



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

**A relação entre a Vitamina D e a Depressão:  
O estado da arte**

Bárbara Rodrigues Garcês Moreira

**Orientado por:**

Professor Doutor. Carlos Góis

**Coorientado por:**

Doutora. Licínia Ganança

---

**MAIO'2022**

Para a minha avó.

## Resumo

A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais debilitantes, sendo a principal causa de incapacidade a nível mundial (Hoepner et al., 2021). Associa-se a diminuição da qualidade de vida, aumento da mortalidade e morbidade, e dos custos na saúde (Menon et al., 2020). Dentro dos fatores que têm surgido na literatura como tendo um eventual papel na fisiopatologia da depressão, a vitamina D tem merecido um especial enfoque pela sua importância em distintos mecanismos fisiológicos.

Cada vez mais a evidência estabelece uma possível relação entre o défice de vitamina D e o aumento de risco para o desenvolvimento de depressão, bem como a existência de mecanismos biopatológicos que sustentam que a suplementação com vitamina D em doentes com depressão poderá ter benefício tanto a nível da evolução da doença como na prevenção da mesma.

Com esta dissertação pretende-se sistematizar não somente a evidência atual relativa aos mecanismos fisiológicos que correlacionam a vitamina D com a depressão, como também sintetizar o estado da arte relativo à eficácia da suplementação da vitamina D em doentes depressivos.

Palavras-chave: vitamina D, défice de vitamina D, sintomas depressivos, doença depressiva e tratamento

## Abstract

Depression is one of the most debilitating psychiatric illnesses and the leading cause of disability worldwide (Hoepner et al., 2021). It decreases quality of life, increases mortality, morbidity, and the healthcare costs (Menon et al., 2020). Among the factors that have emerged in the literature with a role in the pathophysiology of depression, vitamin D has a special treatment due to its importance in different physiological mechanisms.

Increasingly evidence establishes a possible relationship between vitamin D deficiency and increased risk for depression. As well as the existence of biopathological mechanisms that support that vitamin D supplementation in patients with depression may be benefit to the evolution of disease and prevention.

This dissertation intends to systematize the current evidence regarding the physiological mechanisms that involve vitamin D and depression, as well as to summarize the state of the art regarding the effectiveness of vitamin D supplementation in depressive patients.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, depressive symptoms, depressive disorder and treatment

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	6
I. Introdução .....	7
II. Metodologia .....	12
III. Resultados .....	13
A. A suplementação com Vitamina D na Depressão: O impacto.....	14
IV. Discussão .....	21
A. A vitamina D e a depressão: há relação? .....	21
1. Hipótese neurotrófica .....	22
2. Hipótese imunomoduladora .....	22
3. Hipótese clássica da neurotransmissão das monoaminas.....	23
4. Hipótese da base genética .....	24
V. Conclusão.....	26
VI. Bibliografia.....	27

## Lista de Abreviaturas

APA: *American Psychological Association*

BDI: *Beck Depression Inventory*

BDNF: Fator de neurotrofina derivada do cérebro

Ca: Cálcio

DA: Dopamina

DISYPS-II: *Diagnostic System for Mental Disorders in Childhood and Adolescence, Self- and Parent Rating*

DSM-5: Manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais

HPA: Hipotálamo-Hipófise- Supra-renal

hs-CRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade

5-HT: Serotonina

IL: Interleucina

Mg: Magnésio

NA: Noradrenalina

NGF: Fator de crescimento nervoso

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato

NT: Neurotrofina

PCR: Proteína C reativa

PDM: Perturbação Depressiva Major

PDP: Perturbação Depressiva pós-parto

RCT: *Randomized clinical trial*

SIRT1: Sirtuin 1

TNF: Fator de necrose tumoral

TPH: Triptofano Hidroxilase

VDBP: *Vitamin D binding proteins*

VDR: Recetor da Vitamina D

VD<sub>2</sub>: Ergocalciferol

VD<sub>3</sub>: Colecalciferol

VitD: Vitamina D

## I. Introdução

A depressão é um problema de saúde pública, que afeta 1 em cada 10 pessoas (Geng et al., 2019). Aproximadamente 322 milhões de pessoas sofrem de depressão em todo o mundo, sendo este o fator responsável por cerca de 5% a 8% de incapacidade total ajustada a anos de vida (*DALY's*) em países com níveis de vida médio-alto (De Oliveira et al., 2018).

Atualmente, o manual de diagnóstico e a estatística das perturbações mentais (DSM-5) classifica as perturbações depressivas em diferentes subgrupos. Esta dissertação centrar-se-á na perturbação depressiva major (PDM), a mais referida nos vários estudos. Na tabela que se segue discriminam-se os critérios de diagnóstico do DSM-5 para a PDM.

A. Estão presentes 5 (ou mais) dos seguintes sintomas durante um período de 2 semanas consecutivas e representam uma alteração do funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de prazer ou do interesse. Não se incluindo sintomas que se relacionam com outra condição médica.
1. Humor deprimido durante a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado ou pelo relato subjetivo ou pela observação de outros.
2. Diminuição clara do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades durante a maior parte do dia, quase todos os dias
3. Perda de peso, não estando a fazer dieta, ou aumento de peso significativos ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.
5. Agitação ou lentificação psicomotoras quase todos os dias.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.
8. Diminuição da capacidade de pensar ou de concentração, ou de indecisão, quase todos os dias.
9. Pensamentos de morte recorrentes, ideação suicida recorrente sem plano específico ou tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
B. Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou défice social, ocupacional ou em qualquer outra área importante do funcionamento.
C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
D. A ocorrência do episódio depressivo major não é mais bem explicado por perturbação esquizoafetiva, esquizofrenia, perturbação esquizofreniforme, perturbação delirante ou perturbações do espectro da esquizofrenia com outra especificação ou não especificada ou por outras perturbações psicóticas.
E. Nunca existiu um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da perturbação depressiva major

Tem sido descrito por vários autores, nomeadamente por Hoepner e colaboradores, que múltiplos fatores contribuem para fisiopatologia da PDM, nomeadamente disfunção da regulação da neurotransmissão das monoaminas, desequilíbrios nutricionais que podem afetar o humor, alteração de funções neurológicas (Hoepner et al., 2021) e mecanismos genéticos e epigenéticos (Hoepner et al., 2021); (Boulkrane et al., 2019). O DSM-5 destaca como fatores de risco acontecimentos de vida geradores de stress, experiências adversas na infância, familiares de primeiro grau com PDM, diagnóstico de perturbação de uso de substâncias, diagnóstico de perturbação de ansiedade, condições médicas crónicas, entre outros.

A fisiopatologia da PDM tem sido largamente estudada no sentido de ver esclarecidos os mecanismos fisiopatológicos, sendo os principais mecanismos seguidamente abordados. O primeiro é relativo à neurotransmissão monoaminérgica. Vários estudos têm relatado que défices no funcionamento das monoaminas tem ação direta na depressão e que em pessoas com depressão os níveis de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) estão diminuídos. (Boulkrane et al., 2019) Uma segunda hipótese defende que a depressão pode ser o resultado do impacto do stress, uma vez que o stress ativa o eixo hipotálamo-hipófise-supra renal (HPA), o que em situações em que fatores de stress são intensos o suficiente ou em caso de serem crónicos, pode promover-se alterações desadaptativas neste eixo, nomeadamente desregulação ao nível dos mecanismos de *feedback* que o caracterizam. Neste sentido alterações no funcionamento deste eixo têm sido associadas para o desenvolvimento de depressão (Boulkrane et al., 2019).

Hoepner e colaboradores descrevem outro mecanismo que se relaciona com a inflamação. Sendo que a neuroinflamação induz processos neurodegenerativos e reduz a neuroprotecção e a reparação neuronal, através da ação das citocinas nos níveis de serotonina, no metabolismo do glutamato, na via da dopamina (DA) e no HPA. Conseguiu-se encontrar uma associação entre a PDM e o aumento dos níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL) -6, IL-1 e fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). As alterações mediadas pela inflamação podem ter implicações para o curso da PDM, bem como na resposta ao tratamento (Hoepner et al., 2021).

Para o tratamento da depressão, na população adulta, a *American Psychological Association* (APA) recomenda que os clínicos devem oferecer psicoterapia ou antidepressivos de segunda geração, não havendo uma psicoterapia preferencial dada a semelhança no outcome. Quando se considera terapêutica combinada, sugere o tratamento com antidepressivos de segunda geração associados à terapia cognitivo-comportamental ou à psicoterapia interpessoal. Caso a resposta ao tratamento inicial antidepressivo seja parcial ou não tenha tido resposta, aconselha a troca da terapêutica antidepressiva para terapia cognitiva ou a troca de antidepressivo. Para manutenção da remissão, adverte para o facto da psicoterapia ter mostrado ser superior ao tratamento com antidepressivos, propondo o tratamento com psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental, terapia cognitiva baseada no mindfulness ou psicoterapia interpessoal) (Psychological Association, 2019). Já a guideline do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), para a manutenção da remissão recomenda a continuação da mesma terapêutica antidepressiva com que se atingiu a remissão, por um período de pelo menos 6 meses após o último episódio de depressão. Após os 6 meses recomenda o prolongamento do tratamento em pessoas com elevado risco de recaída ou histórias de depressão recorrente. O tratamento pode passar por terapêutica antidepressiva, terapia cognitivo-comportamental ou terapia cognitiva baseada no mindfulness que devem ser consideradas quando há risco significativo de recidiva em pessoas que apresentam sintomatologia apesar da terapêutica antidepressiva ou que optam por interrompê-la (Depression in Adults: Recognition and Management Clinical Guideline, 2009).

Aproximadamente, 50% dos pacientes com PDM não respondem à terapêutica antidepressiva de primeira linha e com o tratamento de segunda linha apenas 30% tem resposta. (Hansen et al., 2019). Um estudo realizado no Canadá relatou que 22% das pessoas com depressão não responderam à terapêutica com, pelo menos, dois antidepressivos. (Aucoin et al., 2018) Acresce o facto dos mecanismos etiopatológicos da depressão não estarem totalmente esclarecidos. Vários estudos científicos têm tentado esclarecer a fisiopatologia da depressão e assim poder desenvolver novas estratégias terapêuticas que possam contribuir para melhorar a nossa capacidade de tratar estes doentes. Neste sentido, vários estudos têm estudado a relação entre a

depressão e a vitamina D (VitD), sendo que a VitD se tornou num potencial alvo terapêutico.

A VitD é uma hormona lipossolúvel que regula a expressão de cerca de 900 genes, através da ligação ao recetor da vitamina D (VDR) e que se reveste de um papel fundamental na homeostase do cálcio (Ca) e fósforo, na saúde óssea, assim como em várias funções biológicas (Föcker et al., 2018). Regula igualmente a expressão e diferenciação celular e o sistema imunológico (Hernández-Viadel, 2021). Cerca de 90% desta vitamina é produzida endogenamente quando há exposição à radiação UVB, estando também presente em menor quantidade em alguns alimentos. A produção de VitD pela radiação solar depende da época do ano, latitude e extensão de pele exposta (Boulkrane et al., 2019).

Existem duas formas de VitD, a forma mais comum, o colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>), cuja síntese ocorre na pele durante a exposição à radiação UVB (Fipps & Rainey, 2020). Estima-se que uma exposição solar de doze minutos às 12h00, sem proteção solar, é equivalente a uma toma diária de 3,000 I.U. de VitD (Zhu et al., 2019); (Wong et al., 2018). Já o ergocalciferol ou vitamina D<sub>2</sub> (VD<sub>2</sub>), a outra forma de VitD, tem origem exógena e encontra-se em plantas, ovos, cogumelos, bem como leite de soja (Fipps & Rainey, 2020). De salientar também que a VitD é biologicamente inerte, necessitando de sofrer duas hidroxilações para ser ativada. Tanto a VD<sub>3</sub> como a VD<sub>2</sub> podem entrar na circulação sanguínea e ligar-se à Proteína de Ligação da Vitamina D (VDBP). A primeira hidroxilação acontece no fígado, onde a VitD é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], também conhecida como calcidiol. Posteriormente, a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] é convertida, na sua forma ativa, pela enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) em 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] ou calcitriol, sendo que este processo ocorre com maior predominância a nível renal. A CYP27B1 não-renal também foi encontrada na pele, gânglios linfáticos, cólon, pâncreas, medula adrenal, cérebro, células epiteliais da próstata e placenta (Boulkrane et al., 2019). De seguida, a 1,25-diidroxivitamina D liga-se aos seus recetores nos tecidos-alvo onde tem um papel primordial na transcrição genética e na mediação de uma série de respostas não genéticas dentro da célula. Importa salientar que o 25(OH)D é o principal metabolito da VitD, com uma semivida de 2-3 semanas, sendo o seu nível no sêrum o marcador mais fiável dos níveis de VitD no corpo (Zhu et al., 2019); (Wong et al., 2018); (Geng et al., 2019).

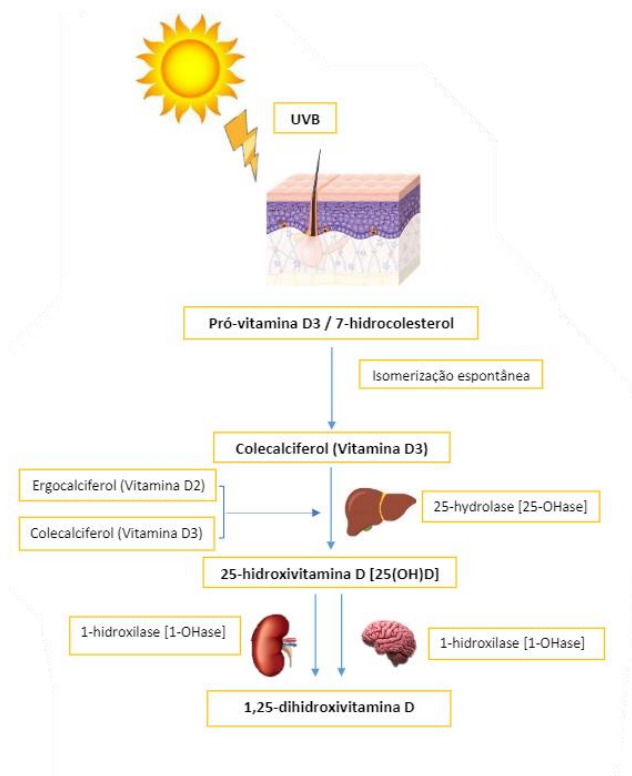


Figura 1: O metabolismo da vitamina D ( Adaptado de Wong et al., 2018)

O déficit de VitD (concentrações 25(OH)D no sêrum <50 nmol/L) (De Koning et al., 2019) é considerado um problema mundial, estimando-se que aproximadamente um bilhão de pessoas tem níveis baixos desta vitamina. Apesar de ser um distúrbio que atinge todas as faixas etárias, os idosos são os mais suscetíveis (*SERUM VITAMIN D AND DEPRESSION J Nutr Health Aging*, n.d.) (Wong et al., 2018); (Di Gessa et al., 2021). De referir também que os níveis de VitD variam sazonalmente, sendo o seu déficit mais comum nos meses de inverno, a altas latitudes, baixa exposição à luz solar, em pessoas que trabalham em ambientes fechados, em fotótipos altos, doenças crónicas, obesidade e idade avançada (Fipps & Rainey, 2020); (Parker et al., 2017); (Boulkrane et al., 2019). O *Institute of Medicine of the National Academies* (2011) indica, como níveis diários adequados de VitD, 600 U.I. para crianças e adultos até 70 anos e 800 U.I. para adultos acima de 70 anos (Parker et al., 2017).

Assim a presente dissertação tem como objetivo sumarizar os mecanismos que correlacionam a depressão com a VitD e descrever as conclusões dos artigos publicados desde a última revisão sistemática.

## II. Metodologia

Com a presente dissertação pretende-se sintetizar através de uma revisão narrativa o conhecimento científico disponível relativo à associação existente entre a VitD e a depressão. Esta revisão narrativa pretende também sumarizar os mecanismos fisiopatológicos já descritos que relacionam a VitD com a depressão e sintetizar os avanços realizados pelos artigos que foram publicados, após a última revisão sistemática. Por conseguinte, fez-se uma pesquisa bibliográfica na plataforma online *PubMed* com as palavras-chave “vitamin D”, “depression” e “treatment”, restringindo-se a pesquisa aos artigos publicados nos últimos cinco anos. Incluiu-se *clinical trials*, *randomized controlled trial*, meta-análises, revisões sistemáticas e revisões narrativas. Para a revisão do tratamento da depressão com VitD, sintetizou-se as conclusões e limitações da última revisão sistemática e fez-se uma revisão dos *clinical trials* e *randomized controlled trials* publicados após setembro de 2019, data-limite de inclusão de artigos na revisão sistemática. Recorreu-se ainda à edição mais recente do livro de referência na área da Psiquiatria o DSM-5 e às *guidelines* da APA e da NICE.

### III. Resultados

A última revisão sistemática que se debruçou sobre a utilização da VitD no tratamento da depressão foi a Hernández-Viadel, 2021 onde foram analisados dez ensaios clínicos “*randomized clinical trials*” (RCT), publicados entre 2013 e setembro de 2019. Esta revisão não apresentou resultados conclusivos; por isso, não recomendam o uso de VitD no tratamento da depressão. Desde então foram publicados sete estudos sobre a associação entre a VitD e a depressão que a presente revisão irá apresentar. Abaixo e na tabela 2 sumariza os RCT’s incluídos nesta revisão.

Okereke e colaboradores realizaram um RCT nos Estados Unidos, durante 5.3 anos, com pessoas sem diagnóstico de depressão e sem sintomas depressivos. Suplementaram os participantes com VD<sub>3</sub>, ómega-3 ácido eicosapentaenoico e ácido docosaenoico e concluíram que não houve alteração estatisticamente significativa na incidência e recorrência de depressão (Okereke et al., 2020), comparativamente com o placebo. Kaviani e colaboradores desenvolveram um RCT no Irão onde suplementaram os participantes com VD<sub>3</sub> por 8 semanas. Os intervenientes tinham todos diagnóstico de PDM e, após as 8 semanas, apresentaram aumento dos níveis séricos de 25(OH)D, melhoria no *status* de VitD de doentes com depressão e no *status* do humor, com melhoria nos *scores* de gravidade avaliada pela *Beck Depression Inventory* (BDI) (Kaviani et al., 2020). Libuda e colaboradores realizaram um estudo na Alemanha com crianças entre os 11 e os 18.9 anos com níveis de 25(OH)D inferiores a 30nmol. Administraram, para além do tratamento habitual, VD<sub>3</sub> por 28 dias. Não verificaram diminuição dos sintomas depressivos auto-relatados, mas os sintomas relatados pelos pais melhoraram significativamente (Libuda et al., 2020). Outro RCT foi realizado na Índia em doentes com diagnóstico de PDM e níveis de 25(OH)D diminuídos, foi administrada uma dose única de VD<sub>3</sub> intramuscular. Verificou-se melhoria na qualidade de vida e na sintomatologia da depressão (Vellekkatt et al., 2020). Alghamdi e colaboradores realizaram um RCT na Arábia Saudita em doentes com diagnóstico de depressão e administraram VD<sub>3</sub> durante 3 meses. Obtiveram melhoria significativa nos *scores* de sintomatologia depressiva (Alghamdi et al., 2020). Um RCT realizado no Irão em mulheres obesas com sintomatologia depressiva e níveis de 25(OH)D inferiores a 30

ng/mL administraram, por 8 semanas, VitD e magnésio (Mg). Obtiveram melhoria tanto nos índices antropométricos como na sintomatologia depressiva. Neste estudo foram medidos os níveis do fator de neurotrofina derivada do cérebro (BDNF), Sirtuin 1 (SIRT1) e os parâmetros inflamatórios e também se verificou melhoria (Abiri et al., 2021). Por último, Amini e colaboradores realizaram um estudo no Irão em mulheres entre o 1º e o 6º mês pós-parto e com diagnóstico de PDM. Foi administrada VD<sub>3</sub> e carbonato de cálcio por 8 semanas, obtiveram melhoria nos sintomas da depressão bem como nos valores séricos de 25[OH]D (Amini et al., 2022).

### A. A suplementação com Vitamina D na Depressão: O impacto

Os sete artigos incluem populações de diferentes faixas etárias, sendo que na sua maioria incluem idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos de idade (6/7). Foram realizadas RCT *double-blind* com controlo placebo em seis dos sete estudos. As doses utilizadas de VitD variaram, entre 2640 U.I. e 300000 U.I., sendo que em três dos sete estudos a suplementação não foi exclusivamente com VitD. Em três estudos foi considerado como critério de inclusão ter défice de VitD, sendo que os *cut-off's* variaram entre concentrações de 25(OH)D  $\leq$  20-30 nmol. Apesar da falta de consenso internacional, considera-se que concentrações de 25 (OH)D devem estar entre 30-60 ng/ml. Parker e colaboradores destacam a diferença de *cut-off*: concentrações de 25 (OH) D entre 21-29 ng/ml são admitidas como insuficiência e deficiência é definida para valores < 20 ng/ml (Parker et al., 2017). Em quatro dos sete estudos era critério de inclusão ter diagnóstico de depressão, em dois dos sete estudos RCT's foram incluídas pessoas com sintomas de depressão, quantificada pela escala BDI-II.

Dos estudos que incluíram indivíduos com diagnóstico de depressão, apenas um tinha como critério de inclusão ter níveis de VitD diminuídos, especificamente o estudo realizado por Vellekkatt e colegas. Neste estudo, foram incluídas pessoas com diagnóstico de PDM segundo o DSM-5 e concentrações de 25(OH)D <20 mg/mL. Foi administrada uma dose única injetável de VitD 300000 I.U. e fez-se o follow-up por 12 semanas. Verificou-se uma melhoria na gravidade dos sintomas de depressão e foi recomendado pelos autores a ponderação da toma de dose única de VitD como adjuvante para o tratamento da PDM (Vellekkatt et al., 2020).

Dois estudos, para além do anteriormente referido, tinham também como critério de inclusão a presença de baixos níveis de VitD. Especificamente, um estudo realizado na Alemanha, em pessoas entre os 11.0 e os 18.9 anos, com concentrações séricas de 25(OH)D  $\leq$  30 nmol/l e com o *score* BDI-II  $>$  13. Os intervenientes foram suplementados com VD<sub>3</sub> (2640 I.U./dia) e, simultaneamente, fizeram o tratamento habitual para a PDM, durante 28 dias. Constatou-se que a suplementação com VD<sub>3</sub> não resultou numa diminuição significativa dos sintomas depressivos auto-relatados, mas levou à diminuição de sintomas depressivos relatados pelos pais medido através da escala *Diagnostic System for Mental Disorders in Childhood and Adolescence, Self- and Parent Rating* (DISYPS-II DES) após 28 dias de tratamento (Libuda et al., 2020). Abiri e colaboradores também definiram como critério a presença de níveis no sêrum de 25(OH)D  $<$  30 ng/mL. Os intervenientes foram suplementados com 50000 I.U. de Vit D e 250 mg de Mg durante 8 semanas; desta intervenção resultou uma melhoria nos sintomas depressivos (Abiri et al., 2021). Dois dos três estudos mediram as concentrações de 25(OH)D basais, e após a intervenção, obtiveram aumento dos níveis séricos quando comparado com grupo controlo. Teria sido importante a medição desta variável por todos os estudos, de forma a se conseguir perceber, se a suplementação com VitD refletiu nos seus níveis séricos.

Dos estudos que tinham como critérios de inclusão os intervenientes terem diagnóstico de depressão, destaca-se o estudo de Kaviani e colegas. Este estudo centrou-se no efeito da administração de 50000 I.U. por 2 semanas de VD<sub>3</sub> durante 8 semanas em pessoas que, para além de diagnóstico de depressão, tinham um *score* de BDI-II entre 13-29 (Kaviani et al., 2020). Outro estudo utilizou o *score* BDI-II, para avaliar a variação na sintomatologia da depressão em pessoas com diagnóstico de PDM e foi administrado 50000 I.U. de VD<sub>3</sub> por 3 meses, juntamente com o tratamento *standard* com inibidores seletivos da recaptção da serotonina e psicoterapia habitual (Alghamdi et al., 2020). Amini e colegas debruçaram-se sobre mulheres com diagnóstico de depressão pós-parto e *score* de EPDS superior a 12. Administraram 50000 I.U. de VD<sub>3</sub> e 500 mg de carbonato de cálcio por um intervalo de 8 semanas (Amini et al., 2022). E, por último, Vellekkatt e colegas fizeram a avaliação da gravidade da sintomatologia da depressão através dos *scores* de HDRS-17 e M.I.N.I. (Vellekkatt et al., 2020).

Em todos estes estudos observou-se uma melhoria na gravidade da sintomatologia da depressão com a suplementação de VitD. A PDM poderá associar-se a défices de VitD, uma vez que as pessoas com este diagnóstico tendem a ter menor ingesta alimentar – como consequência comem menos alimentos ricos em VitD – e menor exposição solar, pela baixa atividade ao ar livre. São consideradas limitações para a generalização dos resultados o facto da escala escolhida para a avaliação da gravidade da depressão e da sintomatologia não ser unânime entre os estudos.

Okereke e colaboradores incluíram no seu estudo homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 55 anos. Tinham como objetivo perceber a influência da suplementação com 2000 I.U. de VD<sub>3</sub> por dia e uma cápsula de 1g por dia que contém 840 mg de ómega-3 (465 mg de ácido eicosapentaenoico e 375mg de ácido docosaenoico) na incidência de depressão ou de sintomas depressivos clinicamente significativos, ao longo de 5.3 anos. Para isso, recorreram à escala de PHQ-8 para avaliação da sintomatologia. Não se observou diminuição estatisticamente significativa da incidência de depressão ou de sintomas clinicamente relevantes, nem uma melhoria do humor com o aumento dos níveis no sêrum de 25(OH)D (Okereke et al., 2020). Este foi o único RCT, incluído nesta revisão, que não identificou melhoria na incidência e na recorrência de depressão, nem de sintomas depressivos clinicamente relevantes. Isto pode dever-se ao facto de o questionário ter sido aplicado anualmente e tanto os sintomas depressivos como a alteração do humor serem auto-relatados, o que pode contribuir para um enviesamento dos resultados. Uma razão plausível para não se terem descrito alterações significativas na incidência de depressão ou de sintomas depressivos com a suplementação, poderá residir no facto dos benefícios que poderiam ter surgido com esta intervenção não poderem ser efetivamente observados, dado que os níveis basais de VitD encontravam-se dentro do limite da normalidade, aproximadamente 30 ng/mL.

Para além das variáveis acima descritas, os estudos analisaram outros *outcomes* como a 5-HT, a oxitocina, o BDNF, o SIRT1, marcadores de inflamação - como o TNF $\alpha$ , a IL-6, a hs-CRP (Proteína C reativa de alta sensibilidade) - a pressão sanguínea sistólica e diastólica e os índices antropométricos - entre eles IMC, altura, peso, índice cintura-anca.

Os parâmetros antropométricos foram avaliados em três dos sete estudos incluídos nesta revisão. Destes, apenas um demonstrou alterações estatisticamente significativas, mais especificamente no IMC, peso e na circunferência da cintura (Abiri et al., 2021). Já a pressão sistólica e diastólica foram avaliadas apenas por um estudo, não se tendo igualmente verificado diferenças estatisticamente significativas (Kaviani et al., 2020).

A 5-HT é um importante *outcome* a ser considerado, na medida em que, conforme o referido anteriormente, a VitD é um importante regulador da via de síntese de 5-HT, aumentando a sua produção e condicionando a melhoria da sintomatologia depressiva (Alghamdi et al., 2020). Os valores de 5-HT foram analisados em dois artigos (Alghamdi et al., 2020)(Kaviani et al., 2020) e apenas um estudo revelou aumento nos seus valores séricos (Alghamdi et al., 2020). Importa ressaltar que a VitD, em concentrações ótimas, promove o aumento dos níveis de 5-HT e, por isso, melhora a sintomatologia depressiva (Alghamdi et al., 2020). No estudo em que não se constataram alterações significativas na concentração de 5-HT a dose administrada e o tempo de intervenção foram menores, o que permitiu apenas mensurar os efeitos a curto prazo.

Já vários estudos relacionaram o aumento dos parâmetros inflamatórios com a depressão e com a baixa concentração sérica de VitD. Apenas dois dos estudos incluídos nesta revisão, avaliaram os parâmetros inflamatórios - o TNF- $\alpha$ , a IL-6, a hs-CRP (Abiri et al., 2021)(Amini et al., 2022) e apenas um deles (Abiri et al., 2021) verificou uma melhoria nestes parâmetros. Acresce o facto que este estudo também avaliou os níveis séricos de SIRT1 que têm uma importante ação no metabolismo e na resposta ao stress, através da sua ação inibitória da expressão do gene pró-inflamatório nos adipócitos. A evidência demonstrou que a VitD aumenta a ativação de SIRT1 nos adipócitos. Paralelamente, o estudo de Abiri e colaboradores observou um aumento nos níveis séricos de SIRT1 em pessoas suplementadas com VitD (Abiri et al., 2021). Estes dois artigos tiveram o mesmo tempo de intervenção, cerca de oito semanas; contudo, desenvolveram-se em diferentes condições, mais especificamente, um dos estudos tinha como critério de inclusão a baixa concentração de VitD sérica. A diferença nos protocolos destes estudos limita a interpretação e a generalização dos resultados.

O agente neurotrófico BDNF tem uma ação essencial no crescimento e migração dos neurónios, tendo sido demonstrado que este agente se encontra diminuído e se relaciona com sintomatologia depressiva. Apenas um artigo avaliou os níveis de BDNF (Abiri et al., 2021) e demonstrou um aumento dos seus níveis no sêrum e, concomitantemente, detetou uma melhoria nos sintomas depressivos. Estes dados estão em concordância com os estudos prévios realizados com o BDNF.

Dois dos estudos suplementaram os participantes com VitD e outro composto, um suplementou com Mg (Abiri et al., 2021) e o outro com carbonato de cálcio (Amini et al., 2022).

Já há evidência que descreve a relação negativa entre sintomas depressivos e os níveis séricos de Mg. Foi observado que o Mg funciona como antagonista do Ca, bloqueia o fluxo de iões de Ca no canal do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e que aumenta a expressão da subunidade GluN2B, pertencente ao complexo NMDA. Assim, quando no hipocampo são detetadas baixas concentrações de Mg, com altas concentrações de glutamato e de Ca, podem desenvolver-se alterações no funcionamento dos neurónios que predispõe para o surgimento de distúrbios do humor, como é o caso da depressão. Para além disso, o Mg funciona como cofator no metabolismo da VitD, nomeadamente para a síntese de 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25-hidroxilase, na expressão do VDR e na ligação da VitD com o VDBP (Abiri et al., 2021). Os resultados deste estudo vão de encontro à evidência atual, isto porque demonstra uma melhoria na sintomatologia depressiva com a suplementação de Mg.

Tem sido demonstrado que o Ca interfere na estimulação rítmica da hormona libertadora de gonodotrofinas (GnRH) que, por sua vez, promove a libertação da hormona luteinizante e hormona folículo-estimulante. Na lactação, as necessidades nutricionais de Ca são superiores, neste sentido postula-se que a suplementação de VitD e Ca poderá ter efeitos sinérgicos na resposta à inflamação, conduzindo a uma melhoria sintomática. O estudo realizado por Amini e colegas observou melhoria no *score* de gravidade da perturbação depressiva pós-parto (PDP); no entanto, o aumento foi superior no grupo que foi apenas suplementado com VD<sub>3</sub> (Amini et al., 2022).

Tabela 2: Síntese dos randomized clinical trial analisados (Parte1)

Primeiro autor, ano	País	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	População alvo-idades	Classificação da depressão	Tipo de intervenção e duração	Resultados
(Okereke et al., 2020)	Estados Unidos da América	Double-blind RCT	Relação entre a suplementação com VD3 na diminuição da incidência de depressão ou de sintomas depressivos clinicamente relevantes	Mulheres > 55 anos Homens > 50 anos	Score PHQ-8 (Incluídos se score <10 pontos)	2000 IU/dia de VD3 + 1g/dia contendo 840 mg de ômega-3 (465 mg de ácido eicosapentaenoico + 375mg de ácido docosaenoico) por 5.3 anos	Resultados não suportam a suplementação com VD3 em doentes com depressão
(Kaviani et al., 2020)	Irão	Double-blind RCT	Influência da suplementação com VitD na severidade da depressão (score BDI-II), em parâmetros bioquímicos: 25(OH)D, PTH, oxitocina, serotonina plaquetária; IMC, pressão sanguínea sistólica e diastólica, relação cintura-anca.	População psiquiátrica entre os 18-60 anos com diagnóstico de depressão segundo DSM-4	Score BDI-II (incluídos quando score entre 13-29)	50000 I.U./ 2 semanas de VD3 por 8 semanas	Aumento dos níveis de 25(OH)D no sêrum e melhoria o status de VitD de doentes com depressão (BDI-II 13-29) Melhoria no status do humor. Oxitocina e 5-HT sem alteração significativa.
(Libuda et al., 2020)	Alemanha	Double-blind RCT	Avaliação da evolução de sintomas depressivos com a suplementação de VD3	Doentes entre os 11.0 – 18.9 anos com 25(OH)D ≤ 30 nmol	Score BDI-II (incluídos quando score > 13) DISYPS-II DES	Tratamento habitual e VD3 oral com 2640 IU/dia por 28 dias	A suplementação com VD3 em doentes psiquiátricos deprimidos não conduziu a uma significativa diminuição dos sintomas depressivos auto relatados. Conduziu a uma diminuição significativa de sintomas depressivos relatados pelos pais

Tabela 2: Síntese dos randomized clinical trial analisados (Parte2)

Primeiro autor, ano	País	Tipo de estudo	Objetivo do estudo	População alvo- idades	Classificação da depressão	Tipo de intervenção e duração	Resultados
(Vellekkatt et al., 2020)	Índia	Double-blind RCT	Perceber se tratamento adjuvante com VD <sub>3</sub> em doentes com PDM tem benefício na melhoria clínica e qualidade de vida a curto prazo	Doentes entre os 18-65 anos e com diagnóstico de PDM segundo DSM-5  25(OH)D <20 ng/mL	M.I.N.I  HDRS-17	Injeção IM de 300,000 IU VD <sub>3</sub> com follow-up de 12 semanas	A suplementação foi eficaz como tratamento adjuvante na PDM com melhoria dos sintomas e qualidade de vida a curto prazo
(Alghamdi et al., 2020)	Arábia Saudita	RCT	Doseamento no sêrum de VitD e de 5-HT	Doentes entre os 18-65 anos com diagnóstico de PDM segundo a DSM-5	Score BDI-II	50000 IU/semana de VD <sub>3</sub> durante 3 meses	Mulheres e homens com diagnóstico PDM moderada, severa e extrema apresentaram melhorias significativas no score BDI. 5-HT aumentou em doentes com PDM.
(Abiri et al., 2021)	Irão	Double-blind RCT	Avaliação das alterações nos índices antropométricos, sintomas depressivos (score BDI-II), dos níveis de BDNF, 25(OH)D, Mg, TNF α, IL-6, hs-CRP e SIRT1 no sêrum após suplementação com VitD e Mg	102 mulheres obesas entre os 20-45 anos com sintomas de depressão.  25(OH)-D no serum < 30 ng/mL	Score BDI-II (10-29)	50,000 IU VitD + 250 mg Mg Por 8 semanas	Melhoria nos índices antropométricos, sintomas depressivos, níveis no sêrum de BDNF, inflamação e SIRT1
(Amini et al., 2022)	Irão	Double-blind RCT	Avaliação das alterações na severidade da PDP, os índices antropométricos, as concentrações do sêrum de 25[OH]D, Ca, estradiol e IL-6, TNF α.	81 mulheres entre os 18-45 anos diagnosticadas com PDM segundo o DSM-4  Entre o 1 e o 6 mês de pós-parto	EPDS (>12)	50,000 IU VD <sub>3</sub> (todos os 14 dias) + 500 mg Carbonato de cálcio (diariamente) Por 8 semanas	Melhoria nos sintomas da PDP e nas concentrações de 25[OH]D no sêrum. Não foram encontradas alterações significativas nas concentrações no sêrum de estradiol e IL-6, TNF α

Abreviaturas: RCT: *randomized clinical trial*; Score PHQ-8: *8-item Patient Health Questionnaire depression scale*; Score BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*; IMC:  $\text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ ; PTH: *Hormona paratiroidea*; DISYPS-II DES: *Diagnostic System for Mental Disorders in Children and Adolescents*; M.I.N.I: *Mini international neuropsychiatric interview-Plus 6.0*; EPDS: *Edinburgh Postnatal Depression Scale*; PDP: *Perturbação depressiva pós-parto*; PDM: *Perturbação depressiva major*.

## IV. Discussão

Na última revisão sistemática Hernández-Viadel e colaboradores destacam algumas limitações, entre elas, o facto de os estudos recorrerem a diferentes escalas para caracterizar a sintomatologia da depressão, por existir uma enorme diversidade de patologias incluídas, o curto período de intervenção de três RCT's e ainda o facto de quatro em dez estudos serem realizados no Irão, o que poderá limitar a generalização dos resultados (Hernández-Viadel, 2021). Importa salientar que dos sete estudos incluídos, três foram realizados no Irão e o tempo de intervenção variou substancialmente de estudo para estudo, sendo que o mais longo prolongou-se por 5.3 anos e o mais curto durou 28 dias. As escalas utilizadas para a avaliação dos sintomas depressivos variaram consoante o estudo, todavia a maioria recorreu à escala BDI-II.

Torna-se difícil fazer uma comparação entre os *outcomes* dos estudos, dado que os métodos variam muito, nomeadamente os *cut-off's* de concentrações de VitD, as variáveis em estudo e a escala de medição dos sintomas depressivos. Contudo, na sua maioria (6/7), foi constatada uma melhoria na sintomatologia depressiva. Esta associação entre a VitD e a depressão tem sido amplamente estudada, abaixo sintetizam os principais mecanismos encontrados.

### A. A vitamina D e a depressão: há relação?

Os VDR's, as VDBP e a enzima  $1\alpha$ -hidroxilase são amplamente expressos no sistema nervoso central (SNC), (De Koning et al., 2019); (Kaviani et al., 2020), incluindo no hipocampo, estando estas áreas implicadas na depressão e no humor (Menon et al., 2020); (Kaviani et al., 2020).

Acresce o facto de que o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  atravessa a barreira hematoencefálica e liga -se ao VDR, nomeadamente no hipocampo, o que aumenta a possibilidade da VitD estar direta ou indiretamente envolvida na função cerebral e cognitiva. Foram realizados estudos em roedores com células do hipocampo, tendo-se concluído que o défice de VitD pode alterar a estrutura e a função hipocampal durante o desenvolvimento dos roedores (Geng et al., 2019). De Koning e colaboradores também descrevem estudos

realizados com ratos com VDR *knockout*, tendo constatado um desenvolvimento muscular anormal, nomeadamente com diminuição do tamanho e da massa muscular, alterações do comportamento relacionado com a higiene e aumento da ansiedade (De Koning et al., 2019).

Apesar dos mecanismos fisiopatológicos que explicam a relação entre a VitD e a PDM ainda não estarem completamente esclarecidos, sintetizam-se os já descritos.

### 1. Hipótese neurotrófica

Geng e colaboradores descrevem que a VitD é um potente modulador da expressão de agentes neurotróficos - fator de crescimento nervoso (NGF), o BDNF e a neurotrofina (NT) -3. Estes fatores têm uma função essencial para a sobrevivência, crescimento e migração dos neurónios, um facto que veio corroborar que a VitD pode modular a sobrevivência e a diferenciação neuronal durante o desenvolvimento. Constatou-se que o 1,25(OH)<sub>2</sub>D faz um *downregulation* da NT-4 e aumenta a expressão NGF, BDNF e NT-3.

Foi igualmente detetada a presença de VDR's no hipocampo e encontradas alterações na sua estrutura em doentes com depressão crónica. O agente neurotrófico-BDNF atua no hipocampo adulto onde tem particular importância na sobrevivência, diferenciação e função de novos neurónios. Assim, postula-se que um possível benefício para o tratamento da depressão é a normalização dos níveis de BDNF. O NT-3 e NT-4 poderão ter uma ação direta ou indireta na depressão, dado que também são importantes para o desenvolvimento neuronal, especialmente na proliferação e na diferenciação (Geng et al., 2019).

### 2. Hipótese imunomoduladora

Pensa-se que a VitD tem uma ação neuroimunológica através da regulação da atividade e da expressão do P2X7R. Percebeu-se que o défice de VitD exacerba os sintomas depressivos através da ativação do P2X7R/NLRP3, uma vez que a suplementação com VitD, em doentes com doença renal crónica, reduziu os níveis elevados de [Ca<sup>2+</sup>] i através da via dos canais de CRAC e P2X7 e diminui a expressão dos

recetores P2X7 na superfície celular. Neste sentido, pensa-se que a VitD tem ação neuroprotetora e antidepressiva, na medida em que impede a sobreativação do sistema imunitário causada pelo stress crónico, protegendo desta forma as células nervosas (Geng et al., 2019)

Neste contexto, vários artigos abordam a relação entre baixos níveis de VitD e o aumento de citocinas. Entre eles, Geng e colaboradores descrevem que em ratos deprimidos por stress crónico, e com défice de VitD, se detetou elevação dos marcadores inflamatórios (Geng et al., 2019). Também níveis baixos de  $1,25(OH)_2D$ , em doentes com diagnóstico de esquizofrenia, foram associados a um aumento da PCR (Nerhus et al., 2016). Menon e colaboradores expõem que já vários estudos demonstraram que a administração de VitD modula os níveis de citocinas inflamatórias nos modelos animais com esclerose múltipla (Menon et al., 2020). Verifica-se também que mulheres grávidas afro-americanas que apresentam valores baixos de VitD e menor atividade de citocinas inflamatórias no segundo trimestre tinham propensão para desenvolver depressão pós-parto (Hoffmann et al., 2019). Todos estes achados são importantes, visto que se sabe que na depressão existem níveis elevados de inflamação sistémica (Menon et al., 2020); (Stefanowski et al., 2017).

Importa também realçar que se encontrou uma associação entre o aumento de citocinas inflamatórias e a gravidade da apresentação da depressão (Halaris et al., 2021); (Nerhus et al., 2016). Stefanowski e colaboradores descrevem uma relação entre a desregulação do sistema imunológico e o aumento de risco de suicídio na população de pacientes psiquiátricos (Stefanowski et al., 2017).

### 3. Hipótese clássica da neurotransmissão das monoaminas

A hipótese clássica da neurotransmissão das monoaminas relaciona o desenvolvimento da depressão com as monoaminas- a 5-HT, a DA e a NA. Geng e colaboradores descrevem que a 5-HT, conhecida comumente como a hormona da felicidade, é sintetizada a partir do triptofano e tem um papel determinante na regulação do humor (Geng et al., 2019), protegendo e estimulando o tecido cerebral (De Koning et al., 2019).

A VitD intervém também na síntese de 5-HT (De Oliveira et al., 2018); (Ceolin et al., 2020); (Di Gessa et al., 2021); (Yalamanchili & Gallagher, 2018), através da regulação da expressão genética da 5-HT cerebral. Em condições sub-ótimas, no intestino (local onde ocorre 90% da produção total de 5-HT), esta vitamina suprime o triptofano hidroxilase (TPH) 1, levando a uma diminuição da produção de 5-HT (Kaviani et al., 2020). Por outro lado, a VitD faz o *up-regulation* da TPH2, uma enzima que participa na via de síntese da 5-HT, e tem uma função limitante. Assim, a VitD, ao aumentar a produção de 5-HT no cérebro, conduz a uma melhoria no humor (Kaviani et al., 2020); (Boulkrane et al., 2019). Já níveis baixos de VitD afetam a síntese de 5-HT, o que conduz a um desenvolvimento anormal do cérebro e de neurónios serotoninérgicos (Geng et al., 2019). Foram realizados estudos que comprovaram a ação reguladora da VitD na formação de 5-HT, mimetizando as ações terapêuticas dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Alghamdi et al., 2020). A 5-HT influencia a plasticidade sináptica e a geração de novos neurónios, no hipocampo, sendo que estes mecanismos têm sido implicados no desenvolvimento e tratamento da depressão (Geng et al., 2019); (De Oliveira et al., 2018).

A DA e a NA são dois neurotransmissores envolvidos na regulação do humor e nos sintomas depressivos (Yao et al., 2018) e existem cada vez mais evidências que relacionam as mudanças do sistema dopaminérgico com a fisiopatologia da depressão (Fipps & Rainey, 2020); (Yalamanchili & Gallagher, 2018). Esta relação explica-se pelo facto do VDR ser expresso em neurónios dopaminérgicos no hipocampo, *substantia nigra* e no córtex pré-frontal. A expressão de VDR na *substantia nigra* desencadeia, quando os níveis de VitD estão diminuídos, um atraso na diferenciação de células dopaminérgicas e défices comportamentais mediados pela DA (Geng et al., 2019). A VitD também regula a expressão genética da tirosina hidroxilase, uma enzima essencial envolvida na síntese da NA e da DA (Yao et al., 2018).

#### 4. Hipótese da base genética

Foi identificado um gene que está implicado na psicopatologia de transtornos psiquiátricos, como a depressão: o gene adrenomedulina (ADM). Este gene localiza-se no cromossoma 11p15, sendo que neste cromossoma também se localiza o gene que

influencia a produção de VitD (CYP2R1). O facto de estes genes se encontrarem no mesmo cromossoma poderá ter influência na relação entre o défice de VitD e a doença mental (Yalamanchili & Gallagher, 2018).

## V. Conclusão

Estando a VitD envolvida em vários mecanismos fisiológicos, apresenta uma ação imunomoduladora e neurotrófica, bem como tem influência na formação das monoaminas. De acrescentar que foi descoberto que a VitD é amplamente distribuída em todo o SNC, nomeadamente no hipocampo, uma das estruturas que se sabe estar envolvida na depressão. Várias hipóteses que correlacionam a VitD com a fisiopatologia da depressão têm sido investigadas; contudo, ainda são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos em que a VitD está envolvida e o seu efeito na depressão. Desta feita, falta esclarecer se a diminuição dos níveis de VitD são a causa ou a consequência do desenvolvimento da depressão.

Em jeito de conclusão, no geral, os resultados discutidos nesta revisão sugerem que a suplementação com VitD têm benefícios na melhoria sintomática da depressão. No entanto, os resultados dos estudos divergem o que poderá ser consequência da falta de unanimidade dos *cut-off's* de VitD definidos para a intervenção, a dose de suplementação variar de estudo para estudo, o tempo de intervenção, assim como as escalas utilizadas para caracterização dos sintomas depressivos e as características da amostra, nomeadamente, ter diagnóstico ou não de depressão.

Em suma, é importante a realização de mais estudos para esclarecer qual o impacto de défice de VitD nas diferentes faixas etárias e a sua relação com o surgimento de sintomas depressivos, de modo a definir as doses de VitD e o intervalo de tempo necessários para que haja benefício efetivo com a suplementação.

## VI. Bibliografia

1. Abiri, B., Sarbakhsh, P., & Vafa, M. (2021). Randomized study of the effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammation, and SIRT1 in obese women with mild to moderate depressive symptoms. *Nutritional Neuroscience*.  
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1945859>
2. Alghamdi, S., Alsulami, N., Khoja, S., Alsufiani, H., Tayeb, H. O., & Tarazi, F. I. (2020). Vitamin D Supplementation Ameliorates Severity of Major Depressive Disorder. *Journal of Molecular Neuroscience*, 70(2), 230–235.  
<https://doi.org/10.1007/s12031-019-01461-2>
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
4. Amini, S., Amani, R., Jafarirad, S., Cheraghian, B., Sayyah, M., & Hemmati, A. A. (2022). The effect of vitamin D and calcium supplementation on inflammatory biomarkers, estradiol levels and severity of symptoms in women with postpartum depression: a randomized double-blind clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 25(1), 22–32. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1707396>
5. Aucoin, M., Cooley, K., Anand, L., Furtado, M., Canzonieri, A., Fine, A., Fotinos, K., Chandrasena, R., Klassen, L. J., Epstein, I., Wood, W., & Katzman, M. A. (2018). Adjunctive Vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 36, 38–45.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.09.011>
6. Boulkrane, M. S., Fedotova, J., Kolodyaznaya, V., Micale, V., Drago, F., van den Tol, A. J. M., & Baranenko, D. (2019). Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Current Neuropharmacology*, 18(4), 288–300.  
<https://doi.org/10.2174/1570159x17666191108111120>
7. Ceolin, G., Matsuo, L. H., Confortin, S. C., D’Orsi, E., Rieger, D. K., & Moreira, J. D. (2020). Lower serum 25-hydroxycholecalciferol is associated with depressive symptoms in older adults in Southern Brazil. *Nutrition Journal*, 19(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12937-020-00638-5>

8. De Koning, E. J., Lips, P., Penninx, B. W. J. H., Elders, P. J. M., Heijboer, A. C., Den Heijer, M., Bet, P. M., Van Marwijk, H. W. J., & Van Schoor, N. M. (2019). Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: The D-Vitaal study, a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 110(5), 1119–1130. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz141>
9. De Oliveira, C., Hirani, V., & Biddulph, J. P. (2018). Associations between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Later Life: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(10), 1377–1382. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx130>
10. Depression in adults: recognition and management Clinical guideline. (2009). [www.nice.org.uk/guidance/cg90](http://www.nice.org.uk/guidance/cg90)
11. Di Gessa, G., Biddulph, J. P., Zaninotto, P., & de Oliveira, C. (2021). Changes in vitamin D levels and depressive symptoms in later life in England. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87432-3>
12. Fipps, D. C., & Rainey, E. (2020). Psychotic Features Abated with Vitamin D Treatment in a Patient with Major Depressive Disorder. *Case Reports in Psychiatry*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2046403>
13. Föcker, M., Antel, J., Grasmann, C., Führer, D., Timmesfeld, N., Öztürk, D., Peters, T., Hinney, A., Hebebrand, J., & Libuda, L. (2018). Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients - a randomized controlled trial: Study protocol. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1637-7>
14. Geng, C., Shaikh, A. S., Han, W., Chen, D., Guo, Y., & Jiang, P. (2019). Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28(4), 689–694. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201912\\_28\(4\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0003)
15. Halaris, A., Sohl, E., & Whitham, E. A. (2021). Treatment-resistant depression revisited: A glimmer of hope. In *Journal of Personalized Medicine* (Vol. 11, Issue 2, pp. 1–28). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jpm11020155>
16. Hansen, J. P., Pareek, M., Hvolby, A., Schmedes, A., Toft, T., Dahl, E., & Nielsen, C. T. (2019). Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients

- with depression (D3-vit-dep). *BMC Research Notes*, 12(1).  
<https://doi.org/10.1186/s13104-019-4218-z>
17. Hernández-Viadel, M. (2021). Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr*, 49(1), 12–23.
  18. Hoepner, C. T., McIntyre, R. S., & Papakostas, G. I. (2021). Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: A review of the evidence. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 3, pp. 1–25). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13030767>
  19. Hoffmann, K., Emons, B., Brunnhuber, S., Karaca, S., & Juckel, G. (2019). The Role of Dietary Supplements in Depression and Anxiety-A Narrative Review. In *Pharmacopsychiatry* (Vol. 52, Issue 6, pp. 261–279). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/a-0942-1875>
  20. Kaviani, M., Nikooyeh, B., Zand, H., Yaghmaei, P., & Neyestani, T. R. (2020). Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *Journal of Affective Disorders*, 269, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
  21. Libuda, L., Timmesfeld, N., Antel, J., Hirtz, R., Bauer, J., Führer, D., Zwanziger, D., Öztürk, D., Langenbach, G., Hahn, D., Ring, S., Peters, T., Hinney, A., Bühlmeier, J., Hebebrand, J., Grasmann, C., & Föcker, M. (2020). Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59(8), 3415–3424. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02176-6>
  22. Menon, V., Kar, S., Suthar, N., & Nebhinani, N. (2020). Vitamin D and depression: A critical appraisal of the evidence and future directions. In *Indian Journal of Psychological Medicine* (Vol. 42, Issue 1, pp. 11–21). Wolters Kluwer Medknow Publications. [https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_160\\_19](https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19)
  23. Nerhus, M., Berg, A. O., Kvitland, L. R., Dieset, I., Hope, S., Dahl, S. R., Weibell, M. A., Romm, K. L., Faerden, A., Andreassen, O. A., & Melle, I. (2016). Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 178(1–3), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.024>

24. Okereke, O. I., Reynolds, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Vyas, C. M., Cook, N. R., Weinberg, A., Bubes, V., Copeland, T., Friedenberg, G., Lee, I. M., Buring, J. E., & Manson, J. E. (2020). 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 - Journal of the American Medical Association*, 324(5), 471–480. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10224>
25. Parker, G. B., Brotchie, H., & Graham, R. K. (2017). Vitamin D and depression. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 208, pp. 56–61). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082>
26. Psychological Association, A. (2019). APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts GUIDELINE DEVELOPMENT PANEL FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS APPROVED BY APA COUNCIL OF REPRESENTATIVES. <https://www.apa.org/depression-guideline>
27. SERUM VITAMIN D AND DEPRESSION *J Nutr Health Aging*. (n.d.).
28. Stefanowski, B., Antosik-Wójcicka, A., & Świącicki, Ł. (2017). Wpływ niedoboru witaminy D3 na poziom nasilenia objawów depresyjnych. Przegląd aktualnych badań. In *Psychiatria Polska* (Vol. 51, Issue 3, pp. 437–454). Polish Psychiatric Association. <https://doi.org/10.12740/PP/66809>
29. Vellekkatt, F., Menon, V., Rajappa, M., & Sahoo, J. (2020). Effect of adjunctive single dose parental vitamin D replacement on improving depression ratings in major depression with concurrent vitamin D deficiency: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.07.037>
30. Wong, S. K., Chin, K.-Y., & Ima-Nirwana, S. (2018). Vitamin D and Depression: The Evidence from an Indirect Clue to Treatment Strategy. *Current Drug Targets*, 19(8), 888–897. <https://doi.org/10.2174/1389450118666170913161030>
31. Yalamanchili, V., & Gallagher, J. C. (2018). Dose ranging effects of vitamin D3 on the geriatric depression score: A clinical trial. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 178, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.025>
32. Yao, Y., Fu, S., Zhang, H., Li, N., Zhu, Q., Zhang, F., Luan, F., Zhao, Y., & He, Y. (2018). The prevalence of depressive symptoms in Chinese longevous persons

and its correlation with vitamin D status. *BMC Geriatrics*, 18(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12877-018-0886-0>

33. Zhu, D. M., Zhao, W., Zhang, B., Zhang, Y., Yang, Y., Zhang, C., Wang, Y., Zhu, J., & Yu, Y. (2019). The relationship between serum concentration of Vitamin D, total intracranial volume, and severity of depressive symptoms in patients with major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10(MAY).  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00322>