionable and the positive results were local: 18 of the articles with favorable results were conducted in Iran or by Iranian researchers, raising doubts about the generalization of the findings. In summary, the supplementation of vitamins and minerals to reduce depressive symptoms requires more methodologically well-conducted studies, with more varied populations and larger sample sizes, to be widely recommended. However, for the general population, the recommendation remains to supplement vitamins and minerals when deficiencies are detected, for overall health benefit.

**Keywords:** Nutrition; Depression; Depressive Disorders; Major Depressive Disorder; Oral Supplementation; Micronutrients; Vitamins; Minerals; Depressive Symptoms; Systematic Review.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>10</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA</b>	<b>15</b>
<b>4 OBJETIVO</b>	<b>16</b>
<b>5 MÉTODO</b>	<b>16</b>
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>18</b>
<b>Complexo B</b>	<b>19</b>
<b>Vitamina K</b>	<b>19</b>
<b>Vitamina A</b>	<b>20</b>
<b>Magnésio</b>	<b>20</b>
<b>Vitamina D</b>	<b>21</b>
<b>Ômega-3</b>	<b>22</b>
<b>Multivitamínicos</b>	<b>23</b>
<b>Zinco</b>	<b>24</b>
<b>7 DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>29</b>
<b>9 REFERÊNCIAS</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 322 milhões de pessoas vivem com depressão, ou seja, 4,4% da população mundial, sendo mais comum em mulheres (5,1%) do que em homens (3,1%). Essa prevalência cresceu 18,6% em 10 anos, de 2005 a 2015, sendo portanto a depressão considerada um problema de saúde pública (World Health Organization, 2017). Dados do VIGITEL de 2021 mostram que 11,3% dos brasileiros receberam diagnóstico médico de depressão (Brasil, 2022). A pandemia de COVID-19, com suas medidas de distanciamento social necessárias para conter o avanço do vírus, também parece ter contribuído para um aumento nos níveis de depressão e ansiedade (De Mola et al., 2019). Após a pandemia, estima-se um adicional de 54,1 milhões de pessoas com diagnóstico de depressão a nível mundial (Santomauro et al., 2021), prevalência elevada que também se repete no Brasil (12,3%) (Brasil, 2023).

Além dos altos níveis de prevalência de depressão, ainda sabe-se que é uma doença altamente incapacitante, sendo a 2º maior causa de anos vividos com incapacidade, ficando atrás apenas de dores na cabeça e pescoço (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020). Isso ocorre pois a depressão é uma doença marcada por sintomas característicos que diminuem muito a qualidade de vida dos portadores, entre eles: humor deprimido, perda de interesse ou prazer, fadiga ou perda de energia, capacidade de concentração e tomada de decisões diminuída, sentimento de desvalia ou culpa, aumento ou redução da capacidade psicomotora, insônia ou perturbação do sono, entre outros (American Psychiatric Association, 2014).

A depressão é uma doença multifatorial (Pandaraklam et al., 2018). Suas causas podem estar associadas a deficiências de micronutrientes (Janka et al., 2019; Zielinska et al., 2023; Lakhan; Vieira, 2008) relacionadas à má alimentação e alto consumo de alimentos ultraprocessados, assim como desnutrição e pobreza. Existe uma dificuldade de manter uma alimentação natural e saudável por conta de diversos fatores, entre eles o custo elevado e dificuldades de acesso, falta de tempo, motivação insuficiente, “a necessidade de abrir mão de alimentos não saudáveis” e o conhecimento insuficiente (Lindemann et al., 2016).

A deficiência de micronutrientes pode estar relacionada ao desenvolvimento de depressão por diversos mecanismos. A deficiência de zinco pode estar relacionada ao aumento do cortisol, diminuição da neurogênese e da plasticidade neural e perturbação da homeostase do glutamato. A deficiência de magnésio pode causar a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), aumento da resposta inflamatória e de  $Ca^{2+}$  no cérebro.

Por sua vez, a deficiência de selênio está ligada a desregulação da função tireoidiana e das vias oxidativas e inflamatórias (Wang et al., 2018). A vitamina D atua através de receptores em diferentes partes do córtex e do sistema límbico, áreas do cérebro associadas à fisiopatologia da depressão, regulando a produção de substâncias neurotróficas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina (NT)-3 e o fator de crescimento nervoso (NGF). O magnésio atua como um antagonista dos receptores NMDA (N-metil-d-aspartato) de modo que sua deficiência pode prejudicar a regulação do eixo HPA, contribuindo para níveis aumentados de depressão (Zielinska et al., 2023).

Já existem na literatura revisões sistemáticas testando suplementos específicos para depressão em adultos, como a vitamina D (Anglin et al., 2013) e ômega-3 (Appleton et al., 2021), com resultados de pouca relevância clínica devido a insuficiência de evidências de alta qualidade. Ainda não existe uma revisão sistemática mais abrangente, envolvendo uma vasta gama de micronutrientes suplementados por via oral.

Nesse sentido, essa revisão sistemática foi conduzida para identificar o efeito terapêutico da suplementação de micronutrientes nos sintomas de depressão em adultos, quando comparados com placebo.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **Depressão e transtornos depressivos**

Os transtornos depressivos incluem transtorno disruptivo de desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado transtorno. A característica comum de todos esses transtornos é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado por alterações relacionadas que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo (por exemplo, alterações somáticas e cognitivas no transtorno depressivo maior e no transtorno depressivo persistente). O que difere entre eles são questões de duração, tempo ou etiologia presumida. (American Psychiatric Association, 2023, p. 177)

### **Transtorno Depressivo Maior**

O transtorno depressivo maior é definido pela presença de pelo menos um episódio depressivo maior ocorrendo na ausência de história de episódios maníacos ou hipomaníacos. A característica essencial de um episódio depressivo maior é um período com duração de pelo menos 2 semanas durante o qual há humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades durante a maior parte do dia, quase todos os dias. O indivíduo também deve apresentar pelo menos quatro sintomas adicionais durante o mesmo período de 2 semanas, extraídos de uma lista que inclui alterações no apetite ou peso, sono e atividade psicomotora; energia diminuída; sentimentos de inutilidade ou culpa; dificuldade em pensar, concentrar-se ou tomar decisões; ou pensamentos de morte, ideação suicida, tentativa de suicídio ou um plano específico para comportamento suicida. Para contar para o diagnóstico de um episódio depressivo maior, um sintoma deve estar presente recentemente ou ter piorado claramente em comparação com o estado pré-episódio do indivíduo. Além disso, os sintomas devem ocorrer quase todos os dias, por pelo menos 2 semanas consecutivas, com exceção de pensamentos de morte e ideação suicida, que devem ser recorrentes, e tentativa de suicídio ou planejamento específico, que só precisa ocorrer uma vez. O episódio deve ser acompanhado por sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento. Fadiga e distúrbios do sono estão presentes em alta proporção de casos. (American Psychiatric Association, 2023, p. 185)

De acordo com o DSM-V, “o Transtorno Depressivo Maior (TDM) representa a condição clássica no grupo de transtornos depressivos”. É possível realizar o diagnóstico baseado em apenas um episódio, mas o distúrbio costuma ser recorrente. A sua classificação se dá nas seguintes categorias: Leve; Moderado; Grave; Com características psicóticas; Em remissão parcial; Em remissão total e Não especificado. (American Psychiatric Association, 2023). Na Tabela 1 apresentam-se os critérios diagnósticos para esse transtorno.

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos de Transtorno Depressivo Maior

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste, vazio, sem esperança) ou observação feita por outras pessoas (por exemplo, parece chorosa). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode haver humor irritável.)
2. Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (como indicado por relato subjetivo ou observação).
3. Perda de peso significativa quando não faz dieta ou ganho de peso (por exemplo, uma mudança de mais de

5% do peso corporal em um mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. (Observação: em crianças, considere a falha em obter o ganho de peso esperado.)
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autocensura ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
D. Pelo menos um episódio depressivo maior não é melhor explicado por transtorno esquizoafetivo e não se sobrepõe à esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outro espectro de esquizofrenia especificado e não especificado e outros transtornos psicóticos.
E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaniaco. (Nota: Esta exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaniaco forem induzidos por substâncias ou forem atribuíveis aos efeitos fisiológicos de outra condição médica.)

Fonte: American Psychiatric Association (2023, p. 183-184)

### **Fatores de risco para depressão**

Segundo Köhler et al. (2018), existem diversos fatores de risco conhecidos para a depressão, sendo os mais importantes: Viuvez, abuso físico durante a infância, obesidade, fatores de risco metabólicos, disfunção sexual e tensão no trabalho. Dos fatores de risco metabólicos, pressão arterial elevada, lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuída, triglicerídeos aumentados, glicose no sangue alterada e inflamação são fatores que, associados, aumentam o risco de desenvolvimento de depressão (Köhler et al., 2018). Segundo Jokela et al. (2014), a obesidade metabolicamente não saudável foi associada a maior risco de depressão em comparação com a obesidade metabolicamente saudável, porém mesmo apresentando um perfil metabólico favorável, pessoas obesas apresentam um risco ligeiramente aumentado de sintomas depressivos em comparação com não obesos.

Em estudo recente de Bilu et al. (2023), destacam-se como fatores de risco medidas de modificação de dieta, status no emprego atual e circunstâncias financeiras, saúde geral prejudicada, baixa prática de atividade física, hábitos de sono e tabagismo. O estudo discute ainda que “embora inferências possam ser feitas sobre a relação entre fatores de risco e depressão, nenhuma conclusão sobre causalidade pode ser tirada” (Bilu et al., 2023). É possível que a causalidade seja inversa: em vez de os hábitos de vida levarem à depressão, os estágios iniciais da depressão podem levar ao estilo de vida atual e menos saudável do indivíduo.

### **Aferição da eficácia dos tratamentos para a depressão**

A fim de avaliar os níveis iniciais e a efetividade dos tratamentos para depressão, são utilizadas escalas, como o Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II), Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D), Escala de Depressão Geriátrica (GDS), Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9). Estas escalas são auto-referidas e são consideradas as ferramentas mais relevantes para medir os níveis de depressão de um indivíduo no diagnóstico, no início do tratamento e para avaliações de efetividade do tratamento. Cada escala possui diferentes pontuações e pontos de corte para depressão (Smarr et al., 2011), conforme é evidenciado na Tabela 2.

**Tabela 2 - Principais escalas de depressão utilizadas**

Escola	N total de pontos	Diagnóstico de depressão	Remissão após tratamento
BDI	63	0-9 ausência de depressão; 10-18 depressão leve a moderada, 19-29 depressão moderada a severa; 30-63 depressão severa.	-5 pontos: mudança minimamente importante na clínica -10-19 pontos: mudança moderada -20 pontos ou mais: grande mudança
CES-D	60	Escore acima de 16-19 pontos indica depressão clinicamente relevante	-13-21 pontos: mudança clinicamente relevante
GDS	30 (longo) 15 (curto)	Longo: 0-9 normal; 10-19 depressão leve a moderada; 20-30 depressão severa. Curto: Acima de 5 sugestivo de depressão; Acima de 10 provável depressão.	-6-11 pontos: mudança clinicamente relevante
HADS-D	21	0-7 ausência de sintomas; 8-10 depressão leve; 11-15 depressão moderada; Acima de 16 depressão severa.	Designado para identificar possíveis casos. Não há valores específicos para mudanças e remissão.
PHQ-9	27	1-4 ausência de depressão; 5-9 depressão leve; 10-14 depressão moderada; 15-19 depressão moderadamente severa; 20-27 depressão severa.	-5 pontos: mudança clinicamente relevante.

Fonte: Smarr (2011, p. 454-463)

BDI: Inventário de Depressão de Beck; CES-D: Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos; GDS: Escala de Depressão Geriátrica; HADS: Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; PHQ-9: Questionário de Saúde do Paciente-9. GDS possui 2 formas: forma longa (30 pontos totais) e forma curta (15 pontos totais). HADS-D é a subescala da HADS específica para depressão.

Deve-se ter em mente para avaliar a eficácia das intervenções para depressão que mudanças realmente importantes se dão com pontuações grandes. De acordo com a Tabela 2, pequenas mudanças, de 1-5 pontos nas escalas, podem aparecer como estatisticamente significativas nos estudos, porém não refletem em real remissão dos sintomas depressivos ou mudança importante na qualidade de vida dos pacientes.

### **Tratamentos para a depressão**

O tratamento de primeira linha para o TDM são os medicamentos antidepressivos, cujo início do uso ocorreu na década de 1950, quando os primeiros fármacos foram utilizados: a Iproniazida, um inibidor da monoamina oxidase que havia sido usado no tratamento da tuberculose, e a Imipramina, o primeiro medicamento da família tricíclica (López-Muñoz et al., 2009). Atualmente, já existem mais de 25 medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento de Transtorno Depressivo Maior (Nuñez et al., 2022), sendo que os inibidores

seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e a Vortioxetina são as recomendações de primeira linha para farmacoterapia para TDM. Os agentes de segunda linha recomendados incluem ADTs, Quetiapina e Trazodona (devido à maior carga de efeitos colaterais), Moclobemida e Selegilina (potenciais interações medicamentosas graves), Levomilnaciprano (falta de dados comparativos e de prevenção de recaídas) e Vilazodona (falta de dados comparativos e de prevenção de recaídas) (Milev et al., 2016).

Apesar da abundância de medicamentos para o tratamento da depressão, mais de 30% dos pacientes não conseguem alcançar a remissão apenas com a utilização da medicação, encaixando-se na categoria de pacientes com depressão resistente ao tratamento (Nuñez et al., 2022). Para esses pacientes, pode-se pensar em terapias alternativas e não-farmacológicas, das quais também podem se beneficiar pessoas com depressão subclínica até moderadamente severa, em monoterapia, ou ainda pacientes com depressão severa em uso de antidepressivos como terapia adjuvante.

Alguns dos tratamentos não-farmacológicos que podem ser utilizados são a Terapia Cognitivo Comportamental, Naturopatia (Acupuntura, Ervas, Vitamina D, Zinco, Erva de São João e Ômega-3), Intervenções biológicas como Terapia Eletroconvulsiva, Estimulação transcraniana por corrente contínua e Estimulação magnética transcraniana e atividade física (Estilo de vida ativo, Qi gong, Tai Chi e Yoga) (Farah et al., 2016). Entretanto, a qualidade da evidência apresentada para esses tratamentos ainda é considerada baixa a moderada, devido ao alto risco de viés e inconsistências nos estudos, o que limita a confiança nesses achados.

### **Micronutrientes**

Devido às diversas funções dos micronutrientes relacionadas à saúde geral e cerebral (DU, 2016) e, embora os tratamentos com medicação antidepressiva sejam eficazes, ainda exista uma alta parcela da população que não responde a eles e que iniciou-se a busca por tratamentos alternativos (Farah et al., 2016). Quanto a relação dos micronutrientes e depressão, já existe a conhecida relação entre níveis baixos de colesterol sérico, baixa capacidade antioxidante e níveis anormais de cortisol matinal como biomarcadores consistentemente associados à depressão e a comportamentos suicidas (Du et al., 2016), assim como os achados em estudos observacionais da associação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e maior risco de depressão na idade avançada (Li et al., 2019).

Recentes evidências já apontam ligação do desenvolvimento de depressão com outras deficiências de vitaminas e minerais: uma revisão de 2022 traz a relação entre a



deficiência das vitaminas C e do complexo B com a depressão (Kumar et al., 2022), ao passo que outro atual artigo liga a deficiência de ferro e o stress crônico ao desenvolvimento de depressão em modelo animal através da regulação negativa da via de sinalização do receptor de glicocorticóide-glicocorticóide do hipocampo (Zhang et al., 2023).

Atualmente, já existe interesse em realizar mapeamento dos fatores de risco para depressão ao longo da vida, e diversos fatores relacionados à alimentação e ingestão de micronutrientes foram considerados: deficiência de vitamina D, padrões de dieta ocidentais, ingestão de frutas, vegetais, peixes, café e chá, adesão à estilos de dieta mediterrânea, e também ingestão de micronutrientes dietéticos, como cálcio, ferro, zinco, magnésio e ômega-3, assim como a baixa ingestão de vitamina B12 e folato. Destes, as maiores associações foram o consumo de chá [RR 0.68 (0.61 - 0.77)] e a ingestão dietética adequada de zinco [RR 0.65 (0.57 - 0.75)], ambos fatores protetores para a depressão (Köhler et al., 2018) com evidência do tipo I.

É importante frisar que diversas deficiências de micronutrientes, como a deficiência de ferro, vitaminas B1, B9 e B12 possuem sintomas semelhantes aos de transtornos depressivos: cansaço, sensação de fadiga e fraqueza, apatia, diminuição da memória de curto prazo, confusão, irritabilidade, déficit cognitivo, insônia, anorexia, transtornos e mudanças repentinas de humor. No caso da vitamina B9, é retratado inclusive que a deficiência pode gerar a própria depressão (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, 2022), portanto, em pessoas com níveis séricos insuficientes de micronutrientes pode haver confusão entre aquilo que é um sintoma da deficiência e o que é um sintoma da depressão em si.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Considerando a prevalência mundial de depressão, o seu poder incapacitante, o custo para os sistemas de saúde, a gravidade dos sintomas e a sua interferência na qualidade de vida dos cidadãos, percebe-se a relevância em atuar para combater e frear o aumento no número de novos casos. As atuais estratégias empregadas parecem estar sendo insuficientes para conter o avanço da depressão na atualidade, pois apesar da existência de fármacos e tratamentos alternativos, o número de diagnósticos continua subindo ano a ano.

Tendo em vista a multifatorialidade na etiologia da doença e os desafios de se manter uma alimentação saudável, pode ser útil considerar estratégias de suplementação, para suprir as necessidades de micronutrientes, a fim de que não haja deficiências nutricionais e consequente depressão.

Essa revisão busca entender o papel da suplementação oral de vitaminas e minerais sobre sintomas depressivos, descoberta que tem o potencial de impactar significativamente na qualidade de vida de pessoas vivendo com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou sintomas brandos da doença. Além disso, o tema é de relevância clínica para o nutricionista e a comunidade acadêmica, que está em busca constante de oferecer um tratamento eficaz e baseado em evidências para os seus pacientes que possam apresentar este transtorno e os seus sintomas.

É importante ressaltar que o tratamento padrão para depressão são os fármacos antidepressivos, que já possuem robustez de evidência para o tratamento da doença. O foco desta revisão é a suplementação de micronutrientes como tratamento adjuvante, por isso, foram incluídos artigos em que os pacientes já tomavam os medicamentos previamente e continuaram tomando ao longo do estudo.

#### **4 OBJETIVO**

Analisar o efeito da suplementação oral de vitaminas e minerais em adultos com sintomas depressivos e diagnóstico de depressão em comparação com placebo.

#### **5 MÉTODO**

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, controlados por placebo.

Esta revisão foi elaborada de acordo com as recomendações estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

Os artigos incluídos cumpriram os seguintes requisitos: 1) ensaios clínicos randomizados (ECRs), duplo-cegos, controlados por placebo, que avaliaram o efeito da suplementação oral de vitaminas e minerais nos sintomas depressivos em adultos  $\geq 18$  anos; 2) publicados a partir da classificação mais recente dos sintomas de depressão no DSM-V (2013).

Os critérios de exclusão foram: 1) estudos que avaliam a suplementação em pacientes que não possuíam sintomas depressivos na linha de base; 2) estudos com gestantes e puérperas; 3) estudos que tinham como intervenção, além do suplemento, mudanças na alimentação ou exercício físico; 4) estudos com probióticos, prebióticos, fitoquímicos e compostos bioativos diversos; 5) estudos de revisão, editoriais, capítulos de livros, resumos; 6) estudos com suplementação por outras vias, como via subcutânea ou intramuscular; 7) estudos que não foram encontrados de maneira gratuita para leitura.

A busca foi realizada na plataforma MEDLINE/PubMed, sendo acessada pela última vez em agosto de 2023. Não havia restrição de linguagem para os artigos publicados. Foi aplicado filtro para anos de publicação (de 2013 a 2023).

**Quadro 1** - Estratégia de busca da literatura científica realizada na plataforma MEDLINE/PubMed.

(Depression [MeSH] OR “Depressive Disorder” [MeSH] OR “Depressive Symptoms” [tiab] OR “Emotional Depression” [tiab] OR “Depression, Endogenous” [tiab] OR “Depression, Neurotic” [tiab] OR “Depression, Unipolar” [tiab] OR “Depressive Syndrome” [tiab] OR Melancholia [tiab] OR “Neurosis, Depressive” [tiab] OR “Unipolar Depression” [tiab]) AND (Vitamin\* [MeSH] OR “Water Soluble Vitamins” [tiab] OR “Dietary Vitamins” [tiab] OR “Fat Soluble Vitamins” [tiab] OR Micronutrients [MeSH] OR Minerals [MeSH] OR “Dietary Supplements” [MeSH] OR “Supplement\*” [tiab]) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

Para a seleção dos artigos, foi utilizado um aplicativo da web gratuito Rayyan. Nesse aplicativo, os artigos da busca foram classificados nas 4 seguintes categorias: “undecided” (na qual todos os artigos inicialmente entram e que deve estar zerada ao final), “included”, de artigos que atendem aos critérios de inclusão, “excluded”, de artigos que foram excluídos por atenderem aos critérios de exclusão, e “maybe”, nas quais inicialmente a revisora (ACKG) não tinha certeza se seriam ou não incluídos. Os artigos “maybe” foram discutidos com uma pesquisadora mais experiente (VCL) para que houvesse consenso sobre quais realmente poderiam ser mantidos na revisão.

Alguns estudos necessitam de tradução da sua língua original para o português ou inglês para ser compreendido. Nesse caso, foi utilizada a ferramenta Google Translate.

Os dados foram coletados a partir da leitura individual de cada artigo e as principais informações foram adicionadas a uma tabela do Microsoft Excel. Na extração de dados, dentre diversos desfechos relatados, foi coletada informação sobre o principal: sintomas depressivos, avaliados através de ferramentas de medição psicométricas validadas, como BDI, HAD, HAM-D, GDS, entre outras. Foi registrado o valor médio da escala apresentado na

linha de base (baseline) e após a intervenção, tendo por objetivo maior a comparação da diferença média nas escalas de depressão entre o grupo intervenção e o grupo placebo. Em alguns estudos, não foi escrito por extenso o valor da escala de depressão encontrada no final, sendo apresentado apenas em gráfico. Nestes casos, isso foi especificado na tabela de extração dos resultados.

Também foi registrado a população em que o estudo foi realizado, o número de participantes, as perdas, a idade, o tempo de intervenção, se possuíam ou não diagnóstico de depressão, a escala que avaliou o desfecho, o suplemento utilizado, a dose, se utilizava medicamentos para depressão ou não, se possuíam deficiência do determinado micronutriente, e a diferença entre grupos após a intervenção, com valor p. Por fim, foram aferidas observações relacionadas a limitações dos estudos e considerações com relação à possível generalização dos resultados.

O risco de viés foi avaliado de forma qualitativa, através da lista de verificação CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) e os pontos mais importantes foram descritos nos resultados.

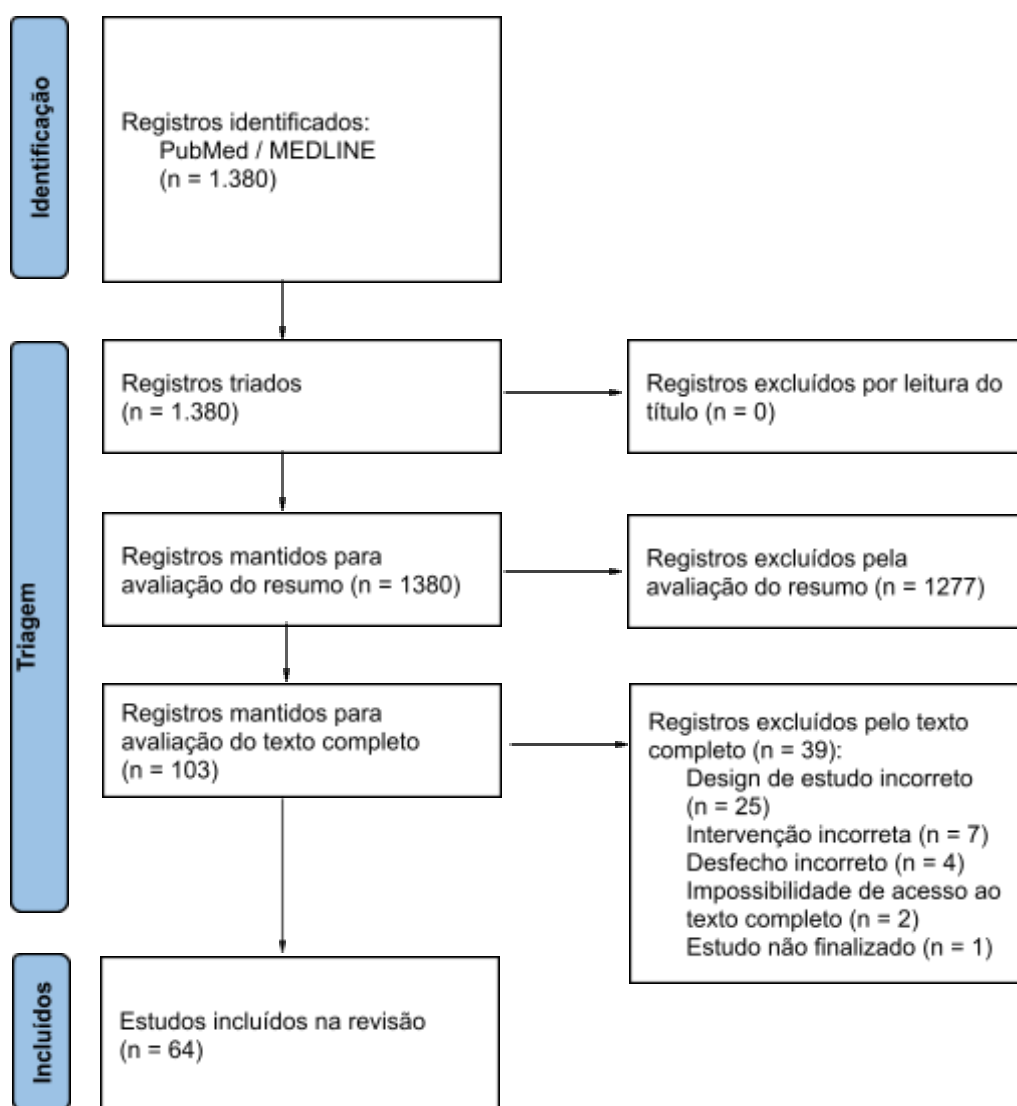
Visto que a literatura é muito diversa em termos de micronutrientes, doses aplicadas, com populações heterogêneas e diferentes escalas para a medição dos desfechos, uma meta-análise não foi realizada. A análise se deu de forma qualitativa, por vitaminas e minerais específicos, e considerando população com presença ao início de estudo de diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou apenas presença de sintomas.

## **6 RESULTADOS**

A busca no Pubmed resultou em 1.380 estudos. Na fase de triagem, com análise de títulos e resumos, houve a exclusão de 1.277 estudos que não eram relevantes para os objetivos da nossa pesquisa, sendo 732 artigos que não se encaixavam no tipo de publicação incluído na revisão sistemática (não eram ECR), 371 artigos com outra intervenção que não a de interesse (suplementação de micronutrientes), 150 estudos com população que não se encaixa nos critérios de inclusão (com sintomas depressivos ao início) e 127 que não tinham o desfecho buscado (evolução dos sintomas depressivos). Posteriormente, 103 artigos foram avaliados em texto completo para averiguação da elegibilidade. Neste ponto, excluímos 39 estudos. Como resultado, 64 estudos preencheram todos os critérios estipulados e, portanto, foram incluídos na revisão sistemática. O fluxograma de seleção está descrito na Figura 1. Aspectos metodológicos e resultados principais estão descritos na Tabela 3.

A maioria dos estudos apresentaram como população pacientes com depressão leve a moderada, ou ainda com apenas sintomas depressivos sem diagnóstico estabelecido de depressão. Pacientes com depressão grave foram incluídos em estudos em que havia intervenção adjuvante com antidepressivos, por questões éticas. Nesses estudos, o tratamento psiquiátrico medicamentoso era similar entre grupo intervenção com vitaminas/minerais e grupo controle.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção de ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de vitaminas e minerais em adultos com sintomas depressivos, em comparação com placebo.



### **Complexo B**

Foram encontrados 8 artigos que estudaram as vitaminas do complexo B no tratamento de pacientes com sintomas depressivos. Destes, 2 eram população de homens e mulheres com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, 1 em mulheres com alto risco de desenvolver depressão e doenças cardiovasculares (DCV), 2 em pacientes com homocisteína elevada, 1 em indivíduos com sintomas de depressão secundários a transtornos alimentares, 1 em universitárias saudáveis que tomavam anticoncepcional oral, e 1 em pacientes pós-AVC.

O número total de pacientes avaliados foi de 8.473 pacientes, sendo 2 estudos os maiores contribuintes para essa população, Okereke et al. (2015) com 4331 pacientes e De Koning et al. (2016) com 2919 pacientes na linha de base.

O maior estudo encontrado, Okereke et al. (2015), com população de mais de 4 mil mulheres, altas doses e longo tempo de acompanhamento (7 anos de seguimento), chegou a conclusão de que “no geral, não houve efeito significativo da combinação ácido fólico/B6/B12 no risco de depressão, em comparação com o grupo placebo”. Também De Koning et al. (2016) relatou que o número de participantes com sintomas depressivos não diferiu entre os dois grupos de tratamento após dois anos, quando controlado para sintomas depressivos basais. Os outros estudos menores, também não indicaram benefícios definitivos.

### **Vitamina K**

A literatura sobre vitamina K e depressão é bastante restrita, apresentando apenas 1 estudo enquadrado no tema (Tarkesh et al., 2022). O estudo foi feito em população de mulheres que possuíam síndrome dos ovários policísticos como comorbidade e não necessariamente apresentavam diagnóstico de TDM, totalizando 84 participantes. A suplementação foi realizada por 8 semanas e o grupo intervenção teve uma redução de inferior a 2 pontos na escala BDI, enquanto o grupo placebo não apresentou redução, sendo portanto uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (-1.92 v. +0.22,  $p = 0.012$ ). Cabe ressaltar que foram excluídas mulheres que faziam atividade física regular ou dieta, que estivessem em uso de medicamentos ou suplementos que afetassem o metabolismo da glicose, lipídico ou a função ovariana durante três meses antes do início do estudo. Portanto a população estudada pode ser entendida como mulheres que não tinham um estilo de vida saudável, sem manejo para SOP, e que possivelmente poderiam estar com deficiências de micronutrientes. Desta forma, fica impossibilitada a generalização dos resultados para outras populações.

### **Vitamina A**

A suplementação de vitamina A para sintomas depressivos conta com literatura restrita, apenas 1 artigo encontrado na busca (Bitarafan et al., 2016). O artigo apresenta os efeitos da intervenção com 25.000 UI por 6 meses + 10.000 UI por 6 meses para pacientes que possuíam BDI menor de 15 (depressão leve), sem necessariamente diagnóstico de TDM. A população estudada foi bastante específica (101 pacientes com esclerose múltipla). Fragilidades metodológicas parecem limitar a confiança em seus achados, como não descreverem valores basais que permitissem avaliação da eficiência da randomização (não foi descrita similaridade dos grupos ao início do estudo em relação ao BDI). No estudo, ambos os grupos aumentaram seus escores de depressão, porém o grupo intervenção aumentou menos (0.57 v. 3.11 pontos,  $p=0,01$ ).

### **Magnésio**

Foram encontrados 3 estudos de suplementação de magnésio para pacientes com sintomas depressivos. Os estudos (Afsharfar et al., 2021, Rajizadeh et al., 2016 e Ryszewska-Pokraśniewicz et al., 2018) eram menos heterogêneos entre si, apesar de apresentarem diferentes graus de severidade da depressão e uso de medicações distintas, e foram realizados com pacientes diagnosticados com depressão e a suplementação ocorrendo por 8 semanas.

O número total de participantes dos estudos foi de 143, o que indica que a literatura, apesar de homogênea em população, ainda é bastante restrita.

Em 2 estudos (Afsharfar et al., 2021 e Rajizadeh et al., 2016) foram encontrados resultados positivos para a suplementação de magnésio, ao passo que em Ryszewska-Pokraśniewicz et al. (2018), que possuía os pacientes mais gravemente doentes, não foi encontrada diferença significativa. Isso pode significar que pacientes com sintomas mais leves a moderados potencialmente se beneficiaram mais da suplementação de magnésio, especialmente em casos de deficiência, do que iniciar a suplementação em pacientes com maior gravidade.

A redução dos sintomas depressivos nos dois estudos foi bastante diferente: em Afsharfar et al. (2021), a intervenção com 500mg de óxido de magnésio por dia reduziu -3.53 pontos na escala BDI, enquanto no estudo Rajizadeh et al. (2016) a intervenção com 250 mg de óxido de magnésio/dia reduziu quase 5x mais a escala BDI, com redução de 15.65 pontos. No segundo estudo, ambos os grupos tiveram redução significativa na escala de depressão

(-15.65 intervenção v. -10.4 placebo), porém a diminuição foi significativamente maior ( $p = 0.02$ ) no grupo intervenção.

Percebe-se que ainda há uma variabilidade nos estudos sobre o fato dos pacientes terem deficiência ou não e utilizarem medicação antidepressiva ou não, a fim de verificar se o magnésio poderia estar atuando como tratamento adjuvante. No estudo em que os pacientes utilizavam medicação antidepressiva (Ryszewska-Pokraśniewicz et al., 2018) não houve diferenças significativas entre os grupo intervenção e placebo em nenhum dos momentos examinados no HDRS.

### **Vitamina D**

Foram incluídos 21 estudos sobre a relação suplementação de Vitamina D e sintomas depressivos em adultos, com um total de 46.812 participantes estudados. Destes estudos, 10 deles foram realizados em pacientes que possuíam diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, enquanto o restante estudou a população com somente sintomas depressivos.

Apenas 4 estudos (Alavi et al., 2019; Kaviani et al., 2020; Midian et al., 2019; Khoraminy et al., 2013) encontrados mostraram resultados significativos para a redução de sintomas depressivos na suplementação de vitamina D. Em dois dos estudos com resultados positivos, os pacientes estavam realizando tratamento para a depressão, com a vitamina D entrando como adjuvante: em Alavi et al. (2019) a redução foi de 1,76 na escala de depressão e em Khoraminy et al. (2013) houve redução de 17.7 pontos na escala HDRS para Vitamina D + Fluoxetina vs 13.0 pontos para Fluoxetina sozinha. No último estudo, não estava clara a existência de placebo para vitamina D, portanto não se pode descartar que os relatos de melhores sintomas no grupo intervenção fossem por efeito placebo. Já nos estudos que mostraram benefícios para a Vitamina D sem uso de antidepressivos, em Kaviani et al. (2020) houve redução de 11.8 pontos no grupo intervenção vs 3.6 pontos no placebo, apenas em pacientes com depressão leve a moderada, excluindo-se os pacientes mais graves, enquanto Omidian et al. (2019) mostrou diminuição de 5.4 pontos vs 1.8 pontos do placebo.

Os dois maiores estudos contaram com dezenas de milhares de participantes cada e um grande poder estatístico. Em Rahman et al. (2023) foram recrutados 21.315 idosos, que foram acompanhados por 5 anos, recebiam 60.000UI de Vitamina D 1x ao mês e não obrigatoriamente possuíam depressão na linha de base. O estudo foi realizado para investigar se a suplementação dessa vitamina reduziria o uso de fármacos antidepressivos e sintomas de depressão, e ao final os autores chegaram à conclusão que não foi encontrado um benefício geral da suplementação mensal de vitamina D em medidas de depressão, com diminuição de



apenas 0.03 pontos na escala PHQ-9 do grupo intervenção. Já no artigo de Okereke et al. (2020), em estudo para avaliar risco de desenvolver depressão em 18.353 pacientes sem depressão ou sintomas depressivos diagnosticados, também com intervenção por 5 anos, o tratamento com vitamina D3 em comparação com placebo não resultou numa diferença estatisticamente significativa na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos clinicamente relevantes.

No restante dos estudos que não encontraram diferenças estatisticamente significativas, alguns achados chamam a atenção. O estudo de Kumar et al. (2022) com pacientes diagnosticados com TDM e deficiência de vitamina D utilizando intervenção conjunta com antidepressivo encontrou que “a suplementação de vitamina D aumenta substancialmente os níveis de 25(OH)D em pacientes com deficiência (grave) de vitamina D com TDM, mas não melhora substancialmente os resultados antidepressivos com escitalopram em dosagem flexível”, indicando que a correção da deficiência de vitamina D é desejável para a saúde geral, mas pode não ser necessária para a eficácia do antidepressivo. Já no estudo Yalamanchili et al. (2018), realizado para testar diferentes doses de vitamina D e seus efeitos na depressão, encontrou-se que “diferentes doses de vitamina D3, variando de 400 UI/d a 4.800 UI/d, administradas durante 1 ano, não influenciaram o escore de depressão em mulheres brancas e negras idosas com insuficiência de vitamina D.”

### **Ômega-3**

Foram incluídos 19 artigos que estudam a relação da suplementação de Ômega-3 e sintomas depressivos em adultos, com um total de 21.269 participantes. O maior estudo (Okereke et al., 2021) contou com 18.353 participantes e acompanhou por 5.3 anos adultos com 50 anos ou mais sem sintomas depressivos em uma análise do risco de desenvolver depressão. O trabalho contou a suplementação de uma cápsula de 1g com óleo de peixe contendo 465 mg de EPA e 375 mg de DHA. Os achados deste estudo não suportam a afirmação de que a suplementação de ômega-3 previniria novos casos de depressão na população em geral, com ômega-3 aumentando significativamente o risco de depressão ou sintomas depressivos relevantes, mas sem diferença significativa nos escores de PHQ-8.

No restante dos estudos, 7 deles apontam resultados positivos para a suplementação de ômega-3, porém contam com um número menor de participantes e menor poder estatístico. Destes estudos, 1 deles foi realizado em pacientes com sintomas de depressão secundários à esquizofrenia (Pawelczyk et al., 2016), 1 em pacientes HIV-positivos e com diagnóstico de TDM (Ravi et al., 2016), 2 em pacientes dialíticos com depressão leve (Dashti-Khavidaki et

al., 2014 e Gharekhani et al., 2014), 1 em pacientes com diabetes tipo 2 e sintomas depressivos leve a moderado (Mazaherioun et al., 2018), 1 em mulheres com sobrepeso/obesidade e possuem diagnóstico de TDM (Keshavarz et al., 2018) e 1 em adultos jovens com depressão (Ginty et al., 2015).

Nos estudos em que ômega-3 se mostrou superior ao placebo, a magnitude do efeito variou bastante: foram encontradas diferenças menores, de 1.58 pontos entre os grupos (Pawelczyk et al., 2016), até grandes resultados de 13.6 (Ravi et al., 2016) e 14 pontos de diferença (Dashti-Khavidaki et al., 2014) nos estudos com resultados mais positivos. Em contrapartida, 6 estudos encontraram valores que favoreciam o placebo em comparação com a suplementação de ômega-3, porém com resultados estatisticamente não significativos (Carney et al., 2019; Okereke et al., 2021; Meyer et al., 2013; Jiang et al., 2018; Watanabe et al., 2018; Tayama et al., 2019).

Evidências atuais apontam que os efeitos da suplementação de w-3 tendem a aumentar com o passar do tempo, levando cerca de 3 a 6 meses para incorporar-se nas membranas biológicas ao ponto de ter algum efeito, dependendo do tipo de ômega-3 e dose. Com base nesse princípio fisiológico, seria esperado que a suplementação de w-3 por curto período de tempo não apresentaria o seu efeito máximo (Arteburn et al., 2006; Marangoni et al., 1993). Nos estudos encontrados, a maioria deles possuía suplementação por ao menos 12 semanas.

É importante ressaltar a dificuldade de cegamento dos participantes em relação ao grupo que está recebendo o suplemento do ômega-3, visto que esse suplemento possui cheiro e gosto característicos de óleo de peixe, o que pode acabar gerando viés.

A suplementação com ômega-3 é uma das mais comentadas como benéfica para a depressão, entretanto, os resultados são mistos. A maioria dos estudos com w-3 para depressão não apresenta efeito significativo, e aqueles que apresentam significância estatística, apresentam tamanho de efeito com pouca relevância à prática clínica. Alguns poucos estudos apresentam altas reduções, de até 10 pontos nas escalas de depressão, mas com qualidade metodológica pouco confiável.

### **Multivitamínicos**

Foram encontrados 8 estudos com intervenção de multivitaminas para o tratamento dos sintomas depressivos. Incluímos nessa categoria estudos de intervenção com mais de 1 vitamina ou mineral que não se encaixassem na mesma subcategoria (ex: vitaminas do complexo B não foram considerados portanto como multivitamínico por constituírem uma subcategoria). As intervenções foram bastante variadas. Bot et al. (2019) e Thesing et al.

(2020) utilizaram ômega-3, selênio, ácido fólico, vitamina D3 e cálcio. White et al. (2015) utilizaram Vitamina C, Vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 e B12, cálcio, magnésio e zinco. Oliver-Baxter et al. (2018) utilizaram Vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, Vitamina C, Óxido de magnésio, Quelato de aminoácido de zinco e Extrato de *Withania somnifera*. Yosae et al. (2020) utilizaram zinco e vitamina D. Mazloom et al. (2013) utilizaram Vitaminas C e E. Abiri et al. (2022) utilizaram magnésio e/ou vitamina D. Lagzi et al. (2023) utilizaram Vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 e B12, Vitaminas C, E e zinco.

A população total estudada nestes trabalhos foi de 1.676 participantes, sendo 513 de Bot et al. (2019) e 682 de Thesing et al. (2020), ambos estudos conduzidos com a população recrutada pelo The MoodFOOD Trial. Em ambos os estudos, a população possuía sobrepeso e a intervenção com multivitamínico possuía duração de 1 ano. A conclusão do estudo de Bot et al. (2019) foi que “entre adultos com sobrepeso ou obesos com sintomas depressivos subsindrômicos, a suplementação de multinutrientes em comparação com placebo, não reduziu episódios de transtorno depressivo maior durante 1 ano.” Já o estudo de Thesing et al. (2020) relatou que “os níveis de PUFA n-3 e EPA podem ser efetivamente aumentados pelo uso de multivitamínicos, mas esses aumentos não foram associados a uma redução significativa nos sintomas depressivos ao longo do tempo.” Em ambos os estudos, a melhora do grupo intervenção após a suplementação não foi significativamente superior ao placebo.

Já nos estudos menores, 4 deles demonstraram efeito significativo para a melhora dos sintomas depressivos. White et al. (2015) apresentou diminuição de 0.69 pontos na escala de depressão, porém os grupos não eram semelhantes nos níveis de depressão no início do estudo. Yosae et al. (2020) relatou diminuição de 6.86 pontos a mais que placebo com a intervenção conjunta de zinco e vitamina D em pessoas com obesidade. Já o estudo Abiri et al. (2022) encontrou que a suplementação de vitamina D e magnésio diminuiu significativamente os escores de depressão, porém apresentando apenas mudanças de 1-2 pontos na escala BDI. Por fim, Lagzi et al. (2023) relataram redução de apenas 1 ponto na escala BDI, porém o placebo aumentou os seus sintomas, portanto obteve um resultado significativo.

### **Zinco**

Três estudos avaliaram o efeito do zinco na depressão: um deles em pacientes com sobrepeso e obesidade (Solati et al., 2015), outro em pacientes com esclerose múltipla (Salari et al., 2015) e um terceiro com o zinco representando terapia adjuvante ao uso de antidepressivos (Ranjbar et al., 2016). Com esses trabalhos, a população total estudada foi de

144 participantes com suplementação de zinco para melhora dos sintomas depressivos por 12 semanas.

Em Solati et al. (2015), a intervenção com zinco apresentou redução de 4.0 pontos na escala BDI, enquanto placebo apresentou apenas 1.1 pontos de redução, com resultado significativo ( $p = 0.014$ ). Já em Salari et al. (2015), a redução da intervenção foi de 6.17 pontos para intervenção, enquanto o controle reduziu 0.23 pontos, totalizando quase 6.0 pontos de diferença entre os grupos. Por fim, em Ranjbar et al. (2016), os valores exatos da redução não são indicados (resultados apresentados em gráfico), porém os autores relatam que houve redução significativa na escala HDRS ( $p < 0.01$ ). Pela avaliação do gráfico, a redução do grupo intervenção foi superior a 20.0 pontos na escala, enquanto o controle reduziu cerca de 7.0 pontos.

## 7 DISCUSSÃO

Os micronutrientes são pouco estudados de maneira isolada para a depressão. Aparecem frequentemente como parte de multivitamínicos, seja como vitaminas do Complexo B, na combinação de vitamina B6, B12 e ácido fólico, por exemplo, ou com outras vitaminas e minerais. A maioria dos estudos na literatura apresenta tamanho amostral pequeno, metodologia questionável e resultados controversos. Até o presente momento, não há um conjunto robusto de evidências que permitam boa base para recomendação de suplementação de micronutrientes para auxiliar na melhora dos sintomas de depressão.

Os estudos que indicam algum benefício da suplementação de micronutrientes sobre sintomas depressivos parecem mais sujeitos a limitações metodológicas. Dos 8 estudos encontrados para a suplementação de vitaminas do complexo B, apenas 2 apresentaram resultados significativamente expressivos para sintomas depressivos. O primeiro deles (Loria-Kohen et al., 2013), foi um estudo piloto realizado com apenas 24 participantes que possuíam diagnóstico de transtornos alimentares. Percebeu-se que os participantes eram aparentemente diferentes ao início do estudo, em relação à gravidade dos sintomas, idade e escolaridade, levantando dúvidas sobre o sigilo da randomização e viés de seleção. O mesmo indício de quebra de randomização e viés de seleção foi observado em outro estudo com multivitamínicos (White et al., 2015), em que os grupos também não eram semelhantes nos níveis de depressão no início do estudo. Além disso, Loria-Kohen et al. (2013) não compararam as diferenças entre os grupos intervenção e placebo, apresentando apenas

diferenças intra-grupo. Esses aspectos permitem considerá-lo um estudo metodologicamente fraco para ser utilizado como referência.

O segundo estudo apresentado com resultados positivos para vitaminas do complexo B (Curtin et al., 2023) também possuía tamanho limitado ( $n = 8$ ) e era um estudo cruzado, ou seja, em que os mesmos participantes utilizaram as duas intervenções, em ordem aleatória com intervalo entre elas (*washout*), com amostra composta apenas de mulheres que usavam anticoncepcional oral, o que limita a generalização de seus resultados para outras populações. Ainda sobre o estudo de Curtin et al. (2023) os autores apontam que utilizaram 2 escalas para medir depressão e humor, BDI e POMS: apenas na escala BDI houve redução estatisticamente significativa, mas modesta de 1.6 ponto, enquanto na POMS não houve diferença entre suplementação e placebo, colocando em questão a consistência dos achados.

Essa inconsistência é observada mesmo quando as intervenções são similares, com o mesmo micronutriente, por mesmo tempo, avaliadas sobre mesma escala. Como exemplo, grande tamanho de efeito foi observado em um dos dois estudos que encontraram resultados positivos com a suplementação de magnésio (-15,65 pontos na escala BDI, em 8 semanas, quando o próprio grupo placebo reduziu em 10,4 pontos), enquanto o outro estudo observou melhora bastante inferior (de 3.53 pontos), o que compromete a confiabilidade dos dados. Resultados de magnitude importante também foram observados por outro estudo relativamente pequeno que testou intervenção conjunta de zinco e vitamina D em pessoas com obesidade sem depressão que não estavam em dieta nem tratamento psiquiátrico medicamentoso (Yosae et al., 2020), com diminuição de 6.86 pontos a mais que placebo, enquanto estudos maiores, com longo seguimento não encontraram benefício significativo.

Mesmo quando resultados significativos foram observados, a relevância clínica da maioria dos estudos ainda é duvidosa. Para que uma intervenção possua mínima relevância clínica, é necessário que haja alterações de ao menos 5 pontos na escala BDI, que é uma das mais utilizadas para aferição do desfecho (Smarr et al., 2011). A magnitude relatada para suplementação de vitaminas do Complexo B foi de 1,6 pontos (Curtin et al., 2023) e o resultado do único estudo sobre suplementação de Vitamina K (Tarkesh et al., 2022) aponta uma redução de 1.92 ponto na escala BDI para o grupo intervenção. Estes são exemplos de resultados estatisticamente significativos, porém sem benefícios clinicamente relevantes para os pacientes.

Quando micronutrientes distintos são combinados em uma mesma intervenção, a literatura é ainda mais heterogênea. A similaridade entre si é que nenhum foi realizado em população com diagnóstico estabelecido de depressão, apenas continham sintomas

depressivos. Entretanto, nos maiores estudos realizados com multivitamínicos (Bot et al., 2019 e Thesing et al., 2020), não foi encontrada superioridade em relação ao placebo e, em outros estudos menores, embora diferenças significativas tenham sido encontradas, eram clinicamente não relevantes, de 1-2 pontos (Abiri et al., 2022 e Lagzi et al., 2023). No entanto, cabe ressaltar que o conteúdo destes multivitamínicos era muito distinto, tornando difícil a generalização.

Resultados significativamente positivos para o uso de zinco foram encontrados. Reduções de 4 pontos em escalas de depressão já são bastante importantes, podendo chegar a 20 pontos quando é utilizado como tratamento adjuvante com antidepressivos. Entretanto, é necessário avaliar esses resultados com cautela. Em primeiro lugar, as amostras dos estudos contam, em soma, com 144 pacientes, o que é considerado um número ainda reduzido para formular recomendações importantes sobre suplementação, especialmente considerando o número de pacientes no grupo intervenção - cerca de 25 pacientes em cada estudo. Em segundo lugar, dois estudos (Solati et al., 2015 e Salari et al., 2015) foram conduzidos em pacientes que possuíam comorbidades específicas, portanto, a sua generalização para a população com depressão deve ser cautelosa. O estudo de Ranjbar et al. (2016) foi conduzido em pacientes que faziam uso de antidepressivos, tendo sua avaliação de desfechos feita apenas por entrevista clínica baseada no DSM-V, sendo que o número limitado de pacientes não permitiu análise por subgrupo de medicamentos ou por outros aspectos do tratamento. Os próprios autores relatam que os resultados devem ser interpretados com cuidado e que novos estudos devem ser conduzidos. Portanto, apesar de indicar-se como uma possível terapia interessante para a depressão, ainda não há uma base de evidências robusta de que mesmo o zinco possa ser utilizado como monoterapia para a população com sintomas de depressão sem comorbidades, e ainda são necessários novos estudos para avaliar seu uso como terapia adjuvante ao uso de antidepressivos.

O racional fisiológico não é suficiente para atestar o benefício de qualquer intervenção. Tomando por exemplo a vitamina D, em estudos observacionais, parece haver uma associação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e maior risco de depressão na idade avançada (Li et al., 2019). No entanto, quando essa hipótese de que a vitamina D seria capaz de melhorar sintomas depressivos foi levada a ensaios clínicos randomizados, o resultado foi misto. Dos 21 estudos encontrados sobre a suplementação de vitamina D e sintomas depressivos, apenas 4 apontaram resultados positivos, sendo 2 deles como adjuvantes do tratamento com antidepressivos. Os outros 17 estudos não demonstraram superioridade da vitamina D em relação ao placebo, e nestes incluíram-se os maiores estudos

e aqueles em que os pacientes possuíam de fato o diagnóstico de TDM, e não apenas sintomas (Rahman et al., 2023 e Okereke et al., 2020). É importante frisar que, assim como observados para outros micronutrientes, também para vitamina D os estudos eram bastante heterogêneos em população, dose de intervenção, tempo de acompanhamento, diagnóstico ou não de depressão, presença de deficiência da vitamina e outras variáveis. Diversas comorbidades que podem aumentar o risco de depressão aparecem na população estudada, como HIV, esclerose múltipla, doença renal crônica em tratamento dialítico, tuberculose, osteoartrite de joelho, entre outras, e precisamos compreender que essas doenças podem estar relacionadas a menores níveis de exposição solar ou ainda inflamação crônica de baixo grau, fatores importantes na diminuição dos níveis de vitamina D e da sua sintomatologia adjacente.

Sobre deficiência, em 11 dos estudos avaliados era obrigatória a presença de deficiência de Vitamina D e em outros 3 atestou-se que a maioria dos pacientes possuía níveis insuficientes de 25-hidroxivitamina D sérica. Esse é um ponto de atenção dos estudos, visto que a deficiência de vitamina D pode causar dores ósseas, mialgias e fraqueza generalizada, além de outros sintomas que podem inclusive levar a diagnósticos errôneos de depressão (Kennel et al., 2010). Por isso, a reposição de vitaminas em quem possui deficiência deve ser realizada a fim de evitar diagnósticos incorretos e como medida que melhora a qualidade de vida dos indivíduos.

Ainda, sobre doses utilizadas nos estudos, é interessante perceber a equivalência de dose do suplemento com o uso de alimentos fontes do nutriente em questão. No estudo Ginty et al. (2015), os autores trazem na discussão que a dose utilizada de ômega-3 é equivalente a duas refeições de peixes gordurosos por semana, sendo algo que poderia ser implementado na dieta dos participantes do estudo. Pode-se pensar em uma dieta com qualidade superior como tratamento adjuvante para depressão, conforme Jacka et al. (2017) publicou. No estudo ‘SMILES Trial’, os pacientes adequaram o consumo de grãos integrais, vegetais, frutas, legumes, laticínios magros e sem açúcares, peixes, oleaginosas, azeite de oliva, carnes vermelhas magras, frango e ovos, enquanto reduziram o consumo de doces, cereais refinados, frituras, fast-food, carnes processadas e bebidas açucaradas. Os resultados mostram que a adequação do padrão dietético pode resultar em redução dos escores de depressão de maneira significativa ( $p < .001$ ) (Jacka et al., 2017).

A observação de resultados positivos em estudos conduzidos na capital iraniana, Teerã, levanta questões intrigantes sobre a generalização desses achados. É notável a tendência desses estudos (Yosae et al., 2019; Abiri et al., 2022; Lagzi et al., 2023; Solati et al., 2015; Salari et al., 2015; Ranjbar et al., 2016; Tarkeshet al., 2022; Afsharfard et al., 2021;

Rajizadeh et al., 2016; Alavi et al., 2019; Kaviani et al., 2020; Omidian et al., 2019; Khoraminy et al., 2013; Ravi et al., 2016; Dashti-Khavidaki et al., 2014; Mazaherioun et al., 2018; Keshavarz et al., 2018; Gharekhani et al., 2014) em demonstrar efeitos significativos da intervenção, frequentemente exibindo reduções substanciais em comparação com placebo, com intervenções mínimas. Embora esses resultados possam ser atribuídos a uma variedade de fatores, incluindo diferenças populacionais, metodológicas e ambientais específicas ao contexto de Teerã, eles despertam interesse pela magnitude dos efeitos observados, que superam a média de outros estudos. Deve-se ter em mente a magnitude que estes estudos representam para esta revisão sistemática: dos 64 artigos incluídos, 23 destes apresentaram resultados positivos, e destes 23, 18 foram realizados no Irã ou por pesquisadores iranianos. Isso significa que 78% dos artigos publicados com resultados positivos para a suplementação de vitaminas e minerais foram publicados em um único país, representando uma evidência um tanto quanto local para um problema global, bastante estudado.

Também, parece ser difícil generalizar os achados em pacientes com depressão leve a moderada para pacientes com depressão severa, nas quais o primeiro tratamento de escolha sempre será farmacológico, de acordo com o DSM-V. Por exemplo, embora ainda pouco estudada, a suplementação de magnésio parece impactar sobre sintomas depressivos especialmente em casos leves a moderados, sem ter impacto em casos mais graves. De fato, não se tem vasta literatura para esses subgrupos de gravidade. Este é o caso para a suplementação de vitamina K, em que o único estudo existente ocorreu em pacientes com sintomas depressivos que não tinham como critério de inclusão o diagnóstico de TDM, de modo que não temos estudos com essa vitamina em pacientes diagnosticados com depressão.

Como principal limitação do presente trabalho, elencamos a revisão ter sido feita por apenas 1 revisora, além do uso de uma única base de dados (MEDLINE/PubMed). Embora haja a recomendação de utilizar múltiplas bases de dados na busca de literatura, na prática, essa orientação nem sempre é seguida. Apenas 10% das revisões sistemáticas realizam uma busca abrangente usando uma variedade de fontes. A busca adicional em bases de dados pode aumentar o volume de dados, o trabalho e o tempo necessário para a revisão, sem necessariamente incluir publicações relevantes. Assim, investir em métodos complementares, como verificação de referências e busca por citações, pode ser mais eficiente e eficaz para a identificação de estudos pertinentes (Heath et al., 2022). Ao longo de todo o trabalho foram discutidos aspectos diversos de metodologia com outro avaliador mais experiente. Apesar de não ter sido utilizada nenhuma ferramenta formal de avaliação do risco de viés, aspectos



relacionados a vieses de seleção e aferição foram qualitativamente avaliados e descritos com base no CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em suma, a suplementação de vitaminas e minerais para diminuição dos sintomas depressivos em adultos carece de mais estudos, metodologicamente bem conduzidos, com populações mais variadas e tamanhos amostrais maiores, para que possa ser amplamente recomendada. Alguns micronutrientes, como magnésio e zinco, possuem evidências promissoras porém testadas em população limitada, e outros amplamente difundidos e estudados, como a Vitamina D e Ômega-3, ainda não apresentam quantidade suficiente de evidências de alta qualidade para serem recomendadas como tratamento para sintomas depressivos.

No presente, não há nenhuma suplementação de micronutriente por via oral que possua efeito com relevância clínica para a sintomatologia de depressão em comparação com o placebo. Para a população geral, permanece a recomendação de suplementação de vitaminas e minerais quando da detecção de deficiência, para benefício geral da saúde.

O nutricionista como profissional da saúde deve desenvolver habilidades para lidar com saúde mental que ultrapassem as suas habilidades técnicas de prescrever a dietoterapia adequada para cada condição. O entendimento de estados de motivação para a mudança e de que modo certas doenças, como a depressão, podem impactar é essencial para o profissional do século XXI, visto que vivemos na maior onda de problemas de saúde mental na história.

## 9 REFERÊNCIAS

- ABIRI, B.; SARBAKSHSH, P.; VAFA, M. Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 10, p. 2123-2135, 2022.
- AFSHARFAR, M. et al. The effects of magnesium supplementation on serum level of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and depression status in patients with depression. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 42, p. 381–386, 1 abr. 2021.
- ALAVI, N. M. et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 5, p. 2065-2070, set. 2018.
- ALMEIDA, O. P. et al. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British Journal of Psychiatry**, v. 205, n. 6, p. 450–457, dez. 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR)**, v. 5, n. 5, p. 177-193, 2023.
- ANGLIN, R. E. S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 202, n. 2, p. 100–107, fev. 2013.
- APPLETON, K. M. et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, p. 1-154, 4 nov. 2015.
- ARTERBURN, L. M.; HALL, E. B.; OKEN, H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 6, p. 1467S-1476S, 1 jun. 2006.
- BILU, Y. et al. Predicting future onset of depression among middle-aged adults with no psychiatric history. **BJPsych Open**, v. 9, n. 3, p. e85, 1 maio 2023.
- BITARAFAN, S. et al. Effect of Vitamin A Supplementation on fatigue and depression in Multiple Sclerosis patients: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. **Iranian Journal of Allergy, Asthma, and Immunology**, v. 15, n. 1, p. 13–19, 1 fev. 2016.
- BOT, M. et al. Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms. **JAMA**, v. 321, n. 9, p. 858, 5 mar. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Brasília, DF: MS**, p. 103-106, 2023.
- CARNEY, R. M. et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Omega-3 and Sertraline in Depressed Patients With or at Risk for Coronary Heart Disease. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 80, n. 4, p. 13302, 4 jun. 2019.

CHANG, J. P. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular diseases comorbid major depressive disorder – Results from a randomized controlled trial. **Brain, behavior, and immunity**, v. 85, p. 14–20, 1 mar. 2020.

CHOUKRI, M. A. et al. Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms and psychological wellbeing in healthy adult women: a double-blind randomised controlled clinical trial. **Journal of Nutritional Science**, v. 7, p. e23, 2018.

C. CURTIN, A.; JOHNSTON, C. S. Vitamin B6 Supplementation Reduces Symptoms of Depression in College Women Taking Oral Contraceptives: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. **Journal of Dietary Supplements**, p. 1–13, 2 fev. 2022.

DASHTI-KHAVIDAKI, S. et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Depression and Quality of Life in Maintenance Hemodialysis Patients. **American Journal of Therapeutics**, v. 21, n. 4, p. 275–287, jul. 2014.

DE KONING, E. et al. Effects of Two-Year Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Older Adults with Elevated Homocysteine Concentrations: Additional Results from the B-PROOF Study, an RCT. **Nutrients**, v. 8, n. 11, p. 748, 23 nov. 2016.

DE KONING, E. J. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 110, n. 5, p. 1119–1130, 1 nov. 2019.

DEACON, G. et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 212–223, abr. 2015.

DU, J. et al. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 15, p. 2560–2578, 3 nov. 2014.

DUFFY, S. L. et al. The effect of 12-wk  $\omega$ -3 fatty acid supplementation on in vivo thalamus glutathione concentration in patients “at risk” for major depression. **Nutrition**, v. 31, n. 10, p. 1247–1254, 1 out. 2015.

EUROPEAN SOCIETY OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION; BERGER, M. M. et al. ESPEN micronutrient guideline. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 41, n. 6, p. 1357–1424, 1 jun. 2022.

FARAH, W. H. et al. Non-pharmacological treatment of depression: a systematic review and evidence map. **Evidence Based Medicine**, v. 21, n. 6, p. 214–221, 11 nov. 2016.

GABRIEL, F. C. et al. Pharmacological Treatment of depression: a Systematic Review Comparing Clinical Practice Guideline Recommendations. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231700, 21 abr. 2020.

GHALEIHA, A. et al. Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 8, p. 695–702, 1 dez. 2016.

GHAREKHANI, A. et al. The effect of omega-3 fatty acids on depressive symptoms and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 6, p. 655–665, 20 mar. 2014.

GINTY, A. T.; CONKLIN, S. M. Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial. **Psychiatry Research**, v. 229, n. 1-2, p. 485–489, set. 2015.

HANSEN, J. P. et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). **BMC Research Notes**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 3 abr. 2019.

HEATH, Andrea; LEVAY, Paul; TUVEY, Daniel. Literature searching methods or guidance and their application to public health topics: a narrative review. **Health Information & Libraries Journal**, v. 39, n. 1, p. 6-21, 2022.

HONG KUANG TAN et al. B-vitamin supplementation on mitigating post-stroke cognition and neuropsychiatric sequelae: A randomized controlled trial. **International Journal of Stroke**, v. 18, n. 2, p. 163–172, 1 abr. 2022.

JACKA, F. N. et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the “SMILES” trial). **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 30 jan. 2017.

JANKA, Z. [Tracing trace elements in mental functions]. **Ideggyogyaszati Szemle**, v. 72, n. 11-12, p. 367–379, 30 nov. 2019.

JIANG, W. et al. Long-Chain Omega-3 Fatty Acid Supplements in Depressed Heart Failure Patients: Results of the OCEAN Trial. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 10, p. 833–843, 1 out. 2018.

JOKELA, M. et al. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 8, p. 910–914, 3 dez. 2013.

JORDE, R.; KUBIAK, J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. **Journal of Nutritional Science**, v. 7, p. e30, 2018.

KAVIANI, M. et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. **Journal of Affective Disorders**, v. 269, p. 28–35, maio 2020.

KENNEL, K. A.; DRAKE, M. T.; HURLEY, D. L. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 8, p. 752–758, ago. 2010.

KESHAVARZ, S. A. et al. Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 25, p. 37–43, 1 jun. 2018.

KHORAMINYA, N. et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 47, n. 3, p. 271–275, 23 out. 2012.

KÖHLER, C. A. et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: An umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. **Journal of Psychiatric Research**, v. 103, p. 189–207, ago. 2018.

KUMAR, P. N. S.; MENON, V.; ANDRADE, C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week trial of vitamin D augmentation in major depressive disorder associated with vitamin D deficiency. **Journal of Affective Disorders**, v. 314, p. 143–149, out. 2022.

KUMAR, R. R. et al. Role of Vitamins in Neurodegenerative Diseases: A Review. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, v. 21, n. 9, p. 766–773, nov. 2022.

KWOK, T. et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. **Clinical Nutrition**, v. 39, n. 8, p. 2399-2405, nov. 2019.

LINDEMANN, I. L.; OLIVEIRA, R. R.; MENDOZA-SASSI, R. A. Dificuldades para alimentação saudável entre usuários da atenção básica em saúde e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 599–610, fev. 2016.

LI, H. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Depression in Older Adults: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1192–1202, nov. 2019.

LOPEZ-MUNOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 14, p. 1563–1586, 1 maio 2009.

LORIA-KOHEN, V. et al. A pilot study of folic acid supplementation for improving homocysteine levels, cognitive and depressive status in eating disorders. **Nutricion Hospitalaria**, v. 28, n. 3, p. 807-815, 2013.

LORET DE MOLA, C. et al. Increased depression and anxiety during the COVID-19 pandemic in Brazilian mothers: a longitudinal study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, p. 337–338, 7 jan. 2021.

MALTAIS, M. et al. Lifestyle multidomain intervention, omega-3 supplementation, or both for reducing the risk of developing clinically relevant depressive symptoms in older adults with memory complaints? Secondary analysis from the MAPT trial. **Experimental Gerontology**, v. 120, p. 28–34, jun. 2019.

MARANGONI, F. et al. Changes of n – 3 and n – 6 fatty acids in plasma and circulating cells of normal subjects, after prolonged administration of 20:5 (EPA) and 22:6 (DHA) ethyl esters and prolonged washout. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1210, n. 1, p. 55–62, 2 dez. 1993.

MARSH, W. K.; PENNY, J. L.; ROTHSCHILD, A. J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, v. 95, p. 48–53, dez. 2017.

MASON, C. et al. Repletion of vitamin D associated with deterioration of sleep quality among postmenopausal women. **Preventive Medicine**, v. 93, p. 166–170, dez. 2016.

MAZAHERIOUN, M. et al. Long Chain n-3 Fatty Acids Improve Depression Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus. **Iranian Journal of Public Health**, v. 47, n. 4, p. 575–583, 1 abr. 2018.

MAZLOOM, Z.; EKRAMZADEH, M.; HEJAZI, N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. **Pakistan journal of biological sciences: PJBS**, v. 16, n. 22, p. 1597–1600, 15 nov. 2013.

MEYER, B. J. et al. Improvement of Major Depression is Associated with Increased Erythrocyte DHA. **Lipids**, v. 48, n. 9, p. 863–868, 4 jun. 2013.

MILEV, R. V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 561–575, 11 ago. 2016.

MUHIHI, A. et al. Cholecalciferol Supplementation Does Not Affect the Risk of HIV Progression, Viral Suppression, Comorbidities, Weight Loss, and Depression among Tanzanian Adults Initiating Antiretroviral Therapy: Secondary Outcomes of a Randomized Trial. **The Journal of Nutrition**, v. 152, n. 8, p. 1983–1990, ago. 2022.

NEGAR LAGZI et al. The effect of multivitamins on anxiety and depression in patients undergoing methadone maintenance treatment: A double-blind randomized controlled trial. **International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 58, n. 6, p. 576–590, 31 maio 2023.

NUÑEZ, N. A. et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 302, p. 385–400, abr. 2022.

OKEREKE, O. I. et al. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. **British Journal of Psychiatry**, v. 206, n. 4, p. 324–331, abr. 2015.

OKEREKE, O. I. et al. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 326, n. 23, p. 2385–2394, 21 dez. 2021.

OKEREKE, O. I. et al. Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores. **JAMA**, v. 324, n. 5, p. 471–480, 4 ago. 2020.

OLIVER-BAXTER, J. M. et al. Effects of vitamin supplementation on inflammatory markers and psychological wellbeing among distressed women: a randomized controlled trial. **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, n. 5, p. 322–328, set. 2018.

OMIDIAN, M. et al. Effects of vitamin D supplementation on depressive symptoms in type 2 diabetes mellitus patients: Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 4, p. 2375–2380, jul. 2019.

- PAWEŁCZYK, T. et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, v. 73, p. 34–44, fev. 2016.
- PANDARAKALAM, J. P. CHALLENGES OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. **Psychiatria Danubina**, v. 30, n. 3, p. 273–284, 28 set. 2018.
- PARK, Y. et al. Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. 2-3, p. 141–148, 2015.
- RAJIZADEH, A. et al. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 35, p. 56–60, mar. 2017.
- RAHMAN, S. et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 38, n. 1, p. e5847, 21 nov. 2022.
- RANJBAR, E. et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. **Nutritional Neuroscience**, v. 17, n. 2, p. 65–71, 26 nov. 2013.
- RAVI, S. et al. Effect of Omega-3 Fatty Acids on Depressive Symptoms in HIV-Positive Individuals. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 10, p. 797–807, 19 jul. 2016.
- ROLF, L. et al. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 378, p. 30–35, 15 jul. 2017.
- RYSZEWSKA-POKRAŚNIEWICZ, B. et al. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1014, 3 ago. 2018.
- SALARI, S. et al. Zinc sulphate: A reasonable choice for depression management in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 3, p. 606–609, jun. 2015.
- SANTOMAURO, D. F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 2021.
- SEPEHRMANESH, Z. et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 2, p. 243–248, 1 fev. 2016.
- SHINTO, L. et al. Omega-3 Fatty Acids for Depression in Multiple Sclerosis: A Randomized Pilot Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0147195, 22 jan. 2016.
- SMARR, K. L.; KEEFER, A. L. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. S11, p. S454–S466, nov. 2011.

SOLATI, Z. et al. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 18, n. 4, p. 162–168, 7 jan. 2014.

TARKESH, F. et al. Effect of vitamin K2 administration on depression status in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. **BMC Women's Health**, v. 22, n. 1, p. 315, 26 jul. 2022.

TAYAMA, J. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 364–370, fev. 2019.

THESING, C. S. et al. Supplementation-induced increase in circulating omega-3 serum levels is not associated with a reduction in depressive symptoms: Results from the MoodFOOD depression prevention trial. **Depression and Anxiety**, v. 37, n. 11, p. 1079–1088, 26 ago. 2020.

WANG, J. et al. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. **Nutrients**, v. 10, n. 5, p. 584, 9 maio 2018.

WANG, Y. et al. Efficacy of High-Dose Supplementation With Oral Vitamin D3 on Depressive Symptoms in Dialysis Patients With Vitamin D3 Insufficiency. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 3, p. 229–235, jun. 2016.

WATANABE, N. et al. Omega-3 fatty acids for a better mental state in working populations - Happy Nurse Project: A 52-week randomized controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, v. 102, p. 72–80, jul. 2018.

WHITE, D. et al. Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9005–9017, 30 out. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **Geneva: World Health Organization**, v. 24, n. 1, 2017.

YALAMANCHILI, V.; GALLAGHER, J. C. Dose ranging effects of vitamin D3 on the geriatric depression score: A clinical trial. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 178, p. 60–64, abr. 2018.

YANG, R. et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Alleviate Anxiety Rather Than Depressive Symptoms Among First-Diagnosed, Drug-Naïve Major Depressive Disorder Patients: A Randomized Clinical Trial. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 876152, 12 jul. 2022.

YOSAEE, S. et al. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: A phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 71, p. 110601, 1 mar. 2020.



ZHANG, H. et al. Cerebral iron deficiency may induce depression through downregulation of the hippocampal glucocorticoid-glucocorticoid receptor signaling pathway. v. 332, p. 125–135, 1 mar. 2023.

ZHANG, L. et al. Vitamin D3 as adjunctive therapy in the treatment of depression in tuberculosis patients: a short-term pilot randomized double-blind controlled study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 14, p. 3103–3109, nov. 2018.

ZHENG, S. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Depressive Symptoms in Patients With Knee Osteoarthritis. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 20, n. 12, p. 1634-1640.e1, dez. 2019.

ZHU, C. et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. **Brain and Behavior**, v. 10, n. 11, p. e01760, 18 set. 2020.

ZIELIŃSKA, M.; EDYTA ŁUSZCZKI; KATARZYNA DEREŃ. Dietary Nutrient Deficiencies and Risk of Depression (Review Article 2018–2023). **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2433–2433, 23 maio 2023.



Tabela 3A - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **multivitamínicos** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
BOT et al., 2019	Adultos (18-75a) com IMC entre 25-40, com sintomas depressivos a menos leves  N = 513 - 256i (micronutrientes sem terapia), 257p - Perdas 23%  Tempo: 1 ano	MINI 5.0	Intervenção: Multivitamínico (1.412 mg PUFAs proporção de 3:1 30 µg de selênio 400 µg de ácido fólico 20 µg de vitamina D 3 juntamente com 100 mg de cálcio - 1x/dia) sem terapia  Controle: placebo	A suplementação de micronutrientes em comparação com placebo não reduziu episódios de TDM. 1,23% diferença entre grupos, favorecendo placebo (p = 0.57)	Grande estudo, número interessante de participantes, generalizável para população com sobrepeso e obesidade. Teve muitos pacientes perdidos no segmento, não analisaram as deficiências de vitaminas, relatam também problemas em relação ao cegamento.
WHITE et al., 2015	Adultos jovens e saudáveis (18-40a), que não possuíam depressão  N = 58 (28i, 30p) - Perdas 3 (1i, 2p)  Tempo: 4 semanas	POMS	Intervenção: Multivitamínico (Vitamina C - 500mg; Cloreto de éster de ácido monofosfórico de tiamina - 18,54 mg; Vitamina B2 - 15mg; Vitamina B3 - 50mg; Vitamina B5 - 23mg; Vitamina B6 - 10mg; Vitamina B12 - 0,01 mg; Vitamina B9 - 0,4mg; Vitamina B7 - 0,15mg; Cálcio - 100mg; Magnésio - 100mg; Zinco 10mg Controle: placebo	Foram observadas reduções no humor deprimido/abatido após a suplementação de MVM, porém os grupos não eram semelhantes nos níveis de depressão no início do estudo. Diferença de 0.94 pontos favorecendo intervenção (p = 0.018)	Os grupos não eram semelhantes nos níveis de depressão no início do estudo, o que põe à prova o sistema de randomização utilizado para fazer o estudo e a sua validade. A empresa Bayer financiou o estudo.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
OLIVER-BAXTER et al., 2016	Mulheres (25-45a) em sofrimento psicológico  N = 60 (30i, 30p) - Perdas 10 (8i, 2p)  Tempo: 8 semanas	STPI	Intervenção: Multivitamínico (Vitamina B1- 12.5 mg Vitamina B2- 12.5 mg Nicotinamida - 25 mg Vitamina B5 - 37.5 mg Vitamina B6 - 25 mg Vitamina B12 - 25 µg Biotina - 37.5 µg Ácido fólico - 150 µg Vitamina C - 75 mg Magnésio - 62.5 mg Zinco - 6 mg Extrato de Withania somnifera - equivalente a 1.5 g da raiz seca  Controle: placebo	Houve melhora significativa em ambos os grupos, porém sem diferença entre eles (0 pontos) - multivitamínico não foi superior.	Estudo com baixo poder estatístico pelo baixo número de pacientes ao final, sem diferenças entre a diminuição dos dois grupos.
YOSAEE et al., 2020	Adultos (>20a) com obesidade e sintomas depressivos leves a moderados (BDI maior ou igual a 10)  140 (35 Zn + D, 35 Zn, 35 D e 35p) - Perdas 15 (3 Zn+D, 4 Zn, 2 D, 6p)  Tempo: 12 semanas	BDI-II	Intervenção: Zinco (30mg) e Vitamina D (2000 UI) por dia  Controle: placebo	Os sintomas de depressão podem se beneficiar da suplementação de zinco e vitamina D, com a monoterapia de zinco tendo os melhores resultados. Pacientes poderiam tomar zinco e vit D individualmente ou concomitantemente com bons resultados. Diferença de 6.86 pontos entre o grupo Vitamina D + Zinco e placebo (p = 0.0001)	Esses achados podem não ser generalizáveis para indivíduos gravemente deprimidos já prescritos medicamentos antidepressivos, visto que no estudo não era permitido o uso de AD. O presente estudo não foi adequadamente desenvolvido para detectar uma interação e os resultados da análise para detecção de interação não são confiáveis. Apesar da randomização, os níveis séricos de zinco e vitamina D no início do estudo eram desiguais.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
MAZLOOM et al., 2013	Adultos com DM2 (em uso de medicação) sem TDM diagnosticado  N = 45 (15 Vit E, 15 Vit C e 15 p) - Perdas 4  Tempo: 6 semanas	DASS-21	Vitamina C (1000mg/dia) ou Vitamina E (400UI/dia)  Controle: placebo	Não houve efeito significativo da suplementação de vitamina C ou E em pacientes diabéticos. (p = 0.318)  Diferença de 2.92 pontos favorecendo Vitamina C e 0.94 pontos favorecendo placebo em comparação com Vitamina E	Pequena amostra em cada um dos grupos, duração curta, não foram medida a quantidade sérica dessas vitaminas no início e final.
ABIRI et al., 2022	Mulheres (20-45a) obesas com sintomas depressivos leves a moderados  N = 108 (27 (D+mg), 27 (D), 27 (mg), 27(p) - Perdas 6 (2 D+mg, 1D, 1mg, 2p)  Tempo: 8 semanas	BDI-II	Vitamina D (50.000UI/semana) + magnésio (250 mg/dia) OU Vitamina D (50.000UI/semana) OU Magnésio (250mg/dia)  Controle: placebo de Vitamina D 1x/semana e magnésio 1x/dia	A suplementação de vitamina D e magnésio diminuiu significativamente os escores de depressão.  A diferença entre grupos foi de 1.44 pontos (vitD + mg), 1.33 pontos (vitD) e 1.25 (mg) em relação ao placebo.	Não foi medido magnésio urinário nem % de gordura na linha de base. A população é bem específica, não é possível generalizar para todos os sujeitos com depressão. Os escores iniciais de depressão não eram muito altos, difícil de detectar diferenças. As pacientes tinham deficiência de vit D ao início do estudo.
THESING et al., 2020	Adultos (18-75a) com sobrepeso e depressão subclínica  682 (164 placebo sem terapia, 175 placebo com terapia, 174 suplemento sem terapia, 169 suplemento com terapia)  Tempo: 1 ano	IDS-SR-30	Multivitamínico 1.412 mg PUFAs proporção de 3:1 30 µg de selênio 400 µg de ácido fólico 20 µg de vitamina D 3 juntamente com 100 mg de cálcio - 1x/dia  Controle: suplementos placebo sem terapia	Os níveis de PUFA n-3 e EPA podem ser efetivamente aumentados pelo uso de multivitamínicos, mas esses aumentos não foram associados a uma redução significativa nos sintomas depressivos ao longo do tempo, apresentando 2 pontos de diferença entre grupos suplementos sem terapia e placebo sem terapia. (p = 0.070)	Pontuações do início podem ter sido baixas demais para ver qualquer resultado. Por um efeito de regressão à média e natural flutuação dos escores depressivos, todos os grupos diminuíram a pontuação, inclusive placebo. Não pode ser generalizado para a população em geral - apenas sobrepeso no estudo.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
NEGAR LAGZI et al., 2023	Homens (>18a) em uso de tratamento de manutenção com metadona sem diagnóstico de TDM  N = 70 (35i, 35p) - Perdas 1 (1p)  Tempo: 12 semanas	BDI-II	Multivitamínico: Vitamina E - 50mg Vitamina B1 - 1,5mg Vitamina B2 - 1,7mg Vitamina B3 - 20mg Vitamina B5 - 10mg Vitamina B6 - 10mg Vitamina B12 - 6 mcg Vitamina C - 60mg Biotina - 300 mcg Ácido fólico - 500 mcg Zinco - 25mg  Controle: placebo	A intervenção melhorou significativamente os sintomas de depressão nesses pacientes ( $p = 0.001$ ), apesar de achados de baixo tamanho de efeito, com diferença de 3 pontos entre intervenção e controle.	Não foi investigada a incidência de agentes infecciosos que podem causar MDD. Pequeno tamanho de amostra, critérios de exclusão específicos, o que não generaliza nem para a população que usa opióides, nem para a população em geral.

Tabela 3B - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **vitaminas do complexo B** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
LORIA-KOHEN et al., 2013	Pacientes com sintomas de depressão secundários a transtornos alimentares  N = 24 (10p, 14i) - Perdas 2i  Tempo: 6 meses	BDI	Ácido fólico 10mg/dia  Controle: placebo - ambos os grupos receberam tratamento psiquiátrico.	Ambos os grupos reduziram os escores de BDI, mas o grupo intervenção reduziu mais ( $p < 0.05$ ). Entretanto, não parece haver o p da comparação entre os grupos, e a redução foi de 1,7 pontos na escala BDI na comparação da diferença entre grupos.	Os participantes eram aparentemente diferentes ao início do estudo, em relação à gravidade dos sintomas, idade e escolaridade (levantando dúvidas sobre o sigilo da randomização e viés de seleção). Os autores não compararam as diferenças entre os grupos intervenção e placebo, apresentando apenas diferenças intra grupo. Estudo metodologicamente fraco.
GHALEIHA et al., 2016	Pacientes adultos internados com diagnóstico de TDM tratados com um ISRS padrão  N = 51 (26p, 25i) - Sem perdas  Tempo: 12 semanas	HDRS	Vitamina B1 300mg/dia  Controle: placebo para tiamina, ambos os grupos eram tratados com ISRS padrão (fluoxetina 20mg/d)	A tiamina adjuvante produz melhorias nos sintomas de depressão 6 semanas após a ingestão do medicamento. Porém, no final do estudo (semana 12), foi observado um tamanho de efeito médio e não foi observada diferença média estatisticamente significativa. As taxas de remissão da depressão não diferiram significativamente no final do estudo. Ambas as taxas eram significativamente menores na semana 6 no grupo tiamina, mas não diferiram ao final do estudo. ( $p = 0.04$ )	O tamanho da amostra era bastante pequeno, os sintomas de depressão não foram autoavaliados, não deixando claro como os pacientes experimentaram mudanças nos sintomas de depressão ao longo do tempo. Não foram coletados dados que pudessem fornecer informações sobre processos fisiológicos subjacentes, e é concebível que variáveis adicionais e não avaliadas, como o número de episódios depressivos e tratamentos anteriores, possam explicar o atual padrão de resultados.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
CURTIN et al., 2023	Universitárias saudáveis (18-25a) que tomam anticoncepcional oral  N = 9 (washout) - Perdas = 1  Tempo: 12 semanas	BDI-II	Vitamina B6 100mg/dia (Estudo com washout, ou seja, ambos os grupos utilizavam as duas estratégias.)  Controle: placebo	A suplementação com vitamina B6 parece ter efeito em diminuir sintomas depressivos em mulheres que usam ACO, com diminuição de 1,6 ponto na escala BDI após o uso da intervenção (p = 0.046).	Pacientes tinham média de BDI de não-depressão. Amostra limitada: número pequeno, apenas mulheres, maioria jovens, com peso médio de 55kg (maioria eutróficas). Utilizaram 2 escalas para medir depressão e humor e apenas na BDI houve redução significativa, enquanto na POMS não houve diferença.
KWOK et al, 2020	Pacientes idosos (> 65a) com comprometimento cognitivo leve e homocisteína sérica $\geq 10,0$ $\mu\text{mol/L}$  N = 279 (141p, 138i) - Perdas 41 - 20i, 21p  Tempo: 24 meses	HDRS	Vitamina B12 (500 $\mu\text{g}$ ) e Ácido fólico (400 $\mu\text{g}$ ) 1x ao dia  Controle: 2 comprimidos de placebo	Este estudo mostrou que a vitamina B12 e o suplemento de ácido fólico tiveram redução significativa nos sintomas depressivos no mês 12, mas isso não foi sustentado no mês 24.	Pacientes com depressão eram excluídos do estudo; É digno de nota que os suplementos de vitamina B tiveram efeitos significativos sobre os sintomas depressivos no mês 24 apenas naqueles com valores basais mais baixos de vitamina B12 ativa no soro.
ALMEIDA et al., 2014	Pacientes (>50a) com diagnóstico de TDM  N = 153 (76p, 77i) - Perdas 25 - 10p, 15i  Tempo: 52 semanas	MADRS	Vitamina B12 (0,5mg), Vitamina B9 (2 mg) e Vitamina B6 (25 mg) + citalopram  Controle: citalopram + comprimidos de placebo	Não houve evidência de que o tratamento adjuvante com vitaminas estivesse associado a uma redução mais rápida ou mais pronunciada dos escores MADRS ao longo de 12 e 52 semanas. No entanto, entre aqueles que não estavam mais deprimidos na semana 12, a recaída dos sintomas às 26 e 52 semanas foi menos frequente entre os participantes que receberam vitaminas do que placebo.	Este estudo de local único teve um tamanho de amostra relativamente pequeno e teve que interromper o recrutamento antes que o número planejado de participantes fosse alcançado. A contaminação causada pelo uso de vitaminas não prescritas pelo estudo poderia representar outra fonte potencial de erro em nosso estudo



REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
HONG KUANG TAN et al., 2023	Pacientes pós AVC N = 707 (349p, 358i) - Perdas não reportadas  Tempo: 5 anos	HADS	Vitamina B6 (25mg), Vitamina B9 (2mg), Vitamina B12 (0,5 mg)  Controle: placebo	Em nosso estudo, a suplementação de vitamina B não foi associada à redução do comprometimento cognitivo pós-AVC, dos sintomas depressivos ou dos sintomas de ansiedade. (p = 0,14)	Estudo não apresenta valores de escala antes e depois, faz análise de regressão associando a depressão a variáveis sociodemográficas.
OKEREKE et al., 2015	Mulheres (>40a) com alto risco DCV e de depressão N = 4331 (2176i, 2155p) - Perdas não reportadas  Tempo: 7 anos de seguimento	Depressão diagnosticada por médico ou sintomas depressivos auto relatados, com base no MHI	Ácido Fólico (2,5 mg/d), Vitamina B6 (50 mg/d) e Vitamina B12 (1 mg/d)  Controle: placebo	No geral, não houve efeito significativo da combinação ácido fólico/B6 /B12 no risco de depressão, em comparação com o grupo placebo (p = 0,81).	Não avaliou sintomas, e sim a incidência de depressão ou não em uma população de alto risco, após ~7 anos de suplementação
DE KONING et al., 2016	Pacientes idosos (>65a) com homocisteína elevada N = 2919 (1461i, 1458p) - Estudo com ITT (analisa-se todos os pacientes)  Tempo: 2 anos	GDS-15	Vitamina B12 (500 µg) e Ácido fólico (400 µg) + Vitamina D <sub>3</sub> (15 µg)  Controle: placebo + Vitamina D <sub>3</sub> (15 µg)	O número de participantes com sintomas depressivos não diferiu entre os dois grupos de tratamento após dois anos, quando controlado para sintomas depressivos basais (p = 0.45).	Era uma população que apresentava baixos sintomas depressivos no baseline. Houve recorte do estudo para população que apresentava GDS maior que 5 (sintomas depressivos) e ambos os grupos aumentaram esse número no final do estudo, sem diferença significativa.

Tabela 3C - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **zinco** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	LIMITAÇÕES ELENCADAS PELOS AUTORES
SOLATI et al., 2015	Adultos (18-35a) com sobrepeso ou obesidade  N = 50 (24i, 26p) - Perdas 4 (2p, 2i)  Tempo: 12 semanas	BDI-II	Zinco (30mg/dia)  Controle: placebo	A suplementação com zinco diminuiu a severidade da depressão, especialmente naqueles pacientes que já apresentavam sintomas depressivos (p = 0.014).	Estudo que acessou os sintomas depressivos apenas por um questionário auto-reportado. Não generalizável para a população em geral, visto que foi feito o trabalho com pessoas que possuíam sobrepeso e obesidade.
SALARI et al., 2015	Pacientes com esclerose múltipla e diagnóstico de TDM  N = 50 (25i, 25p) - Perdas 7 (4p, 3i)  Tempo: 12 semanas	BDI	Sulfato de zinco (220mg, contendo 50mg de zinco elementar)  Controle: placebo	Os resultados revelaram que o suplemento de zinco diminuiu o escore de depressão nos pacientes com EM, mas não alterou os sinais neurológicos. (p = 0.001)	Estudo realizado em pacientes com esclerose múltipla, não generalizável para a população em geral. Pacientes do estudo apresentavam depressão moderada a severa.
RANJBAR et al., 2014	Adultos (18-55a) com diagnóstico de TDM  N = 44 (22p, 22i) - Perdas 7 (2i, 5p)  Tempo: 12 semanas	HDRS	Sulfato de zinco (25 mg/dia) + anti-depressivos como medicação principal (Escitalopram ou Fluoxetina)  Controle: placebo + anti-depressivos como medicação principal (Escitalopram ou Fluoxetina)	A suplementação de zinco em conjunto com medicamentos antidepressivos pode ser benéfica para reduzir sintomas depressivos. (p < 0.01) No entanto, o seu efeito não parece ser mediado pelo impacto do zinco em processos inflamatórios.	Estudo em centro único, não apresentou os números exatos do HDRS. A avaliação de depressão foi feita apenas por entrevista clínica baseada no DSM-V, o número limitado de pacientes não permitiu análise por subgrupo de medicamentos, além de não ser especificado quais pacientes eram resistentes ao tratamento. Os autores relatam que o estudo deve ser interpretado com cautela.

Tabela 3D - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **vitamina K** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
TARKESH, et al., 2022	Mulheres (18-40a) com Síndrome dos Ovários Policísticos  N = 84 (42p, 42i) - Perdas 5 (2i, 3p)  Tempo: 8 semanas	BDI-II	Vitamina K2 (90 µg/dia)  Controle: placebo	O consumo de cápsulas de vitamina K em comparação com as cápsulas de placebo melhorou significativamente o estado de depressão, em -1.92 ponto. (p = 0,012)	Os critérios de exclusão consistiram em seguir um programa específico de atividade física ou dieta durante três meses antes do início do estudo - podendo significar mulheres que não tinham um estilo de vida saudável e poderiam estar com deficiências de micronutrientes. Em relação à ingestão relatada de macronutrientes e micronutrientes, não houve diferenças significativas entre os grupos de intervenção e de comparação durante o estudo.

Tabela 3E - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **magnésio** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
AFSHARFAR et al., 2021	Homens (20-60a) com diagnóstico de depressão leve a moderada  N = 46 (23p, 23i) - Perdas 6 (2p, 4i)  Tempo: 8 semanas	BDI	Magnésio 500mg/dia  Controle: placebo	Este estudo mostrou que uma dose diária de 500mg de óxido de magnésio por 8 semanas administrada por pessoas com diagnóstico de depressão leve a moderada pode levar a melhoras nos sintomas. (p = 0.004)	Estudo pequeno, não houve aferição da ingestão dietética de magnésio e suas correlações. Pacientes em uso de AD seriam excluídos do estudo. A maioria tinha níveis de magnésio sanguíneos normais.
RAJIZADEH et al., 2017	Adultos (20-60a) com diagnóstico de depressão e deficiência de magnésio  N = 60 (30i, 30p) - Perdas 7 (3p, 4i)  Tempo: 8 semanas	BDI	Óxido de magnésio (500mg/dia)  Controle: placebo	O consumo de magnésio resultou em melhora tanto na depressão quanto nos níveis séricos de magnésio. (p = 0.02)	Pacientes não podiam estar tomando AD. Duração relativamente curta do tratamento. Não medir e especificar o estado de alguns outros nutrientes envolvidos no metabolismo do magnésio, como a vitamina D e o cálcio, e não utilizar alguns outros índices sensíveis que indiquem o estado do magnésio no organismo são outras limitações.
RYSZEWSKA-P OKRAŚNIEWIC Z et al., 2018	Adultos (>18a) com diagnóstico de Depressão Unipolar  N = 37 (17i, 20p) - Perdas não reportadas  Tempo: 8 semanas	HDRS	Magnésio 120 mg/dia + Fluoxetina 20-40mg  Controle: placebo + Fluoxetina 20-40mg	Não houve diferenças significativas entre os grupo intervenção e placebo em nenhum dos momentos examinados no HDRS. (p = 0.908)	Pacientes com depressão grave foram incluídos no estudo (mais de 19 no HDRS). A amostra era relativamente pequena, assim como o tempo de duração do estudo foi curto.

Tabela 3F - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **vitamina A** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
BITAFARAN et al., 2016	Pacientes (20-45a) com esclerose múltipla e depressão mínima (BDI-II menor que 15)  N = 101 (54i, 50p) - Perdas 8 (4i, 4p)  Tempo: 1 ano	BDI-II	Vitamina A (25.000 UI por 6 meses + 10.000 UI por 6 meses)  Controle: placebo	Os sintomas depressivos melhoraram significativamente com a suplementação de vitamina A em relação ao grupo placebo (p= 0.01).	Tabelas não mostram os valores de BDI no início e final do estudo, apenas a média da mudança. Ambos os grupos aumentaram os seus scores de BDI ao invés de diminuir, o grupo intervenção apenas aumentou menos.

Tabela 3G - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **Vitamina D** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
KUMAR et al., 2022	Adultos (18-65a) com diagnóstico de TDM grave e deficiência de vitamina D  N = 59 (28p, 31i) - Perdas (7i, 11p)  Tempo: 12 semanas	HAM-D	Vitamina D 60.000 UI (1x a cada 5 dias) + escitalopram 10-20 mg/dia  Controle: placebo + escitalopram 10-20 mg/dia	A suplementação de vitamina D aumenta substancialmente os níveis de 25(OH)D em pacientes com deficiência (grave) de vitamina D com TDM, mas não melhora materialmente os resultados antidepressivos com escitalopram em dosagem flexível. (p = 0,93)	Os pacientes foram recrutados apenas se não tivessem tido exposição a antidepressivos ou antipsicóticos nos últimos 2 meses e se o nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) fosse <20 ng/ml, indicando deficiência.
MUHIHI et al., 2022	Pacientes (>18a) com HIV iniciando TARV e com deficiência de vitamina D  N = 4000 (1999p, 2001i) - Perdas 528 - 2,1%i, 1,7%p  Tempo: 1 ano	HSCL-25	Vitamina D3 (4 doses 50.000 UI semanal + manutenção com 2.000 UI 1x/dia por 1 ano)  Controle: placebo	Não houve efeito da vitamina D3 no risco de sintomas depressivos aos 6 e 12 meses (p = 0,60).	Resultados não generalizáveis para populações com maior prevalência de deficiência grave de vitamina D. Algum grau de classificação incorreta das morbidades relatadas pelos participantes, distorcendo as estimativas em direção ao nulo.
YALAMANCHIL I et al., 2018	Mulheres idosas (57-90a) com deficiência de vitamina D  N = 273 - 8 grupos de randomização - Perdas 35  Tempo: 1 ano	GDS-LF30	Vitamina D (400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4.000 ou 4.800 UI por dia) + cálcio 1.000-1.400mg por dia  Controle: placebo + cálcio 1.000-1.400mg por dia	Diferentes doses de vitamina D3, variando de 400 UI/d a 4.800 UI/d, administradas durante 1 ano, não influenciaram o escore de depressão em mulheres brancas e negras idosas com insuficiência de vitamina D (p = 0,507 em brancos e p = 0,340 em negros).	Todos os dados coletados sobre depressão foram auto relatados em vez de diagnóstico clínico, depressão era desfecho secundário. Não havia dados sobre status socioeconômico, pontuações de GDS já eram baixas no início.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
OKEREKE et al., 2020	Pacientes (>50a) sem sintomas depressivos ou depressão diagnosticada  N = 18353 (9181i, 9172p) - Perdas 622 (322i, 300p)  Tempo: 5 anos	PHQ-8	Vitamina D (2.000 UI/dia)	O tratamento com vitamina D3 em comparação com placebo não resultou numa diferença estatisticamente significativa na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos clinicamente relevantes (p = 0.62). As descobertas não apoiam o papel da suplementação de vitamina D3 na prevenção da depressão entre adultos.	Estudo realizado para aferir a prevenção de depressão, pacientes não tinham depressão /sintomas depressivos na baseline. Os participantes tinham níveis adequados de vitamina D na linha de base, no geral.
ALAVI et al., 2019	Idosos (>60a) com depressão moderada a severa  N = 80 (40i, 40p) - Perdas 2 (1i, 1p)  Tempo: 8 semanas	GDS-15	Vitamina D (50.000UI por semana)  Controle: placebo	A suplementação de vitamina D diminuiu significativamente a pontuação GDS em idosos. De acordo com nossas descobertas, idosos que estão sob tratamento de depressão podem se beneficiar da prescrição de vitamina D (p = 0.001).	Os pacientes já estavam em tratamento para a depressão (vitamina D foi adjuvante), o estudo não apresenta informações sobre o tratamento. Uso de doses altas semanais (maior adesão, não pode ser prescrita por nutricionista). Variáveis não controladas: gravidade da depressão, o tratamento da depressão, a exposição solar de sujeitos, histórico de depressão, possível uso de suplementos por grupo de controle.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
RAHMAN et al., 2023	<p>Idosos (60-84a), não era obrigatório possuir diagnóstico de TDM</p> <p>N = 21315 (10662i, 10653p) - Perdas 828(392i, 436p)</p> <p>Tempo: 5 anos</p>	PHQ-9	<p>Vitamina D (60.000UI 1x ao mês)</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Não foi encontrado um benefício geral da suplementação mensal com 60.000 UI de vitamina D por até 5 anos em medidas de depressão.</p>	<p>Não devem ser extrapoladas para populações com maior prevalência de deficiência de vitamina D e/ou em populações onde a maioria das pessoas é de origem não caucasiana. Apesar de não ter efeito em depressão para idosos, dois achados são importantes: a suplementação de vitamina D parece desfavorável para indivíduos com IMC menor que 25 e favorável para pacientes em uso basal de antidepressivos, apesar de não estatisticamente significativos. População do estudo com baixa prevalência de deficiência de vitamina D.</p>
CHOUKRI et al., 2018	<p>Mulheres adultas (18-40a) saudáveis para estudar os efeitos da Vit D em pessoas sem comorbidades</p> <p>N = 152 (76i, 76p) - Perdas 5 (3i, 2p)</p> <p>Tempo: 6 meses</p>	CES-D	<p>Vitamina D (50.000UI 1x ao mês)</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Não encontramos nenhuma evidência de qualquer efeito benéfico da suplementação mensal de vitamina D 3 sobre os resultados relacionados à depressão em mulheres saudáveis na pré-menopausa durante o período de inverno (p = 0,339).</p>	<p>Amostra feminina, europeia, sem deficiência de vitamina D, não tinha sintomas depressivos elevados. Ambos os grupos apresentaram piora nos escores de depressão.</p>



REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
ZHENG et al., 2019	<p>Pacientes com osteoartrite de joelho e deficiência de vitamina D, não era obrigatório diagnóstico de TDM</p> <p>N = 413 (209i, 204p) - Perdas 73 (28i, 45p)</p> <p>Tempo: 24 meses</p>	PHQ-9	<p>Vitamina D (50.000UI 1x ao mês)</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Acredita-se que a vitamina D pode diminuir os sintomas depressivos de pacientes com osteoartrite, porém sem grande tamanho de efeito (<math>p = 0.02</math>).</p>	<p>PHQ era muito baixo na baseline (3 pontos de 27), não eram pacientes com sintomas graves. A mudança de apenas 0.5 pontos provavelmente não seria clinicamente relevante na vida dos pacientes.</p>
KAVIANI et al., 2020	<p>Pacientes (18-60a) com depressão leve a moderada</p> <p>N = 56 (28i, 28p) - Sem perdas</p> <p>Tempo: 2 semanas</p>	BDI-II	<p>Vitamina D (50,000 UI a cada 2 semanas)</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>A suplementação vitamina D elevou a concentração de 25(OH)D em indivíduos com depressão leve a moderada e melhorou significativamente a gravidade da depressão (<math>p = 0.003</math>). No entanto, não houve evidência de que o efeito antidepressivo da suplementação de vitamina D seja mediado pelos neurotransmissores medidos.</p>	<p>Pacientes com depressão leve a moderada, foram excluídos pacientes com depressão grave. Estudo de curta-duração, pode não representar os resultados de duração mais longa da suplementação.</p>

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
OMIDIAN et al., 2019	Pacientes (30-60a) com DM2 e Sintomas depressivos leves a moderados - Pacientes com MDD e tomando antidepressivos eram excluídos  N = 68 (34p, 34i) - Perdas 2 (2i)  Tempo: 12 semanas	BDI-II-PERSIAN	Vitamina D (4,000UI por dia)  Controle: placebo	A suplementação de vitamina D em pacientes com DM2 pode proteger estes pacientes contra o início do transtorno depressivo maior (TDM), com efeitos favoráveis perceptíveis nas medidas de perfis metabólicos (p = 0.02).	Pacientes com IMC entre 20-30, o que não é a maioria dos pacientes com DM2. Aqueles que usavam insulina e fármacos anti-obesidade eram excluídos. A maioria dos pacientes apresentava deficiência de vitamina D, podendo ser uma das causas da melhora da correção da deficiência.
WANG et al., 2016	Pacientes (>18a) em hemodiálise e com escala BDI acima de 16  N = 746 (362i, 364p) - Perdas 20 (11i, 9p)  Tempo: 52 semanas	BDI-II	Vitamina D (50.000UI/semana)  Controle: placebo	A suplementação com altas doses de VD3 não reduziu significativamente os sintomas depressivos em pacientes dialíticos, mas foi encontrado um efeito benéfico na depressão vascular, provavelmente baseado principalmente na melhoria dos fatores de risco cardiovasculares (p = 0.061).	Ambos os grupos tiveram queda significativa no BDI, mas não houve diferença entre os grupos. A única diferença significativa foi pro tipo de depressão, vitamina D ajudou mais na depressão vascular do que em MDD.
JORDE et al, 2018	Pacientes adultos saudáveis  N = 408 (206i, 202p) - Perdas 14 (não especifica os grupos)  Tempo: 4 meses	BDI-II	Vitamina D (100.000UI em bolus 1x + 20.000UI por semana)  Controle: placebo	Com esses resultados (diminuição de 0.4 favorecendo placebo), não foi possível provar nenhum efeito da vitamina D nos sintomas depressivos.	Ambos os grupos reduziram o BDI significativamente, mas não foi encontrada diferença entre grupos. A maioria dos pacientes não era clinicamente depressiva. Nem todos os pacientes recebiam AD, apenas 23. Os níveis de vitamina D sérica eram um pouco mais baixos no grupo Vit D do que no placebo.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
MASON et al., 2016	Mulheres (50-75a) pós-menopausa com deficiência Vit D e excesso de peso  N = 218 (109i, 109p) - Perdas não relatadas  Tempo: 12 meses	BSI	Vitamina D3 (2.000UI/dia) + programa de perda de peso  Controle: placebo + programa de perda de peso	A Vit D aliada a programa de perda de peso não melhorou significativamente os sintomas depressivos ao longo de 12 meses na população estudada (p = 0.78).	Mulheres pós menopausa com sobrepeso e vitamina D insuficiente, não aplicável para toda população. Alto tempo de acompanhamento, e mesmo assim não se viu melhora. Não é o efeito isolado de vitamina D, ambos receberam programa de perda de peso.
KHORAMINYA et al., 2013	Pacientes (18-65a) com diagnóstico de depressão  N = 42 (21p, 21i) - Perdas 2 (1p, 1i)  Tempo: 8 semanas	HDRS	Vitamina D3 (1,500 UI por dia) + fluoxetina  Controle: placebo + fluoxetina	A vitamina D aliada a fluoxetina foi capaz de diminuir mais os sintomas depressivos do que a fluoxetina sozinha, sendo uma interessante aliada no tratamento da MDD (p < 0.05).	A maioria dos pacientes tinha deficiência de vitamina D e era moderadamente a severamente depressivo. A vitamina D era um tratamento adjuvante para a depressão.
SEPEHRMANES H et al., 2016	Pacientes (18-65a) com diagnóstico de depressão  N = 40 (20p, 20i) - Perdas 4 (2p, 2i)  Tempo: 8 semanas	BDI	Vitamina D (50.000UI por semana)  Controle: placebo	A vitamina D pareceu diminuir mais os sintomas depressivos do que o placebo, mas sem significância estatística (p = 0.06).	Houve maior diminuição no grupo intervenção, porém sem valor significativo. Pacientes com diagnóstico de MDD, grande maioria mulheres. Todos os pacientes possuíam deficiência.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
DE KONING et al., 2019	Idosos (60-80a) com alto risco e sintomas de depressão e vitamina D baixa (sem diagnóstico de TDM)  N = 155 (77i, 78p) - Perdas 10 (3i, 7p)  Tempo: 12 meses	CES-D	Vitamina D (1.200UI/dia)  Controle: placebo	A suplementação com 1.200 UI/d de vitamina D por 12 meses não teve efeito sobre os sintomas depressivos em idosos com níveis relativamente baixos de vitamina D (p = 0.63)	O grupo placebo possuía mais pessoas que bebiam álcool de maneira importante e fumantes em relação à intervenção. Apenas a depressão subclínica foi incluída, o diagnóstico de TDM era excluído, assim como o uso de AD.
ZHU et al., 2020	Adultos (18-60a) com depressão e deficiência de Vitamina D  N = 158 (79i, 79p) - Perdas 52 (17i, 35p)  Tempo: 6 meses	HAMD-17	Vitamina D (1,600 UI/dia)  Controle: placebo	Em todo o acompanhamento, os escores totais do HAMD-17 não diferiram no início do estudo, no 3º mês e no 6º mês nos dois grupos (p > 0.05).	Estudo não traz os valores em números do pós-intervenção, valores representados em gráfico.
MARSH et al., 2017	Pacientes (18-70a) com depressão bipolar e deficiência de vitamina D  N = 33 (17p, 16i) - Perdas 8 (5p, 3i)  Tempo: 12 semanas	MADRS	Vitamina D 5.000UI/dia  Controle: placebo	Ambos os grupos reduziram o score do MADRS significativamente, mas não houve diferença entre os grupos, sendo a redução maior no grupo placebo (p = 0.89).	Pacientes do placebo melhoraram muito, algumas possíveis causas: maior atenção dada ao paciente, ambiente terapêutico, efeitos baseados na expectativa e curso natural da depressão. Era um estudo muito pequeno. Pacientes com diagnóstico de depressão bipolar estavam todos em tratamento, com medicação ou não, e possuíam deficiência de vitamina D

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
HANSEN et al., 2019	Adultos (18-65a) com diagnóstico de TDM leve a severa  N = 62 (34i, 28p) - Perdas 17 (8i, 9p)  Tempo: 12 semanas	HAMD-17	Vitamina D 2800 UI/dia + tratamento usual para TDM  Controle: placebo + tratamento usual para TDM	Houve uma redução significativa do HAM-D em ambos os grupos no início para o final do estudo, porém o grupo vitamina D não foi superior ao placebo (p = 0.17).	O estudo não atingiu o tamanho amostral correto e teve poder estatístico insuficiente. Pacientes com depressão leve a moderada, nem todos tinham deficiência de vitamina D.
ZHANG et al., 2018	Adultos (>18a) com tuberculose e diagnóstico de TDM, excluindo depressão severa  N = 123 (58i, 65p) - Perdas 3 (2i, 1p)  Tempo: 8 semanas	BDI-II	Vitamina D (100.000UI/semana)  Controle: placebo	A suplementação com altas doses de Vit D3 pode não ser garantida para reduzir os sintomas depressivos na população com TBP, visto que não houve diferença significativa entre os grupos (p = 0.38).	Tamanho de amostra pequeno, não avaliou tipos de depressão mais diversos, pacientes com depressão severa eram excluídos.
ROLF et al., 2017	Adultos (18-55a) com Esclerose múltipla e risco para depressão  N = 58 (33i, 25p) - Perdas 18 (5p, 13i)  Tempo: 48 semanas	HADS-D	Vitamina D 7.000UI nas primeiras 4 semanas + 14.000UI/dia até a semana 48  Controle: placebo	Não foi encontrada evidência de que o tratamento com Vitamina D diminuiu os sintomas depressivos nesses pacientes, ambos os grupos reduziram seus escores e não houve diferença significativa entre eles (p = 0.78).	Estudo pequeno, com pacientes sem depressão e apenas risco, já possuíam valores baixos de depressão no início do estudo.

Tabela 3H - Ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções de suplementação oral de **Ômega-3** em adultos com sintomas depressivos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
PAWELCZYK et al., 2016	Pacientes (16-35a) diagnosticados com esquizofrenia (primeiro episódio) e sintomas depressivos secundários  N = 71 (35p, 36i) - Perdas (4i, 2p)  Tempo: 6 meses	CDSS	Ômega-3 (2,2g/dia) + uso usual de medicamentos para esquizofrenia  Controle: placebo + uso usual de medicamentos para esquizofrenia	O uso de PUFA por pacientes com esquizofrenia parece ter efeito moderado na redução dos sintomas depressivos neste estudo como terapia adjuvante aos medicamentos prescritos ( $p < 0.01$ ).	O estudo não conseguiu avaliar a concentração final de PUFA nas hemácias dos pacientes, por isso, a medida de adesão ficou prejudicada. Os pacientes continuaram tomando medicação prescrita, fazendo do PUFA uma terapia adjuvante, não foi testado sem o uso de medicamentos para a esquizofrenia.
CARNEY et al., 2019	Adultos com diagnóstico de depressão com doença arterial coronariana ou alto risco  N = 144 (73p, 71i) - Perdas 2 (1p, 1i)  Tempo: 10 semanas	BDI-II / HAM-D 17	Ômega-3 (2g/dia) + Sertralina (50mg/dia) Controle: placebo + Sertralina (50mg/dia)	Os resultados deste estudo não apoiam a hipótese de que a coadministração de 2g/dia de EPA melhore a eficácia de 50mg/dia de sertralina em pacientes com TDM e doença coronariana ou fatores de risco importantes para doença coronariana. No atual estudo, foram encontrados melhores resultados no grupo placebo, sem significância estatística ( $p = 0.22$ ).	O tempo de estudo foi curto, apenas 10 semanas, assim como dosagens maiores de sertralina ou w-3 poderiam ter produzido efeitos diferentes. Uso conjunto com sertralina (50mg/dia), resultados são de tratamento adjuvante. Pacientes com diagnóstico de MDD pelo DSM-V, não deveriam estar em uso de AD pois o tratamento inclui Sertralina.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
OKEREKE et al., 2021	Adultos (>50a) sem sintomas depressivos - análise do risco de desenvolver depressão  N = 18.353 (9171i, 9182p) - Perdas 1780  Tempo: 5,3 anos	PHQ-8	Ômega-3 (1 g/d cápsula de óleo de peixe contendo 465 mg de EPA e 375 mg de DHA)  Controle: placebo	Os achados deste estudo não suportam a afirmação de que a suplementação de ômega-3 previniria novos casos de depressão na população em geral, com ômega-3 aumentando significativamente o risco de depressão ou sintomas depressivos relevantes, mas sem diferença significativa nos escores de PHQ-8 (p = 0.03).	Poucas pessoas no estudo potencialmente deveriam estar deficientes de w-3. Além disso, sabe-se que o w-3 sanguíneo aumentou, mas não se sabe se isso chegaria ao cérebro. Apesar disso, é um estudo grande e de importante poder estatístico. Houve suplementação de vitamina D no mesmo estudo, mas em outro artigo.
RAVI et al., 2016	Adultos (18-65a) HIV-positivos e com pontuação na escala BDI maior que 16  N = 110 (54i, 56p) - Perdas 10 (4i, 6p)  Tempo: 8 semanas	BDI	Ômega-3 (2g óleo de peixe)  Controle: placebo	Neste estudo, a suplementação com w-3 foi relevante para diminuir os sintomas depressivos em pacientes HIV-positivos, com significância estatística (P < 0.001).	Amostra de estudo pequena e específica (pacientes com HIV), não generalizável para a população em geral. Tempo de intervenção pequeno e redução em BDI muito elevada em comparação com outros estudos.
DASHTI-KHAVI DAKI et al., 2014	Pacientes em Hemodiálise com depressão leve, no mínimo - BDI acima de 16  N = 54 (27i, 27p) - Perdas 9 (7p, 2i)  Tempo: 4 meses	BDI	Ômega-3 (1800mg - 6 cápsulas contendo 180 mg de EPA e 120mg de DHA por dia)  Controle: placebo	Em conclusão, o uso de suplementos de ácidos graxos ômega-3 em pacientes em HD com sintomas depressivos foi benéfico na melhora dos sintomas depressivos (p = 0.008).	Pacientes no grupo w-3 tinham 5 pontos a mais no BDI do que os pacientes do placebo (p = 0.096), eram mais doentes e por isso tinham a possibilidade de melhorar mais. O cegamento pode ter sido prejudicado pelo cheiro e sabor das cápsulas de w-3. A dieta dos pacientes não foi monitorada para verificar se houve mudança após o ingresso no estudo.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
MEYER et al., 2013	Adultos (18-75a) com diagnóstico de TDM  N = 83 (43p, 40i) - Perdas 23 (15p, 6i)  Tempo: 16 semanas	HDRS	Ômega-3 (8x cápsulas de 1g por dia contendo 250 mg DHA and 70 mg EPA stabilised with 10 mg Vitamin E) + sessões de psicoterapia  Controle: placebo + 10mg vitamina E + sessões de psicoterapia	Concluindo, em pessoas com depressão grave que receberam aconselhamento semanal, a suplementação de DHA não conferiu qualquer benefício adicional (p = 0.651).	A amostra não era deficiente em w-3 no início, o que poderia ter deixado os resultados significativos. Além disso, todos recebiam psicoterapia semanal, o óleo de peixe não mostrou efeitos adicionais e não tem seu efeito isolado apresentado.
MALTAIS et al., 2019	Idosos (>70a) com queixa de memória  N = 1670 (416 multid + O3, 418 O3, 418 multid, 418p)  Tempo: 3 anos	GDS-15	Ômega-3 (400mg DHA e 112,5mg EPA)  Controle: placebo	Este estudo não encontrou associações estatisticamente significativas de intervenção multidomínio no estilo de vida, suplementação de ômega-3 ou sua combinação com o início de sintomas de depressão clinicamente relevantes em idosos (p = 0.97).	Participantes divididos em 4 grupos com intervenção multidomínio e w-3, a análise desta revisão foi de grupo w-3 x grupo placebo. O estudo apresentou limitações de memória, além do fato que a própria pontuação do GDS pode aumentar em 2 pontos arbitrariamente.
MAZAHERIOUN et al., 2018	Homens (30-65a) e mulheres pré-menopausa (>30a) com diagnóstico de DM2 e sintomas depressivos leves a moderados  N = 88 (44i, 44p) - Perdas 3 (3p)  Tempo: 10 semanas	BDI-II-PERSIAN	Ômega-3 (2700mg/dia)  Controle: placebo	Este estudo indicou que o uso de ácidos graxos ômega-3 é eficaz para reduzir significativamente o estado depressivo de pacientes com DM2 (p <0.001).	Curto tempo de acompanhamento, a maioria dos pacientes tinha formas leves de depressão. Não generalizável para a população em geral, apenas para pacientes com DM2 com estado depressivo leve a moderado recebendo 2.700 mg diários de n-3FAs com proporção EPA: DHA de 2:1, sem comorbidades e sem diagnóstico de TDM baseado no DSM.



REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
JIANG et., 2018	Adultos (>18a) com insuficiência cardíaca e diagnóstico de TDM  N = 108 (36 2:1i, 36 EPA, 36p) - Perdas 28 (8 2:1i, 12 EPAi, 8p)  Tempo: 12 semanas	HAM-D	Ômega-3 (Cápsulas 2:1 (400/200 EPA/DHA - 500mg 4x ao dia)  OU Ômega-3 (500mg EPA 4x/dia)  Controle: placebo	Não houve diferença significativa que sustente a suplementação de ômega-3 para a depressão em pacientes com IC, a redução favoreceu placebo em 1,54 pontos (p = 0.74).	Há suspeita de que os pacientes da intervenção sabiam que estavam recebendo ômega-3. O tempo de 3 meses de suplementação pode não ser suficiente para ver os reais efeitos.
WATANABE et al., 2018	Mulheres (20-59a), enfermeiras de internação com contato com pacientes não clinicamente deprimidas  N = 80 (40p, 40i) - Perdas 4 (4p)  Tempo: 13 semanas intervenção / 52 semanas contato	PHQ-9	Ômega-3 (1.200mg EPA + 600mg DHA)  Controle: placebo	A suplementação de ômega-3 não foi confirmada em termos de melhora de estado mental e eficiência de trabalho autoavaliada em populações trabalhadoras (p = 0.491). Não recomendamos PUFAs ômega-3 para a população em geral que estão dispostos a manter sua saúde mental e procuram algo benéfico.	O estudo apresenta diversas escalas e desfechos, porém não apresenta redução significativa e constante de depressão em nenhuma das escalas avaliadas.
SHINTO et al., 2016	Adultos e idosos (18-85 anos) com esclerose múltipla e Diagnóstico TDM leve a moderada  N = 39 (21i, 18p) - Perdas 8 (6i, 2p)  Tempo: 3 meses	MADRS	Ômega-3 (6g/dia)  Controle: placebo	O ácido graxo ômega-3 como terapia de reposição para depressão resistente ao tratamento na esclerose múltipla não é significativamente diferente do placebo (p = 0.30).	Amostra pequena por ser um estudo piloto, não generalizável para a população em geral. A maioria dos pacientes eram brancos, grupo w-3 tinha mais pessoas com ensino superior, os sintomas de EM podem se confundir com os sintomas de depressão.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
TAYAMA et al., 2019	Trabalhadores com diagnóstico de TDM leve a moderada  N = 90 (47i, 43p) - Perdas 11 (5i, 6p)  Tempo: 12 semanas	BDI-II	Ômega-3 (500mg DHA / 1000mg EPA) + psicoeducação  Controle: placebo + psicoeducação	Ambos os grupos tiveram BDI significativamente menor do que o inicial, porém sem diferença estatisticamente significativa entre eles (p = 0.30).	A intervenção de w-3 foi feita juntamente com psicoeducação, os autores consideram que a psicoeducação teve um papel importante em reduzir os sintomas depressivos. Não houve controle da dieta para saber se começaram a comer mais peixe, por exemplo.
CHANG et al., 2020	Pacientes com DCV's e diagnóstico TDM  N = 59 (30i, 29p)  Tempo: 12 semanas	HAM-D	Ômega-3 (2g EPA / 1g DHA)  Controle: placebo	No geral, os PUFAs n-3 não melhoraram os sintomas depressivos em pacientes com TDM comórbido por DCV (p = 0.312), mas mostraram eficácia na melhoria dos sintomas centrais da depressão em pessoas com TDM muito grave.	Encontrou-se maiores evidências para w-3 funcionando em pessoas com MDD muito grave (HAMD > 23), porém, a amostra desses pacientes era muito pequena (n = 9), necessitando de novos e maiores estudos para testar a hipótese. O tempo também foi um limitador, estudo curto para ver mudanças cardiovasculares importantes.
YANG et al., 2022	Adultos (18-45a) com diagnóstico recente de TDM  N = 72 (36p, 36i) - Perdas 24 (15i, 9p)  Tempo: 12 semanas	HAM-D	Ômega-3 (EPA 1440 mg/dia + DHA 960 mg/dia) + Venlafaxina (75-225mg por dia)  Controle: placebo + Venlafaxina (75-225mg por dia)	Não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de w-3 e placebo como terapia adjuvante para aliviar sintomas de depressão (p = 0.230). Ambos os grupos diminuíram significativamente seus escores de HAM-D da linha de base para o final com o uso do medicamento + w-3.	O tempo de acompanhamento foi relativamente baixo. Esses resultados só são aplicados a pessoas com diagnóstico recente de depressão e que nunca usaram medicamentos. Não há como separar o efeito isolado de w-3, sem o antidepressivo.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
KESHAVARZ et al., 2018	Mulheres (18-50a) com sobrepeso/obesidade, que fazem dieta e possuem diagnóstico de TDM  N = 65 (32i, 33p) - Perdas 7 (3i, 4p)  Tempo: 12 semanas	BDI	Ômega-3 (6X 180 mg EPA /120 mg DHA por dia) + dieta com déficit calórico e recomendação de 20 minutos de AF moderada por dia  Controle: placebo + dieta com déficit calórico e recomendação de 20 minutos de AF moderada por dia	Para essa amostra específica de mulheres com sobrepeso e obesidade comórbida a depressão, w-3 mostrou-se efetiva para diminuir os sintomas depressivos (p = 0.05) com tamanho de efeito de 5.9 pontos de diferença do placebo.	Foram excluídas pacientes com depressão grave. Pacientes no grupo w-3 diminuíram mais o peso do que no placebo, o que também pode ser um confundidor para a depressão, pensando que as mulheres gostariam de emagrecer em ambos os grupos. Uma limitação da extrapolação dos dados é a especificidade da amostra.
GINTY et al., 2015	Adultos jovens (18-21a) com diagnóstico de TDM  N = 23 (13i, 10p) - Perdas 2 (1i, 1p)  Tempo: 3 semanas	BDI	Ômega-3 (1,4g EPA e DHA)  Controle: placebo	O grupo ômega-3 teve redução significativa do BDI ao longo do tempo (p < 0.05), enquanto placebo não alterou seu escore. Esses resultados podem mostrar benefícios mesmo com curto tempo de suplementação.	Grupo placebo tinha apenas mulheres. Estudo feito com jovens universitários, não aplicável a pop. geral. Estudo pequeno e curto (~21 pacientes, 3 semanas), preliminar. Não podiam estar tomando AD, dieta controlada para não ter alto consumo de peixes fontes de w-3.
PARK et al., 2015	Adultos (18-65a) com diagnóstico de TDM  N = 35 (18i, 17p) - Perdas 11 (6i, 5p)  Tempo: 12 semanas	CES-D-K / HAM-D-17 / CGI-S / CGI-I	Ômega-3 (1,140 mg EPA + 600 mg DHA)  Controle: placebo	A suplementação com w-3 demonstrou uma vantagem sobre o placebo que não alcançou significância clínica, embora a pontuação CGI-I tenha diminuído significativamente no grupo de PUFA n-3 em comparação com o grupo placebo.	Pacientes com diagnóstico de MDD, continuaram seu tratamento usual com medicamentos. Na apresentação dos resultados, os autores não mostram a redução nas escalas em números, valores apenas apresentados em gráficos.

REFERÊNCIA E ANO DE PUBLICAÇÃO	POPULAÇÃO E DURAÇÃO DO ESTUDO	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS	INTERVENÇÃO COM SUPLEMENTAÇÃO E CONTROLE	RESULTADOS	CONSIDERAÇÕES
DUFFY et al., 2015	<p>Idosos (66-82a) com risco de depressão</p> <p>N = 80 (40i, 40p) - Perdas 29 (12i, 17p)</p> <p>Tempo: 12 semanas</p>	PHQ	<p>Ômega-3 (4x 1000mg) por dia</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre a suplementação de w-3 e placebo nos sintomas depressivos (p = 0.262).</p>	<p>Estudos com pacientes com risco de depressão, e não a doença em si - os valores de PHQ eram baixos no início do estudo. Grande perda de pacientes. A concentração de w-3 na dieta não foi avaliada.</p>
GHAREKHANI et al., 2014	<p>Pacientes em hemodiálise com escala BDI maior de 16</p> <p>N = 45 (20p, 25i) - Perdas 9 (2i, 7p)</p> <p>Tempo: 4 meses</p>	BDI	<p>Ômega-3 (1080mg EPA / 720mg DHA)</p> <p>Controle: placebo</p>	<p>Este ensaio randomizado e controlado por placebo mostrou que suplementação de ômega-3 em pacientes em HD de manutenção é bem tolerado e alivia os sintomas de depressão (p = 0.001), o que é uma descoberta nova.</p>	<p>Estudo pequeno, com tempo curto de acompanhamento e população muito específica, não generalizável. Não foi acompanhada a dieta e as cápsulas de placebo não tinham o odor característico do w-3.</p>