
**EFICÁCIA DE SUPLEMENTAÇÃO COM MICRONUTRIENTES NO CONTROLE DA
DEPRESSÃO PERINATAL E DEPRESSÃO PÓS-PARTO: UMA REVISÃO
GUARDA-CHUVA**

EFFECTIVENESS OF MICRONUTRIENTS SUPPLEMENTATION IN
CONTROLLING PERINATAL DEPRESSION AND POSTPARTUM DEPRESSION: A
UMBRELLA REVIEW

Erick Silva Rodrigues¹
Guilherme Henrique Dantas Palma²

RESUMO

A depressão no período perinatal e pós-parto é uma condição com impacto na saúde e integridade do binômio mãe-bebê e com diversas teorias de ordem biológica, psicológica e ambientais, porém com fisiopatologia desconhecida. Sendo assim, a suplementação de alguns micronutrientes tem sido estudada como tratamento complementar nos sintomas depressivos. O objetivo deste estudo foi revisar nos estudos sistemáticos e meta-analíticos, a eficácia da suplementação com micronutrientes na depressão perinatal e na depressão pós-parto. Foi utilizada a base de dados *Medline*, por meio do motor de busca *PubMed*, para busca dos artigos que compõem a presente revisão guarda-chuva. Foram encontrados inicialmente 64 estudos sistemáticos e meta-análises; após o processo de seleção, 13 compuseram o presente estudo. A suplementação com alguns micronutrientes, principalmente vitamina B12, folato e vitamina D se mostrou eficaz para a prevenção e tratamento dos sintomas depressivos na gestação e no pós-parto. Novos estudos em humanos se fazem necessários para definir as doses de suplementação ideal e melhor definir o mecanismo de ação desses micronutrientes.

329

Palavras-chaves: Depressão. Micronutrientes. Vitamina D. Ômega-3. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Depression in the perinatal and postpartum period is a condition with an impact on the health and integrity of the mother-infant binomial and with several theories of a biological, psychological and environmental order, but with unknown pathophysiology. The supplementation of some micronutrients has been studied as a complementary treatment for depressive symptoms. The goal of this study was to review in systematic

¹ Graduando em Nutrição do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: erick8668@edu.unifil.br

² Docente do curso de Nutrição do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: Guilherme.dantas@unifil.br

and meta-analytic studies the efficacy of micronutrient supplementation in perinatal depression and postpartum depression. The Medline database was used, through the PubMed search engine, to search for the articles that make up this umbrella review. Initially, 64 systematic studies and meta-analyses were found; after the selection process, 13 composed the present study. Supplementation with some micronutrients, mainly vitamin b12, folate and vitamin D proved to be effective for the prevention and treatment of depressive symptoms during pregnancy and postpartum. New studies in humans are needed to define the ideal supplementation doses and better define the mechanism of action of these micronutrients.

Keywords: Depression. Micronutrients. Vitamin D. Ômega-3 systematic review.

INTRODUÇÃO

O período pós-parto é marcado por elevada flutuação de sentimentos, emoções e expectativas em que, quase sempre, se alteram entre euforia e depressão. Os riscos de transtornos aumentam em decorrência dessa situação de ambivalência emocional sentida pela puérpera, considerado um fator de risco para desordens emocionais, especialmente a depressão pós-parto (DPP) (SOARES; RODRIGUES, 2018). Em países de baixa e média renda, a depressão perinatal é considerada mais comum devido ao estresse diário, ansiedade, instabilidade familiar, política e pobreza. Estima-se que aproximadamente 13% das mulheres grávidas e 25% das mães pós-parto podem apresentar depressão, necessitando de atenção clínica (SURADOM *et al.*, 2020). No Brasil, o valor é semelhante afetando de maneira mais visível mulheres pardas e com menor escolaridade (FILHA *et al.*, 2016).

Segundo Campos *et al.* (2015), a DPP é definida como um transtorno depressivo, com alterações emocionais que geram impacto em toda família e que implica em acompanhamento e tratamento adequados. Os sintomas são parecidos com a depressão no período não puerperal e seu diagnóstico tende a ser complexo, uma vez que muitos sintomas como alteração do sono e do apetite e fadiga são comuns no puerpério. Outros sintomas são característicos da DPP, como função mental diminuída com presença de ideias obsessivas e supervalorizadas, irritabilidade, choro frequente, sentimento de culpa e incapacidade, autodepreciação e desesperança, falta de energia e motivação, desinteresse sexual, transtorno

alimentar e desinteresse no aleitamento (GALVÃO *et al.*, 2015). De acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais DSM-V (2013), a DPP ocorre nas primeiras quatro semanas após o parto, tendo frequentemente início durante a gestação e podendo estender-se até seis meses após o parto, período em que o aleitamento materno é de suma importância para o bebê (SOARES; RODRIGUES, 2018).

Embora seja uma condição com impacto na saúde e integridade do binômio mãe-bebê e com diversas teorias de ordem biológica, psicológica e ambientais, a fisiopatologia da DPP permanece desconhecida, de modo que seja provável que múltiplos mecanismos estejam envolvidos (AGHAJAFARI *et al.*, 2018). Desse modo, a identificação de ações preventivas e de tratamento interdisciplinares constituem-se como fundamentais e, nesse aspecto, as intervenções nutricionais têm ganhado notoriedade no âmbito da DPP. De acordo com Sparling *et al.* (2017), a nutrição tem papel biológico importante na prevenção e controle da DPP, desde o período gestacional até o pós-parto. Algumas hipóteses levantadas incluem a necessidade de nutrientes para a síntese e modulação do sistema de neurotransmissão que, portanto, envolve a regulação do humor.

Diversos nutrientes têm sido estudados como possíveis interferentes no processo, com resultados inconclusivos, mesmo em revisões sistemáticas com ou sem tratamento meta-analítico. Por exemplo, a revisão sistemática conduzida por Aghajafari *et al.* (2018) objetivou analisar a deficiência de vitamina D como fator de risco para depressão pré-parto e DPP; foi identificado que cinco dos nove estudos incluídos (55%) mostraram associação significativa entre a vitamina D na gravidez e a DPP. Concentrações mais baixas de vitamina D foi associada a chances aumentadas de DPP em três dias após o parto. Outra revisão (SURADOM *et al.*, 2020), com inclusão de 920 mulheres perinatais sem depressão e com depressão, investigou a suplementação de ácido graxo poliinsaturado ômega-3 para prevenção e tratamento da depressão perinatal. Os resultados obtidos foram inconclusivos, com evidências insuficientes para determinar a eficácia, levando a necessidade de mais pesquisas nessa área.

Ao considerar a relevância clínica das revisões sistemáticas para a tomada de decisão clínica, a diversidade de publicação e de nutrientes estudados, o presente

estudo teve por objetivo realizar uma revisão guarda-chuva sobre os efeitos da suplementação de micronutrientes para prevenção e tratamento da depressão perinatal e DPP.

MÉTODOS

Este estudo constitui-se em uma revisão guarda-chuva, ou seja, foram utilizados como fonte de dados apenas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. As etapas para execução foram descritas a seguir.

Definição da base de dados e estratégia de busca

Foram considerados para integrar a presente revisão os estudos indexados no Medline, encontrados pelo motor de busca Pubmed. Não foi definido período inicial de busca; a data limite para a busca foi a data de 29 de março de 2021.

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: (diet OR nutrition OR food OR "vitamin D" OR DHA OR "fatty acids" OR multivitamin OR "polyunsaturated fatty acids" OR iron OR antioxidant OR nutrients OR nutrient OR "oral supplementation" OR vitamin OR mineral OR "omega 3" OR "nutritional supplements" OR "dietetic supplements") AND ("Depression Postpartum" OR "Postnatal Depression" OR "Post Partum Depression" OR "Postpartum Depression" OR "perinatal depression") AND ("systematic review" OR meta-analysis OR metanalysis).

Crerios de inclus3o e exclus3o

Os crerios de elegibilidade para inclus3o dos estudos foram: revis3es sistem3ticas com ou sem meta-an3lise, publicados na ıntegra, no idioma ingl3s, com avalia3o dos efeitos de micronutrientes ou subst3ncias antioxidantes ou imunomoduladoras, com desfechos na DPP e/ou depress3o perinatal.

Seleção dos estudos

Foram encontrados 64 estudos. Inicialmente, os estudos foram selecionados para 3 situações: a) “inclusos diretamente”, composto por estudos que com certeza atendiam os critérios de elegibilidade (13 estudos); b) “talvez”, estudos que após lidos não se tem a certeza de inclusão ou exclusão do estudo, necessitando de análise mais detalhada (8 estudos) e c) “exclusão”, composto por estudos que claramente não atenderam os critérios de elegibilidade (43 estudos).

Primeiramente, a seleção ocorreu por meio da leitura dos títulos e resumos. Posterior a essa primeira seleção, os estudos que não apresentaram clareza quanto à sua elegibilidade para esta revisão foram analisados na íntegra. Por fim, os estudos que não apresentavam clareza sobre sua inclusão ou exclusão foram analisados na íntegra e por duas pessoas distintas, por mim e pelo orientador Guilherme Henrique Dantas Palma.

As informações dos estudos foram compiladas em três tabelas, de forma que as informações foram extraídas de acordo com o micronutriente do estudo, sendo 1) revisões sistemáticas sobre a suplementação de vitamina D na depressão pós e pré-parto; 2) revisões sistemáticas sobre a suplementação de ômega-3 e ômega-6; 3) revisões sistemáticas sobre a suplementação de vitamina do complexo B e minerais na depressão pós e pré-parto.

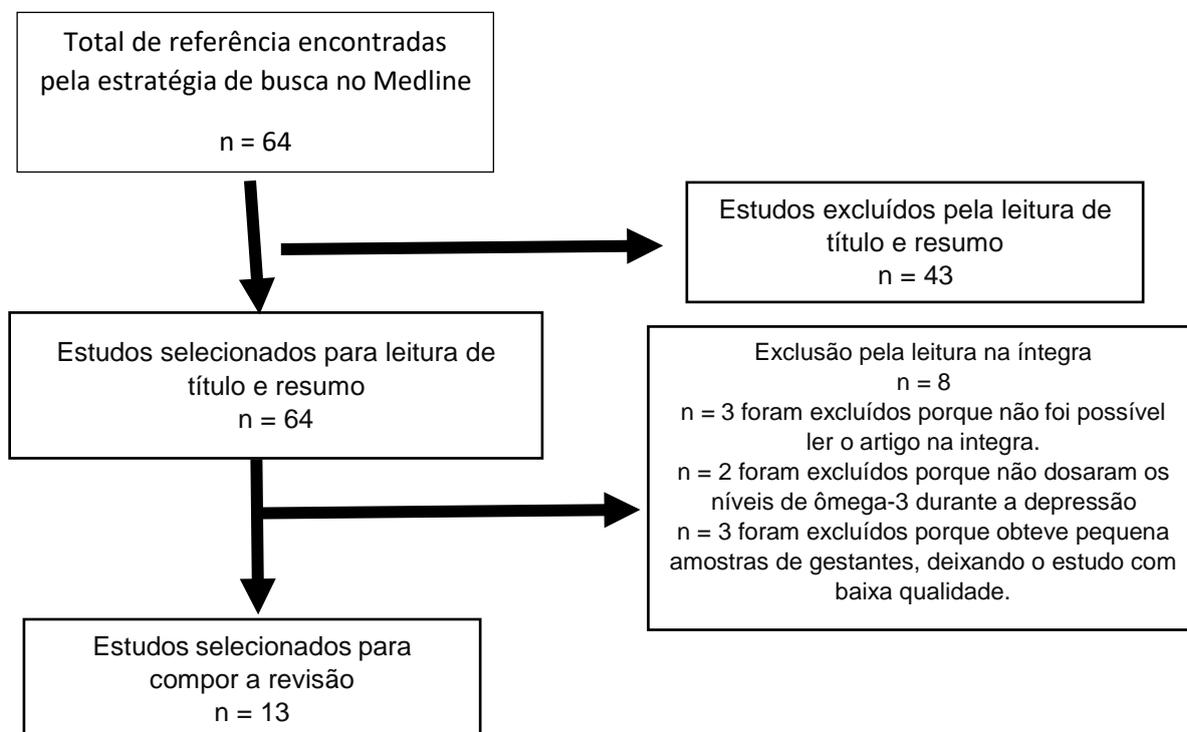
333

RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1.

Dos 13 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, cinco estudos foram sobre Vit D, seis estudos sobre ácidos graxos poliinsaturados omêga-3 e dois estudos sobre outros micronutrientes, como cálcio, vitaminas do complexo B e zinco.

Figura 1 – Flowchart do processo de seleção e inclusão



Vitamina D

Características dos estudos e sujeitos

Os cinco estudos sobre a relação de vitamina D com a depressão pós-parto são datados entre 2018 e 2020 e são resumidos na Tabela 1.

Todos os estudos tiveram como característica dosar os níveis de vitamina D no sangue, seja por dosagem do soro sanguíneo, imunoenaios de quimiluminescência, ELISA, cromatografia líquida-espectrometria, radioimunoensaio direto rápido ou até mesmo por sangue do cordão umbilical. A maioria dos estudos utilizou-se da escala de depressão de Edimburgo (EPDS) para identificação da DPP.

Um total de 40.220 mulheres grávidas foram analisadas dentro dos 5 estudos sistemáticos. A faixa etária variou em torno de 25 a 40 anos, entre várias fases de gestação e etnias.

Associação da DPP com vitamina D

Todos os estudos mostraram associações significativas da DPP com a deficiência de vitamina D na gestação. Alguns estudos trazem diferentes pontos de cortes para o que é considerado deficiência de vitamina D e risco de desenvolver DPP. Segundo Robson *et al.* (2014), que em seu estudo objetivou analisar se mulheres com baixa vitamina D sérica durante a gravidez teriam risco aumentado em desenvolver sintomas de depressão após o parto, concluiu que mulheres com concentrações abaixo de 47 nmol/L foi associada a riscos aumentados de desenvolver DPP em três dias após o parto. Já o estudo realizado por Amini *et al.* (2018), analisou estudos que mediram os níveis de vitamina D durante a gravidez ou 24 horas após o parto e acompanharam ao longo do tempo para reconhecer se níveis baixos dessa vitamina estão ligados aos sintomas de DPP, e os resultados de todos os estudos, exceto um, mostraram que o indicador para a triagem de DPP foi estimado em 10,2 ng/ml.

Wang *et al.* (2018) analisou nove estudos longitudinais com 8.470 participantes e encontrou que níveis séricos de 25 (OH) D menor que 50 nmol/L foi associado a 2,67 vezes maiores os riscos em desenvolver sintomas de depressão após o parto.

Mesmo com discordâncias entre os autores sobre qual o ponto de corte para risco aumentado de desenvolver sintomas depressivos após a gestação, é possível sim relacionar a deficiência de vitamina D com os sintomas de DPP, e que novos estudos de intervenção bem planejados se fazem necessário para avaliar melhor os benefícios da suplementação de vitamina D como prevenção dos sinais depressivos após o parto. Entretanto, mulheres com níveis séricos normais de vitamina D, a suplementação é insignificante.

Depressão perinatal e vitamina D

Diferente da DPP, poucos são os estudos que objetivam analisar a associação da deficiência de vitamina D com os sintomas depressivos durante a gestação, e quando é realizado tem-se divergências. Wang *et al.* (2018), no mesmo estudo que encontrou que níveis séricos de 25 (OH) D menor que 50 nmol/L foi associado a 2,67 vezes maiores os riscos em desenvolver sintomas de depressão após o parto,

não encontrou uma associação significativa entre níveis baixos de vitamina D e sintomas depressivos durante a gravidez com um nível de corte de 25 (OH) D sérico de 30 nmol/L. Em contrapartida, um estudo realizado por Branderbang *et al.* (2012) em mulheres grávidas de Amsterdã, concluiu que concentrações de vitamina D menores que 29 nmol / L em 16 semanas de gravidez foram associadas a maiores chances em desenvolver sintomas depressivos na gestação. Cassidy-Bushrow *et al.* (2012), observou que mulheres com vitamina D abaixo de 20 ng/mL apresentava sintomas depressivos, e que concentrações mais elevadas foi associada a chances reduzidas de depressão na gestação em 18 e 21 semanas de gravidez. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de estudos e de amostras.

Tabela 1 – Estudos sistemáticos e meta-análises: Vitamina D

Autoria, ano	Amostras	Critério de elegibilidade	Objetivo	Resultados principais
AGHAJAFARI ET AL. (2018)	11.888 mulheres	Estudos que avaliaram os níveis de 25 (OH) D séricos em mulheres grávidas.	Resumir sistematicamente as evidências sobre a associação entre 25 (OH) D e DPP e depressão perinatal.	71% dos estudos mostraram associação significativa entre níveis mais baixos de Vit D e AD. 55% mostraram uma associação significativa entre Vit D na gravidez e a DPP. Concentrações abaixo de 47 nmol/L foi associada a chances aumentadas de PPD em três dias após o parto.
AMINI ET AL. (2019)	4.868 mulheres	Medição de níveis de 25 (OH) D séricos e Pontuações de DPP.	Avaliar se a deficiência de vitamina D piora os sintomas de DPP e discutir os possíveis mecanismos para os efeitos da vitamina D na DPP.	Apenas um estudo com deficiência de 25 (OH) D relacionou a baixa da vitamina com DPP.
WANG ET AL. (2018)	8.470 mulheres		Investigar a associação da deficiência de VitD com DPP e anteparto.	Níveis séricos de 25 (OH) D menores que 50 nmol/l foi associado a 2,67 vezes a mais de chances de desenvolver DPP do que níveis iguais ou acima que 50 nmol/l, mas não foi encontrado uma associação significativa entre níveis baixos de Vit D e sintomas depressivos durante a gravidez com um nível de corte de 25 (OH) D sérico de 30 nmol/l.

FALLAH ET AL. (2020)	7.623 mulheres	Estudos que examinaram potencialmente a associação entre os níveis de vitamina D e DPP, ansiedade e má qualidade do sono.	Investigar efeito da deficiência de vitamina D no PPD, ansiedade e má qualidade do sono durante a gravidez.	Os resultados mostraram que a vit D teve um efeito protetor no DPP em 2,19 a mais e que sua deficiência pode ser um fator para o desenvolvimento de DPP e distúrbios do sono.
TRUJILLO ET AL. (2018)	7.371 mulheres	Estudos realizados em mulheres durante a gravidez e/ou no primeiro ano pós-natal, com medições de Biomarcadores nutricionais maternos, como ácidos graxos, Vitamina D e aminoácidos no sangue.	Avaliar as evidências atuais sobre Associações entre nutrição materna, biomarcadores e sofrimento psicológico durante a gravidez e no primeiro ano pós-natal.	Dois estudos encontraram significantes associações entre a deficiência de Vit D no soro (menor 29,9nm) a um aumento da probabilidade de depressão durante a gravidez. Outro estudo descobriu que um aumento de 1 unidade nos níveis séricos de vit D foi significativamente associado a 46% de diminuição da probabilidade de depressão.

Ômega-3

Característica dos estudos

Os 6 estudos sistemáticos sobre a relação de ômega-3 com a depressão pós-parto e perinatal, são datados entre 2010 e 2020 e são resumidos na Tabela 2.

Os 6 estudos buscaram melhores evidências se a suplementação de ômega-3 é benéfica para prevenção e tratamento de DPP e depressão na gravidez.

A maioria dos estudos selecionados para a inclusão nos 6 estudos sistemáticos foram ensaios clínicos randomizados (RCTs) comparando ácidos graxos ômega-3 (como suplementos ou como alimentos, intervenções independentes ou com uma co-intervenção) durante a gravidez e após a gravidez com placebo ou sem a adição de ômega-3, e estudos ou braços de estudos comparando diretamente o ômega-3 em mulheres saudáveis com mulheres que apresentam sintomas de depressão durante e após a gravidez.

339

Características dos sujeitos

Dentro dos 6 estudos, foram analisadas 96.504 mulheres grávidas. A faixa etária ficou entre os 20 a 35 anos de idade. A maioria dos testes foi realizada em países de renda média alta ou alta; e quase metade dos estudos incluiu mulheres com risco aumentado para fatores que podem aumentar o risco de resultados adversos para a mãe no momento do parto.

Associação da DPP e durante a gravidez com ômega-3

Diversos estudos, principalmente clínicos e aleatorizados, investigaram se a suplementação de ômega-3 traria benefícios para mulheres que sofrem de DPP e durante a gravidez.

Os resultados encontrados foram mistos e inconclusivos. Lin *et al.* (2017) analisou 12 estudos meta-analíticos, reunindo 7.739 indivíduos, incluindo 1.094 mulheres com depressão perinatal, 6.602 mulheres sem depressão no grupo controle,

com o objetivo de comparar os índices dos ácidos graxos poli-insaturados na depressão perinatal com mulheres saudáveis e concluiu que mulheres com deficiência de ômega-3 estava associada a maiores chances em apresentar sintomas depressivos. Outro estudo de caso-controle realizado por Rees *et al.* (2007), recrutando 16 mulheres deprimidas e 22 não deprimidas, sem diferença significativa de idade, nível de educação, estado civil, estilo de vida, chegou a conclusão que mulheres com deficiência de ômega-3 são aproximadamente seis vezes mais propensas a sofrer depressão no período pré-natal do que aquelas com níveis mais elevados. Em contrapartida, Suradom *et al.* (2020) incluindo 11 ensaios clínicos em sua meta-análise, objetivando examinar os efeitos profiláticos e terapêuticos, bem como efeitos adversos, da suplementação de ômega-3 na redução dos sintomas depressivos durante os períodos perinatais, chegou a conclusão que a média padronizada combinada de escores de depressão diminuídos não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o ômega-3 e os grupos placebos, assim como excluiu qualquer benefícios da suplementação de ômega-3 na redução dos sintomas depressivos durante a gravidez. Na revisão sistemática, realizada por Wojcicki *et al.* (2010), buscando avaliar a possível associação entre a suplementação de ácido graxos poli-insaturado ômega-3 e os riscos de depressão perinatal, demonstrou resultados mistos, onde seis estudos não encontraram nenhuma associação, dois encontraram resultados mistos e dois encontraram associações positivas. Entre os estudos que encontraram associações positivas da suplementação de ômega-3 com a diminuição dos sinais depressivos na gravidez foram aqueles com doses mais elevadas de ômega-3 (3,4 g/dia e 2,2 g/dia).

Devido a discordância entre as revisões, não é possível definir com clareza a eficácia da suplementação de ômega-3 na redução dos sintomas depressivos durante a gestação e no pós-parto. É preciso ter cautela com doses alta de ômega-3 como suplemento durante a gestação, devido a quantidade de mercúrio presente, em vista disso, se faz necessário novos estudos com ênfase em definir a dose ideal para suplementação e se realmente a suplementação de ômega-3 traz benefícios para os quadros depressivos.

Tabela 2 – Estudos sistemáticos e meta-análises: Ômega-3

Autoria, ano	Amostras	Critério de elegibilidade	Objetivo	Resultados principais
MIDDLETON ET AL. (2018)	19.927 mulheres	Ensaio clínico randomizado, incluindo ensaios quase-randomizados e ensaios publicados em forma abstrata. Se a suplementação de ômega-3 melhorou os resultados de saúde para bebês e suas mães.	Observar se a suplementação de ômega-3 melhorou os resultados de saúde para bebês e suas mães.	Nenhum efeito significativo da suplementação de ômega-3 na depressão perinatal e na DPP.
JANS ET AL. (2010)	850 mulheres	Intervenção com pelo menos um ômega-3 ou suplemento de óleo de peixe; período de intervenção de pelo menos 4 semanas; humor ou depressão como medida de desfecho primário ou secundário usando instrumentos validados em pelo menos uma ocasião no final ou após o período de intervenção.	Analisar se o tratamento com ômega-3 previne ou reduz os sintomas de depressão durante e diretamente após a gravidez.	No geral a suplementação de ômega-3 não trouxe associações significativas na DPP e ante parto.
ZHANG ET AL. (2020)	638 mulheres	Estudos que examinaram os efeitos profiláticos dos óleos de peixe sobre os sintomas depressivos entre mulheres saudáveis perinatais.	Fornecer evidências convincentes de que a monoterapia com ácidos graxos ômega-3 pode exercer um efeito positivo na depressão perinatal.	Efeitos moderados na redução dos sintomas depressivos em mulheres perinatais em comparação com o placebo.

WOJCICKI; MELVIN. (2011)	64.169 mulheres	Estudos que avaliaram a relação de DHA ou ômega-3 e risco de depressão perinatal materna.	Avaliar possíveis associações entre a ingestão de DHA e EPA e o risco de depressão perinatal materna.	Seis estudos não mostraram qualquer associação entre a ingestão de DHA ou ácidos graxos ômega-3 e risco de depressão perinatal materna na gravidez ou período pós-parto. Dois estudos tiveram resultado misto e dois mostraram associação positiva.
SURADOM ET AL. (2020)	3.181 mulheres	Apenas ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, com inclusão de mulheres perinatais sem depressão, com depressão subliminar e com depressão; intervenção de suplementação de ômega 3 e grupo placebo.	Determinar os efeitos profiláticos e terapêuticos, como os efeitos adversos, da suplementação de PUFA n-3 na redução dos sintomas depressivos durante os períodos perinatais. Assim como a associação entre a eficácias de doses diárias de DHA, EPA ou DHA mais EPA.	As evidências foram insuficientes para determinar a eficácia de ômega 3, em forma de suplementação, para prevenção e tratamento de depressão perinatal. Sua eficácia não está associada as doses diárias de DHA ou DHA mais EPA.
LIN ET AL. (2017)	7.739 mulheres	Amostras de sangue usada para medir PUFA, EPA, DHA, AA, ômega-3 e 6.	Comparar os níveis de ácidos graxos entre mulheres, com depressão perinatal e DPP e mulheres saudáveis.	Níveis baixos de ômega-3 estão associado com maiores chances de depressão perinatal, assim como a alta da razão ômega-6/ômega-3.

Outros micronutrientes: Vitaminas do complexo B, folato, zinco, ferro, cálcio

Característica dos estudos e dos sujeitos

Dois estudos incluídos neste trabalho tiveram objetivo de analisar a associação de diversas vitaminas e minerais com a DPP e depressão durante a gravidez. A maioria dos estudos foram estudos de coorte e randomizados, nos anos de 2017 e 2020 e são resumidos na Tabela 3. Os dois estudos analisaram 100.793 mulheres, com faixa etária entre 18 e 40 anos de idade.

Associação das Vitaminas do complexo B, folato, zinco, ferro, cálcio com DPP e durante a gravidez

Os estudos que tinham por objetivo analisar a eficácia da suplementação de vitaminas do complexo B associada a depressão pós-parto e perinatal não encontraram evidências positivas sobre a eficácia da suplementação na diminuição dos sintomas depressivos. Analisaram essas vitaminas por meio de coleta de sangue, onde foi demonstrado que, embora tenha sido observada diminuição desses nutrientes durante a gravidez e no pós-parto, a diminuição é definida como normal e fisiológica, já que nessas etapas da vida a demanda é maior, tanto para oferta ao bebê, ainda na barriga da mãe, quanto no processo de amamentação (KHAN *et al.*, 2020).

Os estudos analisados por Sparling *et al.* (2017), utilizando uma grande amostra de mulheres, demonstraram que mulheres que receberam suplementação de cálcio, vitamina D e zinco obtiveram melhoras em relação ao desenvolvimento de depressão: 6% das mulheres no grupo que recebeu o multivitamínico apresentou depressão nessas fases da vida, em contrapartida no grupo placebo o aparecimento de depressão foi de 15% para triagem positiva. Em vista de ser um estudo que analisa vários micronutrientes em conjunto, fica difícil concluir se o cálcio e o zinco, isoladamente, realmente trazem benefícios, já que sabemos que a vitamina D está diretamente ligada ao aparecimento de sintomas depressivos, deixando uma necessidade de novos estudos que avaliam isoladamente esses micronutrientes.

Já o estudo realizado por Khan *et al.* (2020), avaliou estudos que analisaram isoladamente o folato e vitamina B12 no desenvolvendo de sintomas depressivos na gestação e no pós-parto. A conclusão desse estudo foi que existe uma deficiência, mesmo que mínima, dessas vitaminas em relação a mulheres que não apresentam sintomas depressivos. Essa análise foi realizada por meio de coleta sanguínea, tanto de mulheres saudáveis, quanto de mulheres diagnosticadas com a condição. Porém não se sabe se essa deficiência é o suficiente para ser um ponto importante da etiopatologia da condição ou se é fisiológico nessa etapa de vida, já que as demandas nutricionais estão aumentadas devido ao metabolismo do período gestacional e da própria produção do leite materno.

Diferente da vitamina D e do ômega-3, tem-se poucos estudos sistemáticos com ênfase nesses micronutrientes, e os poucos estudos de coorte são inconclusivos sobre a associação ou não com sintomas depressivos na gestação e/ou no pós-parto.

Tabela 3 – Estudos sistemáticos e meta-análises: Outros micronutrientes

Autoria, ano	Amostras	Critério de elegibilidade	Objetivo	Resultados principais
SPARLING ET AL.(2017)	88.051 mulheres	Associação entre a ingestão alimentar antes, durante ou depois da gravidez e DPP e Depressão perinatal.	Sintetizar as evidências sobre se a ingestão alimentar influencia o risco de Depressão perinatal.	Vit do complexo B: Nenhum estudo mostrou evidência clara de efeitos protetores da suplementação do complexo B. Cálcio, Vitamina D e zinco: 6% do grupo de suplementação e 15% do grupo placebo com triagem positiva para DPP.
KHAN ET AL. (2020)	12.742 mulheres	Pesquisas originais publicadas durante 2000-2018, onde avaliam a depressão usando ferramentas de triagem e avaliação da especificidade	Levantar uma revisão sistemática, explorando a relação bidirecional entre depressão e ingestão alimentar entre mulheres grávidas e no período pré-natal e pós-parto	Níveis plasmáticos de folato e vit B12 foram significativamente menores entre mulheres com depressão pré-natal do que saudáveis.

DISCUSSÃO

A presente revisão de literatura, utilizando apenas revisões sistemáticas, com o objetivo de obter o máximo de evidência científica, analisou a associação dos diversos nutrientes com o aparecimento de sintomas depressivos na gestação e no pós-parto. De modo geral, foi possível verificar que alguns micronutrientes realmente participam e são importantes para prevenção e talvez até tratamento secundário desses sintomas depressivos, porém os mecanismos não são totalmente elucidados, impossibilitando a conclusão de que efetivamente a suplementação de nutrientes em deficiência será totalmente benéfica para a diminuição dos sintomas e prevenção, quando suplementados isoladamente.

Dentre os diversos micronutrientes, a vitamina D apresentou resultados mais consistentes. Isso pode ter sido, inclusive, pelo volume de publicação ter sido superior. Diversos estudos concluíram que concentrações baixas de vitamina D no sangue está associado com chances aumentadas de apresentar sintomas depressivos, tanto na gestação quanto no pós-parto imediato (WANG *et al.*, 2018; BRANDERBANG *et al.*, 2012; CASSIDY-BUSHROW *et al.*, 2012; AMINI *et al.*, 2018; ROBSON *et al.*, 2014).

De acordo com Aghajafari *et al.* (2018) a vitamina D age basicamente como um hormônio neuroativo e que receptores de vitamina D estão amplamente distribuídos por todo o cérebro humano e sua deficiência altera os neurotransmissores que são conhecidos por estarem envolvidos nos sintomas depressivos. Por exemplo, foi demonstrado que a vitamina D modula a produção de várias neurotrofinas, regula positivamente a interleucina-4 e inibe a diferenciação e sobrevivência de células dendríticas (PERITO *et al.*, 2012). As neurotrofinas são importantes pois são proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e participam na modulação da transmissão e plasticidade sináptica. Em seu estudo, Drzyzga *et al.* (2009) define que a deficiência de vitamina D leva ao aumento da perda de células neuronais, e está diretamente ligado a fisiopatologia da depressão. Já Berridge (2017) sugere que a deficiência de vitamina D está diretamente ligada a depressão pelo aumento da concentração de Ca²⁺ neuronal. Vale ressaltar que a Vitamina D normalmente atua para manter a homeostase de cálcio, evitando o seu aumento, principalmente em níveis neurais (BERRIDGE, 2017). Ainda nesse mesmo estudo,

Berridge (2017) complementa que os sintomas iniciais da depressão estão envolvidos com inflamações crônicas e outras doenças crônicas, com elevação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 alfa e beta, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). E ressalta que uma das principais consequências da inflamação é o declínio do nível plasmático de triptofano, que é um aminoácido essencial que é transportado para o cérebro, onde atua na síntese de serotonina; desse modo, o declínio no nível de serotonina está ligado com a depressão. Uma das ações da vitamina D é reduzir a inflamação, e conseqüentemente regular os níveis de triptofano. Foi demonstrado que níveis normais de vitamina D induz a expressão do gene sintetizador de serotonina triptofano hidroxilase 2 enquanto reprime a expressão de triptofano hidroxilase 1. Tanto o triptofano hidroxilase 1 e 2 desempenham papel importante na síntese de serotonina. Portanto, de acordo com o presente estudo, o monitoramento da vitamina D, mas não necessariamente sua suplementação, deve ser considerada na prevenção e controle da DPP (BERRIDGE, 2017).

A Endocrine Society recomenda que gestantes devem consumir 1500 a 2000 UI/dia de Vitamina D, com UL de até 2.000 UI/dia mostra-se seguro e eficaz, segundo as recomendações das Dris (HOLICK *et al.*, 2011; PANDOVANI *et al.*, 2006). Contudo, percebe-se alta frequência de deficiência de vitamina D, principalmente durante a gestação, porque há aumento da demanda devido ao desenvolvimento fetal, dieta pobre em vitamina D, roupas que cobrem grande parte do corpo, exposição reduzida ao sol, consumo de álcool e aumento da prevalência de obesidade. Em vista da grande porcentagem de gestantes com déficit de vitamina D, pode ser recomendado o uso de doses de 1.000-2.000 UI de vitamina D por dia, sem que traga malefícios a saúde da gestante, assim como do feto, com o objetivo de minimizar os riscos de desenvolver sintomas de depressão (STENE *et al.*, 2000; KARRAS *et al.*, 2014; AMINI *et al.*, 2018).

A vitamina B12 e o folato apresentaram também efeitos a serem considerados no presente estudo. Aparentemente, quando em deficiência, esses nutrientes podem estar associados a episódios de depressão gestacional e no pós-parto. A deficiência de vitamina B12 pode resultar em alterações hematológicas, problemas neurológicos e psiquiátricos, que podem se manifestar como irritabilidade, alterações na personalidade, depressão e perda de memória. Também é conhecido por agravar a

depressão por reações excitotóxicas causadas pelo acúmulo de homocisteína (KHAN *et al.*, 2020). De acordo com Rocha *et al.* (2019), o folato e a vitamina B12 são fatores críticos no metabolismo da homocisteína e a homocisteína é um precursor necessário na biossíntese da monoamina, neurotransmissores de serotonina, dopamina e noradrenalina. O folato influencia na taxa de síntese de tetra-hidrobiopterina, que é um cofator na hidroxilação de triptofano e está envolvido na biossíntese de dopamina, noradrenalina e serotonina. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as mulheres grávidas consumam três vezes mais vitamina B12 (1,4 mcg /dia) para compensar alterações no metabolismo durante a gravidez. Além disso, as mulheres grávidas precisam de 70% a mais de folato em comparação com as não grávidas e não lactantes. Bar-Shai *et al.* (2011) realizou um estudo, posteriormente publicado na *Academy of Psychosomatic Medicine* incluindo a suplementação de B12 e folato em pacientes com algum quadro depressivo, o que resultou a melhora do funcionamento cognitivo e diminuição nos sinais depressivos entre os pacientes do estudo e definiu que uma suplementação diária de vitamina B12 oral (100 mcg) e ácido fólico (400 mcg) demonstrou ser a dosagem ideal para aumentar a função cognitiva.

348

O ômega-3 juntamente com a vitamina D foram os que apresentaram maiores estudos sobre a associação e suplementação na depressão gestacional e pós-parto. Diferente da vitamina D, o ômega-3 apresentou muitas contradições entre os estudos. Por exemplo, Lin *et al.* (2017) e Rees *et al.* (2007) apoiam que a deficiência de ômega-3 em mulheres, podem levar ao desenvolvimento de sintomas depressivos na gestação e no pós-parto, sendo o último relatando que tal deficiência pode aumentar em seis vezes as chances em apresentar sintomas depressivos. Lin *et al.* (2017) relata que a deficiência de ômega-3 está associada com os sintomas depressivos por conta que o cérebro humano é altamente enriquecido com esse micronutriente e seus derivados, onde participam da regulação de vários processos biológicos, como neurotransmissão, neuroplasticidade e neuroinflamação, sendo assim, participando da função cognitiva e de humor. A deficiência crônica pode interferir na modulação das neurotrofinas e aumentar a inflamação. Já o trabalho de Rees *et al.* (2007) elucida várias evidências sugerindo que os ácidos graxos ômega-3 podem ter um papel importante a desempenhar no tratamento da depressão, principalmente durante o

período perinatal. A primeira evidência é a epidemiológica, onde dados sugerem que as sociedades que consomem grandes quantidades de peixes (ricos em ômega-3) apresentam taxas mais baixas de depressão. Em estudos colaborativos transnacionais realizados por Chen *et al.* (1993) e Varriainen *et al.* (1991) demonstraram que as populações norte-americanas e europeias apresentavam maiores taxas de depressão do que as populações taiwanesas (10 vezes mais alta), Hong Kong, China e Japão. Esses estudos usaram escalas de avaliação culturalmente específicas e bem verificadas. No período pós-parto a depleção de ômega-3 é ainda mais grave, devido ao desvio preferencial de ômega-3 para o bebê durante a amamentação, tornando mulheres mais vulneráveis nessa fase. Um grande estudo transversal finlandês, realizado por Hirayama *et al.* (1990) acompanhou muitos japoneses por 17 anos e encontraram uma diminuição na depressão e no risco de suicídio entre os indivíduos com maiores taxas de consumo de peixe. Além das evidências epidemiológica e dietéticas, Rees *et al.* (2007) elucida várias teorias neurocientíficas relacionando o ômega-3 com a depressão. Em primeiro lugar, há uma abundância de ácidos graxos de cadeia longa ômega-3, DHA, nas membranas celulares não mielínicas do sistema nervoso central e quando em deficiência altera a fluidez das membranas fosfolipídica, sendo assim, afetando a função de enzimas (por exemplo, adenilato ciclase) e canais iônicos de cálcio e potássio. Esses efeitos levam a mudanças no número e funcionamento dos receptores, bem como alterações nos níveis de neurotransmissores, como por exemplo da serotonina. Portanto, para que a função neural ocorra normalmente, é preciso que ocorra o equilíbrio entre os ácidos graxos, principalmente o ômega-3.

Em contrapartida, revisões sistemáticas prévias (MIDDLETON *et al.*, 2018; JANS *et al.*, 2010; WOJCICKI *et al.*, 2011) não encontraram evidências sobre a associação de ômega-3 com os sintomas depressivos em gestantes e no período pós-parto. Wojcicki *et al.* (2011) levanta preocupações sobre a segurança de aumentar os ácidos graxos ômega-3 durante a gravidez e lactação, especificamente os riscos associados a contaminantes como o mercúrio em certas fontes de peixes. Em vista das grandes contradições entre os estudos sistemáticos, se faz necessário mais estudos envolvendo a eficácia de ômega-3, assim como a segurança em administrar em gestantes e no pós-parto imediato.

Já os outros micronutrientes analisados não trouxeram evidências sobre a melhora dos sintomas e de prevenção com a suplementação, provavelmente devido ao fato da pequena quantidade de estudos. Porém, não se pode deixar de destacar a importância em assegurar a ingestão alimentar adequada, especialmente de alimentos frescos e íntegros, principalmente na gestação e lactação para o desenvolvimento saudável do bebê e da mãe.

Algumas limitações foram encontradas no decorrer do desenvolvimento do estudo, como o baixo volume de estudos sistemáticos envolvendo alguns micronutrientes e minerais. No geral, a vitamina D e o ômega-3, devido ao maior número de estudos, foram os que melhores elucidaram seu papel nos sintomas depressivos, o que pode trazer novos caminhos para a ciência, padronizando futuros estudos com o intuito de se estabelecer melhores evidências da dose de suplementação ideal na prevenção e/ou tratamento dos sintomas depressivos tanto na gestação quanto no pós-parto, além de estabelecer métodos semelhantes, para possibilitar comparações meta-analíticas em futuras revisões sistemáticas com maior número de estudos inclusos.

350

CONCLUSÃO

O presente trabalho elucidou o impacto de alguns nutrientes na depressão gestacional e na depressão pós-parto. Foi observado que os principais micronutrientes envolvidos com os sintomas de depressão foram a vitamina D, vitamina B12 e o folato, com resultados mais robustos e papel na fisiopatologia da DPP mais definido. O ômega-3 trouxe resultados mistos sobre seu papel nos sintomas depressivos, e a suplementação nesse caso tem que ser vista com cautela. Estudos clínicos futuros devem ser conduzidos, em seres humanos, no sentido de melhor explicar a fisiopatologia e sítio de ação desses micronutrientes nos episódios de depressão, assim como, se apenas a suplementação isolada desses micronutrientes é o suficiente para prevenir e minimizar os efeitos.

REFERÊNCIAS

AGHAJAFARI, F; NICOLE L; GERALD G. Deficiência de vitamina D e depressão pré-natal e pós-parto: uma revisão sistemática. **Nutrients**. v.10, n.4, p.478, abr. 2018. DOI:10.3390 / nu10040478.

AMINI, SJR; SHIRIN A. Depressão pós-parto e vitamina D: Uma revisão sistemática. **Critical Reviews in food Science and Nutrition**. 2017. DOI:10.1080/10408398.2017.1423276.

BAR-SHAI M, GOTT D. Depressão psicótica aguda como única manifestação da deficiência de vitamina B12. **Marmor S. Psychosomatics**. v.52, n.5, p.384–386, 2011. DOI: 10.1016 / j.psym.2011.01.003.

BERRIDGE, M.J. Vitamina D e depressão: mecanismos celulares e regulatórios. **Pharmacol Rev**. v.69, p.80-92, abr. 2017. DOI: 10.1124/pr.116.013227

BRANDENBARG J., et al. O status de vitamina D na gravidez precoce está associado a sintomas depressivos maternos em crianças nascidas em Amsterdã e sua coorte de desenvolvimento. **Psychosom. Med**. v.74, n.1, p.751–757, 2012. doi: 10.1097 / PSY.0b013e3182639fdb.

CAMPOS, C.B; RODRIGUES, R.P.M.O. Depressão pós-parto materna: crenças, práticas de cuidado e estimulação de bebês no primeiro ano de vida. **Psico Porto Alegre**, v.46, n.4, p.483-492, 2015.

CASSIDY-BUSHROW A.E., et al. Vitamina D: estado nutricional e sintomas depressivos pré-natais em mulheres afro-americanas. **J. Saúde da Mulher**. v.2, n.1, p.1189–1195, 2012. doi: 10.1089 / jwh.2012.3528.

CHEN C, WONG et al. A pesquisa de saúde mental da comunidade Shatin em Hong Kong II. **Arquivos de psiquiatria geral**. v.50, n.1, p. 125–133, 1993.

DRZYZGA, L.R; AGNIESZKA, M; EWA, O. Efeitos antipoptóticos e neurotróficos de antidepressivos: uma revisão de estudos clínicos e experimentais. **Elsevier**. v.79, n.5, p. 248-257, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.03.009>.

FALLAH, M; GHOLAMREZA, A; ZATOLLAH, A. O status de vitamina D está associado a depressão, ansiedade e qualidade do sono na gravidez: uma revisão sistemática. **Adv Biomed Res**. v.9, n.32, 2020. DOI: 10.4103 / abr.abr_188_19.

FILHA, M.M.T., et al. Factors associated with postpartum depressive symptomatology in Brazil: the birth in Brazil national research study, 2011/2012. **Journal of affective disorders**. v.194, p. 159-167, 2016.

GALVÃO, A.C.C., et al. Prevalência de depressão pós-parto e fatores associados: **revisão integrativa**. v.1 n.1 p.54-58, 2015.

HIRAYAMA T. **Estilo de vida e mortalidade**: um grande estudo de coorte baseado

emcenso no Japão. Basel, Suíça: Karger, 1990.

HOLICK, M.F., et al. Avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. **J Clin Endocrinol Metab.** v.96 n.7, p. 1911–1930, 2011.

JANS, L.A; GILTAY, E.J. A eficácia dos ácidos graxos *n*-3 DHA e EPA (óleo de peixe) para depressão perinatal. **Br J Nutr.** v.104, p. 1577–1585, 2010.

KARRAS, S.N; WAGNER, C.L; CASTRACANE, V.D. Compreendendo o metabolismo da vitamina D na gravidez: da fisiologia à fisiopatologia e resultados clínicos. **Metabolism.** v.86, p.112-123, 2014.

KHAN, R., et al. Associação de depressão materna com dieta: uma revisão sistemática. **Asian Journal of Psychiatry**, 2020. doi: 10.1016 / j.ajp.2020.102098.

LIN, P.Y; CHENG-HO H; MARY, F.C. Ácidos graxos poliinsaturados na depressão perinatal. Uma revisão sistemática e meta-análise. **Psiquiatria Biológica**, 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.02.1182.

MIDDLETON, P., et al. Adição de ácidos graxos ômega-3 durante a gravidez. **Cochrane database of systematic reviews.** 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

352

PADOVANI, R.M., et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 19, n. 6, 2006.

PERITO, M.S; JUCÉLIA J.F. Marcadores biológicos da depressão: uma revisão sobre a expressão de fatores neutróficos. **Rev Neurocienc.** v.20, n.4, p. 597-603, 2012.

REES, A.M; AUSTIN, M.P; PARKER, G. Role of omega-3 Fat ácidos no tratamento da depressão no período perinatal. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry** v.39, p. 274-281, 2007.

ROCHA, K.N.S., et al. A depressão perinatal e o impacto que as intervenções nutricionais podem ter sobre os sintomas depressivos. **Bras. J. Surg. Clin. Res.** v.29, n.2, p. 93-107, 2019.

ROBINSON M., et al. Baixa vitamina D no soro materno durante a gravidez e o risco de sintomas de depressão pós-parto. **Arch Womens Ment Health.** v.17, n.3, p. 213–219, 2014.

SOARES, M.L; RODRIGUES, M.M.G. Apercepção das puérperas acerca da depressão pós-parto. **Ciências Saúde.** v.29, n.2, p.113-125, 2018.

SPARLING, T.M., et al. O papel da dieta e da suplementação nutricional na depressão perinatal: Uma revisão sistemática. **Matern. Filho. Nutr.** 2017; 13 doi: 10.1111 /

mcn.12235.

STENE, L.C., et al. Uso de óleo de fígado de bacalhau durante a gravidez associado a menor risco de diabetes tipo 1 na prole. **Diabetologia**. v.43, p.1093-1098, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051499>.

SURADOM, C., et al. Suplementação de ácido graxos poliinsaturado ômega-3 para prevenção e tratamento da depressão perinatal: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados. **Nordic journal of psychiatry**. v.75, n.4, p.239-246, 2020. DOI: 10.1080 / 08039488.2020.1843710.

TRUJILLO, J., et al. Uma revisão sistemática das associações entre biomarcadores nutricionais maternos e depressão e / ou ansiedade durante a gravidez e pós-parto. **Journal of Affective Disorders**, v.232, p.185–203, 2018. doi: 10.1016 / j.jad.2018.02.004.

VARRIAINEN, E; DIANJUN, D; MARKS, J.S. Mortalidade, fatores de risco cardiovascular e dieta na China, Finlândia e Estados Unidos. **Relatório de Saúde Pública**. v.106, p. 41–46, 1991.

WANG, J., et al. Associação entre deficiência de vitamina D e depressão anteparto e pós-parto: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos longitudinais. **Arch Gynecol Obstet**. v.298, n.1, p.1045-1059, 2018. DOI: 10.1007/s00404-018-4902-6.

353

WOJCICKI, J.M; MELVIN, B.H. Suplementação de ácidos graxos ômega-3 materno e riscos de depressão perinatal. **The journal of maternal-fetal and neonatal medicine**. v.24, n.5, p. 680-686, 2011.

ZHANG, Z; ZHAO, X. Fatores de risco para depressão pós-parto: uma revisão sistemática baseada em evidências de revisões sistemáticas e meta análises. **Psiquiatra J asiático**. 2020. DOI: 10.1016 /j.ajp.2020.102353.