DEPRESSÃO • PERFIL LIPÍDICO • MEMBRANA • INFLAMAÇÃO

ÔMEGA-3, PERFIL LIPÍDICO E DEPRESSÃO

Do cenário n-6:n-3 ≈25:1 + Omega-3 Index <3% para um perfil muito mais equilibrado — e o que pode mudar em inflamação, membrana, neuroplasticidade e sintomas.

CENÁRIO INICIAL ≈25:1

O3I <3%

A tese central: corrigir um perfil lipídico muito desfavorável pode remover um fator biológico associado a depressão e favorecer mecanismos cerebrais de recuperação.



PONTE

O que estamos medindo — e o que queremos demonstrar

Rácio n-6:n-3 e Omega-3 Index medem coisas diferentes, mas complementares.

RÁCIO n-6:n-3

Expressa a predominância relativa de ácidos gordos n-6 versus n-3. Em depressão, rácios mais altos aparecem associados a maior gravidade e a perfis mais inflamatórios.

OMEGA-3 INDEX

EPA + DHA nas membranas das hemácias. Funciona como marcador de incorporação celular de ômega-3 e, em vários estudos de depressão, valores mais baixos aparecem nos grupos doentes.

O QUE ESTA APRESENTAÇÃO QUER MOSTRAR

- Um perfil extremo como ≈25:1 + O3I <3% está muito além das faixas observadas como mais favoráveis nos estudos.
- Ao aumentar EPA+DHA e reduzir a predominância relativa de n-6, a biologia da membrana, da inflamação e da resolução muda.
- Os alvos 3:1 e >8% são usados aqui como metas operacionais de correção do perfil — não como "limiares diagnósticos" de depressão.

CENÁRIO

25:1 + Omega-3 Index abaixo de 3%

Um perfil muito distante dos valores encontrados nos grupos de comparação mais favoráveis.

RÁCIO N-6:N-3

≈25:1

predominância relativa de n-6 muito elevada

OMEGA-3 INDEX

<3%

incorporação celular de EPA+DHA muito baixa

ALVO OPERACIONAL

3:1 + >8%

corrigir ambos os eixos do perfil



- Em adultos com MDD, o Omega-3 Index médio foi 3,9% versus 5,1% em controlos.
- Em adolescentes com depressão, O3I mais baixo e rácio n-6:n-3 mais alto aparecem repetidamente.

Estudos que verificaram o que esta página apresenta:
Amin et al. 2011. PMID 21208589 • Berger et al. 2023. PMID 37437731.

BIOMARCADOR

Depressão maior e Omega-3 Index baixo aparecem juntos

Num estudo clínico, o marcador celular foi significativamente menor nos pacientes com MDD.

MDD

3,9%

Omega-3 Index médio

CONTROLOS

5,1%

Omega-3 Index médio

INFLAMAÇÃO

<4%

associou-se a IL-6 mais alta



- O3I baixo não foi apenas um marcador nutricional: <4% também apareceu associado a concentrações mais altas de IL-6.
- Isso liga o estado de membrana a um fenótipo inflamatório relevante em depressão.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Amin AA et al. Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. PMID 21208589.

ADOLESCENTES

O mesmo padrão aparece na depressão pediátrica

95 adolescentes com pMDD versus 95 controlos saudáveis.

O3I • PMDD

4,51%

versus 5,20% nos controlos

RÁCIO N-6:N-3

5,51

versus 4,96 nos controlos

O3I +1 UNIDADE

OR 0,49

menores odds de depressão

RÁCIO +1

OR 1,58

maiores odds de depressão

O QUE ISSO SIGNIFICA PARA UM PERFIL 25:1 + O3I <3%?

É um cenário muito mais extremo do que a diferença já detectável entre adolescentes com depressão e controlos. Corrigir ambos os biomarcadores desloca o paciente para longe do padrão repetidamente associado à doença.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Berger et al. J Affect Disord. 2023. PMID 37437731.

ADOLESCENTES

Cada ponto percentual de O3I mudou a probabilidade de [illegible] ao grupo deprimido

150 adolescentes com depressão hospitalar versus 161 controlos.

OMEGA-3 INDEX

+1%

OR 0,72 para status de caso

DHA

+1 SD

OR ajustado 0,67



- O padrão de ácidos gordos eritrocitários ajudou a distinguir casos de depressão de controlos.
- A direção foi consistente: maior DHA e maior O3I associaram-se a menor probabilidade de depressão.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
McNamara et al. Red blood cell fatty acids are associated with depression in adolescents. PMID 22464051.

EVIDÊNCIA DIRETA

O estudo mais próximo do cenário 25:1

Em crianças/adolescentes com depressão, o rácio caiu de 24,2:1 para 7,6:1 em 6 semanas.

RÁCIO INICIAL

24,2:1

praticamente o cenário proposto

6 SEMANAS

7,6:1

queda apenas no grupo ômega-3

SINTOMAS

↓

reduções significativas em CDI

- As reduções de sintomas apareceram após 6 e 12 semanas.
- EPA e o rácio n-6:n-3 correlacionavam-se com a gravidade dos sintomas no baseline.
- Este ensaio liga, no mesmo paciente, correção do rácio e melhora clínica.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Trebatická et al. Psychiatry Res. 2020. PMID 32179212.

MECANISMO

Quatro caminhos ligam perfil lipídico e depressão

A força da hipótese está na convergência entre membrana, inflamação, neurotransmissão e neuroplasticidade.

1

MEMBRANA

fluidez • rafts • receptores

2

INFLAMAÇÃO

AA/EPA • citocinas • microglia

3

RESOLUÇÃO

18-HEPE • resolvinas • SPMs

4

NEUROPLASTICIDADE

BDNF • sinapses • conectividade

Quando o perfil lipídico muda na membrana, vários sistemas relevantes para a depressão mudam em paralelo — e alguns deles já foram medidos diretamente em RCTs.

MEMBRANA

Em 2025, a mudança da membrana foi medida diretamente em adolescentes deprimidos

Ômega-3 + paroxetina versus paroxetina por 12 semanas.

ÔMEGA-3

↑

conteúdo na membrana

N-6:N-3

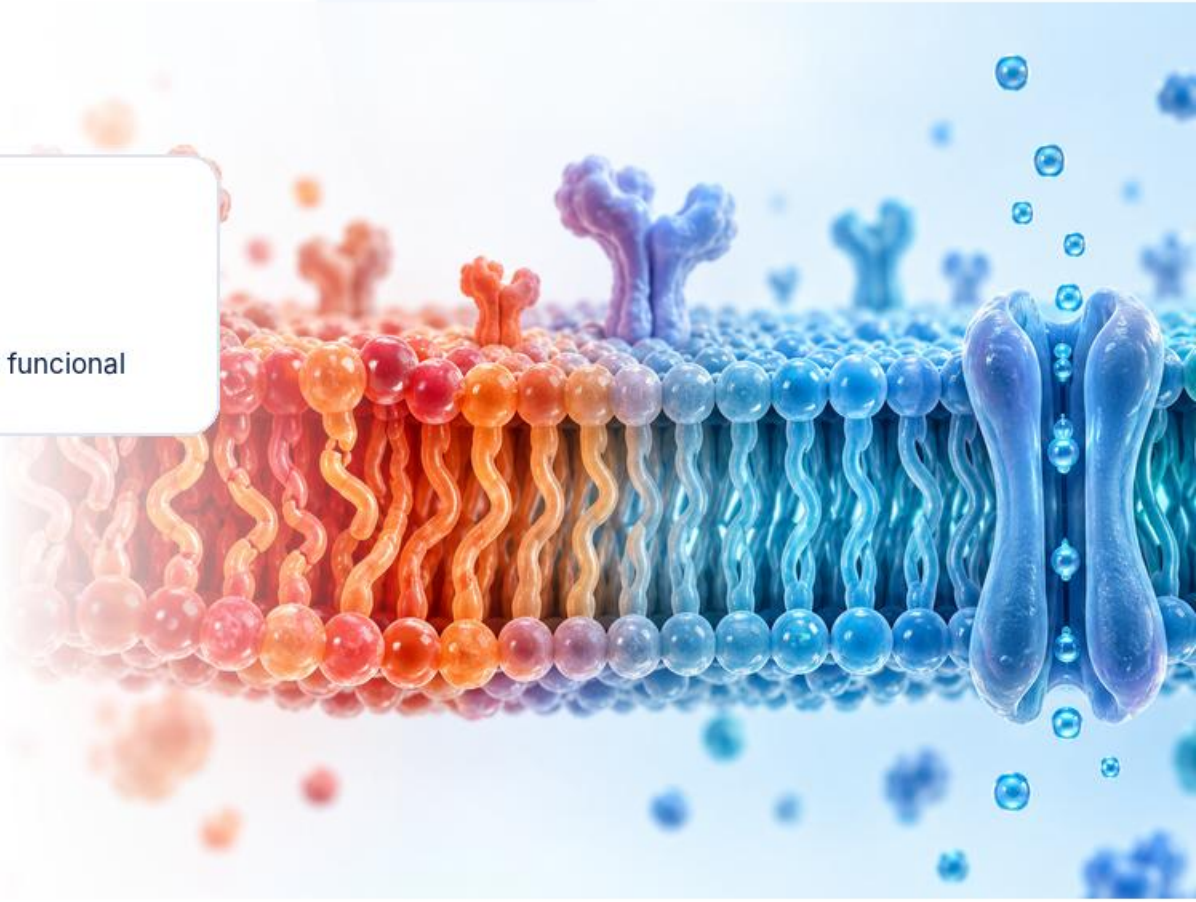
↓

melhor equilíbrio

FLUIDEZ

↑

membrana mais funcional



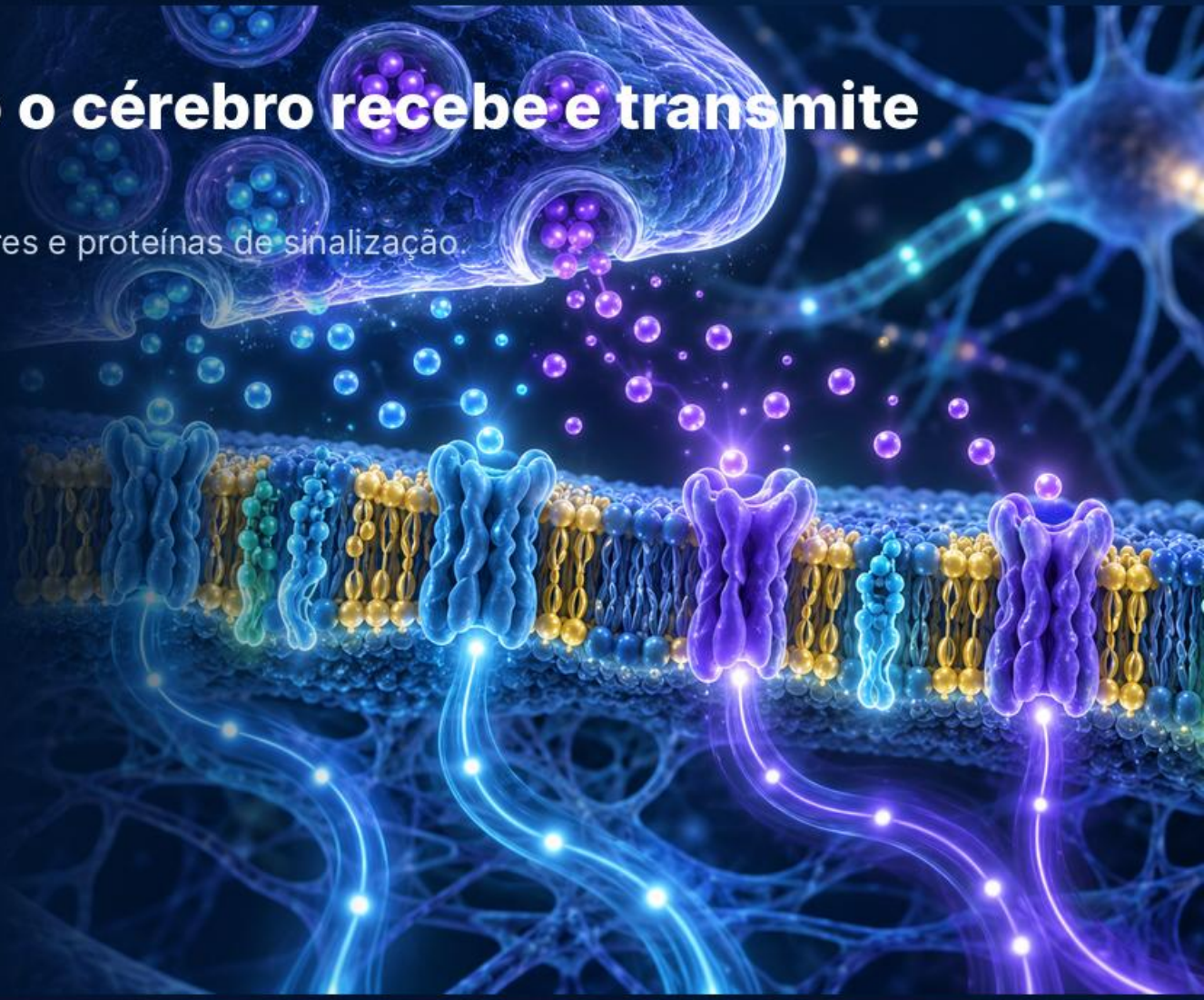
- A suplementação reduziu peroxidação lipídica em plasma e membrana.
- Aumentou a capacidade antioxidante da membrana.
- As mudanças lipídicas e funcionais correlacionaram-se com melhora de sintomas depressivos e cognição.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Wang et al. Redox Biol. 2025. PMID 40158256.

SINAPSE

A membrana muda a forma como o cérebro recebe e transmite sinais

EPA/DHA alteram propriedades de membrana, lipid rafts, receptores e proteínas de sinalização.



FLUIDEZ

Mais EPA/DHA mudam a organização física da membrana e a mobilidade de proteínas receptoras.

RECEPTORES

Lipid rafts e proteínas G participam da transdução de sinais relevantes para monoaminas e humor.

EFEITO FUNCIONAL

O resultado é um ambiente sináptico mais favorável à sinalização e à adaptação neuronal.

Estudos que verificaram o que esta página apresenta:

Kalkman et al. Int J Mol Sci. 2021. PMID 33922396 • Freeman et al. Fish oil and depression. PMID 29254106.

INFLAMAÇÃO

Menor AA:EPA significa menos matéria-prima relativa para sinalização pró-inflamatória

EPA compete com ácido araquidónico em fosfolípidos e vias enzimáticas.

AA

↑ no desequilíbrio

precursor de eicosanoides n-6

EPA

↑ com correção

compete com AA

RESULTADO

↓ AA:EPA

menos predominância inflamatória

- Um rácio n-6:n-3 elevado pode favorecer maior produção de mediadores inflamatórios e ativação do eixo HPA.
- Ao elevar EPA/DHA, o sistema ganha precursores para mediadores menos inflamatórios e pró-resolução.

Estudos que verificaram o que esta página apresenta:

Bouz et al. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in major depressive disorder. PMID 27496183 • Kalkman 2021. PMID 33922396.

RESOLUÇÃO

Omega-3 não atua apenas “reduzindo inflamação”; ele fornece matéria-prima para resolvê-la

EPA gera 18-HEPE e mediadores especializados pró-resolução.

EPA

↑ dose-depende

no plasma

18-HEPE

↑

precursor pró-resolução

HS-CRP

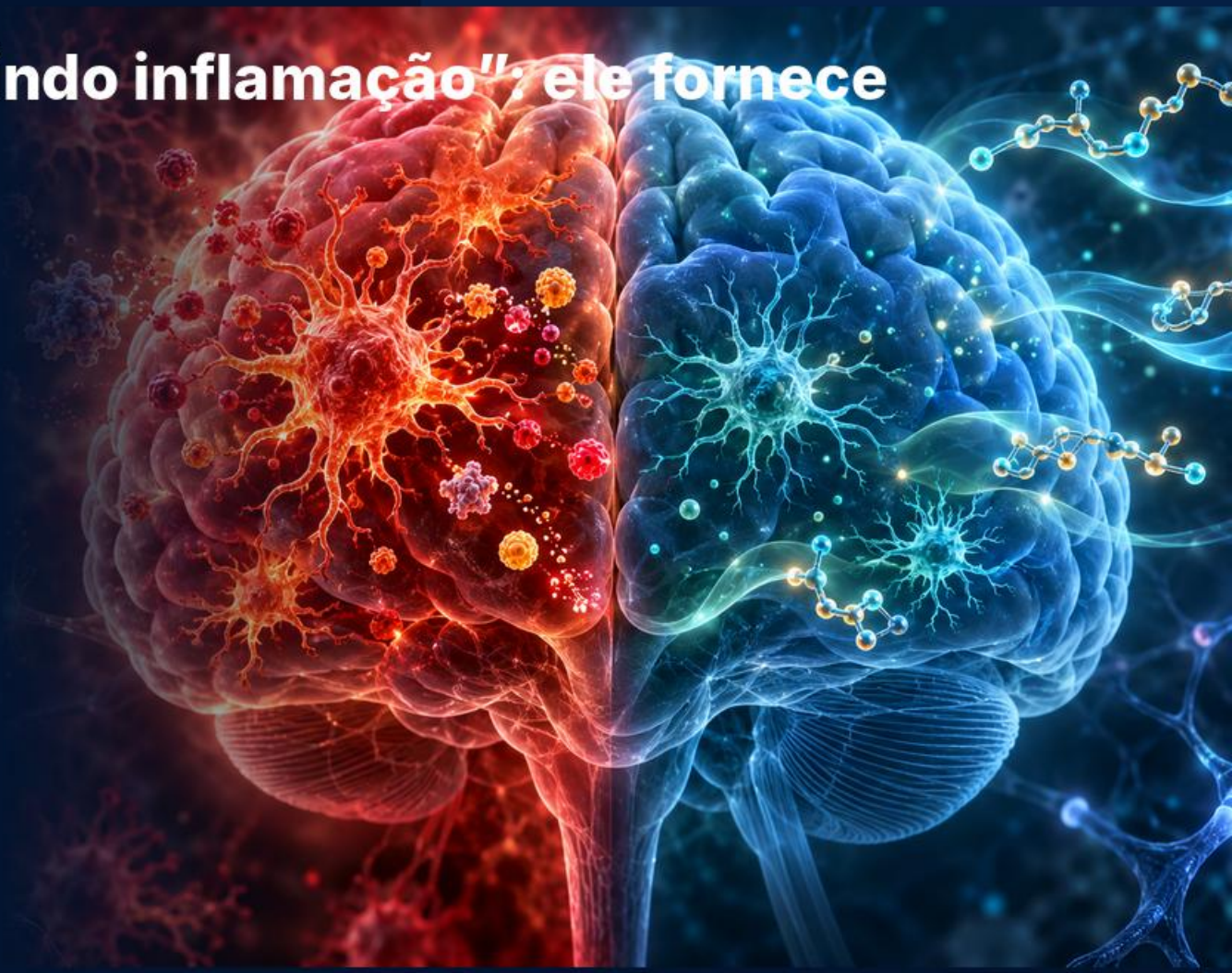
↓

quando 18-HEPE subiu

IDS-C30

↓

associado ao aumento de 18-HEPE



Estudos que verificaram o que esta página apresenta:
Mischoulon/Su group: SPM study PMID 33316626 • clinical response & pro-resolving mediators PMID 36635595.

NEUROPLASTICIDADE

BDNF: um dos elos entre membrana, adaptação neuronal e recuperação

Em crianças/adolescentes deprimidos, ômega-3 aumentou BDNF e reduziu tromboxano.

BDNF

↑

versus grupo ômega-6

TXB

↓

sinal tromboxano



- No baseline, CDI e rácio n-6:n-3 correlacionavam-se positivamente com TXB e negativamente com BDNF.
- Meta-análises de RCTs também mostram aumento médio de BDNF após suplementação com ômega-3.

Estudos que verificaram o que esta página apresenta:
Trebatická et al. 2021. PMID 33801688 • BDNF meta-analysis PMID 37344075.

SEROTONINA

O aumento do Omega-3 Index acompanhou aumento de serotonina

O elo foi medido no estudo lipidómico de adolescentes com depressão.

OMEGA-3 INDEX

↑

incorporação em membrana

SEROTONINA

↑

mudança associada ao O3I



- O estudo encontrou associação entre o aumento do Omega-3 Index e o aumento de serotonina.
- Isso liga a correção do estado de membrana a uma via clássica de regulação do humor.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Wang et al. Redox Biol. 2025. PMID 40158256.

ESTRESSE

Inflamação, membrana e eixo HPA convergem no mesmo circuito

Um rácio alterado pode amplificar citocinas; citocinas ativam o eixo do stress e influenciam humor e energia.

1

1. CITOCINAS

Maior sinal inflamatório pode ativar o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal.

2

2. CORTISOL / STRESS

O eixo HPA participa de alterações de sono, energia, motivação e reatividade emocional.

3

3. CORREÇÃO LIPÍDICA

EPA/DHA modulam inflamação e sinalização, reduzindo uma das entradas que alimentam o circuito.

O mecanismo não depende de uma única molécula. Ele é sistémico: membrana + inflamação + stress + neurotransmissão + neuroplasticidade.

Estudos que verificaram o que esta página apresenta:

Bouz et al. 2016. PMID 27496183 • McNamara et al. 2013 review of pre-clinical mechanisms. PMID 23574159.

PRÉ-DEPRESSÃO

Antes do diagnóstico: o status de ômega-3 já aparece ligado ao humor e à conectividade cerebral

Jovens de 18–29 anos com sintomas subclínicos.

PHQ-8

↓

com maior DHA e O3I

O3I / DHA

↑

associados a menor gravidade



- O3I e DHA mais altos associaram-se a menores escores depressivos.
- Também se associaram a padrões de conectividade entre amígdala, córtex orbitofrontal e cíngulo posterior.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Faulkner et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2025. PMID 39827541.

SINTOMAS INICIAIS

Em jovens adultos com sintomas depressivos, 21 dias já produziram uma separação clínica

Pequeno RCT placebo-controlado.

OMEGA-3

67%

já não preenchiam critério de depressão

PLACEBO

20%

já não preenchiam critério

DURAÇÃO

21 dias

1,4 g/d EPA + DHA

- O grupo ômega-3 apresentou redução significativa nos escores BDI ao longo do tempo.
- O resultado é particularmente relevante para quadros leves, iniciais ou subclínicos.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Ginty & Conklin. Psychiatry Res. 2015. PMID 26188642.

EPA

Na depressão leve a moderada, EPA separou de DHA e placebo

81 pacientes: 1 g/d de EPA, 1 g/d de DHA ou placebo por 12 semanas.

EPA

1 g/d

melhor HDRS no endpoint

DHA

1 g/d

não separou

RESPOSTA

6

respondedores apenas no grupo EPA

- EPA apresentou HDRS final significativamente menor que DHA e placebo.
- O estudo reforça a ideia de que, em depressão, a composição EPA:DHA importa — não apenas “ter ômega-3”.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Mozaffari-Khosravi et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2013. PMID 22910528.

RCT

432 adultos com episódio depressivo maior: um subgrupo respondeu claramente

EPA 1.050 mg + DHA 150 mg por 8 semanas.

AMOSTRA

432

adultos com MDE

SEM ANSIEDADE

n=204

subgrupo pré-planeado

IDS-SR

−3,17

diferença ajustada vs placebo

MADRS

−1,93

diferença ajustada vs placebo

- No grupo sem transtorno de ansiedade comórbido, omega-3 foi superior a placebo em ambas as escalas.
- Mais uma vez, a formulação era fortemente EPA-predominante.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Lespérance et al. J Clin Psychiatry. 2011. PMID 20584525.

META-ANÁLISE

26 estudos / 2.160 participantes: benefício global e maior sinal com EPA

A síntese de RCTs encontrou melhora significativa dos sintomas depressivos.

ESTUDOS

26

duplo-cegos e placebo-controlados

PARTICIPANTES

2.160

incluídos

EFEITO GLOBAL

SMD −0,28

p=0,004

EPA ≥60%

SMD −1,03

subgrupo EPA-major

- Formulações puras em EPA e EPA-major apresentaram os sinais clínicos mais fortes.
- O padrão foi consistente com a hipótese de ação anti-inflamatória e pró-resolução do EPA.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Liao et al. Transl Psychiatry. 2019. PMID 31383846.

DOSE–RESPOSTA

67 RCTs: o benefício foi maior em quem já tinha depressão

Meta-análise com análise de dose-resposta.

PICO

≈1,5 g/d

maior melhora em depressão existente

REMISSÃO

+19/100

estimativa em pacientes deprimidos

EFEITO

maior

em quem já tinha depressão

- Cada 1 g/d associou-se a melhora de sintomas; a curva foi em U.
- O efeito terapêutico foi mais evidente no tratamento da depressão existente do que na prevenção da depressão em população geral.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Dose-response meta-analysis. PMID 37726108.

EPA

A janela que mais se repete: EPA ≥60% e 1–2 g/d

Meta-análise de 10 RCTs com 1.426 participantes.

EPA ≥60%

SMD −0,36

redução da gravidade

EPA 1–<2 G/D

SMD −0,43

janela de dose

RCTS

10

1.426 participantes

- O sinal terapêutico concentrou-se nas formulações mais ricas em EPA.
- Isso ajuda a explicar por que diferentes produtos de “ômega-3” não produzem necessariamente o mesmo efeito clínico.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Kelaiditis et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2023. PMID 37028202.

2025

36 estudos: a síntese mais recente ainda encontra redução de sintomas

Meta-análise de RCTs publicada em 2025.

ESTUDOS

36

incluídos

EFEITO GLOBAL

SMD −0,26

IC 95% −0,41 a −0,11

JANELA

>8 sem

sinal mais favorável em vários subgrupos

- A análise global encontrou eficácia significativa na redução de sintomas.
- Formulação, dose, duração e perfil clínico continuam a influenciar quem responde melhor.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Meta-analysis of randomized-controlled trials. 2025. PMID 40049535.

CONSENSO

Diretriz internacional: EPA como estratégia adjuvante na depressão maior

A ISNPR publicou recomendações clínicas específicas para n-3 PUFAs em MDD.

FORMULAÇÃO

EPA

puro ou EPA:DHA >2:1

DOSE

1–2 g

EPA líquido por dia

USO

ADJUVANTE

integrado ao tratamento clínico

- A diretriz destaca qualidade do produto e monitorização clínica.
- Também identifica baixo Omega-3 Index e inflamação elevada como áreas promissoras para personalização.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines. PMID 31480057.

INFLAMAÇÃO ALTA

Quando a depressão vem com inflamação crónica, a biologia do EPA fica especialmente relevante

MDD + hs-CRP ≥3 mg/L.

EPA 4 G/D

64%

taxa de resposta

PLACEBO

40%

taxa de resposta

18-HEPE

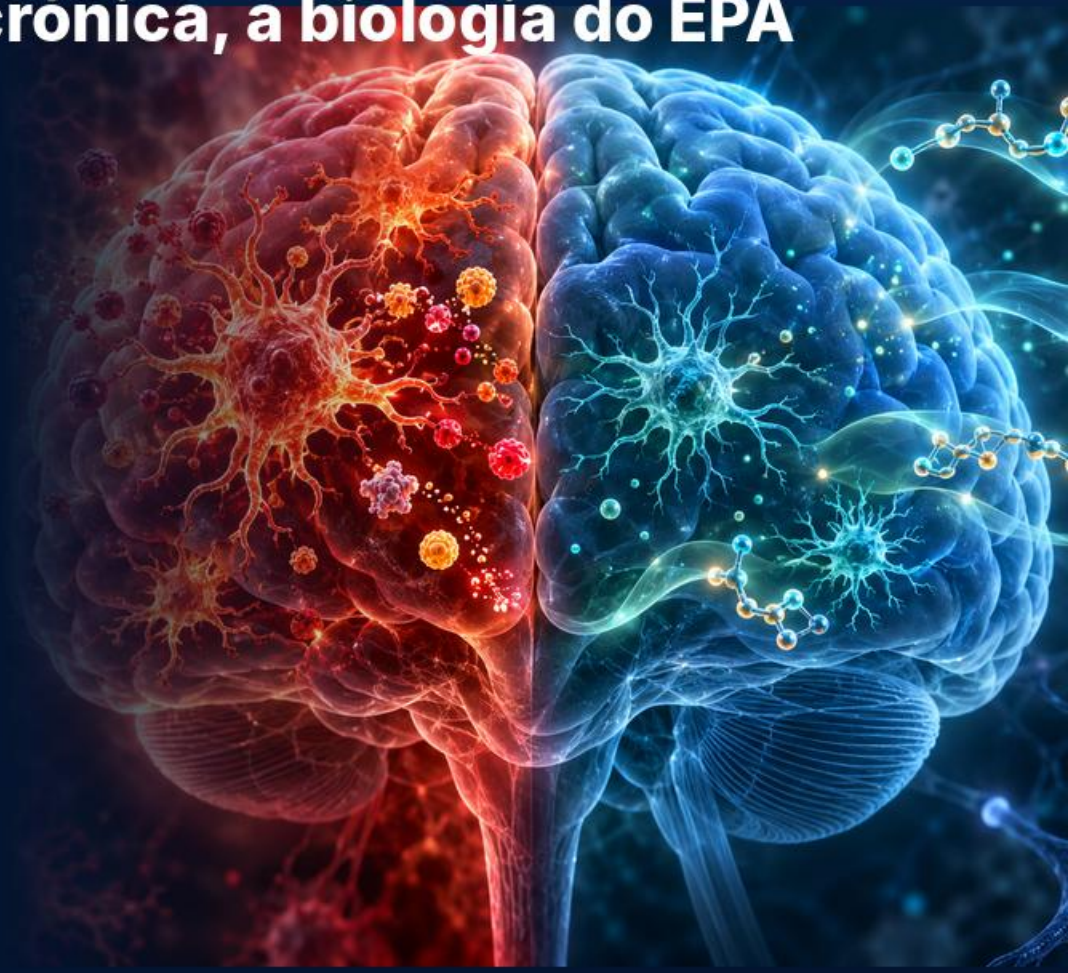
↑

maior nos respondedores

HS-CRP / IDS

↓

quando 18-HEPE subiu



Estudos que verificaram o que esta página apresenta:
EPA dose-finding trial PMID 36005883 • pro-resolving mediator analysis PMID 36635595.

MARCADOR DE RESPOS

Quando EPA e DHA realmente sobem na membrana, a melhora clínica acompanha

RCT multicêntrico com biomarcadores eritrocitários.

EPA RBC

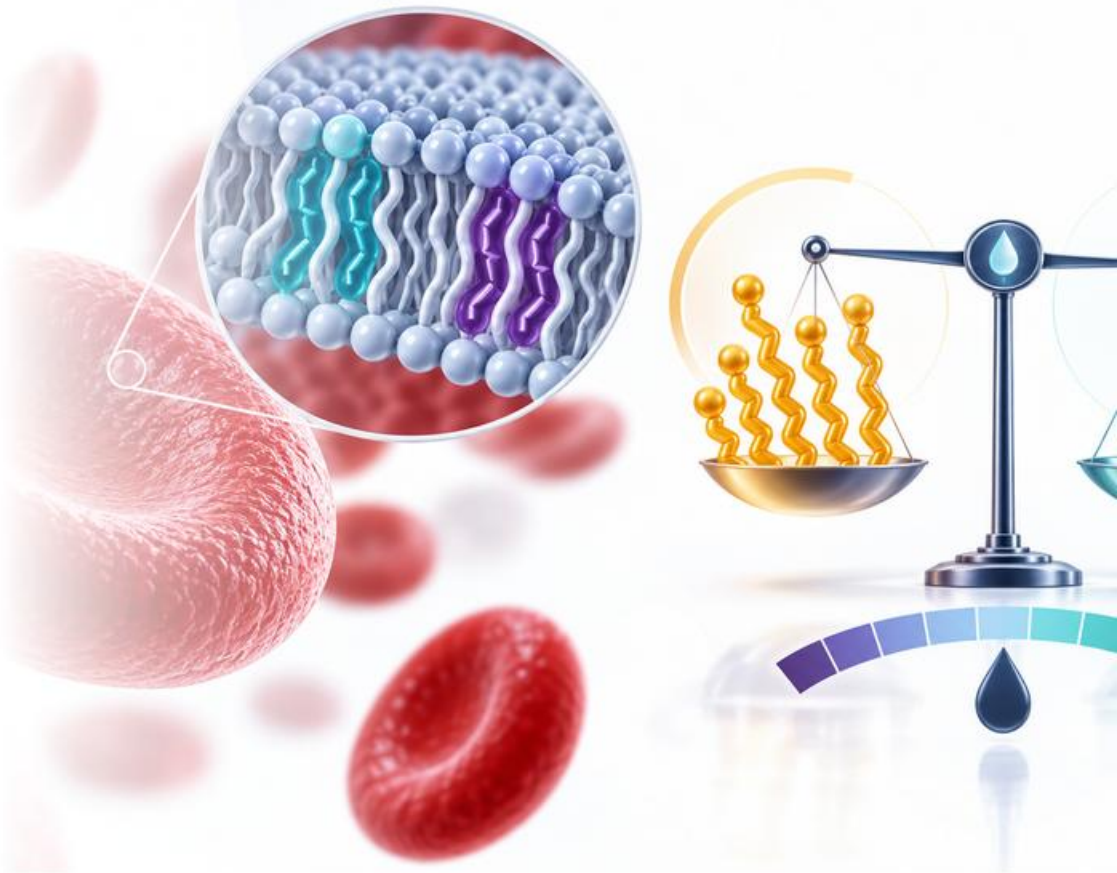
↑

correlacionou com ↓ sintomas

DHA RBC

↑

correlacionou com ↓ sintomas



- A resposta não ficou apenas na dose ingerida: foi observada na mudança efetiva dos ácidos gordos na membrana.
- Isso reforça a lógica Testar → Intervir → Retestar.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
EPA and DHA as markers of nutraceutical treatment response in MDD. PMID 31555976.

REMISSÃO

O perfil de membrana também ajudou a distinguir quem remitiu

Análise secundária de sertralina + ômega-3 versus sertralina + placebo.

EPA+DHA RBC

↑ baseline

entre remissores no braço ômega-3

EPA+DHA:AA

↑ baseline

entre remissores

O dado sugere que o estado biológico inicial da membrana pode influenciar a probabilidade de resposta ao ômega-3 adjuvante — razão adicional para medir antes de intervir.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Baseline blood levels of omega-3 and depression remission. PMID 26930527.

ALÉM DO HUMOR

Sono, ansiedade e regulação emocional também podem acompanhar a melhora

RCT de ômega-3 adjuvante à sertralina em MDD.

DEPRESSÃO

↓

maior redução

SONO

↑

menos distúrbios

ANSIEDADE

↓

sensibilidade / incerteza

EMOÇÃO

↑

melhor regulação

- A melhora clínica pode aparecer como um conjunto: humor + sono + menor ansiedade + maior controlo emocional.
- Isso é particularmente relevante para quadros em que a pessoa relata “não estar bem”, mesmo antes de um diagnóstico formal.

Estudo que verificou o que esta página apresenta:
Brand et al. J Psychiatr Res. 2018. PMID 30317101.

COGNIÇÃO

Depressão também afeta memória e motivação — e os sintomas podem responder

Evidência recente em pacientes deprimidos.

MEMÓRIA IMEDIATA

↑

com n-3 adjuvante

COGNIÇÃO HAMD

↑

sinal em RCT com MDD+CVD

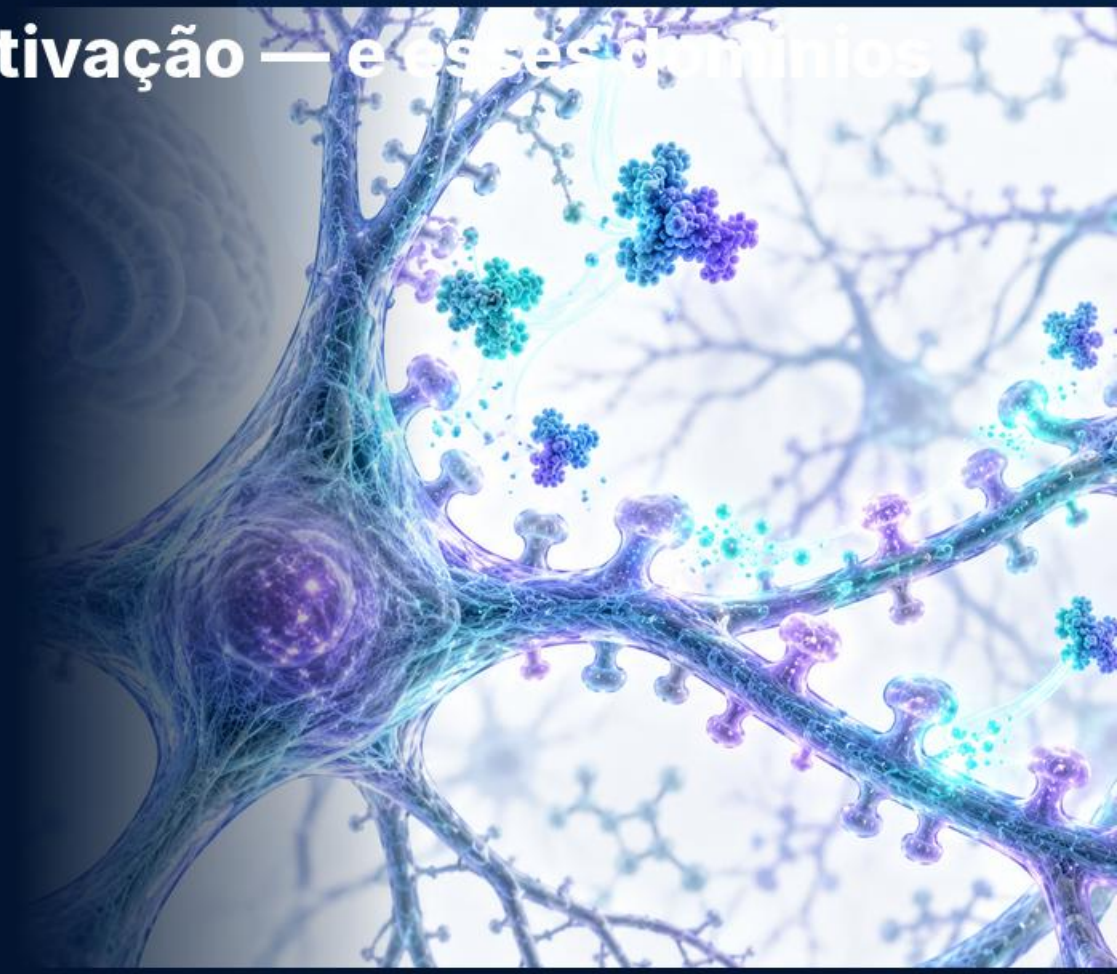
MOTIVAÇÃO

↑

em fenótipo pró-inflamatório

POR QUE IMPORTA

A depressão não é só tristeza: lentidão cognitiva, fadiga mental e perda de motivação são parte importante do quadro.



Estudos que verificaram o que esta página apresenta:
Immediate memory: PMID 38244783 • cognition subscale: PMID 30902738 • motivation-related cognition: PMID 37503359.

ALVO

De 25:1 + <3% para 3:1 + >8%: o que muda biologicamente

Não é um "interruptor antidepressivo"; é uma correção ampla do terreno lipídico.

RÁCIO

≈25:1 → 3:1

menos predominância relativa de n-6

O3I

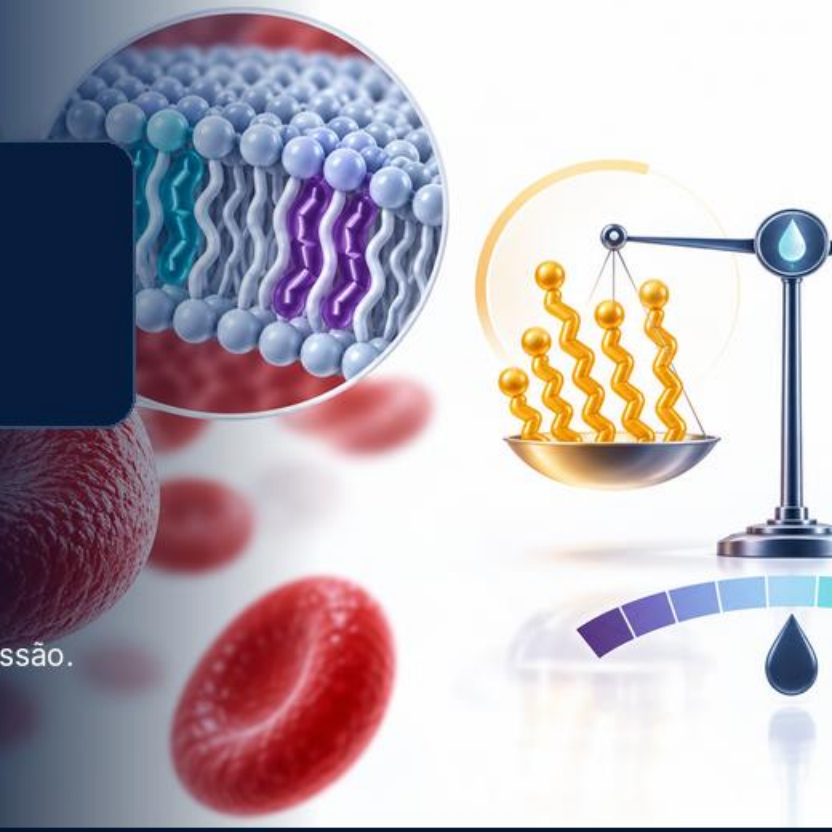
<3% → >8%

mais EPA+DHA na membrana

MEMBRANA

↑ fluidez

receptores e sinalização



- Mais EPA disponível para competir com AA e formar mediadores pró-resolução.
- Mais DHA/EPA incorporados em fosfolípidos e maior estabilidade funcional da membrana.
- Menor rácio n-6:n-3 e maior O3I movem o paciente para longe do padrão repetidamente observado em depressão.

3:1 e >8% = metas operacionais de correção do perfil; os RCTs de depressão raramente usam estes dois números exatos como endpoint.

APLICAÇÃO

Testar → avaliar sintomas → corrigir → retestar → acompanhar clinicamente

A força está em transformar uma hipótese nutricional em dados objetivos.

1

TESTAR

rácio + O3I

2

AVALIAR

PHQ-9 / MADRS / clínica

3

CORRIGIR

perfil lipídico

4

RETESTAR

8–12 semanas

5

RELACIONAR

biomarcador + sintomas

REGRA CLÍNICA

Ômega-3 pode ser um adjuvante relevante, mas depressão e pré-depressão devem ser avaliadas clinicamente. Ideação suicida, piora rápida ou incapacidade funcional exigem avaliação profissional imediata.

REFERÊNCIAS

Referências científicas — 1/3

Principais fontes científicas usadas na construção da apresentação.

1. Amin AA et al. Major depressive disorder and low Omega-3 Index. PMID 21208589.

2. Berger et al. n-3 status and paediatric MDD in Swiss adolescents. PMID 37437731.

3. McNamara et al. RBC fatty acids and adolescent depression. PMID 22464051.

4. Trebatická et al. Omega-3, depression symptoms and n-6/n-3 ratio. PMID 32179212.

5. Wang et al. Adolescent depression lipidomics / membrane fluidity. PMID 40158256.

6. Kalkman et al. Molecular mechanisms of omega-3 antidepressant activity. PMID 33922396.

7. Bouz et al. Importance of n-6/n-3 ratio in MDD. PMID 27496183.

8. EPA-derived pro-resolving mediators in MDD. PMID 33316626.

9. Clinical response and pro-resolving lipid mediators. PMID 36635595.

10. Trebatická et al. BDNF / thromboxane RCT. PMID 33801688.

REFERÊNCIAS

Referências científicas — 2/3

Principais fontes científicas usadas na construção da apresentação.

11. BDNF meta-analysis. PMID 37344075.

12. Faulkner et al. Subthreshold depression, O3I and connectivity. PMID 39827541.

13. Ginty & Conklin. Young adults, 21-day RCT. PMID 26188642.

14. Mozaffari-Khosravi et al. EPA vs DHA in depression. PMID 22910528.

15. Lespérance et al. EPA-rich omega-3 in major depression. PMID 20584525.

16. Liao et al. Depression meta-analysis. PMID 31383846.

17. Dose-response meta-analysis of 67 RCTs. PMID 37726108.

18. Kelaiditis et al. EPA-rich meta-analysis. PMID 37028202.

19. 2025 meta-analysis of RCTs. PMID 40049535.

20. ISNPR Practice Guidelines for omega-3 in MDD. PMID 31480057.

Referências científicas — 3/3

Principais fontes científicas usadas na construção da apresentação.

21. EPA high-inflammation dose-finding trial. PMID 36005883.

22. EPA/DHA as response biomarkers in MDD. PMID 31555976.

23. Baseline omega-3 and remission analysis. PMID 26930527.

24. Brand et al. Depression, sleep and emotion regulation RCT. PMID 30317101.

25. Omega-3 and immediate memory in depression. PMID 38244783.

26. Omega-3 in CVD + MDD cognition subscale. PMID 30902738.

27. Motivation-related cognition in inflammatory depression. PMID 37503359.

28. Depressed adolescent membrane lipid damage / cognition. PMID 39809016.

29. Improvement of major depression associated with increased erythrocyte DHA. PMID 23733443.

30. Review: omega-3, inflammation, HPA, neurotransmission. PMID 23574159.