

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Ana Carolina Caceres De Souza

**DEPRESSÃO E A RELAÇÃO COM A DEFICIÊNCIA DE
VITAMINA D: revisão literária**

São Paulo/SP

2021

Ana Carolina Caceres de Souza

**DEPRESSÃO E A RELAÇÃO COM A DEFICIÊNCIA DE
VITAMINA D: revisão literária**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Ms. Clara Rodrigues

São Paulo/SP

2021

S713d Souza, Ana Carolina Caceres de

Depressão e a relação com a deficiência de vitamina D: revisão literária / Ana Carolina Caceres de Souza. – São Paulo, 2021.

46 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) – Universidade Santo Amaro, 2021.

Orientador(a): Prof^a. Ma. Clara Rodrigues

1. Depressão. 2. Transtorno depressivo. 3. Vitamina D. 4. Deficiência de vitamina D. 5. Suplementação vitamina D. I. Rodrigues, Clara, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

Elaborado por Maria Lucélia S Miranda – CRB 8 / 7177

Ana Carolina Caceres de Souza

**DEPRESSÃO E A RELAÇÃO COM A DEFICIÊNCIA DE
VITAMINA D: revisão literária**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição. Orientadora: Prof.^a Ms. Clara Rodrigues.

São Paulo, 10 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora

Profa. Ma. Janiquelli Silva

Profa. Ms. Marcela Maria Pandolfi

Conceito final: _____

Dedico este trabalho a todo meu esforço ao longo desses 4 anos, para as pessoas mais especiais em minha criação (meu avô e minha mãe), a todos aqueles que me deram suporte para entrar no mundo da Nutrição, principalmente aos meus amigos, e a minha determinação em mostrar que é possível escolher a opção de fazer as coisas com amor e dedicação.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter abençoado as minhas escolhas e por ter iluminado cada passo até chegar a este momento.

Agradeço a minha mãe por todo apoio, principalmente nesses últimos 4 anos me ajudando de alguma forma para nunca desistir, para estar sempre estudando, a ser uma profissional qualificada e estar sempre em busca dos meus sonhos.

A minha orientadora, a Dra. Jaqueline Santos Moreira Leite que aceitou em fazer a orientação deste trabalho, incentivou, deu o seu apoio através do seu conhecimento, sua experiência profissional e pessoal, além de toda paciência.

A professora Clara Rodrigues por ter aceitado o convite em compartilhar a orientação, por ter agregado e enriquecido este trabalho com seu conhecimento, suas experiências, sua animação e paciência.

Agradeço a elas pela confiança que foi depositada em mim e por todo apoio que foi dado desde começo da faculdade até esse momento, vocês colaboraram muito para a minha formação profissional e pessoal.

Agradeço, também, a todos meus amigos, colegas, aos professores e profissionais da área da Nutrição que encontrei ao longo desses 4 anos, vocês contribuíram para minha formação.

RESUMO

Introdução: A depressão é um problema de saúde pública, atualmente 1 em cada 10 pessoas sofrem do transtorno no mundo. Considerada uma doença psiquiátrica, a depressão é um distúrbio de humor, crônico e recorrente, relacionado com as alterações cognitivas e psicomotoras, agravando o relacionamento social, emocional e profissional do indivíduo. A vitamina D é um hormônio esteroide obtido na dieta e pela radiação ultravioleta B (UVB) de diversas funções no organismo, especialmente a capacidade de interferir nos receptores de neurônios, localizados no córtex pré-frontal e hipocampo, responsáveis pela sensação de bem-estar. **Objetivo:** Correlacionar a deficiência de vitamina D em portadores de transtorno depressivo maior com a efetividade da suplementação. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica elaborada a partir da questão norteadora usando a estratégia PICO, na qual a população (P) representa pacientes com transtorno depressivo maior, a intervenção (I) a suplementação da vitamina D, a comparação (C) o uso do placebo e *outcomes* (O) à efetividade do tratamento. Com base na estratégia houve a coleta de conteúdos disponíveis nos seguintes bancos de dados: *Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline* com artigos publicados em 2016 a 2021, na língua portuguesa e inglesa. **Fundamentação Teórica:** Alguns estudos apontam que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao aumento da taxa de depressão de 8 a 14%, porém a diferença nas dosagens de vitamina D usadas nos estudos, o tipo de vitamina D, o estudo realizado, as características das populações, as intervenções, duração da intervenção são algumas das possíveis razões que explicam os resultados controversos em relação a suplementação da vitamina D com a depressão. **Conclusão:** Em suma, não há resultados significativo para suplementação da vitamina D, já que os estudos entram em controvérsia então sugere a realização de estudos com a determinação de dose e tempo da intervenção terapêutica, e seria interessante utilizar como terapia coadjuvante a inserção de uma dieta com alimentos fontes de vitamina D e a inclusão de períodos de atividade ao ar livre para indução da luz solar na pele.

Palavras-chaves: Depressão; Transtorno depressivo maior; Vitamina D; Deficiência de vitamina D; Suplementação vitamina D

ABSTRACT

Introduction: Depression is a public health problem, currently 1 in 10 people suffer from the disorder worldwide. Depression, considered a psychiatric illness, is a chronic and recurrent mood disorder, related to cognitive and psychomotor alterations, worsening the individual's social, emotional and professional relationships. Vitamin D is a steroid hormone obtained in the diet and by ultraviolet B radiation (UVB) for several functions in the body, especially the ability to interfere with neuron receptors, located in the prefrontal cortex and hippocampus, responsible for the feeling of well-being. **Objective:** To correlate vitamin D deficiency in patients with major depressive disorder with the effectiveness of supplementation. **Methodology:** This is a literature review based on the guiding question using the PICO strategy, in which the population (P) represents patients with major depressive disorder, the intervention (I) vitamin D supplementation, the comparison (C) the use of placebo and outcomes (O) to the effectiveness of the treatment. Based on the strategy, available content was collected in the following databases: Pubmed, Lilacs, Scielo and Medline with articles published from 2016 to 2021, in Portuguese and English. **Theoretical Rationale:** Some studies indicate that vitamin D deficiency may be associated with an increase in the rate of depression from 8 to 14%, but the difference in the dosages of vitamin D used in the studies, the type of vitamin D, the study performed, the Characteristics of populations, interventions, duration of intervention are some of the possible reasons that explain the controversial results regarding vitamin D supplementation with depression. **Conclusion:** In short, there are no significant results for vitamin D supplementation, as the studies come into controversy, so it suggests carrying out studies with the determination of dose and time of therapeutic intervention, and it would be interesting to use as adjuvant therapy the insertion of a diet with foods rich in vitamin D and the inclusion of periods of outdoor activity to induce sunlight on the skin.

Keywords: Depression; Major depressive disorder; D vitamin; Vitamin D deficiency; Vitamin D supplementation

Lista de quadros

Quadro 1 - Critérios diagnósticos da DSM-5	16
Quadro 2 - Fontes alimentares de vitamina D	20
Quadro 3 - Principais indivíduos de risco para hipovitaminose D	25
Quadro 4 - Critérios de diagnóstico, segundo a ABRAN	26
Quadro 5 - Recomendações de necessidade diária de vitamina D	27
Quadro 6 - Quadro resumo dos estudos selecionados com suas características ...	31

Lista de Abreviaturas

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroxicolecalciferol D
25(OH)D	25 - hidroxicolecalciferol
5-HT	Serotonina
5-HTTLPR	Transportador de serotonina
7-DHC	7-dehidrocolesterol
ABRAN	Associação Brasileira de Nutrologia
BDI	Inventário de Beck
DA	Dopamina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
HAMD-17	Avaliação de Depressão de Hamilton-17
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
NA	Noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTH	Paratormônio
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
SNC	Sistema nervoso central
TDM	Transtorno depressivo maior
UVB	Raios ultravioleta B
VDR	Receptor de vitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA	13
3. OBJETIVO	14
3.1. Objetivo geral	14
3.2. Objetivo específico	14
4. METODOLOGIA	15
5. REVISÃO LITERÁRIA.....	16
5.1. Fisiopatologia da depressão	16
5.1.1. Ação dos neurotransmissores na depressão.....	17
5.1.2. Fatores genéticos	18
5.1.3. Fatores ambientais	18
5.2. Vitamina D.....	20
5.2.1. Metabolismo da vitamina D	21
5.2.2. Funções da vitamina D	22
5.2.3. Deficiência da vitamina D	23
5.2.4. Tratamento e prevenção.....	26
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
7. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição clínica que limita o funcionamento psicossocial do paciente reduzindo a sua qualidade de vida. Tratada como uma doença psiquiátrica, a depressão é um distúrbio de humor, crônico e recorrente, além de ser relacionado com as alterações cognitivas e psicomotoras, agravando o relacionamento social, emocional e profissional do indivíduo ^(1,2,3,4).

Nos anos 90, a depressão foi considerada a quarta causa específica de incapacidade, através de uma escala global de comparação de diversas doenças. O TDM é a principal causa de incapacidade e a segunda maior causa de morte em indivíduos entre os 15 e 29 anos, sendo atualmente considerado um problema de saúde pública sem um tratamento eficaz, pois no mundo aproximadamente 1 em cada 10 pessoas sofrem de depressão. Para o diagnóstico da depressão, o paciente deve apresentar cinco ou mais sintomas descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), entre eles o humor deprimido e/ou anedonia, durante o período de 2 semanas ^(1,3,5).

É sabido que pacientes diagnosticados com depressão, apresentam deficiência de certos nutrientes considerados precursores de neurotransmissores, em destaque a Vitamina D. A hipovitaminose D ou deficiência da vitamina D, eleva as taxas de depressão entre 8% e 14% ^(1,5).

A vitamina D é um hormônio esteroide, no qual é obtido pela transformação de sua forma inativa presente na pele, o 7-deidrocolesterol, ao ser exposto pela luz do sol, recebendo a radiação ultravioleta B (UVB) ou, através da dieta. Nas últimas décadas, a vitamina D vem sendo objeto de estudo por suas diversas funções no organismo, entre esses estudos, destaca-se a capacidade da vitamina de ultrapassar a barreira hematoencefálica e apresenta receptores no hipocampo, região cerebral associada a transtornos depressivos ^(6,7).

Estudos como esse dão suporte na questão da prevenção e de tratamento para depressão. A suplementação nutricional de nutrientes, como a vitamina D, pode ser utilizada como tratamento alternativo ou complementar sem efeito colateral, e de baixo custo ^(1,4,5).

Assim sendo, o objetivo deste estudo é correlacionar a deficiência de vitamina D em portadores de transtorno depressivo maior com a efetividade da suplementação.

2. JUSTIFICATIVA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, mais de 300 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão crônica e recorrente em todas as faixas etárias. O Brasil ocupa a segunda posição de indivíduos diagnosticados com depressão. O DSM-5 descreve as características comuns do transtorno depressivo maior, por exemplo, a presença de humor triste e diminuição do interesse ou prazer em realizar as atividades diárias, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo ^(1,3,8,9,10).

Em decorrência desses sintomas estarem interligados a comportamentos e as emoções, em alguns estudos apontam que a fisiopatologia da depressão pode estar relacionada com a disfunção de atividade dos neurotransmissores, principalmente noradrenalina, serotonina e dopamina, envolvidos em processos de comportamento e emoções. Pacientes com TDM têm observado a deficiência de nutrientes precursores de neurotransmissores. Desta forma, a suplementação nutricional pode ser realizada como tratamento alternativo ou complementar, sem efeito colateral e de baixo custo ^(1,5,8,9,10).

A vitamina D, conhecida como a vitamina do sol, é uma vitamina lipossolúvel fundamental para a absorção de cálcio, prevenindo o raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos. Vitamina D consiste em duas formas: ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃). A vitamina D₂ está presente nos vegetais, frutas e em alguns tipos de peixe, exceto em peixe gordurosos, e a vitamina D₃ é produzida quando a pele é exposta à luz solar. Na última década, as evidências sobre uma possível relação entre a deficiência de vitamina D e a depressão vem crescendo ^(6,11,12).

A deficiência de vitamina D pode estar associada ao desencadeamento da depressão, uma vez que ela regula os níveis de serotonina e acredita-se que pode regular a síntese de dopamina e noradrenalina. Os receptores da vitamina D estão presentes no cérebro, no córtex pré-frontal, hipotálamo e na substância negra, desempenhando um papel na regulação das emoções ^(1,4,11,12).

Em vista disso, esse estudo através de revisão literária tende a pesquisar a relação do baixo nível de vitamina D com a depressão e a efetividade da suplementação da vitamina D em pacientes depressivos.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

Correlacionar a deficiência de vitamina D em portadores de transtorno depressivo maior com a efetividade da suplementação.

3.2. Objetivo específico

- Descrever a fisiopatologia do transtorno depressivo maior;
- Descrever o metabolismo da vitamina D;
- Identificar as doses ideais para suplementação de vitamina D no transtorno depressivo maior.

4. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, de revisão literária, atentando-se para relevância da temática sobre a efetividade da suplementação da vitamina D em pacientes depressivos.

Para o desenvolvimento da pesquisa, este trabalho de conclusão de curso foi elaborado a partir de duas etapas: primeiramente, foi definida a questão norteadora usando a estratégia PICO, na qual a população (P) representa pacientes com transtorno depressivo maior, a intervenção (I) a suplementação da vitamina D, a comparação (C) o uso do placebo e *outcomes* (O) à efetividade do tratamento. A partir dessa estratégia houve a coleta de conteúdos disponíveis nos seguintes bancos de dados: *Pubmed, Lilacs, Scielo e Medline*.

Para identificar os artigos foi aplicado os descritores cadastrados no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) combinado com o operador booleano “AND”: “Depressão AND Vitamina D”, “Depressão AND Suplementação da Vitamina D”, “Deficiência vitamina D AND Depressão”, “Transtorno depressivo AND Suplementação vitamina D”, e foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2016 a 2021, na língua inglesa e portuguesa.

Através da leitura dos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos artigos nos seguintes critérios: estudos realizados em animais, estudos não concluídos, artigos duplicados, artigos com títulos divergentes do tema, artigos que não puderam ser acessados. No final da pesquisa, encontrou-se 188 publicações, após a leitura dos títulos e resumos apenas 17 artigos foram selecionados. Dentro dos 17 artigos elegíveis, três foram descartados, pois os estudos foram realizados em indivíduos sem sintomas de depressão ou com outro transtorno psiquiátrico.

5. REVISÃO LITERÁRIA

5.1. Fisiopatologia da depressão

O transtorno depressivo maior é caracterizado pela presença de humor triste, vazio ou irritável, envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo ^(3,10,13,14).

A etiologia deste transtorno, não está totalmente compreendida, sendo associado à combinação multifatorial, entre os quais biológicos (resposta ao estresse, fatores neurotróficos), psicológicos (personalidade e relacionamentos pessoais), ambientais (dieta, álcool, ritmo biológico), genéticos e psicossociais. Porém essa divisão é puramente teórica dado o fato de que três dessas vertentes (biológico, psicológico e ambiental) interagem entre si ^(3,10,13,14).

No DSM-5, desenvolvido pela Associação Psiquiátrica Americana, tem descrito os critérios diagnósticos (Quadro 1) para depressão. Caracterizado por sintomas distintos, o critério para diagnóstico de TDM é apresentar cinco ou mais dos seguintes sintomas durante o período de duas semanas ou mais de duração ⁽³⁾.

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos da DSM-5

Critérios Diagnósticos
Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso);
Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas);
Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias;
Insônia ou hipersonia quase todos os dias;
Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);
Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente);

Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas);

Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: Manual e Estatístico de Transtorno Mentais (DSM-5)

O diagnóstico da depressão é realizado após uma entrevista completa, onde é abordada a história do paciente, e uma avaliação do estado mental. Os sintomas do TDM podem surgir em qualquer idade, no entanto a probabilidade de início aumenta na puberdade. De acordo com DSM-5, nos Estados Unidos, o transtorno depressivo maior tem a prevalência maior em indivíduos na faixa etária de 18 a 29 anos, comparado a indivíduos acima dos 60 anos. Além disso, mulheres têm índices 1,5 a 3 vezes mais altos comparado aos homens ^(2,3).

5.1.1. Ação dos neurotransmissores na depressão

Os neurotransmissores são substâncias químicas sintetizadas pelos neurônios responsáveis pela sinalização celular por meio de sinapses. Suas funções são de regular as atividades do sistema nervoso central (SNC) e periférico, para controlar a homeostase. Algumas funções são específicas de cada neurotransmissor, por exemplo, os neurotransmissores do bem-estar e humor, como a serotonina (5-HT), responsável pela regulação do humor, sono, sensibilidade à dor, a atividade sexual e atividade motora, a dopamina (DA), que produz sensações de satisfação e prazer, e a noradrenalina (NA) relacionada a excitação física e mental, além de promover o bom humor ⁽²⁾.

Em meados do século 20, as primeiras teorias sobre a etiologia da depressão começaram a surgir ao analisar os efeitos antidepressivos dos medicamentos iproniazida e imipramina. A partir do mecanismo dos antidepressivos, perceberam que existia a redução da atividade de um grupo de neurotransmissores, as monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina), no cérebro podendo levar aos sintomas

depressivos. E por meio do uso do antidepressivo, foi observado uma regulação de humor e o aumento da disponibilidade das monoaminas no SNC ^(1,4,9).

Porém, referente à etiologia da depressão, acredita-se que a teoria sobre as monoaminas não seja o único fator desencadeador, mas também outros fatores como as modificações epigenéticas, mais especificamente o esgotamento do dia a dia e doenças crônicas, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e ritmos circadianos alterados. Além disso, estudos recentes mostram que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na fisiopatologia da depressão ^(3,4,8,10).

5.1.2. Fatores genéticos

Há indícios de que a genética tem um papel importante no desenvolvimento do transtorno depressivo maior. Parentes de primeiro grau do indivíduo com depressão aumentam entre 1,5 e 15,5% o risco de desenvolver o TDM. Portanto, pacientes que têm indivíduos com depressão no seu ciclo familiar têm o risco de 2 a 4 vezes mais elevado de desenvolver a depressão ^(10,13,14).

No caso da genética, o risco da herdabilidade parece ser mais alto para as formas de início precoce e recorrente da depressão. Certos genes ou combinações de genes podem conferir uma suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de transtorno depressivo maior. Desenvolvimentos nessa área podem, no futuro, também resultar em intervenções terapêuticas inovadoras, como a terapia gênica ^(3,13).

Um dos fatores genéticos que pode contribuir para o desenvolvimento da depressão é o polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTTLPR). Alterações neste transportador, estão correlacionadas à redução na expressão serotoninérgica e o aumento suscetível para depressão ⁽⁹⁾.

5.1.3. Fatores ambientais

Eventos adversos como perda parental, percepção de falta de carinho por parte dos pais, baixo suporte social, abuso físico e/ou sexual na infância e privações alimentares, constituem um conjunto de fatores de risco potenciais para o transtorno depressivo maior. Outros fatores que podem contribuir para o desencadeamento da depressão são o uso de substâncias psicoativas (álcool e inibidores de apetite), e os fatores psicossociais (perda do emprego, relacionamento e divórcio) ^(3,10,13).

Ocorrências estressantes no dia a dia, tais como o estresse no trabalho e problemas financeiros, são reconhecidos como precipitantes de episódios depressivos, porém a presença ou ausência desses fatores na vida, próximos a início de episódios depressivos, não parece oferecer um guia útil para o prognóstico da TDM (3,10).

Outro fator de risco para o início do TDM, segundo a DSM-5, é a efetividade negativa que em altos níveis parecem aumentar a probabilidade de o indivíduo desencadear episódios depressivos como resposta aos eventos estressantes na vida. A combinação de fatores biológicos, psicológicos e ambientais, contribuem para o desenvolvimento do TDM e para outros problemas psicológicos (3,10).

5.2. Vitamina D

A vitamina D é classificada como lipossolúvel, ou seja, solúvel em gordura. Por mais que seja denominada como vitamina, a vitamina D é conceitualmente tratada como um pré-hormônio. Fundamental no metabolismo do cálcio, no papel de regulador da fisiologia osteomineral ^(6,15,7,16,17).

A biodisponibilidade e a ingestão alimentar de vitamina D são profundamente baixos, atendendo cerca de 5% a 10% da necessidade mínima de ingestão diária para adultos, em torno de 100 UI/dia ⁽¹⁷⁾.

A vitamina D pode ser encontrada a partir de fontes alimentares, conforme o Quadro 2, tais como: óleo de fígado de bacalhau, gema de ovo, queijo, leite e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), e por meio da síntese cutânea endógena, a principal fonte da vitamina D ⁽¹⁶⁾.

Quadro 2. Fontes alimentares de vitamina D⁽¹⁶⁾

Alimento	Porção	Conteúdo de vitamina D por porção
Salmão selvagem	100 g	~ 600-1.000 UI de vitamina D3
Salmão de criação	100 g	~ 100-250 UI de vitamina D3
Sardinha em conserva	100 g	~ 300 UI de vitamina D3
Cavala em conserva	100 g	~ 250 UI de vitamina D3
Atum em conserva	100 g	~ 230 UI de vitamina D3
Óleo de fígado de bacalhau	5 ml	~ 400-1.000 UI de vitamina D3
Gema de ovo	1 unidade	~ 20 UI de vitamina D3
Cogumelos frescos	100 g	~ 100 UI de vitamina D2
Cogumelos secos ao sol	100 g	~ 1.600 UI de vitamina D2

Fonte: Ribas Filho D, et al ⁽¹⁷⁾

A vitamina D é obtida sob as formas de vitamina D₂ (ergocalciferol), presente em leveduras e plantas, e a vitamina D₃ (colecalfiferol), presente em peixes. A vitamina D₃ também é proveniente da conversão de 7-deidrocolesterol na epiderme,

a partir da exposição dos raios UVB, representando 80% a 90% na produção de vitamina D. Ambas as vitaminas D₂ e D₃ são biologicamente inativas (6,15,7,16,17,18)

5.2.1. Metabolismo da vitamina D

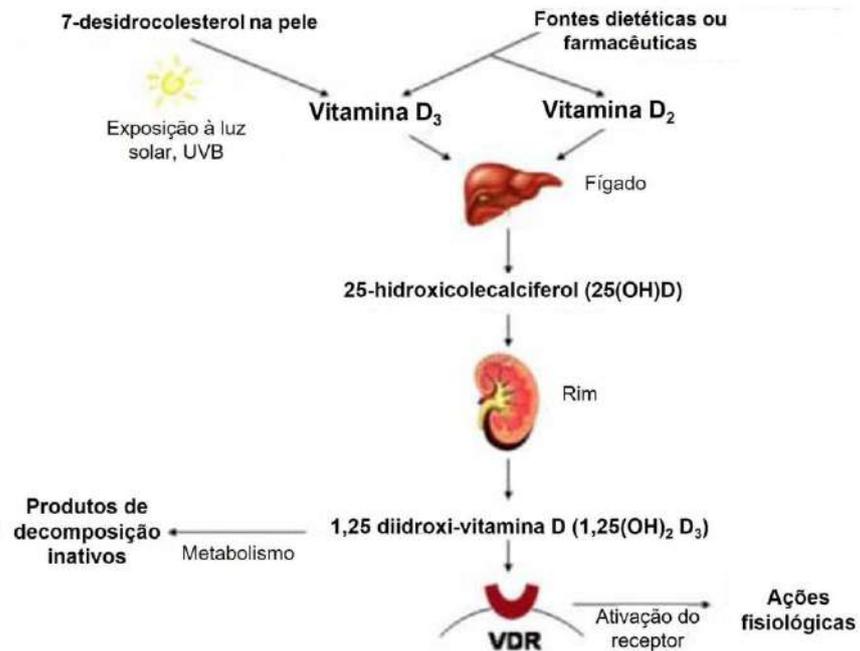
Para ser biologicamente ativa, a vitamina D passa por duas ativações por meio de reações de hidroxilação. O mecanismo fisiológico da produção e síntese de vitamina D (figura 1) começa a partir da exposição da pele aos raios solares UVB ativando a conversão do 7-deidrocolesterol (7-DHC) em pré-vitamina D sendo transportada para o sangue pela proteína carregadora de vitamina D (VDBP, sigla em inglês, *vitamin D binding protein*). É transportado para o fígado, onde ocorre a primeira hidroxilação, e é formado a 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) (16,17).

Após a etapa hepática, a 25(OH)D é transportada para os rins, sendo hidroxilada sob estímulo do paratormônio (PTH), originando a conversão em calcitriol ou 1,25-dihidroxicolecalciferol D (1,25(OH)₂D₃). O metabólito, 1,25(OH)₂D₃, é o mais ativo, além de ser o responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino (16,17).

O 1,25(OH)₂D₃ atuará no receptor de vitamina D (VDR), receptor este que pertence a superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, presente em inúmeros tecidos e células (7,16,17).

A síntese de vitamina D através da pele é variável, pois em indivíduos de pele negra tem menores reservas de 25(OH)D quando são comparados aos caucasianos, devido a ter maior pigmentação da pele, porém não interfere na capacidade da realização de síntese de 25(OH)D, apenas indivíduos de pele negra necessitam de mais tempo de exposição ao sol (6,7).

Figura 1 - Metabolismo da vitamina D ⁽¹⁹⁾



Fonte: Adaptada de Simpson ⁽¹⁹⁾

5.2.2. Funções da vitamina D

A vitamina D tem uma grande relevância para o funcionamento do organismo, visto que a vitamina está relacionada a diversas funções no organismo humano, a principal delas está associada a saúde dos ossos, o metabolismo do cálcio e fósforo (7,11,12). Na figura 2, são representadas algumas dessas funções.

Figura 2 – Funções exercidas pela vitamina D no organismo humano



Fonte: Autor (2021)

Além da suma importância da vitamina D na saúde óssea, os receptores de vitamina D estão presentes no cérebro, principalmente no córtex pré-frontal, no hipotálamo e na substância negra. O $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula a produção de neurotransmissores do grupo da monoamina, promovendo ao cérebro o efeito protetor e proporcionando o funcionamento do cérebro por intermédio da imunomodulação, de ação anti-inflamatória e a promoção de neuroplasticidade ^(11,12).

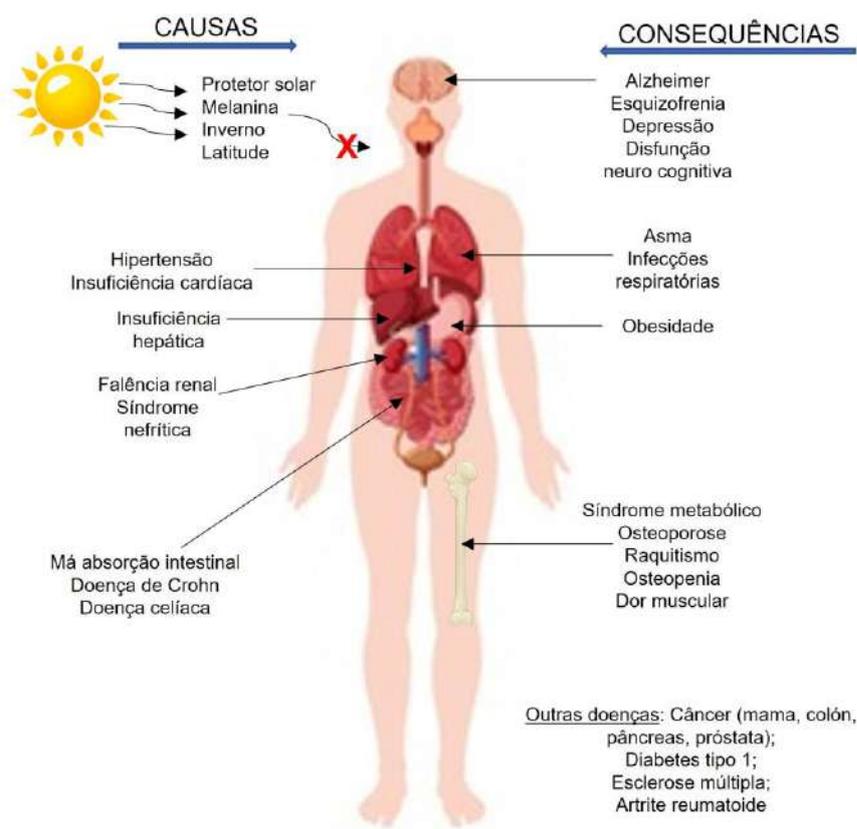
5.2.3. Deficiência da vitamina D

A deficiência nutricional é caracterizada pela ausência de vitaminas e minerais fundamentais à saúde do ser humano, pois ambos auxiliam nas funções fisiológicas e metabólicas do organismo. A deficiência de vitamina D, denominada de hipovitaminose D, é o distúrbio nutricional mais frequente na população em nível mundial ^(20,22).

A hipovitaminose D está associada a doenças do metabolismo ósseo, como raquitismo e déficit de crescimento em crianças, além disso, a falta de vitamina D está relacionada a infecções e doenças respiratórias, em vários tipos de câncer, diabetes e na depressão, demonstrado na figura 3. Nos adultos, a deficiência tem diversas

consequências, como perda da massa óssea, fraqueza muscular, maiores risco de quedas e fraturas, desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Os idosos merecem atenção em especial, pois no processo de envelhecimento, ocorre o afinamento da epiderme e derme, resultando, na diminuição da reserva de 7-DHC ^(6,17,20,22).

Figura 3 - Deficiência de vitamina D ⁽²³⁾



Fonte: Adaptado de Minuto Enfermagem ⁽²³⁾

A hipovitaminose D acomete indivíduos com mais de 60 anos, maior pigmentação de pele, portadores de doenças crônicas, mulheres em menopausa, crianças, lactantes, gestantes e pessoas que moram em regiões de maior latitude. No posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), são apontadas novas indicações clínicas para o grupo de risco para hipovitaminose D, com base na literatura, que possam ser beneficiadas com o tratamento para hipovitaminose D ^(17,22), conforme indicado no quadro 3.

Quadro 3 – Principais indivíduos de risco para hipovitaminose D⁽¹⁷⁾

Principais indivíduos de risco para hipovitaminose D
• Exposição solar limitada (pigmentação da pele, roupa e protetor solar)
• Idosos maiores de 60 anos
• Obesidade
• Má-absorção (clínica ou pós-bariátrica)
• Osteoporose
• Fraturas / quedas recorrentes
• Gestação / amamentação
• Diabetes
• Câncer
• Sarcopenia
• Doença renal crônica
• Insuficiência hepática
• Medicações (anticonvulsivantes, antifúngicos, corticoides, colestiramina, antirretrovirais)
• Novas indicações clínicas, segundo ABRAN: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Atleta / Performance</u> • <u>Doenças autoimunes</u> • <u>Resistência insulínica / Esteatose</u> • <u>Síndrome dos ovários policísticos / Endometriose / Dismenorreia</u> • <u>Infertilidade / Hipogonadismo masculino</u> • <u>Síndrome dos ovários policísticos (SOP) / Endometriose / Dismenorreia</u> • <u>Infertilidade / Hipogonadismo masculino</u>

Fonte: Ribas Filho D, et al ⁽¹⁷⁾

Em 2014, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) em consenso com a *Endocrine Society* considerava como deficiência níveis séricos de 25(OH)D <20 ng/mL e de insuficiência níveis de 21 a 29 ng/mL. Segundo a

recomendação, a concentração desejável de 25(OH)D seria acima de 30 ng/mL e deve ser a meta para a população de maior risco ^(16,17).

Porém, em 2018, a SBEM em conjunto com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML), atualizaram o critério de diagnóstico para a deficiência de vitamina D. Aos indivíduos “saudáveis” é considerável o nível de >20ng/mL e para o grupo de risco, o intervalo de 30 a 60 ng/mL. E para o caso de suplementação de vitamina D é considerado em níveis de 25(OH)D < 10 ng/mL ou de 10 a 20ng/mL, pois haveria maior risco de remodelação óssea, acarretando o surgimento de osteoporose, quedas e fraturas ^(17,24).

No Quadro 4 está descrito o posicionamento da sociedade ABRAN, de 2020, para fins de diagnóstico e para caso de suplementação de vitamina D.

Quadro 4 – Critérios de diagnóstico, segundo a ABRAN ⁽¹⁷⁾

25(OH)D status	Níveis séricos de 25(OH)D	
	nmol/L	ng/mL
Desejáveis	> 100	> 40
Suficiência	75-150	30-60
Insuficiência	50-75	21-29
Deficiência	< 50	< 20
Deficiência severa	< 30	< 12
Risco de toxicidade	250	> 100

Fonte: Ribas Filho D, et al ⁽¹⁷⁾

5.2.4. Tratamento e prevenção

Os consensos americano e brasileiro não recomendam a suplementação da vitamina D generalizada a toda população. No entanto, a suplementação é sugerida a indivíduos de maior risco, com insuficiência de vitamina D, < 30 ng/mL, comprovada, onde é observado a maior efetividade do tratamento ^(16,17).

Além da suplementação, o indivíduo necessita da complementação de dieta e simultaneamente a exposição à luz solar por 15 minutos/dia, em aproximadamente 20% da área corporal ^(16,17). As recomendações de necessidades diárias à população geral e ao grupo de risco estão descritas no quadro 5.

Quadro 5 – Recomendações de necessidade diária de vitamina D conforme a faixa etária ^(16,17)

Faixas etárias	População geral (UI)	População de risco (UI)	Máxima dose tolerável (UI)
0 – 12 meses	400	400 – 1.000	2.000
1 – 8 anos	400	600 – 1.000	4.000
9 – 18 anos	600	600 – 1.000	4.000
19 – 70 anos	600	1500 – 2.000	10.000
> 70 anos	800	1500 – 2.000	10.000
Gestantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000	10.000
Gestantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000	
Lactantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000	10.000
Lactantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000	

Fonte: Adaptado de Ribas Filho D, et al ⁽¹⁷⁾ e Maeda SS ⁽¹⁶⁾

No Brasil, o metabólito mais consumido é a vitamina D₃, comparada à vitamina D₂, é a que tem meia vida mais prolongada, assim permitindo o uso em doses semanais ou até mensais para o aporte de vitamina D. Ademais para ABRAN, a vitamina D₃ é a forma de tratamento mais adequada e de fácil acesso a população ⁽¹⁷⁾.

Para suplementação de vitamina D para a deficiência, estima-se que as doses necessárias são > 1000 UI/dia, serão provavelmente necessárias para os níveis de 25(OH)D adequados > 30 ng/mL ⁽¹⁷⁾.

Doses de até 10.000UI/dia administradas por via oral por, aproximadamente, cinco meses não induziram sinais de toxicidade ou o aumento de risco a hipercalcemia, hipercalciúria. O risco de toxicidade é apontado quando o uso de doses empíricas sem base científica, sem monitorização do paciente (acima de 3 meses) e por vias de administração não testadas, como formulações magistrais e injetáveis (16,17).

A sociedade ABRAN, através do posicionamento, recomenda o uso da suplementação por via oral pela questão da segurança, baseado pela literatura, e não considera seguro o uso de formulações injetáveis e/ou magistrais, devido à escassez de dados científicos (16,17).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para compor a revisão bibliográfica estão representados no quadro 6. Dos artigos incluídos na revisão, 9 artigos obtiveram respostas positivas para a suplementação de vitamina D no tratamento da depressão contra 5 artigos que não demonstraram resultados significativos do uso da vitamina D em indivíduos depressivos.

A partir da análise do quadro 6, observa-se os anos de publicações dos artigos, a diversidade de estudos, objetivo, o número de participantes, as características das amostras, o tempo de intervenção e a dosagem da vitamina D.

Os estudos se caracterizam como ensaios randomizados-duplo cego, estudo empíricos, revisão sistemática, estudo longitudinal, estudo de caso-controle, estudo meta-análise e revisão bibliográfica, todos usaram os seguintes critérios: nível sérico de vitamina D baixo, sintomas de depressão e não usam a vitamina D com suplemento alimentar. Destaca-se que todos os participantes estavam com níveis séricos de vitamina D abaixo do recomendado para a faixa etária.

Os participantes dos estudos foram analisados através de exames bioquímicos - por exemplo o exame de vitamina D, 25 Hidroxi, para saber os níveis séricos da vitamina D - , anamnese, o Inventário de Beck (BDI) – um dos instrumentos mais utilizados para avaliação da intensidade e gravidade da depressão e é composto por 21 itens, desenvolvido para profissionais de atenção primária ⁽²⁵⁾ -, e apenas um dos estudos usou a Avaliação de Depressão de Hamilton-17 (HAMD-17) – composta por 21 itens, criada por Max Hamilton na década de 1960, para ser utilizada em pacientes previamente diagnosticados com transtorno afetivo, por exemplo depressão ⁽²⁶⁾.

A partir da análise de estudos é constatado a divergência entre a dose, a frequência de suplementação de vitamina D, o tempo da intervenção terapêutica, as regiões onde foram realizados os estudos, amostra populacional heterogênea e em três estudos selecionados salientam sobre a reação meteorológica nos níveis séricos da vitamina D e o surgimento da depressão, citado como a depressão sazonal.

Em quatro dos artigos, não usaram as avaliações para descobrir o nível de sintomas depressivos, tanto antes quanto após a intervenção terapêutica, nesses casos foram realizadas entrevistas com a população da amostra.

Dois artigos compararam a suplementação da vitamina D no tratamento da depressão com outros transtornos mentais, por exemplo a ansiedade. Apenas um

deles obteve resposta positiva para a suplementação da vitamina D no tratamento da depressão.

Quadro 6 – Quadro resumo dos estudos selecionados com as suas características

AUTORIA	ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	PRINC. RESULTADOS	CONCLUSÃO
Okereke OI, et al. ⁽²⁷⁾	2020	<i>Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores</i>	Ensaio clínico randomizado	Testar os efeitos da vitamina D3 suplementação no risco de depressão tardia e escores de humor	18.353 homens e mulheres com 50 anos ou mais, 16.657 em risco de depressão incidente (sem histórico de depressão) e 1.696 em risco de depressão recorrente (histórico de depressão, mas nenhum tratamento para depressão nos últimos 2 anos)	Atribuição aleatória em um planejamento fatorial 2 x 2 para vitamina D3 (2.000 UI / d de colecalciferol) e óleo de peixe ou placebo; 9181 foram randomizados para vitamina D3 e 9172 foram randomizados para o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> ○ O risco de depressão ou sintomas depressivos clinicamente relevantes não foi significativamente diferente entre os níveis de vitamina D3 grupo; ○ Não houve diferenças significativas entre os grupos na incidência ou recorrência de depressão; ○ Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de tratamento para mudança nos escores de humor ao longo do tempo. 	Não resultou em uma diferença estatisticamente significativa na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos clinicamente relevantes ou para mudança nos escores de humor ao longo de um acompanhamento médio de 5,3 anos
Jamilian H, et al. ⁽²⁸⁾	2019	<i>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</i>	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na saúde mental e biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com transtornos psiquiátricos	1348 indivíduos do Irã e da China com idades entre 18 e 65 anos, apresentavam doenças psiquiátricas	A vitamina D foi usada na dose usual, 50.000UI, duração do estudo variou entre 8 e 52 semanas (671 em intervenção e 677 em grupos de controle)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Uma análise combinada de 9 tamanhos de efeito mostrou uma redução significativa na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) após a suplementação com vitamina D; ○ A combinação de dados de dois estudos disponíveis sobre os efeitos da suplementação de vitamina D no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) também revelou uma redução significativa neste escore após a intervenção; 	Tomar suplementos de vitamina D entre pacientes com transtornos psiquiátricos teve efeitos benéficos sobre os níveis de Inventário de Depressão de Beck (BDI), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), glutathiona (GSH), capacidade antioxidante total (TAC) e concentrações de proteína C reativa (CRP), mas não afetou outros biomarcadores de

							<ul style="list-style-type: none"> ○ Houve um aumento significativo na glutathiona (GSH) por meio de 3 estudos e na capacidade antioxidante total (TAC) por meio de 3 estudos após a suplementação de vitamina D; ○ Encontraram uma redução significativa nas concentrações de proteína C reativa (CRP) após a suplementação de vitamina D. 	inflamação e estresse oxidativo.
Marsh WK, et al. ⁽²⁹⁾	2017	<i>Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial</i>	Ensaio duplo cego controlado por placebo	Avaliar a suplementação de vitamina D é bem tolerada e pode melhorar o humor por meio da regulação da síntese de neurotransmissores, aumento do fator de crescimento nervoso e propriedades antioxidantes	33 indivíduos entre 18 a 70 anos com depressão bipolar, conforme a descrição da DSM IV, e deficiência de vitamina D (<30 ng/ml)	O grupo de tratamento receberam cápsulas diárias de 5.000 UI de vitamina D3 por 12 semanas. Mudança na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg, Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton, Escala de Avaliação de Young Mania, medicação e tolerância foram avaliadas a cada 2 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> ○ 16 Vitamina D vs 17 indivíduos com placebo não diferiram nas características basais, nível de Vitamina D ou classificações de humor; ○ 12 semanas, os níveis de Vitamina D do grupo placebo permaneceram inalterados, enquanto os níveis do grupo Vitamina D aumentaram para 28ng / ml; ○ A pontuação Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg diminuiu significativamente em ambos os grupos placebo, mas não houve diferenças entre grupos de tratamento; ○ Os grupos Vitamina D e placebo tiveram reduções semelhantes em Escala de Avaliação de Young Mania e Escala de Avaliação de Ansiedade de 	Houve aumento nos níveis de vitamina D no grupo de suplementação com Vitamina D, porém não houve redução significativa da diferença nos sintomas depressivos

							Hamilton. Vitamina D3 foi bem tolerado.	
Jahrami H, et al. ⁽³⁰⁾	2020	<i>Vitamin D Doses from Solar Ultraviolet and Dietary Intakes in Patients with Depression: Results of a Case-Control Study</i>	Estudo de caso-controle	Estimar as doses cumulativas de vitamina D de ultravioleta solar e ingestão dietética em pacientes com depressão e compará-la com controles saudáveis	Este estudo envolveu 192 participantes: 96 pacientes com depressão e 96 pacientes saudáveis pareados por idade e sexo, a média de idade foi de 43 anos, aproximadamente, e, sendo 60% do sexo feminino.	Pacientes com depressão tiveram uma dose menor de vitamina D (UI) por dia com 234, 153 e 81 por dia de todas as fontes, exposição à luz solar e ingestão alimentar, respectivamente. Os controles tiveram uma maior ingestão de vitamina D (IU) por dia com 357, 270 e 87 por dia de todas as fontes, exposição à luz solar, e ingestão alimentar, respectivamente.	<ul style="list-style-type: none"> ○ 19% e 30% atingiram a dose diária mínima recomendada de ≥ 400 UI por dia para casos e controles, respectivamente; ○ As doses de vitamina D são menores do que a dose recomendada de ≥ 400 UI (10 mcg) por dia para ambos os casos com depressão e controles saudáveis, sendo muito menor no primeiro; ○ Análise de variância unilateral revelou que a dose média diária de vitamina D para pacientes com depressão não diferiu significativamente de acordo com a gravidade dos sintomas medida pelo BDI-II; ○ Nossos resultados sugerem que a exposição ao sol desempenha um papel mais importante na explicação da deficiência de vitamina D em pacientes com depressão e controles saudáveis. 	O estudo mostrou que cerca de 80% dos pacientes com depressão e 70% dos controles não recebem doses diárias adequadas de vitamina D. A detecção e intervenções eficazes nos níveis adequados de vitamina D em pacientes com depressão podem revelar-se um método fácil e de baixo custo intervenção para melhorar os resultados de saúde a longo prazo.
Nebhinani N, et al. ⁽³¹⁾	2017	<i>Role of Vitamin D Supplementation in Patients with Depressive Disorders and Hypovitaminosis D: A</i>	Estudo longitudinal	Avaliar o estado de vitamina D em pacientes com depressão, sua associação com o tempo de	158 pacientes, entre 18 e 60 anos, com transtornos depressivos foram avaliados consecutivamente quanto à	Pacientes com hipovitaminose D receberam suplementação de vitamina D de acordo com o protocolo padrão, um sachê de colecalciferol	<ul style="list-style-type: none"> ○ O nível sérico médio de vitamina D foi de 11,9 ng / ml e a maioria dos pacientes (85%) tinha deficiência de vitamina D (< 20 ng / ml); ○ Pacientes com deficiência de vitamina D levaram significativamente 	A maioria dos pacientes tinha deficiência de vitamina D, demorou mais tempo para a remissão e relatou melhora com a suplementação de vitamina D.

		<i>Longitudinal Study</i>		remissão e o papel da suplementação de vitamina D na evolução de pacientes com transtornos depressivos.	deficiência de vitamina D, gravidade da depressão, atividade física e hábitos nutricionais e acompanhados por 1 ano.	(vitamina D3) 60.000 unidades por semana durante 8 semanas e, posteriormente, uma vez por mês para manter o nível.	mais tempo em remissão do que pacientes sem deficiência; <ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com deficiência de vitamina D receberam suplementação de vitamina D e, subsequentemente, seu tempo de remissão foi comparável ao do grupo sem deficiência. 	
Cheng YC, et al. ⁽³²⁾	2020	<i>The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis</i>	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Investigar se a suplementação de vitamina D reduz as emoções negativas e analisar a possível influência da amostra e do regime	A análise cobriu 25 ensaios, desde a data mais antiga até fevereiro de 2019, com um total de 7534 participantes	A dosagem de vitamina D variou de 400 a cerca de 200.000 UI. A duração da intervenção variou entre 5 dias e 36 meses.	<ul style="list-style-type: none"> Análise mostrou que a vitamina D teve um efeito em pacientes com transtorno depressivo maior e em indivíduos com níveis séricos de 25 (OH) D ≤ 50 nmol / L; Os dados agrupados de ensaios de suplementação de vitamina D duradoura ≥ 8 semanas e dosagem ≤ 4.000 UI / dia indicou que a vitamina D teve um efeito, mas as doses > 4.000 UI / dia não; A suplementação de vitamina D não é útil em idosos (idade > 65 anos), mas é eficaz em adultos de 18 a 65 anos; este é um efeito médio a grande; Resultados sugerem que os efeitos da vitamina D dependem da população e da dosagem. 	A hipótese de que a suplementação de vitamina D pode reduzir as emoções negativas. Pacientes com transtorno depressivo maior e indivíduos com deficiência de vitamina D têm maior probabilidade de se beneficiar da suplementação
Parker GB, et al ⁽³³⁾	2017	<i>Vitamin D and Depression</i>	Estudo empíricos	Examinar se a deficiência ou insuficiência de vitamina D está	São 4 estudos: corte transversal, estudo	A dosagem dos estudos variam de 600 UI a 150.000 UI.	<ul style="list-style-type: none"> Associação entre insuficiência de vitamina D e depressão, e para suplementação e aumento de vitamina D em 	Permanece a necessidade de estudos empíricos para ir além dos desenhos transversais para realizar

				associada à depressão e se a suplementação de vitamina D é um tratamento eficaz para a depressão.	longitudinais, resultados meta-analíticos e ensaios controlados, com o total de 11.987 indivíduos.		<p>pessoas com depressão clínica que são deficientes em vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ As evidências disponíveis na pesquisa indicam que níveis adequados de ingestão de vitamina D são necessários para o funcionamento neuropsiquiátrico normal do cérebro, com meta análises de estudos transversais e longitudinais sugerindo uma associação entre baixos níveis de vitamina D e algumas expressões de "depressão"; ○ O benefício ou não pode refletir o tipo e a gravidade da 'depressão', quer a vitamina D seja prescrita sozinha ou em conjunto com um medicamento antidepressivo - e com benefício provavelmente restrito àqueles que eram deficientes em vitamina D antes da intervenção. 	ensaios longitudinais controlados mais aleatórios, de modo a esclarecer o papel da vitamina D na patogênese da depressão e no seu manejo, bem como para estabelecer se as associações sugeridas atualmente são clinicamente significativas e distintas.
Kaviani M, et al. ⁽³⁴⁾	2020	<i>Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D na gravidade da depressão, soro 25(OH)D e alguns neurotransmissores em pacientes com	56 indivíduos com depressão leve a moderada, com idades entre 43,0±1,15 anos	Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos: intervenção (50000 UI de colecalciferol/2wks) e controle (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Após a intervenção, foram observadas mudanças significativas no grupo de intervenção em relação aos controles: as concentrações de 25(OH)D aumentaram e os escores de BDI diminuíram; ○ As concentrações de oxitocina foram significativamente reduzidas nos controles. 	A suplementação de oito semanas com 50.000 UI/2wks de vitamina D, concentração elevada de 25(OH)D de sujeitos com depressão leve a moderada e melhora significativamente a sua gravidade de depressão.

				depressão leve a moderada				
Zhu C, et al. ⁽³⁵⁾	2020	<i>Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency</i>	Estudo randomizado	Examinar se a suplementação de VD aliviar os sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com depressão e ansiedade com baixos níveis séricos de 25-hidroxi VD [25 (OH) D].	158 pessoas com idade de 18 a 60 anos, da etnia chinesa Han e níveis séricos de 25 (OH) D \leq 75 nmol / L	Suplementação oral de 25 (OH) D (1.600 UI por dia) por 6 meses em pacientes depressivos com deficiência de VD (25 (OH) D <75 nmol)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nenhuma diferença significativa nos sintomas de depressão foi detectada entre o grupo VD e o grupo controle tanto no início quanto no final de nosso estudo; ○ Os escores de Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17, Escala de Anedonia Social Revisada e Escala de Anedonia Física Revisada não mudaram significativamente entre os grupos VD e controle da linha de base ao ponto final; ○ Houve uma diferença significativa no efeito do tempo das pontuações totais do Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton-14 entre os dois grupos. 	A suplementação de vitamina D pode melhorar os sintomas de ansiedade, mas não os sintomas depressivos em pacientes depressivos com baixo nível de VD após a intervenção de 6 meses.
Jorde R, et al. ⁽³⁶⁾	2018	<i>No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation : results from a randomised controlled trial</i>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a suplementação com vitamina D melhoraria os sintomas depressivos avaliados com o Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II)	408 indivíduos com idade média de 51-4 e 52-5 anos	206 indivíduos receberam vitamina D (100.000 UI (2500 µg) como uma dose em seguida por 20.000 UI (500 µg) por semana) e 202 indivíduos para placebo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Não houve diferenças significativas na pontuação do BDI-II (pontuação no final do estudo menos pontuação no início do estudo), ○ Independentemente da análise de todos os indivíduos, indivíduos com ou sem psicofármaco, ou se realizando análises de subgrupo com base nos níveis séricos de 25 (OH) D basal e final combinados com categorias de escores BDI-II basais > 4 ou > 13; 	A vitamina D pode provavelmente ser mais relevante como um potencializador da medicação/tratamento antidepressivo padrão.

							<ul style="list-style-type: none"> ○ Poucos de nossos sujeitos estavam clinicamente deprimidos. ○ Deve incluir indivíduos com deficiência de vitamina D mais grave, bem como indivíduos mais deprimidos do que em nosso estudo; ○ Não fomos capazes de demonstrar qualquer efeito significativo da suplementação de vitamina D sobre os sintomas depressivos. 	
Hansen JP, et al. ⁽³⁷⁾	2019	<i>Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep)</i>	Ensaio randomizado multicêntrico, duplo-cego	Detectar se o tratamento adicional de vitamina D em pacientes com depressão resultaria em uma redução no escore de depressão em 3 e 6 meses em comparação com os controles	62 pacientes com idade entre 18 a 65 anos, com diagnóstico de depressão leve a grave	Dos 62 pacientes, 34 receberam vitamina D e 28 receberam placebo. Apenas 44 indivíduos completaram o estudo, e os dados de resultados foram coletados de setembro de 2011 a junho de 2014. Foram designados a suplementação de 70 microgramas por dia ou placebo no topo do tratamento padrão.	<ul style="list-style-type: none"> ○ 23 pacientes tinham um nível normal de 25 (OH) D, 22 tinham insuficiência (<25 nmol / L) e 17 tinham deficiência (25–50 nmol / L); ○ Nenhuma redução significativa na depressão foi observada após a suplementação de vitamina D em comparação com o placebo em Hamilton; ○ A suplementação de vitamina D não proporcionou uma redução na pontuação dos sintomas entre os pacientes com depressão. 	Não encontraram reduções significativas na pontuação na Escala de Avaliação de Hamilton (HAM-D-17) de depressão em 3 e 6 meses.
Vellekkatt F, et al. ⁽³⁸⁾	2019	<i>Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos escores de sintomas de depressão entre	Quatro ensaios envolvendo 948 participantes foram incluídos no estudo	Entre 1500 UI a 50.000 UI, alternando entre uma dose por semana ou dose única. Duração dos estudos foram de 8 semanas a 52 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Em três ensaios, o grupo de intervenção recebeu suplementação oral de vitamina D, enquanto em um grupo a vitamina D foi administrada por via parenteral; ○ O tamanho médio do efeito combinado para a 	Os resultados da presente meta-análise sugerem que a suplementação de vitamina D tem benefícios clínicos em pacientes com depressão sintomática.

				indivíduos com depressão maior			suplementação de vitamina D nas avaliações dos sintomas depressivos na depressão maior foi de 0,58 e o valor para heterogeneidade foi 0, sugerindo baixa heterogeneidade entre os estudos.	
Ramos IM, et al. ⁽¹²⁾	2020	Suplementação de Vitamina D no tratamento coadjuvante da depressão	Revisão de literatura	Observar as publicações que abordam depressão, insuficiência de vitamina D e suplementação para tratamento associado	A revisão contou com 12 estudos, publicados entre 2006 a 2018, com total de 65.444 indivíduos participantes.	Os estudos que contam com a suplementação da vitamina D varia de 400 UI a 50.000 UI as doses e a intervenção de 6 semanas a 2 anos.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Já em população de 52 adolescentes com concentração de níveis baixos de vitamina D e sintomas de depressão, a suplementação mostrou-se positiva no que se refere ao bem-estar e melhora aos sintomas da patologia; ○ A depressão tem um efeito significativo em mulheres idosas pós-menopausa. Mas, não houve evidência de que suplementação teria uma resposta combinada a melhora em relação ao estado depressivo dessa população estudada; ○ Observaram que a dose de suplementação D 400 UI em combinação com cálcio elementar de 1.000mg pode não ter sido o suficiente para avaliar se este nutriente seria benéfico para prever ou tratar a depressão, sendo necessário uma dose mais elevada para avaliar com mais precisão. 	A suplementação como alternativa coadjuvante no tratamento dos sintomas depressivos ainda não foi identificada como fator contribuinte.

Casseb GAS, et al. (39)	2019	<i>Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety</i>	Revisão narrativa de estudos pré-clínicos	Apresentar as evidências disponíveis indicando que a suplementação com vitamina D pode ter efeitos benéficos para indivíduos com sintomas de ansiedade e depressão	A revisão conta com 7 estudos e totalizam 986 indivíduos participantes.	As doses dos estudos variam entre 40.000 UI a 200.000 UI no período de 12 semanas a 18 meses. A suplementação da vitamina D varia, também, entre vitamina D2 e vitamina D3.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Os estudos pré-clínicos forneçam evidências limitadas sobre os possíveis mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da vitamina D para o tratamento destes distúrbios, a maioria dos estudos clínicos indicou que a suplementação com vitamina D está associada à redução dos sintomas de depressão e ansiedade. 	A suplementação de vitamina D pode ser uma estratégia terapêutica interessante a ser mais investigada nos esforços para melhorar o humor, dados os seus efeitos neuroprotectores e efeitos benéficos para a saúde em geral.
-------------------------	------	---	---	--	---	---	--	---

Fonte: Autor (2021)

Os mecanismos pelos quais a vitamina D atua sobre a saúde mental ainda não estão totalmente elucidados. Porém a vitamina D tem alguns benefícios que podem contribuir nos sintomas psicológicos, podendo ser explicados pelos seguintes mecanismos: o aumento da expressão do gene da tirosina hidroxilase, ativação dos receptores no cérebro em áreas que estão envolvidas na regulação do comportamento, estimula a liberação de neurotrofina, o aumento dos níveis de cálcio, como resultado do aumento do glutamato – um fator importante para o início da depressão -, protege o cérebro contra danos oxidativos e do estado de inflamação. O estresse oxidativo elevado pode favorecer para disfunção endotelial, outra etiologia que pode estar associada ao TDM, ademais o estresse oxidativo aumenta o risco de aterosclerose em indivíduos com transtorno depressivo maior ^(27,32).

Transtornos psiquiátricos estão relacionados a desafios emocionais e de humor, levando ao comprometimento da função individual e da qualidade de vida. A depressão pode ser um fator de risco para o indivíduo desenvolver a deficiência de vitamina D, já que muitos indivíduos podem consumir uma dieta menos nutritiva, ficar mais tempo em suas residências e exercitar-se menos, contribuindo para hipovitaminose D ^(5,27).

Porto CM, et al ⁽⁴⁰⁾ aponta que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao aumento da taxa de depressão de 8 a 14%. Pela alta prevalência de deficiência de vitamina D e o transtorno depressivo, a associação tem implicações significativas para a saúde pública, devido a facilidade de acesso e ser um tratamento de baixo custo, além de menores efeitos colaterais – que são objetivos para os pesquisadores na área da saúde ^(27,32,34).

Os estudos que investigaram a relação entre a vitamina D e a depressão descobriram que os sintomas depressivos melhoraram após a suplementação da vitamina D, porém para Cheng, YC et al ⁽³²⁾, existe controvérsia, indicando que o nível sérico de vitamina D está negativamente associado à gravidade da depressão. Além disso, até o momento não tem estudo que foi suficiente para examinar se a suplementação da vitamina D serviria para uma prevenção universal da depressão já que para realizar esse teste é necessário milhares de participantes ^(27,32).

A diferença nas dosagens de vitamina D usadas nos estudos, o tipo de vitamina D (vitamina D sozinha ou vitamina D combinada com outros nutrientes), o estudo realizado, as características das populações, as intervenções simultâneas adicionais,

duração da intervenção são algumas das possíveis razões que explicam os resultados controversos em relação a suplementação da vitamina D com a depressão (27,28).

Casseb, et al (36) relata que a sazonalidade pode exercer influência entre a relação da vitamina D e os sintomas depressivos. Correlacionando aos efeitos da luz solar como impulsionadores da associação entre 25(OH)D e depressão, ou talvez que a relação seja dependente do nível sérico de vitamina D, que presumivelmente é muito baixo durante o inverno, e não 25(OH)D (31,40).

Em estudos que a suplementação da vitamina D foi administrada ≥ 8 semanas teve um efeito nos sintomas depressivos. Os efeitos da suplementação foram significativos durante 8-12 semanas, pelo menos 12 semanas. As doses ≤ 4.000 UI/dia tiveram efeito, mas as doses > 4.000 UI/dia não obtiveram efeito já que as doses altas não são eficazes (32).

A maioria dos estudos não realizaram comparações diretas entre a suplementação da vitamina D e antidepressivos. A combinação entre a nutracêuticos, especialmente a vitamina D, e o tratamento antidepressivo tradicional pode levar a otimização da terapia, tanto pelo aumento sinérgico dos efeitos dos antidepressivos quanto por outros efeitos biológicos, assim tendo maior tolerabilidade e sem efeitos colaterais adicionais, já que a baixa de 25(OH)D em pacientes com transtorno depressivo maior pode ser atribuída ao uso de antidepressivos, especialmente os antidepressivos tricíclicos (29,32).

O estudo de Jahrami H, et al (36) estabeleceu a estimativa de doses de UVB de pacientes com depressão e a produção de vitamina D₃. Comparado a indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo, indivíduos com depressão parecem ter estatisticamente menos vitamina D do ultravioleta solar, o que levantou a hipótese de que a gravidade dos sintomas depressivos pode estar associado ao nível de vitamina D₃, adquirido pela luz solar. As baixas doses de vitamina D₃ podem ser explicadas pelo fato de que adultos com depressão e transtornos depressivos se envolvem em baixos níveis de atividade física e hábitos de vida inadequados. Deste modo, o envolvimento ativo em atividades ao ar livre sob a luz do sol pode neutralizar o problema de deficiência de vitamina D e a gravidade dos transtornos de humor (36).

Existem outros fatores que podem influenciar na resposta da suplementação da vitamina D que advém da ingestão dietética da vitamina D e outros micronutrientes, por exemplo o cálcio e fósforo presentes no metabolismo da vitamina D e os níveis hormonais, especialmente o hormônio da PTH (40).

A vitamina D produz uma melhora no emocional em pacientes com transtorno depressivo, porém não em indivíduos saudáveis, pois as pessoas saudáveis têm a probabilidade menor de serem deficientes em vitamina D e, conseqüentemente, podem não se beneficiar da suplementação de vitamina D ⁽³²⁾.

Os estudos foram realizados em pacientes depressivos com sintomas leves, por exemplo do Okereke OI, et al ⁽²⁴⁾ , e que é necessário realizar a suplementação da vitamina D em pacientes com sintomas mais graves da depressão para identificar a eficácia da vitamina D. Além disso, citam a necessidade em suceder a pesquisa com tempo maior na intervenção terapêutica e nas doses.

7. CONCLUSÃO

A vitamina D está relacionada com neuroproteção e imunomodulação. A maioria dos estudos encontrados identificam deficiência de vitamina D em pessoas depressivas, entretanto ainda não há um consenso se a deficiência de vitamina D causa depressão ou é responsável pela progressão dos sintomas.

A suplementação com Vitamina D é uma alternativa terapêutica para restaurar os níveis de vitamina D em indivíduos depressivos. Entretanto, não existe um protocolo com dose ideal para realizar a suplementação da vitamina D em pacientes depressivos. A maioria dos estudos utilizam a suplementação de doses 400 UI a 200.000 UI, sendo um intervalo de dosagem de suplementação muito variado. Portanto, é necessário futuras pesquisas para estabelecer doses e tempo de suplementação para melhoria dos sintomas depressivos, além disso, também é interessante a realização de pesquisas que utilizem inserção de dieta com alimentos fontes de vitamina D e a inclusão de períodos de atividade ao ar livre para indução da luz solar na pele.

REFERÊNCIAS

1. Aparecida C, Beatriz L, Silva S, Souza LA De. Inter-relação entre a deficiência de vitamina D e depressão : uma revisão de literatura. 2021;24:1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reac.e7094.2021>
2. Diniz J, Neves S, Vieira M. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão Action of Neurotransmitters Involved in Depression. *Ensaios*. 2020;24(4):437–43
3. Association AP Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.
4. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(4):689–94.
5. Ferro AO, Araújo MS, Silva ERA, Farias FTG, Rodrigues AJC, Sousa MNA. Efetividade da terapia com vitamina D em idosos com depressão. *São Paulo: Rev Remecs*. 2021; 6(10):33-41
6. de Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):566–75.
7. Azevedo Félix D, Pereira de Andrade R, Durães do Rosário K. Influência da vitamina D na saúde humana Influence of vitamin d on human health. 2019;2(3):163–6.
8. Souza BPF, Junior MAAT. Depressão e Outros transtornos do humor. In: SAMPAIO, L. A. N. P., NETO, F. L. *Psiquiatria – O Essencial*. São Paulo: Qualivida Editora de Livros e Periódicos, 2018. 1ª Edição.
9. Réus G, Abitante MS, Silva RH, Quevedo J. Transtorno Depressivo Maior. In: Quevedo, João. *Neurobiologia dos Transtornos Psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2019.
10. Cordás T, Kachani AT. e cols. *Nutrição em Psiquiatria*. Porto Alegre; Artmed; 2010. p.191-204.
11. Boulkrane MS, Fedotova J, Kolodyaznaya V, Micale V, Drago F, van den Tol AJM, et al. Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Curr Neuropharmacol*. 2019;18(4): 288-300.
12. Ramos IM, Oliveira MMA, Oliveira MMA, Silva ACF, et al. Suplementação de vitamina d no tratamento coadjuvante da depressão. *Alimento, nutrição e saúde* 3. Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.
13. Rodrigues MJSFO. diagnóstico da depressão. Núcleo de Estudos de Pesquisas Psicanalíticas da Psicose na Infância. Instituto de Psicologia – USP. *Psicologia USP*, 2000, Vol. 11, nº 1, pgs 155-187.
14. Félix DA, Andrade RP, Rosário KD. A importância da educação continuada e educação permanente em unidade de terapia intensiva-revisão de literatura. *Rev Inic Cient Ext*. 2019; 2(3):163-6.
15. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2019;60(3):237–44. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>
16. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411–33.
17. Ribas Filho D, de Almeida CAN, de Oliveira Filho AE. Posicionamento atual

- sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). *Int J Nutrology*. 2019;12(03):082–96
18. Amaral C, Ketzer L, Cesar J, Schmidt C, Roberto W. A Influência da vitamina D na saúde. Modalidade do trabalho : Ensaio teórico Evento : XXIII Seminário de Iniciação Científica. 2014;1–5.
 19. Simpson RU. Selective knockout of the vitamin d receptor in the heart results in cardiac hypertrophy: is the heart a drugable target for vitamin D receptor agonists?. *Circulation*. 2011;124(17):1808-1810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061234
 20. Dutra JM, Brito IS, Maia GPAG, *et al.* Deficiência e biodisponibilidade da vitamina D: Uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 2020. Disponível em :<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3555>
 21. Câmara JL, Boas RRV, Neto LFC do N, Santos SDG dos. Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review. *Brazilian J Heal Rev*. 2021;4(2):5904–20.
 22. Alves C de AD, Cargnin KRN, Paula LCP de, Garcia LS, Collet-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, *et al.* Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. *Soc Bras Pediatr*. 2016;(1):1–11.
 23. Minuto Enfermagem. Deficiência de vitamina D pode interferir na fertilização assistida [Internet]. Disponível em: <http://www.minutoenfermagem.com.br/postagens/2015/11/07/deficiencia-de-vitamina-d-pode-interferir-na-fertilizacao-assistida/>
 24. de Moraes ACF, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos L de S, Madeira M, *et al.* Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2018;53(6):377–81. Disponível em:: http://bibliotecasbpc.org.br/arcs/pdf/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM_2018.pdf
 25. Anunciação L, Caregnato M, da Silva FSC. Psychometric aspects of the beck depression inventory-ii and the beck depression inventory for primary care in facebook users. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(2):83–91.
 26. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, *et al.* Escala Hamilton: Estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. *J Bras Psiquiatr*. 2014;63(4):281–9.
 27. Okereke OI, Reynolds CF, Mischoulon D, Chang G, Vyas CM, Cook NR, *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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Aug 4;324(5):471–80.
 28. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, *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. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;94(May):109651. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109651>
 29. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017;95:48–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ipsychires.2017.07.021>

30. Jahrami H, Bragazzi NL, Grant WB, AlFarra HSM, AlFara WSM, Mashalla S, et al. Vitamin D Doses from Solar Ultraviolet and Dietary. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(9):2587. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12092587>
31. Nebhinani N, Sharma P, Suthar N. Role of Vitamin D supplementation in patients with depressive disorders and hypovitaminosis D: A longitudinal study. *J Ment Heal Hum Behav*. 2017;22(1):14.
32. Cheng YC, Huang YC, Huang WL. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2020;37(6):549–64.
33. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208:56–61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082>
34. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;269:28–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
35. Zhu C, Zhang Y, Wang T, Lin Y, Yu J, Xia Q, et al. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain Behav*. 2020;10(11):1–10.
36. Jorde R, Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: Results from a randomised controlled trial. *J Nutr Sci*. 2018;25:1–7.
37. Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):1–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4218-z>
38. Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of Vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019;65(2):74–80.
39. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs* [Internet]. 2019;33(7):619–37. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00640-4>
40. Porto CM, De Paula Santana Da Silva T, Sougey EB. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: Protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Trials*. 2019;20(1):1–9.