

A importância da abordagem nutricional no tratamento da depressão

The importance of the nutritional approach in the treatment of depression

DOI:10.34117/bjdv7n8-020

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 03/08/2021

Beatriz Oliveira de Souza

Acadêmica de Medicina

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: beatrizo.souza2@gmail.com

Vinicius Matheus Kraemer de Vargas

Acadêmico de Medicina

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: viniciusvargas123@gmail.com

Érica Rezende Pereira

Mestre em Biociência Animal pela Universidade Federal de Goiás - UFG - Regional
Jataí

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: ericarezende@fampfaculdade.com.br

Gabriela Buchli

Especialista em Terapia Cognitivo Comportamental pelo Centro Educacional e
Empresarial, CAPACITAR, Brasil

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: gabrielabuchli@fampfaculdade.com.br

Leana Ferreira Crispim

Mestre em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas pela Universidade Federal de
Uberlândia - UFU

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: leanacrispim@fampfaculdade.com.br

Lunara da Silva Freitas

Doutora em Ciências pelo InCor/Faculdade de Medicina da USP

Faculdade Morgana Potrich

Avenida 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil

E-mail: lunarafreitas@fampfaculdade.com.br

Milena Figueiredo de Sousa

Mestre em Tecnologia de Alimentos pelo IFGoiano - Campus Rio Verde
Faculdade Morgana Potrich
Av. 3, Q07, Lts 15 a 19, Setor Mundinho – CEP 75832-009 – Mineiros-GO, Brasil
E-mail: milenafigueiredo@fampfaculdade.com.br

RESUMO

A depressão é uma patologia extremamente prevalente na sociedade moderna. Seu diagnóstico é realizado a partir de critérios e da exclusão de causas orgânicas por um médico, tendo como componente mais frequente de tratamento o uso de psicofármacos. O objetivo deste trabalho é o entendimento a respeito de novas pesquisas que englobam promissoras vias de tratamento adjuvante ao exercido atualmente. São discutidos ao longo do trabalho diferentes nutrientes, assim como perspectivas de aplicabilidade dos mesmos e sua relação com os processos fisiológicos e metabólicos. Também é descrita a relação mediada pela microbiota e processos inflamatórios que influenciam o eixo cérebro-intestino, corroborada por uma melhora do quadro a partir do consumo de elementos mais nutritivos. Esta pesquisa surge a partir de revisão bibliográfica, baseada em publicações científicas dos últimos cinco anos, abordando a conexão entre aspectos nutricionais e a depressão. Concluiu-se que alguns nutrientes se mostraram mais efetivos do que outros, sendo a doença dependente de diversos outros fatores, como aspectos familiares, local de habitação etc. Entretanto, os resultados são bastante promissores, inserindo discussões e perspectivas importantes do ponto de vista de saúde pública.

Palavras-chave: Alimentos, dieta e nutrição. Depressão. Microbiota. Psiquiatria. Suplementos nutricionais.

ABSTRACT

Depression is an extremely prevalent pathology in modern society. Its diagnosis is based on criteria and the exclusion of organic causes by a physician, with the most frequent component of treatment being the use of psychotropic drugs. This publication's purpose is the understanding of new research material that explores other promising treatment alternatives that can be adjuvant to those that are currently utilized. Different nutrients are discussed throughout the work, as well as their applicability perspectives and their relationship with physiological and metabolic processes. The relationship between the gut microbiota and the inflammatory processes that influence the brain-intestinal axis is also described, supported by an improvement in the psychiatric condition after patients were introduced to a more nutritious diet. This research arises from a literature review, based on scientific publications from the last five years, exploring the connection between nutritional aspects and depression. In conclusion, some nutrients are more effective than others, being a disease which depends on several factors, such as family aspects, place of living etc. However, the results are very promising, inserting important discussions and perspectives from the point of view of public health.

Key-words: Diet, food, and nutrition. Depression. Microbiota. Psychiatry. Dietary supplements.

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica e multifatorial cada vez mais prevalente na sociedade. A Organização Mundial de Saúde (OMS), atualmente, considera essa patologia como o mal do século. Segundo o Ministério da Saúde entre 2015 e 2018, o Sistema Único de Saúde (SUS) registrou um aumento de 52% nos atendimentos e internações relacionados à depressão. Essa doença afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e é responsável pela maior parte dos 800.000 suicídios anuais (GABRIEL et al., 2020).

No contexto da depressão, a terapia cognitivo comportamental (TCC), o acompanhamento psiquiátrico e a devida prescrição farmacológica representam, isoladamente, o padrão-ouro de tratamento. Entretanto, diversos fármacos podem piorar a qualidade de vida do paciente em diferentes aspectos, seja pela toxicidade, interação medicamentosa ou efeitos colaterais, fatores que facilitam a não adesão ao tratamento. Já a abordagem cognitivo comportamental, faz-se pouco presente para a maioria dos pacientes, seja pela questão do custo ou mesmo das questões culturais que permeiam este tipo de abordagem.

O envolvimento de doenças físicas parece muito mais frequentemente relacionado a nutrição do que a relação estabelecida entre alimentação e as doenças psiquiátricas.

Entretanto, uma série de estudos apresentados traz novas evidências para essa questão. A quantidade reduzida ou aumentada de calorias, concomitante à deficiência de alguns minerais, vitaminas e macronutrientes relaciona-se a um ambiente favorável ao desenvolvimento de doenças mentais, pela diminuição de alguns neurotransmissores e também de seu potencial de ação. A dieta é parte fundamental no desenvolvimento de um ambiente propício para a depressão, por exemplo.

Portanto, readaptações mostraram-se necessárias. Os países desenvolvidos têm proposto em condutas diárias novas iniciativas para complementar o tratamento psiquiátrico, principalmente envolvendo a área nutricional. A prescrição de prebióticos, probióticos e suplementos nutricionais tem se mostrado efetiva complementando o tratamento tradicional, assim como dietas que reduzem a inflamação do organismo, criando um ambiente mais propício para uma microbiota mais saudável e eficiente, melhorando o bem estar geral dos pacientes.

Outras readaptações importantes têm sido demonstradas, como a presença de suporte familiar e social, o qual é inversamente proporcional ao risco de depressão e

suicídio (BELL et al., 2017), assim como a maneira como este suporte é desenvolvido tem aplicações únicas sob a perspectiva da melhora global do indivíduo.

Particularmente entre as pessoas com os sintomas psiquiátricos mais comuns e altos níveis de stress, tem-se considerado como fator protetor a presença de religião, como também da espiritualidade. Essa presença envolve múltiplas práticas, sejam elas individuais ou em grupo, sob as mais diversas crenças e aspectos psicológicos (BRAAM; KOENIG, 2019). Portanto, essa perspectiva requer, em grande parte, a busca constante por propósito e significado para a vida, o que pode justificar, em alguns casos, o encorajamento desta atividade como parte do enfrentamento ao transtorno depressivo.

Em uma sociedade cada vez mais ansiosa e depressiva, a inovação no contexto de terapia de âmbito psiquiátrico mostra-se cada vez mais necessária. A organização do tratamento com uma abordagem nutricional pode facilitar a adesão, já que o uso indiscriminado de fármacos pode trazer os mais diversos efeitos colaterais, como também interações medicamentosas, principalmente na população idosa. A interrupção abrupta do tratamento farmacológico é muito comum e pode agravar a sintomatologia do paciente, dificultando ainda mais o tratamento.

Existe uma demanda internacional bastante expressiva e promissora sobre pesquisas que abordem esta temática, frente a uma escassez de artigos na língua portuguesa. Sendo assim, tornam-se imprescindíveis novas discussões nesta área para que o paciente seja visto como um todo e para que o tratamento dos transtornos psiquiátricos não seja baseado somente na doença em si, como também nos fatores que a ocasionam.

Diante disso, justifica-se a realização desta pesquisa, que tem por objetivo demonstrar a importância da abordagem nutricional no tratamento da depressão.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura sobre a importância da abordagem nutricional no tratamento da depressão. A revisão narrativa é uma forma simplificada e não sistematizada de revisar a literatura, sendo o processo em que a pesquisa pode ser mais ampla e pouco específica, abordando o tema de forma livre e sem rigor metodológico (FERENHOF; FERNANDES, 2016).

A revisão foi realizada através da busca bibliográfica nos bancos de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram "depressão", "depression", "psiquiatria", "psychiatry", "alimentos, dieta e nutrição", "diet, food, and nutrition", "suplementos nutricionais", "dietary supplements" e "microbiota". Foram

selecionados artigos originais publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. Na busca encontrou-se 21 artigos no banco de dados Biblioteca Virtual em Saúde, 88 artigos no Google Acadêmico, 483 artigos no Pubmed e 8 artigos no Scielo, totalizando 600 artigos. Desses, foram excluídos os trabalhos duplicados ou que não se alinhavam a temática proposta, restando 44 artigos utilizados para análise e discussão do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM NUTRICIONAL NA DEPRESSÃO

Cada vez mais, sabe-se que uma ingestão de nutrientes adequada é de suma importância para a saúde mental. Para entender a relação da ingestão adequada de nutrientes e a depressão, é fundamental compreender quais os mecanismos de atuação desses nutrientes na perspectiva psiquiátrica. O cérebro tem uma alta taxa metabólica, consequentemente exige muitos nutrientes e energia. Dessa forma, se houver uma nutrição insuficiente, o cérebro não irá funcionar de forma satisfatória. Além disso sabe-se que os fatores neurotróficos, importantes para plasticidade e manutenção neural, são influenciados pelo consumo de nutrientes (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

A psiquiatria nutricional é uma área em crescente evolução, que tem como objetivo entender de que forma a dieta e suplementação de nutrientes interferem nas vias neurobiológicas. Estudos epidemiológicos indicam associações entre a redução da prevalência de sintomas depressivos e padrões alimentares saudáveis (SARRIS, 2019). A Sociedade Internacional de Pesquisa em Psiquiatria Nutricional definiu em 2015 os nutrientes relevantes na prevenção da depressão, que engloba ácidos graxos com ômega 3, vitaminas do complexo B, S-adenosilmetionina, triptofano, magnésio, zinco e probióticos (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

Estudos clínicos recentemente desenvolvidos apontam critérios de efetividade do tratamento através de antidepressivos. Esses critérios agrupam fatores de inclusão e exclusão e percebeu-se que diversos pacientes sob tratamento não preenchem efetivamente diagnósticos de uma forma definitiva. O diagnóstico psiquiátrico é de exclusão, sendo, portanto, dependente da não identificação de causas orgânicas. Fatores e perspectivas extremamente individuais demonstram, por vezes, uma não melhora dos sintomas pela indicação de uma medicação para um diagnóstico que pode ser incoerente (ZIMMERMAN et al., 2019).

Estima-se que haja um potencial de mais de 20% na prescrição exacerbada de antidepressivos em pacientes com diagnósticos errôneos ou sintomas inespecíficos para o preenchimento de critérios diagnósticos do transtorno depressivo. Essa prescrição

inadequada está associada a pacientes com presença de múltiplas comorbidades, uso de múltiplos medicamentos e até mesmo a própria habitação do indivíduo, sendo extremamente comum a prescrição exacerbada de benzodiazepínicos em asilos, por exemplo (BOBO et al., 2019).

A alimentação é um importante fator para a produção de neurotransmissores, a partir de nutrientes (BARBOSA, 2020). A compreensão da atuação dos nutrientes na síntese dos neurotransmissores, que se relacionam diretamente à fisiopatologia da depressão, mostra a importância da abordagem nutricional no tratamento desta, já que os nutrientes advêm da dieta e inadequações na alimentação geram, conseqüentemente, déficits nas concentrações desses nutrientes.

Alimentos pró-inflamatórios como doces, farinhas refinadas, produtos gordurosos, carnes vermelhas e ultraprocessados estão relacionados a um maior risco de sintomas depressivos. Uma dieta pró-inflamatória está associada a uma maior propensão a depressão, principalmente em mulheres, adultos de meia idade, pessoas obesas e com sobrepeso (LJUNGBERG; BONDZA; LETHIN, 2020).

A redução da ação inflamatória se dá também a nível neural, contribuindo para as relações de transdução de sinal entre neurônios e células da glia. Outro efeito neuroprotetor é a regulação do sistema endocanabinóide, envolvido em fatores comportamentais, neuroplasticidade e relacionado intrinsecamente ao consumo de alguns tipos de gorduras. A expressão cerebral de citocinas pró inflamatórias como IL-6 e TNF- α é diminuída pela suplementação de ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA) presentes no ômega-3, sendo que a baixa de DHA é intimamente relacionada ao aumento plasmático do cortisol, conhecido como hormônio do stress (LARRIEU; LAYÉ, 2018).

Estudos transversais relacionaram a adesão a dieta mediterrânea, em pacientes saudáveis, sendo esta rica em grãos, vegetais, feijões, nozes, sementes e alimentos ricos em ômega 3, a um menor risco de desenvolvimento de depressão (MUELLER; GANESH; BONNES, 2020).

Um ensaio clínico randomizado, feito com adultos jovens com níveis elevados de sintomas depressivos, encontrou reduções significativas dos sintomas depressivos naqueles com mudança na dieta, comparado aos que mantiveram dieta habitual. Um grupo de pacientes manteve uma dieta pobre de acordo com o guia australiano para uma alimentação saudável (grupo de controle) e o outro grupo obteve uma intervenção dietética de 3 semanas (grupo de dieta). Estes pacientes foram instruídos a consumir mais

vegetais, frutas, cereais integrais, proteína, laticínios sem açúcar, peixe, nozes, sementes, azeite e especiarias, além de diminuir carboidratos refinados, açúcar, carnes gordurosas e ultraprocessadas e refrigerantes (FRANCIS et al., 2019).

Até o momento não foi definida uma dieta considerada como padrão-ouro para a abordagem a depressão. Entretanto, entende-se ao longo do trabalho que diversos nutrientes estão envolvidos em um ambiente menos inflamatório e que garante um melhor funcionamento de constituintes fundamentais ao corpo humano. Quando estes fatores são somados, torna-se perceptível a importância de sua atuação, frente a constituição da microbiota, atividade de neurotransmissores e diferentes implicações hormonais, sendo, portanto, constituintes de novas percepções a respeito da depressão.

3.2 RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO

A microbiota intestinal é o conjunto de bactérias que vivem em uma relação comensal e/ou mutualística com o organismo humano. Essas bactérias presentes no intestino são bastante diversas, sendo *Bacteroidetes* e *Firmicutes* os filos mais numerosos.

Pesquisas têm indicado que a microbiota é em grande parte responsável pela modulação da interação entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal (LACH et al., 2017).

Diversos fatores podem influenciar a composição da microbiota, como por exemplo o estado geral de saúde, a via de parto, a genética e a dieta, sendo este fator o que mais tem impacto nessa microbiota desde a infância até a vida adulta (CHONG-NETO et al., 2019). Mais de 50% das alterações que ocorrem na microbiota intestinal são decorrentes de mudanças na dieta (LACHANCE; RAMSEY, 2018).

Na depressão, destacam-se mecanismos neurobiológicos e desequilíbrios químicos que possivelmente estão atrelados a sua etiologia. A redução de neurotransmissores como a serotonina, norepinefrina e dopamina, alterações hormonais, aumento de citocinas pró-inflamatórias e leucócitos circulantes são fatores relacionados a fisiopatologia dessa doença (RIEDER et al., 2017). A partir da compreensão do papel da microbiota intestinal na modulação do eixo cérebro-intestino e das consequências do seu desequilíbrio, torna-se mais fácil o entendimento da importância da abordagem a esse fator no tratamento da depressão.

A microbiota produz peptídeos de defesa e antimicrobianos, que agem complementando o sistema imune. Possui um papel na síntese de ácidos-graxos de cadeia-curta, os quais representam uma ação anti-inflamatória (PUSHPANATHAN et al.,

2019). Além das funções citadas anteriormente, a microbiota intestinal promove uma integridade essencial para um ambiente favorável à ação de nutrientes, vitaminas e enzimas.

Estudos clínicos demonstraram importantes diferenças entre a microbiota de pacientes saudáveis e de pacientes deprimidos (LIANG et al., 2018). Uma microbiota não saudável é conhecida como disbiose, ocasionando inflamação sistêmica, concentração de células adiposas e em casos mais graves até mesmo doenças hepáticas não alcoólicas, assim como síndrome do intestino irritável e câncer retal. Essa disbiose advém principalmente do sedentarismo na vida do indivíduo, elevado consumo de gorduras saturadas e açúcares (PUSHPANATHAN et al., 2019). Com a transformação deste estilo de vida, associando suplementação e fatores prebióticos e probióticos há uma restauração importante da microbiota. Há também perspectiva, indicação e evidência no uso terapêutico de transplante de microbiota fecal no manejo de diversas doenças do trato gastrointestinal.

Evidências vêm confirmando a importância da relação entre microbiota, permeabilidade intestinal e o processo da fisiopatologia da depressão (JUCHNOWICZ et al., 2019). Alterações na composição intestinal produzem fatores envolvidos em muitas outras doenças além da depressão, como o autismo, a bipolaridade, a esquizofrenia, o alzheimer, parkinson e ansiedade, por exemplo (GENEROSO et al., 2020). A composição da microbiota engloba mais de 100 trilhões de bactérias que interagem com o epitélio intestinal, causando mudanças de comportamento, humor e outras alterações fisiológicas.

A microbiota intestinal é um importante fator nos quadros depressivos. A compressão do eixo cérebro-intestino, apesar de não totalmente esclarecida, mostra-se muito importante na conduta a essa patologia.

3.3 SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL E DEPRESSÃO

3.3.1 Ácidos graxos ômega 3

Os ácidos graxos compõem a membrana cerebral e têm uma íntima relação com a dieta do indivíduo. Uma meta-análise apontou que os ácidos graxos têm papel protetor em relação a saúde do cérebro em pacientes com deficiência cognitiva (MOORE et al., 2018).

Os ácidos graxos ômega 3, representados principalmente pelo ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), são importantes para o bom funcionamento cerebral. É comprovado que populações que ingerem

abundantemente ômega 3 têm a incidência e prevalência de depressão diminuída. Essa relação explica-se pelo fato de o DHA associar-se a estabilidade da membrana neuronal e a função dopaminérgica e serotoninérgica, assim como o EPA ter atuação anti-inflamatória, reduzindo a síntese de prostaglandinas. Essa relação pode se dar também pelo fato dos ômega 3 regular o fluxo de cálcio através dos canais iônicos que estabiliza e gera fluidez a membrana (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

Os ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa, encontrados principalmente em fontes marinhas, como por exemplo o salmão e em fontes vegetais, como nozes e óleos vegetais, são componentes da bicamada lipídica das membranas das células e têm importante papel na fluidez dessa membrana celular (MUELLER; GANESH; BONNES, 2020). Mostrou-se que a dose, principalmente de EPA e DHA, interfere na eficácia do tratamento para o transtorno depressivo, alterando a atividade inflamatória (LIAO et al., 2019).

Os ácidos graxos são essencialmente importantes para o desenvolvimento e manutenção dos neurônios e têm ação antioxidante, protegendo as membranas das células (BARBOSA, 2020). Foram demonstradas mudanças na integridade de substâncias brancas de pacientes depressivos após suplementação de altas quantidades de ácidos graxos ômega 3, durante o período de 6 semanas (MUELLER; GANESH; BONNES, 2020). Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado comparou a eficácia do óleo de peixe ômega-3 e do óleo de girassol rico em ômega-6, ambos associados a terapia antidepressiva padrão, em um grupo de crianças. Foi observada maior eficácia relacionada ao uso de ômega-3 rico em EPA e DHA (JANA et al., 2020).

O ômega 3 é um dos nutrientes estudados com maior demonstração de eficácia da sua suplementação no tratamento da depressão. Não há uma ampla definição da dose a ser utilizada e qual o tempo ideal para o tratamento, porém a utilização dos ácidos graxos ômega 3 em associação ao tratamento convencional da depressão mostrou-se fator importante e bastante promissor.

3.3.2 Vitaminas B

Dentre as vitaminas do complexo B, a vitamina B9, vitamina B12 e vitamina B6 têm impacto positivo na função cognitiva e nos sintomas da depressão (MOORE et al., 2018). A deficiência de folato (vitamina B9) estaria relacionada a sintomas depressivos.

Nessa situação, a função dessa molécula nos processos de metilação e síntese de neurotransmissores estaria comprometida. Os níveis adequados de folato são importantes durante o tratamento da depressão, já que pacientes deprimidos com deficiência dessa

vitamina têm menor possibilidade de responder aos antidepressivos e são mais susceptíveis à recaídas (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

A respeito das vitaminas do complexo B, elas têm ação benéfica na resolução do estresse, beneficiando o humor (YOUNG et al., 2019), tendo um impacto positivo na função cognitiva e nos sintomas da depressão (MOORE et al., 2018). Mais especificamente sobre a piridoxina (vitamina B6), que faz parte do metabolismo da homocisteína, aminoácido associado à depressão, principalmente quando em doses elevadas, que podem ser justificadas por deficiências de piridoxina. Além disso, a B6 auxilia na conversão do triptofano em serotonina (TSUJITA et al., 2019). Com relação a suplementação de vitamina B12, assim como a B6, ela não apresentou aumento da eficácia no tratamento da depressão nas primeiras semanas, entretanto, demonstrou elevada resposta antidepressiva depois dos primeiros 12 meses (VICENTE; CHIN; VICENTE, 2018).

É importante observar que, mesmo fazendo parte do mesmo grupo de vitaminas, os diferentes tipos de vitamina B apresentam funções diversas e a suplementação individualizada pode ser a diferença fundamental para pacientes que apresentam distímia por exemplo, que tende a ser uma forma de depressão menos grave, porém de longa duração.

3.3.3 Vitamina D

A vitamina D tem diversas funções, como por exemplo regular a expressão de diversos genes, regular a homeostase do cálcio e fósforo, além de influenciar vias e cascatas de sinalização neurobiológicas (FOCKER et al., 2018). Estudos transversais e prospectivos referiram que um menor nível sérico de vitamina D tem relação com um maior risco de depressão (MOORE et al., 2018). O baixo nível de vitamina D está relacionado com quadros neuropsiquiátricos. A manutenção dos seus níveis adequados no paciente com depressão, é possivelmente capaz de reduzir os sintomas depressivos e influenciar em um bom prognóstico (FOCKER et al., 2018).

Estudos sugeriram que a vitamina D apresenta perfil antidepressivo, além de relatarem possível efeito benéfico da suplementação isolada da vitamina D ou associada com a fluoxetina ou probióticos. No entanto, os resultados desses trabalhos são discordantes e apontam que são necessários mais estudos para melhor compreensão do papel dessa vitamina na modulação do humor (CASSEB; KASTER; RODRIGUES, 2019).

Um estudo multicêntrico ambulatorial, duplo-cego e randomizado, realizado entre 2010 e 2013 envolvendo pacientes com diagnóstico de depressão, de graus leve a grave, mostrou que não houve melhora dos sintomas depressivos com a suplementação de vitamina D (HANSEN et al., 2019). Neste estudo o tratamento padrão se mostrou eficaz, sendo provavelmente a suplementação da vitamina um fator sem grandes atuações. Além disso, observou-se várias limitações como não alcance do tamanho da amostra e a inclusão de pacientes com níveis normais de vitamina D.

Outro ensaio clínico randomizado, controlado por placebo duplo-cego, que investigou a suplementação da vitamina D3 a longo prazo, em relação a depressão e sintomas depressivos, não demonstrou diferença significativa da administração da vitamina D comparada ao uso do placebo (OKEREKE et al., 2020).

O uso de suplementos de vitamina D teve um impacto moderadamente favorável em scores classificatórios de TDM. Considerando aspectos de inflamação e estresse oxidativo, o uso de vitamina D em pacientes psiquiátricos teve indicadores positivos em diferentes índices (JAMILIAN et al., 2019). Entretanto, não foram encontradas respostas remissionais com relação a depressão, demonstrando padrões de eficiência e não eficiência em diferentes estudos (SCHEFFT et al., 2017).

As ambiguidades desses diferentes trabalhos podem ser explicadas pela diversidade de fatores relacionados a atuação biológica da vitamina D, como genética, sexo, níveis basais de vitamina D, IMC, idade, além do tempo e gravidade dos sintomas depressivos (CASSEB; KASTER; RODRIGUES, 2019).

Os resultados práticos são conflitantes e não se conclui uma relação definitiva de causa ou efeito da vitamina D com a depressão. Mesmo com a compreensão da importância desse nutriente para o organismo humano e com entendimento da sua possível relação com quadros depressivos, não há uma ampla definição do papel da sua suplementação no tratamento dessa patologia. Apesar disso, a manutenção dos níveis adequados dessa vitamina como fator adjuvante ao tratamento convencional da depressão é uma opção segura e aceitável.

3.3.4 S-adenosilmetionina (SAME)

A S-adenosilmetionina (SAME) é uma molécula que tem como papel doar grupos metil, fundamentais para o metabolismo celular, além disso é capaz de alterar a fluidez da membrana neuronal e interferir na função de proteínas e receptores. Sabe-se que pacientes com depressão têm menores níveis de SAME no líquido cefalorraquidiano. A

utilização concomitante ao tratamento convencional de S-adenosilmetionina ajuda a reduzir os sintomas depressivos (VICENTE; CHIN; VICENTE, 2018).

Apesar da necessidade de mais estudos em relação a essa molécula, algumas evidências demonstraram que a utilização do SAME como terapia adjuvante ao escitalopram, um antidepressivo, comparado ao placebo teve resposta antidepressiva em pacientes do sexo masculino (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017). São necessários mais ensaios clínicos para melhor entendimento da atuação desse nutriente nos quadros depressivos.

3.3.5 Triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial precursor da serotonina, que tem importante papel na fisiopatologia de doenças neuropsiquiátricas (COMAI et al., 2020).

A teoria monoaminérgica da depressão refere que a diminuição desse aminoácido tornaria a síntese de neurotransmissores insuficiente, levando a um humor deprimido.

Alguns autores relataram deficiências nos níveis triptofano em pacientes com depressão comparados a pacientes normais (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a ingestão diária de 4mg/kg de triptofano. No caso da suplementação desse aminoácido juntamente com a utilização de algum Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS), a dose de triptofano não pode ultrapassar 50mg/kg devido ao risco de síndrome serotoninérgica (COMAI et al., 2020).

Em pacientes com depressão subclínica, o grupo sob uso de triptofano apresentou melhora com relação a sintomatologia de humor depressivo (TSUJITA et al., 2019). A suplementação de triptofano vem demonstrando uma abordagem eficaz para aumentar o humor positivo e repressão de sintomas negativos, auxiliando inclusive com relação à qualidade do sono (SUTANTO; LOH; KIM, 2021). Uma diminuição dos índices de triptofano pode ser derivada de um consumo não suficiente, como também na ativação de uma enzima que quebra o triptofano em quinurenina, sendo esta chamada indolamina-2,3-dioxigenase. Esta enzima é ativada por citocinas inflamatórias, sendo frequentemente associada a sintomas depressivos.

Apesar da teoria monoaminérgica a respeito da depressão ser muito difundida, englobando o uso do triptofano, convertido em serotonina e influenciando na química cerebral, é imprescindível a observação de que a depressão é uma doença com múltiplos fatores de risco e fisiopatologias atuantes de maneira simultânea, sendo necessário,

portanto, analisar que um fator isolado não pode ser responsabilizado pela resolução desta patologia. Entretanto, ele pode ser um fator promissor para o desenvolvimento de um quadro menos favorável ao curso da doença.

3.3.6 Magnésio

O magnésio, mineral importante nas reações enzimáticas, influencia processos bioquímicos do sistema nervoso e a fluidez da membrana neuronal. Observou-se uma deficiência desse mineral em pacientes com depressão (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017). A menor ingestão de magnésio na dieta foi associada a um risco consideravelmente aumentado de depressão (LJUNGBERG; BONDZA; LETHIN, 2020).

Além disso, estresse, deficiência de piridoxina e magnésio podem inibir a conversão de triptofano para 5-HTP (hidroxitriptofano), influenciando, no caso do magnésio, na intensidade, tendo sua ação demonstrada pela modulação da ação de um receptor do glutamato, o NMDA (N-metil D-aspartato). Uma diminuição do magnésio pode ser justificada por baixa absorção, ingestão insuficiente e perda renal, estando associada à processos inflamatórios que exacerbam a sintomatologia de humor depressivo (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

Uma das principais escalas relacionadas ao tratamento da depressão é a PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), que avalia anedonia (incapacidade de sentir prazer em atividades normalmente agradáveis), desânimo, desesperança, falta de energia, alterações de apetite, entre outros aspectos. Foi observado que escores do PHQ-9 melhoraram durante uso de magnésio, apresentando uma diminuição de 5 pontos em relação ao início do tratamento após um mês e meio quando os pacientes também foram acompanhados por psicólogos, representando uma importante diminuição na sintomatologia depressiva, de forma independente a gravidade da depressão, sexo, idade e uso de antidepressivos associado (TARLETON et al., 2017).

De forma concomitante ao ômega 3, o magnésio é um dos nutrientes mais estudados em relação ao uso na depressão, sendo fundamental para o funcionamento adequado de neurotransmissões indispensáveis ao cérebro. Dessa maneira, seu uso em pacientes com déficits deste mineral pode ser uma importante ferramenta, principalmente dentro da perspectiva de novas abordagens à sintomatologia depressiva.

3.3.7 Zinco

O zinco, oligoelemento fundamental para vários processos metabólicos, tem importante atuação na função cerebral. Sua deficiência afeta os níveis de peroxidação lipídica, a sobrevivência celular e a própria homeostase do cérebro, podendo gerar alterações no comportamento, na aprendizagem e em estados depressivos. Evidenciou-se menores níveis de zinco, em pacientes com depressão, em relação aos pacientes saudáveis, apresentando inclusive uma consistência entre a concentração no plasma e a magnitude da depressão (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

A respeito do zinco, é bastante perceptível a sua relação com processos que envolvem os lipídios, dessa forma, afeta indiretamente processos metabólicos envolvidos no uso do colesterol, por exemplo, que atua em todo o funcionamento hormonal humano, influenciando diretamente nas relações pessoais e interpessoais dos indivíduos, sendo, portanto, indispensável a sua disponibilidade para o bom funcionamento de diferentes setores do organismo. Apesar disso, são necessárias mais pesquisas práticas que envolvam esse nutriente.

3.3.8 Probióticos e prebióticos

Os probióticos são suplementos dietéticos que contém espécies microbianas e são capazes de atuar de diversas formas no organismo humano. Os principais gêneros utilizados são *lactobacillus sp.* e *bifidobacterium sp.* Os probióticos estabilizam e recuperam a flora intestinal que está alterada, além de proteger o hospedeiro de microrganismos nocivos e fortificar o sistema imune (SHARIFI-RAD et al., 2020).

A relação dos probióticos com a depressão está intimamente atrelada a atuação da microbiota intestinal na saúde mental e ao fato de que esse conjunto de bactérias pode influenciar no estado depressivo (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017). A utilização de probióticos amplia e fortalece os efeitos fisiológicos que a microbiota intestinal produz (SHARIFI-RAD et al., 2020). A este respeito, seu consumo mostrou-se importante em indivíduos saudáveis, reduzindo o risco de desenvolvimento da depressão (MARTÍNEZ; GONZÁLEZ, 2017).

Liu, Walsh, Sheeran (2019) realizaram uma meta-análise sobre a relação dos prebióticos e probióticos com a depressão. Foram demonstradas poucas evidências do papel destes nos transtornos depressivos, principalmente de forma combinada. Maiores efeitos, porém, ainda preliminares, foram encontrados na utilização de probióticos na abordagem a depressão maior. Evidências demonstraram a segurança da utilização de

probióticos e seu efeito positivo na regulação do humor, possuindo propriedades antidepressivas, principalmente os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (FRANÇA et al., 2021).

Um estudo clínico randomizado, paralelo, triplo-cego, controlado por placebo com 71 participantes demonstrou que todos, tanto os que utilizam placebo, quanto os que utilizaram probióticos tiveram melhora dos sintomas depressivos após 8 semanas. O grupo que recebeu probiótico não teve maiores níveis de redução dos sintomas em relação aos pacientes do grupo placebo (CHAHWAN et al., 2019). A suplementação de probióticos é muito promissora, principalmente a partir do entendimento da importância da microbiota intestinal no eixo cérebro-intestino. De forma geral os resultados ainda são preliminares, sendo necessários mais estudos.

3.3.9 Macronutrientes

Além de relacionar-se com a suplementação, os benefícios nutricionais de uma abordagem à depressão também são expressos através dos macronutrientes. O carboidrato com um índice glicêmico baixo, por exemplo, tem efeito suave e prolongado nas reações químicas cerebrais, favorecendo a sensação de alívio e de bem estar por mais tempo ao humor do paciente. Fazendo parte do grupo dos carboidratos, cita-se a importância das fibras, que além de auxiliar na digestão dos alimentos, diminuem o índice glicêmico de uma refeição, quando ingerida concomitantemente a um carboidrato que sozinho traria um elevado pico de insulina (LENNERZ; LENNERZ, 2018). Observa-se um efeito prejudicial dos carboidratos, principalmente os menos complexos em fatores importantes do humor, como estado de alerta e cansaço (MANTANTZIS et al., 2019).

Outro macronutriente, a gordura, é um constituinte do sistema nervoso central (CUNNANE; TRUSHINA; MILLAN, 2020), sendo a deficiência de seus constituintes, como ômega-3 e ácidos graxos relacionada à presença de transtornos mentais, assim como os benefícios advindos da suplementação, que traz uma redução na sintomatologia (HSU; TUNG; CHEN, 2018). Outro fator importante é a suplementação proteica, dada a conversão dos aminoácidos em diferentes neurotransmissores (MIRI et al., 2017).

É importante salientar que o corpo humano tem uma necessidade específica para cada macronutriente, sendo que as proporções entre eles e até mesmo o consumo dos mesmos ao mesmo tempo ou não é determinante sob a perspectiva de sua metabolização e aplicabilidade pelo organismo. Assim sendo, uma abordagem individualizada é imprescindível, estabelecendo-se de acordo com a necessidade de cada paciente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho se propôs a desenvolver um conjunto de elementos com a finalidade de demonstrar a importância da abordagem nutricional no tratamento da depressão. Apresenta essa correlação como dependente de processos biológicos e comportamentais do paciente psiquiátrico, de maneira a ter sido desenvolvido a fim de pontuar questões importantes que relacionam a abordagem nutricional e o Transtorno Depressivo Maior.

Apesar de ter sido demonstrada, através dos estudos citados, uma alteração progressiva e importante da sintomatologia ao longo do tempo, inclusive em alguns dos principais scores psiquiátricos, elementos bastante conhecidos como a vitamina D, demonstraram uma não melhora dos sintomas em estudo apresentado. Outras categorias alimentares, como probióticos e prebióticos, apresentaram poucas evidências de progresso sintomatológico quando em forma combinada. Já o zinco e S-adenosilmetionina apresenta um número reduzido de pesquisas, ressaltando a importância do trabalho em si. Outros nutrientes, como probióticos, magnésio, vitaminas do complexo B e principalmente o ômega 3, apresentaram resultados bastante promissores sob a perspectiva geral.

Considera-se que o presente estudo apresenta um importante esclarecimento a respeito dos processos biológicos que relacionam a nutrição e o transtorno depressivo maior. Dessa forma, foi apresentada a relação entre o eixo cérebro-intestino promovido através da microbiota, tornando possível o entendimento correspondente à melhora dos sintomas psiquiátricos através de importantes valores nutricionais dos macronutrientes, micronutrientes e minerais expostos.

Acredita-se que os resultados obtidos neste trabalho possam contribuir para a ampliação do entendimento a respeito dessa doença tão prevalente, assim como informar sobre novas perspectivas de tratamento, que podem culminar em Políticas Nacionais de Implementação através do Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, B. P. Terapia nutricional na depressão – como nutrir a saúde mental: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal Of Development*, [S.L.], v. 6, n. 12, p. 100617-100632, 2020.

BELL, C. M. et al. The Role of Perceived Burden and Social Support in Suicide and Depression. *Suicide And Life-Threatening Behavior*, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 87-94, janeiro, 2017.

BOBO, W. V. et al. Frequency and predictors of the potential overprescribing of antidepressants in elderly residents of a geographically defined U.S. population. *Pharmacology Research & Perspectives*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 461, janeiro, 2019.

BRAAM, A. W.; KOENIG, H. G. Religion, spirituality and depression in prospective studies: a systematic review. *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 257, p. 428-438, outubro, 2019.

CASSEB, G. A. S.; KASTER, M. P.; RODRIGUES, A. L. S. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 619-637, maio, 2019.

CHAHWAN, B. et al. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 253, p. 317-326, junho, 2019.

CHONG-NETO, H. J. et al. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)*, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 406, 2019.

COMAI, S.; BERTAZZO, A.; BRUGHERA, M.; CROTTI, S. Tryptophan in health and disease. *Advances in Clinical Chemistry*, [S.L.], v. 95, p. 165-218, 2020.

CUNNANE, S. C.; TRUSHINA, E.; MILLAN, M. J. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nature Reviews Drug Discovery*. [S.L.], p. 609-633, julho, 2020.

FERENHOF, H.; FERNANDES, R.F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. *Revista ACB*, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 550-563, dez. 2016.

FÖCKER, M. et al. Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients – a randomized controlled trial: study protocol. *Bmc Psychiatry*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 57-57, março, 2018.

FRANÇA, T. B.F. et al. Efeitos de probióticos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o transtorno de ansiedade e depressão. *Brazilian Journal Of Development*, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 16212-16225, 2021.

FRANCIS, H. M. et al. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. *Plos One*, Sydney, v. 14, p. 10, outubro, 2019.

GABRIEL, F. C. et al. Pharmacological treatment of depression: a systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *Plos One*, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 1-16, abril, 2020.

GENEROSO, J. S. et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal Of Psychiatry*, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 293-305, junho, 2021.

HANSEN, J. P. et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *Bmc Research Notes*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 203, abril, 2019.

HSU, M.; TUNG, C.; CHEN, H. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Prevention and Treatment of Maternal Depression: Putative Mechanism and Recommendation. *Journal of Affective Disorders*. [S.L.], p. 47-61, outubro, 2018.

JAMILIAN, H. et al. The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 94, p. 109651, agosto, 2019.

JANA, T. et al. Omega-3 fatty-acids modulate symptoms of depressive disorder, serum levels of omega-3 fatty acids and omega-6/omega-3 ratio in children. A randomized, double-blind and controlled trial. *Psychiatry Research*, [S.L.], v. 287, p. 112911, maio 2020.

JUCHNOWICZ, H. K. et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition Journal*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 50, agosto, 2019.

LACHANCE, L. R.; RAMSEY, D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World Journal Psychiatry*, [S.L.], p. 97-104, outubro, 2018.

LACH, G.; MORAIS, L. H.; COSTA, A. P. R.; HOELLER, A. A. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. *Vittalle: Revista de Ciências da Saúde*, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 64-82, abril, 2017.

LARRIEU, T.; LAYÉ, S. Food for Mood: relevance of nutritional omega-3 fatty acids for depression and anxiety. *Frontiers In Physiology*, [S.L.], v. 9, p. 1047, agosto, 2018.

LENNERZ, B.; LENNERZ, J. K. Food Addiction, High-Glycemic-Index Carbohydrates, and Obesity. *Clinical Chemistry*. [S.L.], p. 64–71. janeiro, 2018

LIANG, S. et al. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 1592, maio 2018.

LIAO, Y. et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 190, agosto, 2019.

LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S.L.], v. 102, p. 13-23, julho, 2019.

LJUNGBERG, T.; BONDZA, E.; LETHIN, C. Evidence of the Importance of Dietary Habits Regarding Depressive Symptoms and Depression. *International Journal of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 1616, março, 2020.

MANTANTZIS, K. et al. Sugar rush or sugar crash? A meta-analysis of carbohydrate effects on mood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, [S.L.], v. 101, p. 45-67, junho, 2019

MARTÍNEZ, C. M.; GONZÁLEZ, P. A. Suplementos nutricionales en trastornos depresivos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, [S.L.], p. 8-15, 2017.

MIRI, A. L. et al. Estudo do L-triptofano na depressão ocorrida pela doença de Alzheimer em modelos experimentais. *Journal of Physical Education*. Guarapuava, v. 28, maio, 2017.

MOORE, K.; HUGHES, C. F.; WARD, M.; HOEY, L.; MCNULTY, H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proceedings of The Nutrition Society*, [S.L.], v. 77, n. 2, p. 152-163, janeiro, 2018.

MUELLER, M.; GANESH, R.; BONNES, S. Gut Health = Mental Health? The Impact of Diet and Dietary Supplements on Mood Disorders. *Current Nutrition Reports*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 361-368, novembro, 2020.

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*, [S.L.], v. 324, n. 5, p. 471, agosto, 2020.

PUSHPANATHAN, P. et al. Gut Microbiota and Its Mysteries. *Indian Journal Of Medical Microbiology*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 268-277, abril, 2019.

RIEDER, R.; WISNIEWSKI, P. J.; ALDERMAN, B. L.; CAMPBELL, S. C. Microbes and mental health: a review. *Brain, Behavior, And Immunity*, [S.L.], v. 66, p. 9-17, novembro, 2017.

SARRIS, J. Nutritional Psychiatry: from concept to the clinic. *Drugs*, [S.L.], v. 79, n. 9, p. 929-934, maio, 2019.

SCHEFFT, Cora et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 27, n. 11, p. 1090-1109, novembro, 2017.

SHARIFI-RAD, J. et al. Probiotics: versatile bioactive components in promoting human health. *Medicina*. Kaunas, p. 433, agosto, 2020.

SUTANTO, C. N.; LOH, W. W.; KIM, J. E. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrition Reviews*, [S.L.], v. 5, p. 373, maio, 2021.

TARLETON, E. K. et al. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: a randomized clinical trial. *Plos One*, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 0180067, junho, 2017

TSUJITA, N. et al. Effect of Tryptophan, Vitamin B6, and Nicotinamide-Containing Supplement Loading between Meals on Mood and Autonomic Nervous System Activity in Young Adults with Subclinical Depression: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Journal Of Nutritional Science And Vitaminology*, [S.L.], v. 65, n. 6, p. 507-514, dezembro, 2019.

VICENTE, A. F.; CHIN, A. L.; VICENTE, F. P. Ácido Fólico no Tratamento da Depressão: uma revisão baseada na evidência. *Gazeta Médica*, [S.L.], v. 5, p. 277-282, dezembro, 2018.

YOUNG, L. M et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: effects on healthy and at-risk individuals. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 2232, setembro, 2019.

ZIMMERMAN, M. et al. Have Treatment Studies of Depression Become Even Less Generalizable? Applying the Inclusion and Exclusion Criteria in Placebo-Controlled Antidepressant Efficacy Trials Published over 20 Years to a Clinical Sample. *Psychotherapy And Psychosomatics*, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 165-170, 20