



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DAYANA BÁRBARA DA SILVA AMORIM

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DAS
DESORDENS NEUROPSIQUIÁTRICAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Recife
2023

DAYANA BÁRBARA DA SILVA AMORIM

**SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DAS
DESORDENS NEUROPSIQUIÁTRICAS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à disciplina de TCC2
como parte dos requisitos para
obtenção de nota na disciplina, da
Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco

Orientadora: Prof^a. Marina Maria
Barbosa de Oliveira.

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Amorim, Dayana Bárbara da Silva.

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DAS
DESORDENS NEUROPSIQUIÁTRICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA /
Dayana Bárbara da Silva Amorim. - Recife, 2023.

60 : il., tab.

Orientador(a): Marina Maria Barbosa de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.
9,9.

1. Colecalciferol. 2. Transtorno Depressivo. 3. Transtorno de Ansiedade. 4.
Transtorno Bipolar. 5. Esquizofrenia. I. Oliveira, Marina Maria Barbosa de .
(Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 04/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br MARINA MARIA BARBOSA DE OLIVEIRA
Data: 06/10/2023 08:48:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Ma. Marina Maria Barbosa de Oliveira
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE CRISTINE ALMEIDA SILVA DE SANTANA
Data: 04/10/2023 11:48:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Cristine Almeida Silva de Santana
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANCISCA SUELI MONTE MOREIRA
Data: 05/10/2023 14:40:27-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Francisca Sueli Monte Moreira
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Herlayne Carolayne Caetano da Silva
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

Primeiramente a Deus por ser a minha força e o meu sustento em todos os momentos, sem ele eu não teria chegado até aqui. Mesmo sendo difícil e extremamente cansativo, eu pude ver o cuidado dele comigo em cada detalhe dos meus dias.

Aos meus pais, que sempre acreditaram na minha capacidade e sempre fizeram o possível e o impossível para me ver feliz. Eles se esforçaram muito para que eu chegasse até aqui. A minha tia Andréa, que foi minha maior incentivadora e também fez o impossível por mim. Vocês sempre serão a base, exemplo e orgulho da minha vida.

A Andriele, Carvalho e Duda Moraes, que são o meu porto seguro e a minha parte coloridinha. Eles me acolheram todas as vezes que precisei, eu sou muito grata por todos esses anos de amizade, vocês são indispensáveis na minha vida.

Ao meu namorado, principalmente agora no final da graduação, ele foi meu suporte e minha motivação todos dias, aguentou meus surtos, choros, crises, foi a pessoa mais paciente e cuidadosa do mundo. Não me deixou desistir em momento nenhum, ele foi a minha força.

Ao Rafael, que é o meu maior exemplo, a pessoa que acreditou em mim mesmo antes de eu acreditar, quando eu ainda nem acreditava que ia passar na federal, ele já tinha acreditado e me apoiado. Foi meu refúgio nos momentos mais difíceis, eu sou extremamente grata por tudo.

A minha prima Júlia, que sempre me apoiou e torceu muito por mim em todos os momentos, obrigada por ser a melhor de todas. A Mirella, por ter sido a melhor dupla durante essa trajetória, juntinhas desde o início, eu sabia que tinha ela e ela sabia que me tinha, isso sustentou nós duas, todos esses anos.

A professora Marina Oliveira, por aceitar ser minha orientadora e por toda paciência e dedicação comigo e com esse projeto, principalmente no final. A senhora foi essencial.

Agradeço a todos os amigos e colegas de profissão que contribuíram de forma direta ou indiretamente para a conclusão desse meu sonho.

Muito obrigada, de coração!

RESUMO

Atribui-se principalmente à vitamina D o papel na regulação da saúde óssea e a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo. Os efeitos da vitamina D são mediados por uma variedade de receptores localizados em diferentes partes do corpo, incluindo o intestino e o osso, também são amplamente distribuídos em regiões específicas do cérebro, indicando a possibilidade da vitamina D desempenhar um papel na funcionalidade do sistema nervoso central. Diversos estudos mostraram que a deficiência da vitamina D está clinicamente relacionada a doenças neurológicas, distúrbios neuropsiquiátricos e ao comprometimento cognitivo. O objetivo desta revisão é identificar e analisar a relação da suplementação nutricional de vitamina D como uma conduta terapêutica alternativa ou complementar no tratamento das principais desordens neuropsiquiátricas. O trabalho foi desenvolvido através de metodologia de revisão integrativa, com pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, ScienceDirect, LILACS, Scopus e Springer Link. Foram selecionados 19 estudos relacionados ao potencial efeito da suplementação da vitamina D no tratamento dos distúrbios neuropsiquiátricos. As publicações foram relacionadas quanto a suplementação em pacientes com depressão e ou depressão e ansiedade, esquizofrenia e transtorno bipolar. Os resultados das publicações mostraram que a suplementação de vitamina D como terapia alternativa ou complementar apresenta benefícios no tratamento das desordens. No entanto, uma quantidade relativamente maior dos trabalhos não identificou efeitos significativos da suplementação na melhoria dos distúrbios neuropsiquiátricos. Evidenciando que a relação entre a suplementação da vitamina D e os transtornos neuropsiquiátricos ainda não são contundentes, sendo necessárias mais pesquisas para esclarecer e confirmar a eficácia dessa abordagem terapêutica.

Palavras-chave: Colecalciferol. Transtorno Depressivo. Transtorno de Ansiedade. Transtorno Bipolar. Esquizofrenia.

ABSTRACT

Vitamin D is mainly attributed with the role in regulating bone health and maintaining calcium and phosphorus homeostasis. The effects of vitamin D are mediated by a variety of receptors located in different parts of the body, including the intestine and bone, and are also widely distributed in specific regions of the brain, indicating the possibility of vitamin D playing a role in the functionality of the nervous system. central. Several studies have shown that vitamin D deficiency is clinically related to neurological diseases, neuropsychiatric disorders and cognitive impairment. The objective of this review is to identify and analyze the relationship between vitamin D nutritional supplementation as an alternative or complementary therapeutic approach in the treatment of the main neuropsychiatric disorders. The work was developed using an integrative review methodology, with research in the electronic databases PubMed, ScienceDirect, LILACS, Scopus and Springer Link. 19 studies related to the potential effect of vitamin D supplementation in the treatment of neuropsychiatric disorders were selected. The publications were related to supplementation in patients with depression and/or depression and anxiety, schizophrenia and bipolar disorder. The results of the publications showed that vitamin D supplementation as an alternative or complementary therapy has benefits in the treatment of disorders. However, a relatively larger number of studies did not identify significant effects of supplementation in improving neuropsychiatric disorders. Evidencing that the relationship between vitamin D supplementation and neuropsychiatric disorders is not yet definitive, further research is needed to clarify and confirm the effectiveness of this therapeutic approach.

Keywords: Cholecalciferol. Depressive Disorder. Anxiety Disorders. Bipolar Disorder. Schizophrenia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol).

Figura 2 - Metabolismo resumido da vitamina D.

Figura 3 - Fluxograma do processo de seleção em bases de dados para inclusão de publicações em revisão bibliográfica.

Figura 4 - Resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações em bases de dados eletrônicas.

LISTA DE ABREVIATURAS

B-GOS	Prebióticos galacto-oligossacarídeos
BNDF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
DBP	Proteína de ligação à vitamina D
DHA	Ácido docosahexaenóico
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais - 5. ^a edição
DT	Desenvolvimento típico
DT2	Diabetes tipo 2
EPA	Ácido eicosapentaenóico
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GBD	<i>Estudo Global Burden of Disease</i>
IG	Índice glicêmico
LC PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa
MGBA	Eixo microbioma-intestino-cérebro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PANSS	Escala de Síndrome Positiva e Negativa
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PTH	Paratormônio
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SNC	Sistema Nervoso Central
TBP	Tuberculose Pulmonar
TDAH	Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEB	Transtorno do espectro bipolar
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TPH1	Triptofanohidroxilase 1
TPHA2	Triptofano hidroxilase 2
VDR	Receptores intracelulares da vitamina D

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, material de pesquisa e objetivo principal (n=19)

Quadro 2 - Relação de resultados obtidos em estudos com suplementação da vitamina D em pacientes com depressão e ansiedade (n=15)

Quadro 3 - Relação de resultados obtidos em estudos com suplementação da vitamina D em pacientes com desordens neuropsiquiátricas (n=4).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Geral	13
2.2 Específicos	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 VITAMINA D - METABOLISMO AO FUNCIONAMENTO DO CÉREBRO	14
3.2 DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM AS DESORDENS NEUROPSIQUIÁTRICAS	17
3.3 BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO NA PSIQUIATRIA	22
4. METODOLOGIA	26
4.1 TIPO DE ESTUDO	26
4.2 QUESTÃO NORTEADORA.....	26
4.3 MATERIAL DE ESTUDO.....	26
4.4 PESQUISA EM BASES DE DADOS.....	26
4.5 APLICAÇÃO DE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	27
4.5.1 Critérios de Inclusão	27
4.5.2 Critérios De Exclusão	27
4.6 SELEÇÃO, COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

De uma visão clássica, a vitamina D desempenha um papel fundamental na regulação da fisiologia osteomineral, principalmente do metabolismo do cálcio (Castro, 2011). Considerada um nutriente essencial, pode ser obtida através de alguns alimentos específicos, suplementação e pode ser sintetizada principalmente de forma endógena nos tecidos cutâneos após exposição à radiação ultravioleta B (Galvão *et al.*, 2013; Diniz *et al.*, 2010).

A vitamina D apresenta-se em duas formas: a vitamina D2 (calciferol), sintetizada em plantas e a vitamina D3 (colecalfiferol) sintetizada na pele a partir da exposição solar e também pela ingestão de alimentos não vegetais. Ambas sofrem o mesmo processo de metabolização para se tornarem biologicamente ativas (Balachandar *et al.*, 2021).

Os vários efeitos da vitamina D são mediados por diversos receptores localizados em diferentes partes do corpo, os quais controlam a expressão de mais de 200 genes. Além dos receptores encontrados no intestino e nos ossos, também foram encontrados receptores da vitamina D em regiões específicas do cérebro (Alves *et al.*, 2013; Marian *et al.*, 2020).

Os receptores de vitamina D estão presentes nos neurônios, células gliais, córtex cingulado, hipocampo e entre outras regiões do cérebro. Consequentemente, a vitamina D também apresenta um papel importante na funcionalidade do sistema nervoso central (SNC). Entre as principais funções estão a neuroproteção, neuroimunomodulação, neuroplasticidade, regulação de fatores neurotróficos e desenvolvimento cerebral (Musazadeh *et al.*, 2023; Yao *et al.*, 2023).

Estudos mostraram que a deficiência da vitamina D está clinicamente relacionada a doenças neurológicas, neurodegenerativas, assim como distúrbios neuropsiquiátricos e ao comprometimento cognitivo (Di soma *et al.*, 2017). Além disso, pesquisas também relataram que pacientes que apresentam condições psiquiátricas são mais propensos a deficiência de vitamina D quando comparados a controles saudáveis (Marian *et al.*, 2020; Frabazzo *et al.*, 2022).

Distúrbios neuropsiquiátricos são condições complexas que se caracterizam por variações genéticas heterogêneas, sintomas variáveis e alterações generalizadas na anatomia patológica (Wang; Zhang; Gage, 2019). Estudos indicaram que os

distúrbios neuropsiquiátricos são responsáveis por uma proporção significativa da incapacidade global (Aparecida *et al.*, 2021). Fatores como os altos níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias, elevação dos marcadores de estresse oxidativo, alteração do eixo microbioma-intestino-cérebro (MGBA) e da neurogênese demonstram relação direta com o desenvolvimento e a progressão do quadro clínico desses distúrbios (Marx *et al.*, 2017).

Apesar do impacto dos distúrbios neuropsiquiátricos na sociedade, os tratamentos atuais possuem uma série de limitações e uma quantidade significativa dos indivíduos acometidos apresentam refratariedade, efeitos adversos e limites às condutas terapêuticas (Aparecida *et al.*, 2017). Devido a essas razões, diversos estudos têm se dedicado à investigação de estratégias terapêuticas alternativas ou complementares que têm o potencial de melhorar os resultados clínicos (Manosso, Moretti e Rodrigues, 2013), justificando os estudos voltados para suplementação da vitamina D como um potencial terapêutico no tratamento e prevenção dessas condições.

A associação entre intervenções dietéticas e a psiquiatria ganharam uma atenção considerável nos últimos anos, principalmente a suplementação nutricional e dietas específicas com o intuito de melhorar a função cognitiva, prevenir seu declínio e promover benefícios em pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos, como ansiedade, depressão, entre outras (Adan *et al.*, 2019).

Estudos indicaram que a qualidade da dieta é um fator determinante para o tratamento das condições neuropsiquiátricas (Marx *et al.*, 2017). Pesquisas mostraram que uma dieta adequada, enriquecida com ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), polifenóis, suplementos nutricionais, principalmente vitaminas, apresentam benefícios para saúde mental, incluindo melhora do sistema funcional cognitivo, humor e neuroinflamação. Indicaram também que altas concentrações séricas de vitamina D foram relacionados a uma melhoria no desempenho da memória e atenção (Adan *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a presente revisão tem como objetivo elucidar o papel da intervenção nutricional, com ênfase na suplementação de vitamina D como nova uma abordagem terapêutica alternativa ou adjuvante no tratamento das principais desordens neuropsiquiátricas, pois as condutas atuais apresentam uma série de limitações e os distúrbios podem proporcionar um impacto significativo na saúde.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a relação da suplementação nutricional oral de vitamina D como uma conduta terapêutica alternativa ou complementar no tratamento da depressão, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo e esquizofrenia.

2.2 Específicos

A partir da revisão de estudos:

- Identificar na literatura recente estudos clínicos com uso de suplementação de vitamina D nas condições neuropsiquiátricas citadas;
- Relacionar forma farmacêutica, população de estudo, dose e tempo de intervenção utilizadas nos estudos;
- Avaliar o potencial impacto da intervenção da suplementação e efeitos terapêuticos nas condições neuropsiquiátricas;
- Analisar a relação entre suplementação de vitamina D associada ou não a dieta e outros nutrientes e a melhora do quadro clínico das principais desordens neuropsiquiátricas;

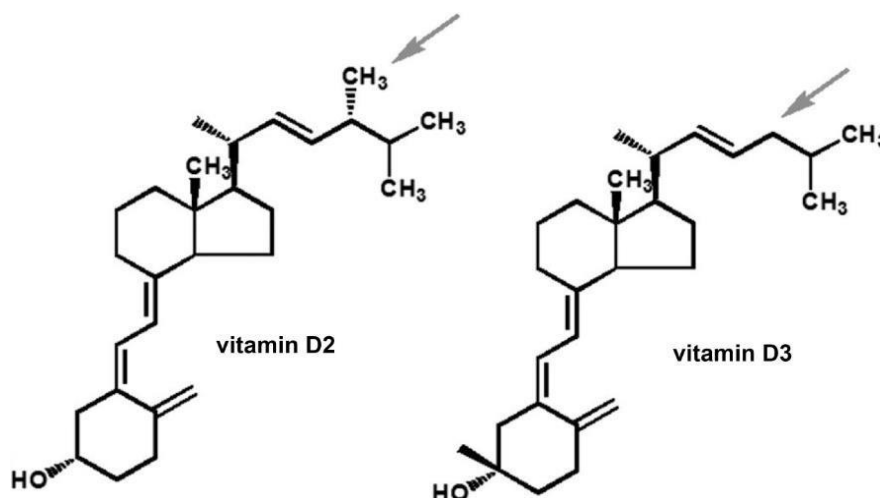
3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 VITAMINA D - METABOLISMO AO FUNCIONAMENTO DO CÉREBRO.

A vitamina D pode ser adquirida pelos seres humanos através de diferentes fontes, dentre elas está a exposição solar, ingestão através de dieta e por meio de suplementos alimentares (Parker; Brotchie; Graham, 2017). A vitamina D existe em duas formas: A vitamina D2 e vitamina D3. A primeira, também conhecida como ergocalciferol, é adquirida a partir de plantas. Já a vitamina D3, conhecida como colecalciferol, é sintetizada na pele a partir do 7-dihidrocolesterol (pró-vitamina D3), que é precursor do colesterol. Por exposição a radiação ultravioleta-B, é convertida em pré-vitamina D3, seguida por uma isomerização térmica de algumas horas, formando a vitamina D3. Além disso, também pode ser adquirida por meio da ingestão de alimentos de origem animal (Pludowski *et al.*, 2018; Grudtner; Weingrill; Fernandes, 1997).

A vitamina D2 se diferencia estruturalmente da vitamina D3 por apresentar uma ligação dupla entre os carbonos 22 e 23, bem como a presença de um grupo metila no carbono 24 como mostrado na figura 1 (Castro, 2011). Segundo o Institute of Medicine dos Estados Unidos, as diferenças entre as formas D2 e D3 não apresentam impacto sobre o metabolismo da vitamina, ambas demonstraram produzir respostas idênticas no corpo (Galvão *et al.*, 2013).

Figura 1. Estrutura química do ergocalciferol e do colecalciferol identificando a diferença estrutural no grupo metil (CH₃), presente na primeira e ausente na segunda (setas).



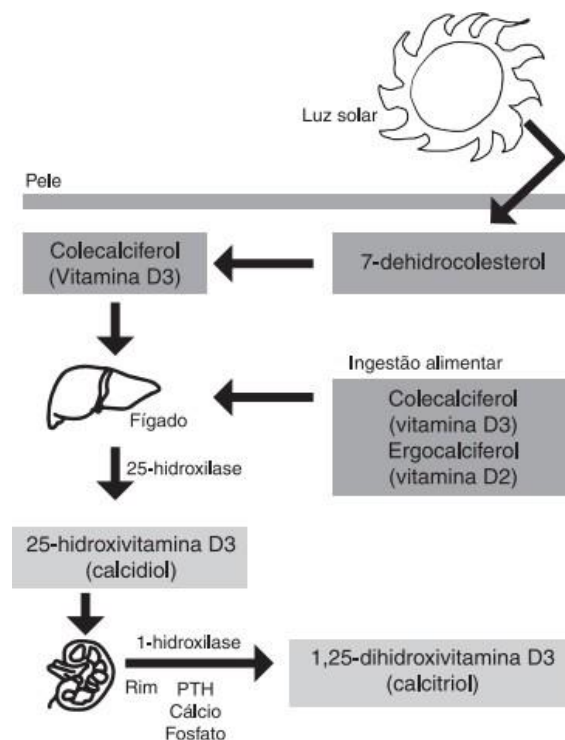
Fonte: Jorge et al., 2018.

A vitamina D ingerida através da dieta é absorvida pelo sistema linfático e, em seguida, entra na corrente sanguínea venosa. Após ser introduzida na corrente sanguínea, seja através da absorção linfática ou da síntese cutânea, apresenta-se biologicamente inativa e requer duas reações sucessivas de hidroxilação para se tornar ativa (Alves *et al.*, 2013).

A primeira hidroxilação ocorre no fígado, através de uma enzima da família do citocromo P450 (CYP450), conhecida como 25-hidroxilase, onde são codificadas pelo gene CYP27A1, que converte a vitamina D2 em 25-hidroxivitamina-D2 ou 25(OH)D2, e converte a vitamina D3 em 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3 (calcidiol). Já a segunda hidroxilação ocorre nos rins, através da enzima 1-alfa-hidroxilase, codificadas pelo gene CYP27B1, que converte 25-hidroxivitamina-D3 em 1,25 di-hidroxivitamina D3 (Balachandar *et al.*, 2021; Lichtenstein *et al.*, 2013).

Através da figura 2, pode-se observar resumidamente este processo de metabolização.

Figura 2. Metabolismo resumido da vitamina D



Fonte: Peters e Martini (2014).

Após ser metabolizada, a 1,25(OH)2D3 circula na corrente sanguínea ligada à proteína de ligação à vitamina D (DBP). Quando alcança os tecidos, ocorre a separação entre o DBP e a 1,25(OH)2D3, consequentemente, a 1,25(OH)2D3 se liga

a receptores intracelulares da vitamina D (VDR) desencadeando várias ações metabólicas em tecidos e órgãos (Pludowski *et al.*, 2018).

A síntese da vitamina D é regulada principalmente pela concentração de 1,25-(OH)2D3 em si, pelo paratormônio (PTH) e pelos níveis séricos de cálcio e fosfato. Além disso, também pode ser sintetizada em vários outros tecidos do organismo (Peters e Martini, 2014). A 1,25(OH)2D3 desempenha um papel fundamental na manutenção de um equilíbrio adequado de cálcio e fósforo na corrente sanguínea, os principais alvos das ações desse metabólito são os rins, osso e intestino (Castro *et al.*, 2011).

Nos rins, a 1,25(OH)2D3 atua induzindo a reabsorção tubular de cálcio, um processo que é regulado pela ação do PTH. Nos tecidos do sistema esquelético, a 1,25 (OH)2D3 e o PTH atuam de forma cooperativa para regular o processo de reabsorção e formação óssea. Já no intestino, a 1,25(OH)2D3 potencializa a absorção de cálcio e fósforo. Na ausência de vitamina D, apenas 10-15% do cálcio dietético e aproximadamente 60% do fósforo são absorvidos. No entanto, quando há quantidades suficientes de vitamina D, a absorção de cálcio aumenta em torno de 30-40%, enquanto a do fósforo aumenta até 80% (Câmara *et al.* 2021; Alves *et al.*, 2013).

Além disso, a forma ativa da vitamina D também desempenha outras ações biológicas, que incluem a inibição da multiplicação celular e a indução da diferenciação terminal, a inibição do desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, o estímulo à secreção de insulina, a prevenção da produção de renina e o estímulo à liberação de catelidicina por macrófagos (Holick *et al.*, 2011).

Apesar de não haver um consenso sobre a quantidade ideal de vitamina D, a maioria dos pesquisadores concorda que a dosagem sérica ideal seja de 50 a 80 nmol/L, embora também haja recomendação de valores entre 75 e 125 nmol/L (Diniz *et al.*, 2010). Além disso, o *Institute of Medicine of the National Academies* recomenda uma ingestão diária de vitamina D de 15 µg/dia (600 unidades/dia) para pessoas com idade inferior a 70 anos e 20 µg/dia (800 unidades/dia) para pessoas com idade superior a 70 anos. No entanto, se o indivíduo apresentar quadro de deficiência de vitamina D, o suplemento diário recomendado é de 25 µg/dia (1000 unidades/dia) para restabelecer e manter os níveis séricos adequados (Parker, Brotchie e Graham, 2017).

Atribui-se principalmente à vitamina D o papel na regulação da saúde óssea e a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo (Di soma *et al.*, 2017). Além disso, a vitamina D desempenha várias outras funções, incluindo a regulação do

metabolismo dos minerais, metabolismo da insulina, regulação do sistema cardiovascular e imunológico, assim como também apresenta um papel fundamental na função neuromuscular, crescimento e diferenciação celular, além do controle sobre o sistema hormonal (Féliz; Andrade; Rosário, 2019).

Inúmeras funções da vitamina D também podem estar relacionadas ao sistema nervoso central (SNC), como a manutenção de um desenvolvimento saudável do cérebro adulto, assim como também influencia a neurogênese e a expressão de fatores neurotróficos e é responsável por um envelhecimento mais tardio das atividades cerebrais. Os receptores de vitamina D (VDR) estão presentes no cérebro embrionário e adulto, e apresentam especificidades para algumas regiões, como o córtex pré-frontal, hipocampo, giro do cíngulo, tálamo, hipotálamo e substância negra (Farghali *et al.*, 2020; Parker; Brotchie; Graham, 2017; Roy *et al.*, 2020)

A substância negra apresenta a maior densidade de receptores de vitamina D e é uma das principais áreas que atuam na produção de dopamina. Além disso, a substância negra junto com o hipotálamo é responsável pelas funções motoras e um número significativo de metabólitos da vitamina D estão presentes nessas duas áreas sugerindo que a vitamina D é metabolizada localmente no sistema nervoso central (SNC). Os metabólitos da vitamina D também tem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, pois também são encontrados no líquido cefalorraquidiano (Roy *et al.*, 2020). Os receptores de vitamina D expressos em abundância no córtex e hipocampo são potenciais para função cognitiva, como formação de memória, processamento e planejamento complexo (Rihal *et al.*, 2022).

A vitamina D exerce um papel fundamental na fisiologia da transmissão, promovendo a conexão dentro de diversos circuitos neuronais, como os circuitos dopaminérgicos, que estão diretamente ligados ao comportamento locomotor, cognitivo, afetivo e dependente de recompensa. Em relação aos neurotransmissores, a vitamina D influencia a formação da dopamina, serotonina e acetilcolina (Rihal *et al.*, 2022).

3.2 DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM AS DESORDENS NEUROPSIQUIÁTRICAS.

Os distúrbios neuropsiquiátricos são compreendidos como uma ampla série de desordens com aspectos neurológicos e/ou psiquiátricos, resultantes da interação de

várias condições, incluindo a relação de etiologias neurobiológicas, ambientais, genéticas e epigenéticas (Santos *et al.*, 2021). Os distúrbios atuam afetando significativamente o bem estar dos indivíduos acometidos, provocando efeitos negativos na saúde de maneira geral, principalmente na capacidade cognitiva das crianças e adultos. Podem acontecer de forma precoce, como por exemplo o autismo na infância ou seguir um curso recorrente-remitente, como transtorno de ansiedade (HYMAN, 2008).

O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5ª edição, American Psychiatric Association, 2013) classifica os transtornos mentais como Transtornos do Neurodesenvolvimento, Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos, Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados, Transtornos Depressivos, Transtornos de Ansiedade, Transtorno Obsessivo-compulsivo e Transtornos Relacionados, Transtornos Relacionados a Trauma e a Estressores, Transtornos Dissociativos, Transtornos Alimentares, Transtornos do Sono-Vigília, Disfunções Sexuais, Transtornos Neurocognitivos, Transtornos da Personalidade e entre outros transtornos mentais.

O estudo *Global Burden of Disease (GBD)* publicado em 1996 evidenciou que os distúrbios neuropsiquiátricos são responsáveis por uma proporção significativa de todas as perdas de saúde por incapacidade, sendo mais de oito vezes maior do que a atribuída à doença coronariana (Baxter *et al.*, 2013). Assim como, estudos atuais apontam que algumas das condições neuropsiquiátricas estão entre as 10 principais etiologias de incapacidade no mundo (Santos *et al.*, 2021), demonstrando o impacto desses distúrbios na sociedade.

Os fatores determinantes dos transtornos neuropsiquiátricos incluem não apenas atributos individuais, como a capacidade de administrar as emoções, os pensamentos e comportamentos, mas também os fatores sociais, políticos, econômicos e ambientais. Além disso, o estresse, nutrição, genética e infecções perinatais também são fatores que contribuem etiologicamente para as desordens (OPAS, 2022). Existem diversos tipos de transtornos mentais, com apresentações comportamentais diferentes e taxa de prevalência também.

Em 2019, 970 milhões de pessoas em todo mundo viviam com um transtorno neuropsiquiátrico, sendo os transtornos de ansiedade e depressivos os mais prevalentes (OPAS, 2022). No que diz respeito a depressão, pode ser compreendida como um distúrbio neuropsiquiátrico que ocorre com frequência na população, sendo

caracterizado por sintomas persistentes que apresentam um impacto significativo sobre o indivíduo acometido, como tristeza, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, prejuízos das funções cognitivas entre outros (Santos *et al.*, 2021). Projeções futuras indicam que a depressão será a principal condição clínica globalmente incapacitante em 2030 (Mathers e Loncar, 2006)

A depressão tem como principal conduta terapêutica o tratamento farmacológico na qual baseia-se na modulação da neurotransmissão monoaminérgica, com classes como os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina, além da psicoterapia (Santos *et al.*, 2021). No entanto, apesar da ampla variedade de tratamento, os transtornos depressivos permanecem difíceis de se controlar devido a muitos fatores, incluindo taxas de recaída significativamente altas durante o tratamento e perfis de efeitos adversos dos medicamentos disponíveis (Edinoff *et al.*, 2021).

Evidências indicam que a deficiência de vitamina D está associada ao desenvolvimento da depressão, uma vez que o seu nível sérico adequado diminui os riscos do desenvolvimento desta desordem. Além disso, em pacientes depressivos os níveis de serotonina, que é um neurotransmissor, se encontram diminuídos, sendo a sua formação controlada pela vitamina D. Consequentemente, os baixos níveis do neurotransmissor de serotonina resultam no desenvolvimento da depressão (Silva *et al.*, 2021).

A ansiedade é definida como um estado emocional, determinada pela presença de sentimentos vagos de apreensão, preocupação ou inquietação (Castilho *et al.*, 2000). Podem ter início precoce e provocar alguns efeitos negativos graves sobre os indivíduos acometidos (Wolgensinger, 2015). Em 2019, 301 milhões de pessoas viviam com transtorno de ansiedade, incluindo um número significativo de crianças e adolescentes (OPAS, 2022). Os transtornos de ansiedade podem ser classificados como o transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com ou sem agorafobia, fobia específica, transtorno de estresse pós-traumático entre outros (Wolgensinger, 2015).

A ansiedade tem como principais condutas terapêuticas a farmacoterapia, terapia psicológica ou uma combinação de ambos. Sendo a terapia cognitivo-comportamental considerada como a psicoterapia com maior nível de evidência (Bandelow; Michaelis; Wedeking, 2022). Os fármacos de primeira linha utilizados no

tratamento dos transtornos de ansiedade são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina. Além disso, incluem outras classes como antidepressivos tricíclicos, pregabalina, buspirona, moclobemida e entre outros (Bandelow; Michaelis; Wedeking, 2022).

Estudos evidenciaram que níveis insuficientes e deficientes de vitamina D foram significativamente associados aos riscos aumentados de sintomas de ansiedade (Young *et al.*, 2020). Em contraste, alguns estudos mostraram a associação entre o aumento dos níveis séricos de vitamina D e uma redução dos sintomas de ansiedade (Silva *et al.*, 2021).

A esquizofrenia afeta aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo (OPAS, 2022). Sendo definida como uma doença psiquiátrica crônica grave, caracterizada pela presença de alucinações e delírios, sintomas negativos e perda da capacidade cognitiva que geralmente leva a uma vida inteira de deficiência e incapacidade (Volk *et al.*, 2020).

Os tratamentos da esquizofrenia compreendem, principalmente, o uso de medicamentos antipsicóticos e abordagens psicossociais, uma vez que são indispensáveis para voltar a organizar a vida do paciente. Ambas condutas terapêuticas, tem por finalidade melhorar os sintomas e prevenir recaídas. Além disso, a terapia ocupacional, acompanhante terapêutico e orientação familiar também são imprescindíveis na conduta terapêutica de pacientes com esquizofrenia (Shirakawa, 2000; Alves e Silva, 2001).

A partir de estudos epidemiológicos, foi estabelecida a relação entre a esquizofrenia e a vitamina D, na qual os estudos evidenciaram que as mães cujos filhos desenvolveram esquizofrenia apresentaram diminuição dos níveis de vitamina D no período da gestação (Kalleian, 2010).

Em 2019, 40 milhões de pessoas viviam com transtorno bipolar (OPAS, 2022). O transtorno bipolar é definido como uma condição psiquiátrica caracterizada principalmente por alternâncias graves de humor, que implicam períodos de humor elevado e depressão, alternados por períodos de remissão, e estão associados a sintomas cognitivos, físicos e reflexos comportamentais negativos (Bosaipo; Borges; juruena, 2017). Segundo *O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5ª edição, American Psychiatric Association, 2013), o transtorno bipolar se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, na qual a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais leve (hipomania).

O transtorno bipolar tem como linha de tratamento várias classes de medicamentos como estabilizadores de humor (lítio), anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos e mesmo a eletroconvulsoterapia. No entanto, apesar dos vários tipos de estratégias medicamentosas, o curso do transtorno bipolar é caracterizado por sintomas crônicos e por índices de recaídas significativamente altos, além de internações (Knapp e Isolan, 2005). Contudo, o uso da psicofarmacoterapia tem-se mostrado como um componente indispensável da conduta terapêutica desse transtorno (Knapp e Isolan, 2005).

Estudos mostraram que os níveis baixos de vitamina D estão relacionados ao transtorno bipolar (Marsh; Penny; Rothschild, 2017). A vitamina D apresenta vários mecanismos neuroendocrinológicos capazes de atuar influenciando o humor. Além disso, estudos indicaram que na sua forma ativa, a vitamina D3 pode atuar no sistema do ácido gama-aminobutírico (GABAérgico) e garantir a regulação do humor (Marsh; Penny; Rothschild, 2017).

O transtorno obsessivo compulsivo é caracterizado por pensamentos obsessivos (tipos de imagens ou impulsos involuntários e persistentes) e/ou compulsões (comportamentos involuntários repetitivos que são realizados para reduzir ou evitar a ansiedade causada pela obsessão) (Çelik *et al.*, 2016). De todos os distúrbios neuropsiquiátricos, o TOC foi considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a 10ª causa de incapacidade no mundo (Coelho *et al.*, 2017). Os sintomas comumente se iniciam na infância e de maneira gradual, além disso, o transtorno acomete igualmente homens e mulheres, porém é mais precoce entre os homens (Niederauer *et al.*, 2007).

As diretrizes de tratamento mais atualizadas têm como principais condutas terapêuticas para o transtorno obsessivo compulsivo o uso de antidepressivos serotoninérgicos, que são medicamentos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e clomipramina (antidepressivo tricíclico com efeitos serotoninérgicos potentes) considerados como estratégias de primeira linha. Além disso, o uso associado com terapia cognitivo-comportamental. O tratamento medicamentoso também inclui os inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (SNRIs), citalopram, clomipramina intravenosa e medicação antipsicótica atípica para os indivíduos que apresentam resistência (Rapinesi *et al.*, 2019).

Entretanto, a farmacoterapia de primeira linha só produz uma resposta clínica eficiente em 40-60% dos pacientes apenas (Vega-dienstmaier, 2016). Estudos

mostraram que a vitamina D pode estar associada ao desenvolvimento do transtorno obsessivo compulsivo através do sistema da serotonina, uma vez que a vitamina D pode ocasionar uma desregulação da neurotransmissão serotoninérgica cerebral que acontece em alguns transtornos, por exemplo o TOC (Patrick e Ames, 2015). Além disso, estudos evidenciaram que pacientes com transtorno obsessivo compulsivo apresentaram níveis mais baixos de vitamina D (Esnafoğlu e Yaman, 2017).

Nesse sentido, várias pesquisas foram realizadas para determinar a relação do uso da vitamina D no tratamento das condições neuropsiquiátricas. No entanto, quantidades adequadas e o tempo da suplementação são difíceis de estabelecer, uma vez que se diferem entre as pessoas e dependem do sexo e idade dos indivíduos acometidos (Rihal *et al.*, 2022).

Apesar do tamanho impacto desses transtornos na sociedade, os sistemas de saúde ainda não responderam adequadamente à carga dos distúrbios neuropsiquiátricos. Consequentemente, a lacuna entre a necessidade de tratamento e sua oferta é significativa em todo o mundo (OPAS, 2022). Em países de baixa e média renda, entre 76% e 85% das pessoas com transtornos mentais não têm acesso ao tratamento (OPAS, 2022).

3.3 BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO NA PSIQUIATRIA.

Por definição, os suplementos alimentares são produtos utilizados para ingestão oral, apresentados em diferentes formas farmacêuticas, com a finalidade de suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, enzimas, substâncias bioativas e probióticos, de maneira isolada ou combinada (RDC ANVISA N°243/18). Os principais nutrientes envolvidos no neurodesenvolvimento incluem as proteínas, vitaminas A, D, B6 e B12, ferro, colina, iodo, folato, ácidos graxos, zinco e taurina (Adan *et al.*, 2019; Lutz *et al.*, 2021).

A funcionalidade das atividades cerebrais, assim como sua composição dependem da disponibilidade de nutrientes adequados, incluindo os lipídios, aminoácidos e minerais. Consequentemente, as deficiências nutricionais, resultado de uma dieta nutricional insuficiente, são considerados fatores potenciais no desenvolvimento de condições neuropsiquiátricas. E apesar da origem complexa dos fatores relacionados à saúde mental, evidências crescentes indicam a associação

entre uma ingestão alimentar de baixa qualidade e o aumento dos distúrbios neuropsiquiátricos (Teasdale; Morkl; Sandra, 2020).

Ademais, considerando a alimentação como um todo ao invés dos seus nutrientes de forma isolada, estudos mostraram que uma ingestão dietética de baixa qualidade, como a dieta de estilo ocidental, que apresenta alto teor de gordura saturadas, carnes e alimentos processados está associada a deficiências cognitivas, essencialmente deficiências de memória, que consequentemente será acentuada com a idade (Adan *et al.*, 2019). Por outro lado, uma dieta mediterrânea, enriquecida com frutas e legumes, na qual apresenta um baixo consumo de açúcar, carne e produtos industrializados tem sido relacionada a um risco reduzido de declínio cognitivo, doença de Alzheimer e depressão, quando comparada a uma dieta ocidental (Lutz *et al.*, 2021).

Uma ingestão alimentar de qualidade apresenta uma quantidade significativa de compostos fenólicos que implicam algumas funções cerebrais, como modulação do fluxo cerebral, proteção contra neurotoxinas e neuroinflamação. A presença de ácidos graxos na dieta, principalmente os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LC PUFA) também é considerado um fator essencial no desenvolvimento, crescimento e manutenção do sistema nervoso (Lutz *et al.*, 2021). Apesar da influência de alguns nutrientes, estudos mostraram que não apenas uma ingestão alimentar de qualidade, mas o tempo determinado entre as alimentações também pode apresentar um papel na função cognitiva (Grosso, 2021).

Existem várias vias potenciais implicadas na saúde mental e que podem ser moduladas pela dieta, principalmente a inflamação, neuroplasticidade e estresse oxidativo, sendo a microbiota intestinal considerada uma via mediadora para cada um desses processos. A inflamação crônica, compreendida por altos níveis séricos de citocinas inflamatórias está associada ao desenvolvimento da depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia e as causas dessa inflamação implicam diversos fatores, como o estresse psicológico, tabagismo, obesidade, além de uma alimentação de baixa qualidade. Alguns estudos evidenciaram que os padrões alimentares mediterrâneos, na qual apresentam uma dieta enriquecida em fibras, vegetais e frutas melhoram consideravelmente os marcadores de inflamação. (Teasdale; Morkl; Sandra, 2020; Marx *et al.*, 2017).

A neuroplasticidade está associada à neurogênese, principalmente no hipocampo, que é uma região relacionada à aprendizagem, memória, regulação do

humor e especificamente a depressão. A neurogênese hipocampal é mediada em partes por neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), cujos níveis são reduzidos pela ingestão de uma dieta rica em gorduras saturadas e carboidratos refinados, como as dietas ocidentais, em estudos com animais (Jacka et al., 2015). Além disso, estudos em animais evidenciaram que alguns alimentos como os ácidos graxos ômega-3, polifenóis, flavonóides, frutas ricas em antioxidantes e entre outros, promovem a neurogênese, assim como induzem negativamente os processos pró-inflamatórios (Marx et al., 2017).

O estresse oxidativo está relacionado com várias doenças crônicas e ao desenvolvimento da esquizofrenia. Além disso, estudos realizados em populações deprimidas também observaram níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo, resultando em uma redução da concentração de ácidos graxos n-3, função dos sistemas antioxidantes reduzidos representados por níveis diminuídos de concentração de vitamina E e C, diminuição dos níveis de albumina e de aminoácidos. A elevação do estresse oxidativo está ligada a inflamação crônica e o seu efeito está associado a quantidade e tipo de macronutrientes consumidos (Teasdale; Morkl; Sandra, 2020; Moylan et al., 2014; Tan; Norhaizan ; Liew, 2018).

Uma dieta com alto índice glicêmico (IG), como a dieta da população asiática, que consome quantidades exacerbadas de arroz branco como alimento básico, podem elevar o estresse oxidativo. Em contraste, estudos evidenciaram que uma dieta enriquecida em nozes reduz o estresse oxidativo. Estudos também mostraram que a ingestão de frutas e vegetais que são ricos em vitaminas, minerais e fibras alimentares conferem proteção contra o estresse oxidativo. Assim como, a ingestão de alimentos integrais, enriquecidos com fitoquímicos, como carotenóides, inulina, vitamina E, lignanas, β -glucana e esteróis auxiliam a reduzir os índices associados ao estresse oxidativo (Tan; Norhaizan; Liew, 2018).

A microbiota intestinal, denominado eixo microbioma-intestino-cérebro (MGBA), desempenha um papel fundamental na conexão entre o intestino, desenvolvimento e função das atividades cerebrais, sendo considerado, portanto, um fator potencial nas respostas aos distúrbios afetivos, como ansiedade, depressão, TDAH, distúrbios do espectro autismo, anorexia nervosa e entre outros. Sendo a dieta considerada um dos determinantes modificáveis da função e composição da microbiota intestinal, como por exemplo os alimentos fermentados, que podem alterar a microbiota intestinal e consequentemente, promover alterações na fisiologia

intestinal, como a absorção de nutrientes e a ativação de vias neurais que afetam diretamente a função do sistema nervoso central (Adan *et al.*, 2019).

A mudança nas proporções, quantidades e tipos de macronutrientes são fatores importantes da nutrição na composição da microbiota intestinal. Além disso, vários estudos evidenciaram que a ingestão de micronutrientes, como o ferro e a vitamina D, também alteram a composição da microbiota intestinal. Por outro lado, alguns estudos demonstraram que dietas mediterrâneas e ricas em fibras afetam positivamente a diversidade da microbiota intestinal e estão associadas a uma possível redução do quadro de depressão (Adan *et al.*, 2019; Bear *et al.*, 2020).

Além disso, os prebióticos dietéticos também apresentam um impacto na microbiota intestinal, pois incluem as fibras alimentares que auxiliam no crescimento de bactérias intestinais benéficas e atuam induzindo a neurobiologia. Estudos demonstraram que os prebióticos galacto-oligossacarídeos (B-GOS) tem capacidade de aumentar a vigilância atencional a estímulos positivos, equivalente aos antidepressivos (Flanagan *et al.*, 2020). Além disso, os probióticos também podem alterar a microbiota intestinal através da competição por locais de adesão à parede intestinal ou por nutrientes (Guerreiro e Charneca, 2021).

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, um método que tem como finalidade a reunião e síntese dos resultados de pesquisas sobre um determinado tema de forma abrangente e organizada (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014), que será elaborada de acordo com as etapas seguintes:

- a) Escolha e definição da questão norteadora;
- b) Levantamento bibliográfico que atenda a questão norteadora, conforme critérios de inclusão e exclusão;
- c) Coleta de dados;
- d) Análise dos dados;
- e) Esclarecimento dos dados e apresentação da revisão.

4.2 QUESTÃO NORTEADORA

O presente trabalho tem por finalidade atender a seguinte questão norteadora: *“A suplementação da vitamina D tem potencial benéfico na conduta terapêutica de transtornos neuropsiquiátricos?”*

4.3 MATERIAL DE ESTUDO

O material de estudo trata de artigos científicos publicados e disponibilizados na íntegra com acesso gratuito publicados a partir de 2010 e o processo de busca para triagem foi realizado através das seguintes bases de dados eletrônicas: *PubMed*, *Science Direct*, *LILACS*, *SCOPUS* e *Springer Link*.

4.4 PESQUISA EM BASES DE DADOS

A averiguação da literatura foi realizada no período de julho a agosto de 2023 por meio da aplicação de descritores nas diferentes bases de dados. Foram utilizados os descritores *“Vitamin D”*, *“Dietary Supplements”*, *“Schizophrenia”*, *“Anxiety*

Disorders”, “*Depressive Disorder*”, “*Bipolar Disorder*”, “*Obsessive-Compulsive Disorder*”, “*Mental Disorders*”, “*Neuropsychiatric Disorders*”, usando combinados entre si através do operador booleano AND.

Ao serem combinados, os descritores revelaram um número inicial de trabalhos disponíveis que foi coletado no início de cada busca eletrônica. A partir deste momento foram aplicados os critérios de inclusão para seleção inicial dos trabalhos e de critérios de exclusão para aplicação do método de pesquisa bibliográfica baseado no Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas (Cochrane, 2020) a fim de eleger os trabalhos que compõem esta revisão.

4.5 APLICAÇÃO DE CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

4.5.1 Critérios de Inclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão na etapa inicial da busca bibliográfica na sequência abaixo:

- A. Disponibilidade do artigo na íntegra gratuitamente;
- B. Publicados a partir de 2010;
- C. Publicados em português, espanhol e inglês;
- D. Artigos de pesquisa;
- E. Ensaio clínicos randomizados;
- F. Que abordem concomitante uso de terapêutica farmacológica ou não.

4.5.2 Critérios De Exclusão

Foram excluídos do estudo os artigos que se enquadrassem na lista abaixo nas etapas de seleção e elegibilidade:

- A. Artigos em que só disponibilizavam o resumo ou estudos que não forem disponibilizados na íntegra;
- B. Publicações que se tratavam de revisão bibliográfica e outros tipos de artigos (*short communications*, *mini rews*, cartas ao editor, estudo de caso)

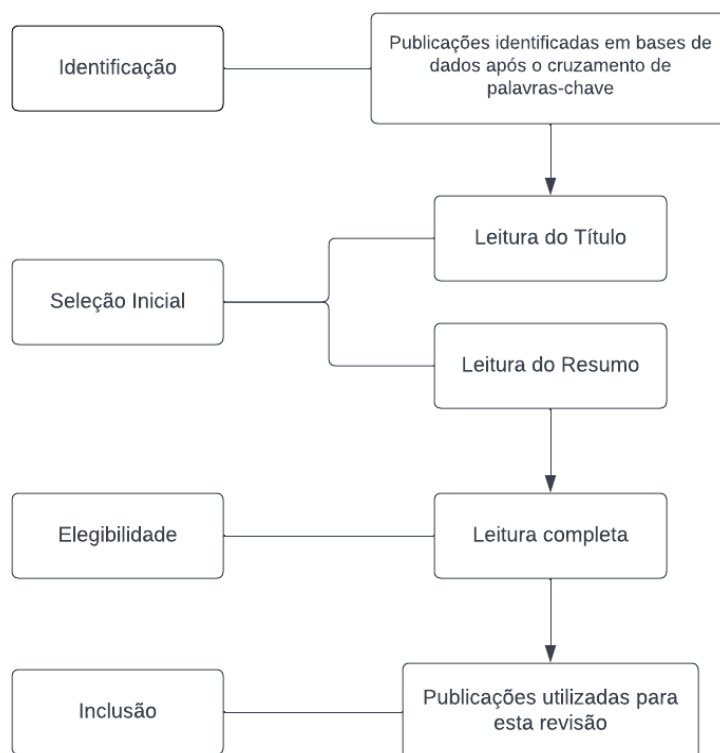
- C. Capítulos de livro, resumos expandidos, resumos de congresso, trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses;
- D. Trabalhos com uso de suplementação inferior a 8 semanas.

4.6 SELEÇÃO, COLETA E ANÁLISE DE DADOS

Os trabalhos foram selecionados inicialmente através da leitura do título dos artigos e, em seguida, excluíram-se aqueles que não apresentaram relação com os objetivos propostos para a revisão. As publicações que apareceram repetidamente em mais de uma base de dados foram consideradas duplicidade e foram contabilizadas uma única vez e suas repetições foram excluídas do computo total de trabalhos selecionados.

Posteriormente foi realizada a leitura dos resumos, que teve caráter classificatório para seleção dos estudos, ajustando-se aos critérios de inclusão. Após a leitura dos resumos, as publicações foram lidas na íntegra para nova filtragem com uso dos critérios de exclusão, e ao final foram obtidos os trabalhos que atenderam a todos os critérios estabelecidos. A figura 3 apresenta o fluxograma aplicado para seleção de artigos científicos em consulta às bases de dados.

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção eletrônica em bases de dados para inclusão de publicações em revisão bibliográfica



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Um mecanismo de coleta de dados foi estabelecido para obtenção de informações relacionadas aos objetivos específicos do trabalho, como: título, autores, periódico, ano, local de pesquisa, material de pesquisa, objetivo principal, tipo de estudo, metodologia e resultados obtidos a fim de caracterizar o material de estudo.

Posteriormente, os trabalhos foram categorizados para atender aos objetivos propostos para a revisão quanto a:

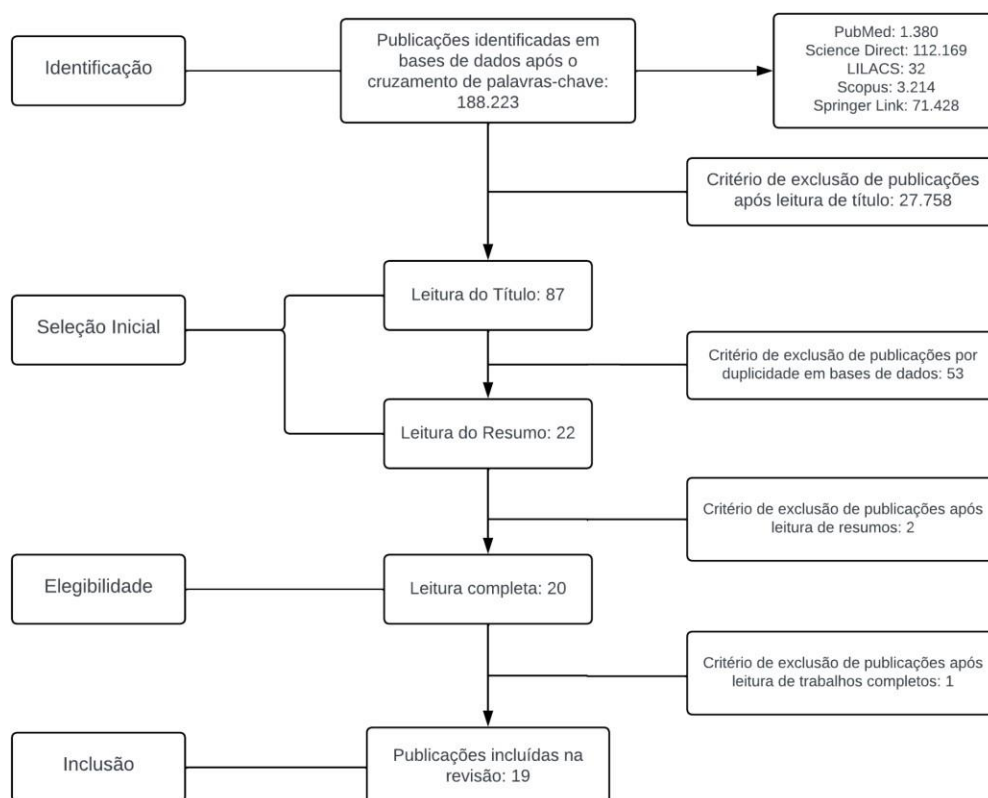
1. Publicações relacionadas à suplementação da vitamina D e respectivas desordens neuropsiquiátricas;
2. Estudos de ensaios clínicos randomizados utilizando suplementação com no mínimo 8 semanas, associados ou não a outras intervenções.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através do cruzamento dos descritores anteriormente citados, foram obtidos 188.223 artigos inicialmente. Ao total, 19 publicações estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e foram utilizadas nesta revisão bibliográfica.

A figura 4 mostra o fluxograma de resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações nas bases de dados eletrônicas.

Figura 4. Resultados do processo de seleção (inclusão e exclusão) de publicações em bases de dados eletrônicas.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

A seleção final de publicações resultou em artigos de periódicos variados entre os anos de 2010 e 2023, com concentração de publicações entre os anos de 2018-2022 (n=14). Conforme descrito no quadro 1, foram incluídos artigos publicados em diversos países, nos idiomas inglês, espanhol e português. A maioria das publicações presentes nesta revisão é proveniente dos Estados Unidos da América (n= 4).

Quadro 1. Informações gerais sobre os artigos incluídos na revisão integrativa, material de pesquisa e objetivo principal (n=19)

Nº	AUTOR	ANO	LOCAL DA PESQUISA	PERIÓDICO	TÍTULO	DESORDEM NEUROPSIQUIÁTRICA	OBJETIVO
1	Elizabeth et al.	2012	Estados Unidos	American Journal of Epidemiology	Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial	Depressão	Avaliar o impacto da suplementação de vitamina D 3 e cálcio elementar em medidas de depressão em mulheres na pós-menopausa.
2	Sikoglu et al.	2015	Estados Unidos	Child Adolesc Psychopharmacol	Vitamin D3 Supplemental Treatment for Mania in Youth with Bipolar Spectrum Disorders	Transtorno Bipolar	Determinar o efeito de uma suplementação aberta de vitamina D3 de 8 semanas, em jovens exibindo sintomas de mania; isto é, pacientes com transtornos do espectro bipolar.
3	Vaziri et al.	2016	Irã	Gravidez e Parto BMC	A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers	Depressão	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D 3 nos escores de depressão perinatal.

4	Krivoy <i>et al.</i>	2017	Israel	EBioMedicine	Vitamin D Supplementation in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial.	Esquizofrenia	Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos parâmetros psiquiátricos, cognitivos e metabólicos em pacientes com esquizofrenia crônica tratados com clozapina.
5	Kjærgaard <i>et al.</i>	2018	Noruega	The British Journal of Psychiatry	Vitamin D and Depressive DisorderEffect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial.	Depressão	Comparar sintomas depressivos em participantes com níveis séricos baixos e elevados de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e examinar se a suplementação com vitamina D(3) melhoraria os sintomas naqueles com níveis séricos baixos de 25(OH)D .
6	Choukri <i>et al.</i>	2018	Nova Zelândia	Journal of Nutritional Science	Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms and psychological wellbeing in healthy adult women: a double-blind randomised controlled clinical trial.	Depressão	Investigar se a suplementação de vitamina D durante o inverno é benéfica para melhorar os resultados relacionados ao humor em mulheres saudáveis.
7	Aucoin <i>et al.</i>	2018	Canadá	Terapias Complementares em Medicina	Adjunctive Vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial.	Depressão	Avaliar a suplementação da vitamina D em pacientes com depressão não remitante complementar à medicação antidepressiva atual.

8	Zhang <i>et al.</i>	2018	China	Distrato Neuropsiqui atra	Vitamin D3 as adjunctive therapy in the treatment of depression in tuberculosis patients: a short-term pilot randomized double-blind controlled study.	Depressão	Avaliar se o colecalciferol em altas doses tem efeitos benéficos na depressão em pacientes com tuberculose pulmonar (TBP).
9	Koning <i>et al.</i>	2019	Amsterdã	The American Journal of Clinical Nutrition	Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: the D-Vitaal study, a randomized clinical trial.	Depressão	Investigar o efeito da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos, limitações funcionais e desempenho físico em uma população idosa de alto risco com baixo nível de vitamina D.
10	Magalhães, Paula e Botelho.	2019	Brasil	Ensaíos	Contributions of vitamin D in the management of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Depressão	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na depressão e nos fatores de risco cardiovascular para contribuir com evidências sobre a influência potencial da suplementação na regulação do humor.
11	Peter <i>et al.</i>	2019	Dinamarca	Notas de pesquisa do BMC	Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep)	Depressão	Examinar se a suplementação de vitamina D em pacientes com depressão resultaria em uma redução no escore de depressão Hamilton D-17 (desfecho primário).

12	Ghaderi <i>et al.</i>	2019	Irã	BMC psiquiatria	Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients	Esquizofrenia	Avaliar os impactos da vitamina D e dos probióticos nos sintomas clínicos, biomarcadores de estresse oxidativo e risco cardiometabólico na esquizofrenia crônica.
13	Okereke <i>et al.</i>	2020	Estados Unidos	JAMA Network	Effect of Long-term Vitamin D ₃ Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores.	Depressão	Testar os efeitos da suplementação de vitamina D ₃ no risco de depressão tardia e nos escores de humor.
14	Zhu <i>et al.</i>	2020	China	Brain Behav	Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency.	Ansiedade e Depressão	Examinar se a suplementação de VD aliviará os sintomas em pacientes com depressão e ansiedade com baixos níveis séricos de 25-hidroxi VD [25 (OH) D].
15	Neriman , Hakan e Ozge.	2021	Turquia	BMC psiquiatria	The psychotropic effect of vitamin D supplementation on schizophrenia symptoms	Esquizofrenia	Examinar os efeitos da reposição de vitamina D nos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia.
16	Rahman <i>et al.</i>	2022	Austrália Ocidental	Int J Geriatr Psiquiatria	Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults.	Depressão	Investigar se a suplementação de vitamina D reduz os sintomas

							depressivos e a incidência do uso de antidepressivos.
17	Penckofer <i>et al.</i>	2022	Estados Unidos	Jornal de Pesquisa sobre Diabetes	Vitamin D and Depressive Disorder Vitamin D Supplementation for the Treatment of Depressive Symptoms in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial.	Depressão	Determinar a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D 3 na redução dos sintomas depressivos em mulheres com diabetes tipo 2 (DT2), depressão e baixo teor de vitamina D.
18	Kaviani <i>et al.</i>	2022	Irã	BMC psiquiatria	Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial	Depressão	Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na concentração sérica de 25(OH)D, na gravidade da depressão e em alguns biomarcadores pró-inflamatórios em pacientes com depressão leve a moderada.
19	Zaromytidou <i>et al.</i>	2022	Grécia	Metabólitos 2022	Vitamin D Alleviates Anxiety and Depression in Elderly People with Prediabetes: A Randomized Controlled Study	Ansiedade e depressão	Investigar o efeito da suplementação de vitamina D no estado de ansiedade e depressão de idosos com pré-diabetes.

Observa-se que as pesquisas são conduzidas em sua maioria para avaliar suplementação da vitamina D em pacientes com depressão (n=13), já as pesquisas relacionadas às outras desordens neuropsiquiátricas representam um número menor. Os trabalhos que analisaram a suplementação em mais de um distúrbio foram apenas dois, na qual associam a suplementação da vitamina D a depressão e a ansiedade no mesmo estudo.

Os estudos elegidos para esta revisão foram separados em dois grupos (1) estudos que avaliaram o impacto da suplementação em pacientes com depressão e ou depressão e ansiedade (n=15) e (2) publicações que investigaram o efeito suplementação da vitamina D em outros distúrbios psiquiátricos: esquizofrenia (n=3), transtorno bipolar (n=1).

O quadro 2 apresenta os resultados relacionados à suplementação da vitamina D em pacientes com depressão e ansiedade.

Quadro 2. Relação de resultados obtidos em estudos com suplementação da vitamina D em pacientes com depressão e ansiedade (n=15).

NÚMERO DE PESSOAS	IDADE	DURAÇÃO	POPULAÇÃO DE ESTUDO	DOSAGEM	IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO	REFERÊNCIA
36.282	50-79 anos	2 anos	Mulheres pós-menopáusicas com idades compreendidas entre os 50 e os 79.	Dose de 400 UI/d de vitamina D3 combinado com 1.000 mg de cálcio elementar ou placebo. A forma farmacêutica não foi indicada.	Os resultados não evidenciaram a relação da suplementação de colecalciferol na depressão.	Elizabeth <i>et al.</i> , 2012
169	≥18 anos	26 a 28 semanas	Participaram deste estudo gestantes nulíparas e multiparas. 18 anos ou mais, sem histórico de doença mental e doenças internas, feto único vivo, sem complicações na gravidez, idade gestacional de 26 a 28 semanas no momento da inscrição e pontuação de depressão de 0 a 13.	O grupo vitamina D recebeu 2.000 UI de vitamina D3 diariamente de 26 a 28 semanas de gestação até o parto. O grupo controle recebeu dois comprimidos de placebo diariamente. Forma farmacêutica: comprimidos.	Os resultados mostraram redução dos escores da depressão no período perinatal. Não houve diferença significativa entre os grupos de vitamina D e controle.	Vaziri <i>et al.</i> , 2016
344	30-75 anos	6 meses	Adultos de 30 a 75 anos de idade que apresentavam níveis séricos de 25(OH)D abaixo do percentil 20 (55 nmol/l) ou acima do percentil 75 (70 nmol/l).	Dose semanal de 40.000 UI de vitamina D3 ou placebo. Forma farmacêutica: Cápsula.	Os resultados indicaram que a suplementação com altas doses de vitamina D não apresentou diferenças significativas na melhora dos escores da depressão entre os grupos.	Kjærgaard <i>et al.</i> , 2018

152	18-40 anos	6 meses	Mulheres que não estavam grávidas ou amamentando, tinham acesso à Internet e estavam dispostas a fornecer amostras de sangue repetidas..	Dose de 50.000 UI de vitamina D3 ou placebo uma vez por semana. Forma farmacêutica: cápsulas de gelatina.	Não foi evidenciado benefícios da suplementação de vitamina D3 nos sintomas depressivos das pacientes.	Choukri et al., 2018
120	≥18 anos	8 semanas	Paciente com Tuberculose pulmonar (TBP) recorrente, participantes com idade ≥18 anos, que eram HIV negativos e tinham depressão, se tivessem feito novo tratamento padrão para tuberculose pulmonar. .	Dose de 100.000 UI/semana de colecalciferol (grupo Vit D) ou um placebo (grupo controle). Forma farmacêutica não foi informada, só informa que foi oral.	Os resultados mostraram que o uso de altas doses de suplementação de vitamina D3 não pode ser justificado para reduzir os sintomas depressivos na população com tuberculose.	Zhang et al., 2018
125	18-75 anos	8 semanas	Os participantes elegíveis tinham entre 18 e 65 anos de idade e preenchiam os critérios para transtorno depressivo maior, após tratamento de pelo menos 8 semanas com uma dose adequada de um único agente antidepressivo farmacológico de primeira linha.	Dose semanal (bolus) 28.000 UI de vitamina D3, o equivalente a 4.000 UI por dia, ou placebo. Forma farmacêutica: Em bolus.	Apenas 7 participantes completaram o estudo, o pequeno tamanho da amostra de participantes não foi suficiente para avaliação completa dos resultados.	Aucoin et al., 2018
155	60-80	12 meses	Presença de sintomas depressivos, ≥1 limitação funcional (por exemplo, dificuldades para caminhar, subir escadas ou vestir-se) e uma concentração sérica de 25(OH)D entre 15 e 50 nmol/L no inverno ou entre 15 e 70 nmol/L no verão.	Dose de 1.200 UI/d (3 comprimidos de 400 UI) de vitamina D3 ou placebo (comprimidos idênticos sem vitamina D).Suplemento de cálcio de 500 mg/d, além dos comprimidos do estudo, porque não consumiram ≥2 laticínios por dia.	Os resultados não encontraram nenhum efeito significativo relacionado aos sintomas depressivos, nem ao desempenho físico ou qualquer um dos resultados secundários do estudo.	Koning et al., 2019

				Forma farmacêutica: comprimidos.		
224	18-60 anos	6 meses	Indivíduos entre 18-60 anos com diagnóstico de depressão fornecido por um psiquiatra. Os pacientes podem estar tomando um antidepressivo prescrito por seus psiquiatras. A gravidade da doença pode ser leve, moderada ou grave, conforme avaliação do psiquiatra.	Grupo 1: 50.000 UI de suplementação de vitamina D3 por semana. Grupo 2: cápsulas de placebo uma vez por semana. Forma farmacêutica: cápsulas.	O resultado demonstrou melhora nos sintomas depressivos.	Magalhães; Paula; Botelho, 2019.
62	18-65 anos	12 semanas	Se sofressem de sintomas leves a graves de depressão, 18-65 anos,	Grupo de vitamina D recebeu 2.800 UI/d e grupo controle recebeu placebo. Forma farmacêutica: cápsula.	Os resultados mostraram que não houve uma redução significativa dos escores da depressão aos 3 e 6 meses quando comparados os grupos.	Peter <i>et al.</i> , 2019
18.353	≥50 anos	5,3 anos	Homens e mulheres com 50 anos, com risco de depressão incidente, histórico de depressão, mas sem tratamento para depressão nos últimos 2 anos.	Dose de 2.000 UI/dia de colecalciferol e óleo de peixe (um 1 cápsula g/d contendo 840 mg de ácidos graxos ômega-3 como 465 mg de ácido eicosapentae nólico e 375 mg de ácido docosahexae nólico) ou placebo em um desenho fatorial 2 × 2. Forma farmacêutica: Comprimidos	Os resultados não apresentaram diferenças relevantes na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos ou para alteração nos escores de humor.	Okereke <i>et al.</i> , 2020

158	18-60 anos	6 meses	Diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística – 5ª edição (DSM-V); idade entre 18 e 60 anos; etnia chinesa Han; e níveis séricos de 25 (OH) D ≤ 75 nmol/L antes do início do nosso estudo.	Dose de 1.600 UI de vitamina D por dia ou placebo. Forma farmacêutica não foi informada.	Os resultados não evidenciaram efeitos significativos nos sintomas depressivos. No entanto, houve uma melhora nos sintomas de ansiedade.	Zhu <i>et al.</i> , 2020
56	18-60 anos	8 semanas	Ter 18 a 60 anos, ter depressão leve a moderada sem outra doença psiquiátrica, confirmada pelo psiquiatra.	Grupo de vitamina D: 50.000 UI 2 semanas –1 e grupo controle o placebo. Forma farmacêutica: Parafina Oral.	Os resultados indicaram que o grupo da vitamina D apresentou um aumento nas concentrações circulantes de 25 (OH)D associados a uma recuperação significativa da gravidade da depressão. No entanto, não houve diferença no estado inflamatório.	Kaviani <i>et al.</i> , 2022
16.822	60-84 anos	5 anos	Os participantes eram elegíveis para análises de uso incidente de antidepressivos se tivessem consentido na ligação com Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), estivessem vivos 6 meses após a randomização e não fossem usuários prevalentes de antidepressivos.	Dose mensal de 60.000 UI de colecalciferol ou placebo. Forma farmacêutica: comprimido	Os resultados mostraram que não foi encontrado nenhum efeito geral da suplementação mensal de colecalciferol na população com depressão.	Rahman <i>et al.</i> , 2022
129	51 anos (em média)	6 meses	Mulher com 21 anos ou mais, sintomas depressivos significativamente elevados na triagem, conforme medido por um score maior ou igual a 16, ou tomando um medicamento antidepressivo e tendo um score maior ou igual a 12,	dose semanal de 50.000 UI ou 5.000 UI de vitamina D3 A forma farmacêutica não foi informada, mas foi por via oral.	Os resultados indicaram que independente da dose, houve uma melhora significativa nos sintomas depressivos.	Penckofer <i>et al.</i> , 2022

			e sob os cuidados de um profissional de saúde. E vitamina D sérica <32ng/mL.			
90	> 60 anos	12 meses	Homens e mulheres com mais de 60 anos diagnosticados com pré-diabetes, de acordo com os critérios da American Diabetes Association.	Dose semanal de vitamina D3 de 25.000 UI na forma de solução oral ou placebo. Forma farmacêutica: solução oral.	Os resultados identificaram que a suplementação foi eficaz nos sintomas de depressão e ansiedade na população idosa com pré-diabetes.	Zaromytidou <i>et al.</i> , 2022

Entre os estudos, é possível observar variações discrepantes nas dosagens de vitamina D aplicadas, variando de 400 UI/dia até 100.000 UI/semanal. Além disso, observa-se também variações na duração da suplementação de vitamina D, variando de 8-12 semanas a 2-5 anos (n=3). A quantidade de participantes por estudo também teve uma variação relevante (56 - 32.282 participantes). Três estudos aplicaram a suplementação de vitamina D associada a outras estratégias terapêuticas.

A vitamina D está associada à depressão através de mecanismos fisiopatológicos que compreendem o papel da vitamina D na síntese dos neurotransmissores (dopamina, noradrenalina e acetilcolina) e fatores neurotróficos (Rosa *et al.*, 2017). Além disso, receptores de vitamina D e enzimas responsáveis pela ativação da vitamina D, estão presentes em várias regiões específicas do cérebro como neurônios, córtex cingulado, células gliais, hipocampo, córtex pré-frontal e hipotálamo que contribuem para regulação do humor e desempenham um papel na fisiopatologia da depressão, fornecendo bases biológicas plausíveis para compreender a relação entre deficiência de vitamina D e a depressão (Anglim *et al.*, 2018; Rabenberg *et al.*, 2016).

Estudos evidenciaram que a vitamina D é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (Wayhs, 2011) justificando sua atuação no cérebro. A vitamina D tem a capacidade de diminuir os níveis de marcadores inflamatórios que estão relacionados à depressão (Van den Berg *et al.*, 2016). Também tem o potencial de influenciar positivamente a regulação de genes relacionados à tirosina hidroxilase, uma enzima essencial na síntese de catecolaminas, que está relacionada ao desenvolvimento e tratamento da depressão (Guzek *et al.*, 2023).

Em geral, a vitamina D desempenha um papel na prevenção da depressão influenciando algumas vias principais: Regulando a atividade dos genes responsáveis pela manutenção do equilíbrio de cálcio; Controlando processos inflamatórios ao diminuir a expressão de citocinas inflamatórias; Regulando a expressão de proteínas mitocondriais que mantêm o funcionamento normal das mitocôndrias envolvidas na respiração celular; Influenciando a síntese de serotonina ao reduzir a atividade da enzima triptofano hidroxilase 2 (TPH2) e inibir a triptofanohidroxilase 1 (TPH1); Prevenir a metilação excessiva de promotores de genes considerados importantes na ativação de neurônios GABAérgicos (Musazadeh et al., 2023).

Da mesma forma, o impacto benéfico da vitamina D foi observado em alguns estudos incluídos nesta revisão (n=5), Penckofer *et al.* (2022) verificaram que indivíduos que recebiam suplementação com vitamina D3 na dose de 5.000 ou 50.000 UI/ semanal durante um período de seis meses relataram melhora significativa nos sintomas depressivos, independente da dose. Outro estudo, em que indivíduos receberam cápsulas de placebo ou suplementação com vitamina D3 na dose de 50.000 UI/ semanal durante um período de seis meses também, mostrou que os indivíduos suplementados apresentaram melhoras significativas nos sintomas depressivos (Magalhães; Paula; Botelho, 2019).

Os resultados foram semelhantes aos encontrados por Kaviani *et al.* (2022) que estudaram os efeitos da suplementação comparando também indivíduos que receberam placebo ou dose de 50.000 UI/ 2 semanas durante um período de oito semanas, os indivíduos suplementados apresentaram um aumento nas concentrações circulantes de 25 (OH)D associados a uma recuperação significativa da gravidade da depressão. Outro estudo, também comparando indivíduos que receberam comprimidos placebo ou dose de 2.000 UI de vitamina D3 diariamente, porém em um período de 26 a 28 semanas de gestação até o parto, mostrou que o grupo de suplementados apresentaram redução dos escores da depressão (Vaziri *et al.*, 2016).

Zaromytidou *et al.*, (2022) estudaram a eficácia da suplementação em indivíduos que receberam placebo ou suplementação com vitamina D3 na dose de 25.000 UI/ semanal durante um período de seis meses, os resultados mostraram que o grupo suplementado apresentou melhora nos sintomas depressivos. Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise por Spedding (2014), definida como pesquisa isenta de falhas biológicas, também indicaram que a suplementação de vitamina D

pode reduzir os sintomas em pacientes com depressão diagnosticada.

Em revisões sistemáticas e meta-análises publicadas recentemente, o estudo de Albuloshi *et al.* (2021) e Mikola *et al.* (2022), também evidenciaram o efeito da suplementação da vitamina D na redução dos sintomas depressivos. Além disso, uma meta-análise por Vellekkatt e Menon, (2019) mostrou que a suplementação da vitamina D apresentou benefícios clínicos em pacientes com depressão sintomática.

Embora alguns ensaios clínicos randomizados e meta-análises tenham relatado os efeitos benéficos da suplementação de vitamina D no tratamento da depressão, uma quantidade relativamente maior de estudos (n=9) não identificaram impactos significativos da suplementação da vitamina D nos sintomas depressivos. Os fatores metodológicos determinantes para a heterogeneidade nos resultados dos estudos incluem os protocolos de estudo, a dosagem de suplementação de vitamina D, período e frequência de administração da dose, o número de participantes e duração de estudo.

A variabilidade na dose de vitamina D administrada é um dos fatores potenciais dos resultados encontrados, alguns estudos utilizaram doses mais baixas que não foram suficientes para alcançar resultados desejáveis, enquanto outros estudos utilizaram doses mais elevadas de vitamina D. Por exemplo, Zhu *et al.* (2020) que estudaram os efeitos da suplementação de vitamina D comparando indivíduos que receberam placebo ou dose de 1.600 UI/dia de vitamina D, por um período de seis meses e não encontraram efeitos significativos nos sintomas depressivos.

Os resultados foram semelhantes aos encontrados por Zhang *et al.* (2018), que avaliaram os efeitos da suplementação comparando também indivíduos que receberam placebo ou dose de 100.000 UI/semana de vitamina D3 por um período de oito semanas, observou-se que o uso de altas doses de suplementação de colecalciferol não pode ser justificado para reduzir os sintomas depressivos. Outro estudo, em que indivíduos receberam placebo ou suplementação com vitamina D3 na dose de 60.000 UI/mensal, mas agora avaliando um período maior de suplementação (2 anos) também não mostrou nenhum efeito da suplementação nos sintomas depressivos (Elizabeth *et al.*, 2012).

Uma meta-análise por Gowda *et al.* (2015) mostrou que doses mais baixas de vitamina D não são suficientes para provocar qualquer modificação na incidência ou nos sintomas depressivos. Uma revisão sistemática e meta-análise por Guzek *et al.* (2023) afirmou que a administração de vitamina D em doses insuficientes não resulta

em um aumento positivo dos níveis de 25(OH)D de deficiente para suficiente. Outro estudo de meta-análise indicou que a relação entre os níveis séricos mais baixos de vitamina D e depressão foi mais prevalente em participantes ≤ 50 anos (Musazadeh *et al.*, 2023).

Além disso, um ensaio clínico randomizado por Koning *et al.* (2019) evidenciou que a suplementação de vitamina D não apresenta melhora significativa nos sintomas depressivos de idosos. Sendo a população idosa a mais suscetível à hipovitaminose D e ao desenvolvimento de quadros clínicos depressivos. Isso se deve à sua limitada exposição solar, à dieta inadequada e o uso frequente de múltiplos medicamentos interferindo no metabolismo da vitamina D (Leão; Silva; Moreira, 2017).

Outro fator de relevância observado é a suplementação da vitamina D associada a outras estratégias terapêuticas para observar os efeitos nos sintomas da depressão. Dois ensaios clínicos por Elizabeth *et al.* (2012) e Yalamanchili e Gallagher (2017), indicaram que a suplementação da vitamina D combinada com cálcio é essencial, pois a vitamina D desempenha um papel na absorção e metabolismo do cálcio no organismo. Além disso, são frequentemente observadas em doenças como a osteoporose em pacientes com hipovitaminose D (Silva e Batalha 2021).

Em contrapartida, um estudo afirmou que a suplementação com cálcio não pode ser aplicada em casos de doenças como a depressão, pois o aumento dos níveis de cálcio intracelulares e desordens em seu metabolismo podem estar relacionados à morte celular. Isso ocorre devido a ativação de enzimas que inativam a ATPase. Essa desregulação na bioquímica do cérebro resulta em uma redução no transporte de vesículas sinápticas, que desempenham um papel fundamental na liberação de neurotransmissores na membrana do axônio essenciais para a comunicação entre os neurônios, desencadeando a depressão (Cristina, Souza e Machado, 2021). Além disso, nenhum dos estudos identificou que a combinação de vitamina D e cálcio pudesse trazer benefícios significativos na melhoria dos sintomas depressivos.

Outra abordagem terapêutica complementar foi pesquisada por Okereke *et al.* (2020), que estudaram a suplementação da vitamina D associada com óleo de peixe (ácidos graxos ômega-3), no entanto, os resultados não mostraram diferença significativa na incidência e recorrência de depressão ou sintomas depressivos. Em contrapartida, um ensaio clínico por Cortes *et al.* (2013) mostrou que a suplementação com ácidos graxos ômega-3 pode ser uma estratégia efetiva na melhoria dos sintomas depressivos e ansiosos.

Nos últimos anos, tem surgido um interesse cada vez maior na relação entre a nutrição e a depressão. Principalmente a associação entre ácidos graxos ômega-3 e distúrbios psiquiátricos como a depressão (Jacka *et al.*, 2012; Rosa *et al.*, 2017). Estudos indicaram que pacientes com depressão apresentam uma quantidade significativamente menor de ácidos graxos ômega-3 nos fosfolipídios, tanto na membrana dos glóbulos vermelhos quanto no plasma livre (Husted e Bouzinova, 2016).

Os fosfolipídios compostos por ácidos graxos (ômega-3 e ômega-6) desempenham um papel na transmissão dos sinais nervosos, na preservação da membrana celular e na sua fluidez (Barbosa *et al.*, 2007). Especificamente o ácido docosahexaenóico (DHA) da família do ômega 3, apresenta uma função fundamental na formação, funcionamento e desenvolvimento cerebral e da retina, sendo o principal componente das membranas celulares desses órgãos (Martin *et al.* 2006). Além disso, o DHA está presente em regiões com alta atividade metabólica no cérebro, como no córtex cerebral e em terminais sinápticos (Harris *et al.*, 2009).

No entanto, estudos indicaram que o ácido eicosapentaenóico (EPA) que também pertence a família do ômega 3 é o responsável pelos efeitos positivos dos ácidos graxos w-3 nos sintomas depressivos. Além disso, observou-se que os suplementos contendo mais de 60% de EPA demonstraram maior eficácia no tratamento da depressão primária (Beyer e Payne, 2016). Um dos motivos é o fato dos eicosanóides derivados do EPA apresentarem efeitos anti-inflamatórios, sua eficácia reduzindo as citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α , interleucinas (IL) – 6 e IL-1b (Garófolo e Petrilli, 2006).

Como já foi discutido, as principais estratégias terapêuticas utilizadas no alívio dos sintomas depressivos incluem tratamento farmacológico utilizando inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), além da psicoterapia (Romeiro; Fraga; Barreiro, 2003). Contudo, estudos mostraram que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes registram apenas uma melhora parcial de sua condição clínica, enquanto outros 10% a 15% não respondem às terapias farmacológicas atualmente disponíveis (Santos *et al.*, 2021), o que corrobora a necessidade de investigar novas abordagens terapêuticas alternativas ou complementares que têm o potencial de melhorar os resultados clínicos.

Os trabalhos incluídos que investigaram o efeito da suplementação nos quadros de ansiedade (n=2), evidenciaram que a suplementação da vitamina D demonstrou ser eficaz na redução dos sintomas ansiosos. Um dos mecanismos biológicos plausíveis que justificam a relação entre a vitamina D e os sintomas de ansiedade é a ação do calcitriol, que é o metabólito ativo da vitamina D. O calcitriol estimula a síntese de serotonina ao ativar o gene responsável pela produção de serotonina, conhecido como triptofano hidroxilase 2 (TPH2). Além disso, a vitamina D apresenta efeitos anti-inflamatórios, reduzindo os sintomas de ansiedade por meio da sua capacidade de controlar a inflamação (Kim *et al.*, 2020).

Um estudo randomizado por Zaromytidou *et al.*, 2022, investigaram a eficácia da suplementação em indivíduos que receberam placebo ou suplementação com vitamina D3 na dose de 25.000 UI/ semanal durante um período de seis meses, os resultados mostraram que o grupo suplementado apresentou melhora nos sintomas ansiosos. Os resultados foram semelhantes aos encontrados por Zhu *et al.*, 2020 que estudaram os efeitos da suplementação de vitamina D comparando indivíduos que receberam placebo ou dose de 1.600 UI/dia de vitamina D por um período de seis meses também, os pacientes suplementados apresentaram uma melhoria significativa nos sintomas de ansiedade.

Uma revisão sistemática e meta-análise por Cheng, Huang e Huang (2020) mostrou que a suplementação de vitamina D é eficaz na redução das emoções negativas (ansiedade e depressão). Um estudo clínico por Fazelian *et al.* (2019) também mostrou que a suplementação de vitamina D tem potencial para reduzir a ansiedade. Além disso, pesquisas indicaram que níveis baixos de vitamina D sérica são comuns em indivíduos que apresentam transtornos de humor, como ansiedade (Wu *et al.*, 2016).

A primeira linha de tratamento para os transtornos de ansiedade, em geral, inclui o uso de medicamentos antidepressivos e terapia cognitivo-comportamental. Contudo, grande parte dos ensaios clínicos relata taxas de resposta para esses transtornos de ansiedade que variam de 50% a 60%. Consequentemente, surge a necessidade por novas abordagens terapêuticas e preventivas (Kim *et al.*, 2020), por esta razão devem ser realizados mais estudos relacionados à suplementação da vitamina D como uma alternativa que pode ser eficiente para o tratamento e prevenção da ansiedade.

O quadro 3 apresenta resultados relacionados à suplementação da vitamina D

em pacientes com outras desordens neuropsiquiátricas.

Quadro 3. Relação de resultados obtidos em estudos com suplementação da vitamina D em pacientes com desordens neuropsiquiátricas (n=4).

DESORDEM NEUROPSIQUIÁTRICA	NÚMERO DE PESSOAS	IDADE	DURAÇÃO	POPULAÇÃO DE ESTUDO	DOSAGEM	IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO	REFERÊNCIA
Transtorno Bipolar	35	6-17 anos	8 semanas	Participantes do sexo masculino ou feminino, com idade entre 6 e 17 anos. Foram incluídos 16 jovens com transtornos do espectro bipolar (TEB) apresentando sintomas maníacos e 19 com desenvolvimento típico (DT).	Dose diária (2.000 UI) de vitamina D3. A forma farmacêutica não foi informada.	Os resultados mostraram melhorias significativas nos sintomas de humor. O glutamato não apresentou diferenças significativas entre os pacientes estudados, mas ácido γ -aminobutírico (GABA) apresentou um aumento relevante.	Sikoglu <i>et al.</i> , 2015
Esquizofrenia	47	18-65	8 semanas	idade entre 18 e 65 anos, diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV-TR, tratados com clozapina por pelo menos 18 semanas, em uso de dose estável de clozapina por quatro semanas antes da inscrição, nível sérico de 25(OH) vitamina D abaixo de 75 nmol/l (30 ng/ml) e pontuação de gravidade total de psicopatologia, medida pela Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) pontuação total acima de 70.	Gotas orais semanais de vitamina D (14.000 UI) ou placebo. Forma farmacêutica: Gotas orais	Os resultados não mostraram efeitos significativos da suplementação da vitamina D nos sintomas psicóticos, depressivos ou metabólicos. No entanto, no grupo da vitamina D, foi observado uma melhora no desempenho cognitivo.	Krivoy <i>et al.</i> , 2017
Esquizofrenia	60	25-65 anos	12 semanas	Qualquer participante com diagnóstico de esquizofrenia com duração da doença de pelo menos dois anos, teve pontuação PANSS de 55 ou superior, tratado com clorpromazina (300-	Dose de 50.000 UI de vitamina D3 a cada 2 semanas mais 8 x 10 ⁹ UFC /dia de probiótico ou placebo.	Os resultados evidenciaram que os pacientes com esquizofrenia crônica tiveram uma melhora significativa nos escores PANSS geral (-	Ghaderi <i>et al.</i> , 2019

				1000 mg/dia, exceto clozapina) e agentes anticolinérgicos (Trihexifenidil, 4-8 mg/dia) durante os últimos 6 meses e com idade entre 25 e 65 anos.	Forma farmacêutica: Cápsulas.	$3,1 \pm 4,7$ vs. $+0,3 \pm 3,9$, $P = 0,004$) e total ($-7,4 \pm 8,7$ vs. $-1,9 \pm 7,5$, $P = 0,01$), bem como em seus perfis metabólicos.	
Esquizofrenia	52	18-65 anos	8 semanas	Pacientes com idades entre 18 e 65 anos que foram diagnosticados com esquizofrenia de acordo com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5).	Dose de 50.000 UI de vitamina D oral uma vez por semana aos pacientes com níveis de vitamina D < 20 ng/mL (deficiência de vitamina D), e 1.500 UI de vitamina D oral diariamente aos pacientes com nível de vitamina D entre 20 a 29,99 ng/mL (insuficiência de vitamina D). A forma farmacêutica não foi informada, só informa que foi oral.	Os resultados mostraram melhora nos sintomas negativos e positivos em pacientes com esquizofrenia.	Neriman, Hakan e Ozge, 2021

Os estudos analisados também utilizaram doses de suplementação de vitamina D variadas (2.000 UI/dia - 50.000 UI/semanal). No entanto, o tempo de duração e acompanhamento das pesquisas não apresentou um período discrepante quando comparado a duração dos estudos de depressão, variando de 8 - 12 semanas apenas. Além disso, apenas um trabalho associou a suplementação de vitamina D com probióticos para auxiliar no tratamento.

Observa-se que as pesquisas de suplementação de vitamina D nos sintomas de outros distúrbios são menos frequentes, em que para esquizofrenia (n=3) foi a mais expressiva. Apenas um artigo relacionando a suplementação de vitamina D foi encontrado para análise em relação ao transtorno bipolar e um outro sobre transtorno

obsessivo-compulsivo também foi encontrado, porém não apresentava a dosagem utilizada na suplementação e por isso foi excluído ao final do processo.

A relação entre a vitamina D e a esquizofrenia se estabelece através da presença dos receptores da vitamina D em várias regiões cerebrais relacionadas a essa condição (Neriman, Hakan e Ozge, 2021). Como já foi discutido, a vitamina D desempenha funções essenciais no desenvolvimento neural e na neuroproteção, e a esquizofrenia frequentemente está relacionada a níveis insuficientes dessa vitamina (Cieslak *et al.*, 2014). Uma revisão sistemática e meta-análise por Valipour, Saneei e Esmailzadeh (2014) foi realizada com indivíduos esquizofrênicos e demonstrou uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e a esquizofrenia.

Um estudo realizado por Neriman, Hakan e Ozge (2021) investigaram o impacto da suplementação da vitamina D comparando indivíduos com níveis de vitamina D < 20ng/mL (deficiência de vitamina D) que recebiam suplementação na dose de 50.000 UI/ semanal e indivíduos com nível de vitamina D entre 20 a 29,99 ng/mL (insuficiência de vitamina D) que recebiam suplementação na dose de 1.500 UI/ semanal, ambos foram suplementados durante um período de oito semanas e relataram uma melhora nos sintomas negativos e positivos da esquizofrenia.

Uma estratégia terapêutica complementar foi pesquisada por Ghaderi *et al.* (2019) que estudaram a suplementação da vitamina D associada com probióticos, os resultados evidenciaram que os pacientes com esquizofrenia crônica tiveram uma melhora significativa nos sintomas. Em contrapartida, um ensaio clínico randomizado por Krivoy *et al.* (2017) não mostraram efeitos significativos da suplementação da vitamina D em pacientes com esquizofrenia crônica tratados com clozapina.

Outra possível associação entre a vitamina D e a esquizofrenia incluem um fenômeno conhecido como “efeito da estação de nascimento”, no qual uma maior porcentagem de pessoas com esquizofrenia nasce no final do inverno e começo da primavera, período em que são expostas a níveis reduzidos de vitamina D durante os estágios pré-natal e perinatal (Cieslak *et al.*, 2014; Harms *et al.*, 2011).

Estudos realizados em animais mostram que a deficiência de vitamina D durante o período pré-natal está relacionada às mudanças persistentes na estrutura e funcionalidade cerebral, incluindo indícios convergentes de disfunção no sistema dopaminérgico (Kesby *et al.*, 2009). Um estudo de caso-controle conduzido por McGrath *et al.* (2010) utilizando amostras de sangue neonatal evidenciou uma relação significativa entre o estado neonatal de vitamina D e o risco de esquizofrenia.

O tratamento para esquizofrenia se baseia principalmente no uso de medicamentos antipsicóticos, que visam aliviar os sintomas e auxiliar o paciente a conviver normalmente em sociedade (Alves e Silva, 2001). Contudo, os antipsicóticos considerados a primeira linha de tratamento para os quadros esquizofrênicos, além de apresentar benefícios terapêuticos, também costumam desencadear efeitos colaterais neurológicos significativos. Consequentemente, vários pacientes desistem do tratamento medicamentoso, o que justifica as pesquisas frequentes em busca de novas estratégias terapêuticas (Giraldi; Campolim, 2014).

O único trabalho incluído nesta revisão, que investigou o efeito da suplementação da vitamina D no transtorno bipolar (TB) foi conduzido por Sikoglu *et al.* (2015) no qual verificaram que indivíduos que recebiam suplementação com vitamina D3 na dose de 2.000 UI/ dia durante um período de oito semanas relataram melhorias significativas nos sintomas de humor. Algumas pesquisas indicaram que a vitamina D está associada ao TB devido a sua atividade imunomoduladora (Cereda *et al.*, 2021)

Especificamente, os dados mostraram que as citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a ativação/inflamação imunológica apresentam uma influência significativa na função dos neurotransmissores, no sistema neuroendócrino e no comportamento, contribuindo para alta prevalência de transtornos de humor (Capuron; Miller, 2004). Além disso, uma meta-análise por Modabbernia *et al.* (2013) evidenciou que a mania e o transtorno bipolar estão associados à ativação de citocinas inflamatórias, que são reguladas por células imunorreguladoras negativas.

Uma pesquisa conduzida por Marazziti *et al.* (2023) mostrou que um número significativo dos indivíduos (quase 80%), com quadro de transtorno bipolar demonstraram níveis reduzidos de vitamina D. Outro estudo, por Altunsoy *et al.* (2018) relatou que nos transtornos bipolares a deficiência de vitamina D foi observada em episódios maníacos agudos. Em contrapartida, pesquisas realizadas por Cereda *et al.* (2021) não encontraram diferenças relevantes entre os níveis de vitamina D nos pacientes com transtorno bipolar e em outros transtornos psiquiátricos.

O TB é uma das condições médicas mais persistentes ao longo da história, e suas manifestações típicas, incluindo euforia, mania e depressão, são bem definidas e facilmente identificáveis, o que permite um diagnóstico precoce e preciso. O lítio é a primeira escolha no tratamento farmacológico, mas o ácido valpróico, carbamazepina e alguns antipsicóticos atípicos são também frequentemente utilizados (Moreno;

Moreno; Ratzke, 2005; Souza *et al.*, 2005). No entanto, devido à escassez de evidências disponíveis, poucos estudos controlados e o número reduzido de pacientes incluídos em cada pesquisa, tornando-se necessário investigar outras estratégias terapêuticas para complementar o tratamento dessas condições.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos resultados e da discussão desta revisão integrativa, foi possível verificar a relação entre vitamina D e os principais distúrbios neuropsiquiátricos, a qual é elucidada por meio de evidências científicas, que apontam que vitamina D desempenha funções significativas no sistema nervoso central através dos seus receptores amplamente distribuídos no cérebro, que justificam a associação com os transtornos neuropsiquiátricos.

No entanto, os estudos incluídos nesta revisão não responderam à pergunta norteadora da pesquisa, pois uma quantidade relativamente maior dos trabalhos não identificou efeitos benéficos significativos da suplementação na melhoria dos distúrbios neuropsiquiátricos.

Portanto, conclui-se que a relação entre a suplementação da vitamina D e os transtornos neuropsiquiátricos ainda não são contundentes. São necessárias mais pesquisas para esclarecer e confirmar a eficácia dessa abordagem terapêutica, devido ao número limitado de estudos evidenciados na literatura e a presença de uma ampla série de limitações nos tratamentos atuais, que são predominantemente baseados em farmacoterapia.

Além disso, é importante ressaltar também, a necessidade de investigar mais qual a dose de vitamina D versus o tempo de uso mais adequada para uso na suplementação diante de condições neuropsiquiátricas, já que esta foi a variável identificada como um dos fatores potenciais que mais influenciou os resultados dos estudos.

Destarte, espera-se que a temática levantada na presente revisão possa aprofundar a compreensão da relação entre um componente nutricional essencial e a melhoria dos distúrbios neuropsiquiátricos. Além disso, que possa servir de base para futuras pesquisas sobre estratégias alternativas ou complementares no tratamento das condições neuropsiquiátricas e que possam atrair o interesse da população para essa questão.

REFERÊNCIAS

ADAN, RAH et al. Psiquiatria nutricional: para melhorar a saúde mental através do que você come. *Neuropsicofarmacologia Europeia: a revista do Colégio Europeu de Neuropsicofarmacologia*, v. 12, pág. 1321-1332, 2019.

ALBULOSHI, T. et al. The effectiveness of vitamin D supplementation in reducing depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Nutrition and healthy aging*, v. 6, n. 4, p. 301-318, 2022.

ALTUNSOY, N. et al. Exploring the relationship between vitamin D and mania: correlations between serum vitamin D levels and disease activity. *Nordic journal of psychiatry*, v. 72, n. 3, p. 221-225, 2018.

ALVES, M. et al. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo*, v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5®. [s.l.: s.n., s.d.]. Disponível em: <<http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>>.

ANGLIN, R. E. S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, v. 202, n. 2, p. 100-107, 2013.

BALACHANDAR, R. et al. Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3328, 2021.

BANDELOW, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. Tratamento de transtornos de ansiedade. *Diálogos em neurociência clínica*, v. 19, n. 2, pág. 93-107, 2017.

BARBOSA, K. B. F. et al. Ácidos graxos das séries ômega 3 e 6 e suas implicações na saúde humana Omega-3 and 6 fatty acids and implications on human health. *Omega*, v. 32, n. 2, p. 129-145, 2007.

BAXTER, AJ et al. Epidemiologia global dos transtornos mentais: o que estamos perdendo? *PloS um*, v. 8, n. 6, pág. e65514, 2013.

BEAR, TLK et al. O papel da microbiota intestinal nas intervenções dietéticas para depressão e ansiedade. *Avanços na nutrição (Bethesda, Md.)*, v. 4, pág. 890-907, 2020.

BEYER, J. L.; PAYNE, M. E. Nutrition and bipolar depression. *The Psychiatric clinics of North America*, v. 39, n. 1, p. 75-86, 2016.

BOSAIPO, NB; BORGES, VF; JURUENA, MF Transtorno bipolar: uma revisão de aspectos conceituais e clínicos. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*, v. supl.1, pág. 72-84, 2017.

CÂMARA, Janaína Lopes et al. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.

CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon- α . *Biological psychiatry*, v. 56, n. 11, p. 819-824, 2004.

CASTILLO, ARGLE et al. Transtornos de ansiedade. Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brasil: 1999) , v. suplemento 2, pág. 20-23, 2000.

CASTRO, L. C. G. DE. O sistema endocrinológico vitamina D. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.

CELIK, G. et al. Deficiência de vitamina D em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo com transtornos neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos associados a infecções estreptocócicas: um estudo de caso-controle. Noro psikiyatri arsivi , v. 1, pág. 33-37, 2016.

CEREDA, G. et al. O papel da vitamina D no transtorno bipolar: epidemiologia e influência na atividade da doença. Revista de transtornos afetivos , v. 278, p. 209-217, 2021.

CHENG, Y.-C.; HUANG, Y.-C.; HUANG, W.-L. The effect of vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis. Depression and anxiety, v. 37, n. 6, p. 549-564, 2020.

CIESLAK, K. et al. Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. Schizophrenia research, v. 159, n. 2-3, p. 543-545, 2014.

CORTES, M. L. et al. Uso de terapêutica com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com dor crônica e sintomas ansiosos e depressivos. Revista Dor, v. 14, n. 1, p. 48-51, 2013.

DA SILVA, Camila Aparecida et al. Inter-relação entre a deficiência de vitamina D e depressão: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 24, p. e7094-e7094, 2021.

DI SOMMA, C. et al. Vitamina D e doenças neurológicas: uma visão endócrina. Revista Internacional de Ciências Moleculares, v. 18, n. 11, pág. 2.482, 2017.

EDINOFF, AN et al. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e efeitos adversos: uma revisão narrativa. Neurologia internacional, v. 13, n. 3, pág. 387-401, 2021.

ERCOLE, FF; MELO, LS DE; ALCOFORADO, CLGC Revisão integrativa versus revisão sistemática. REME rev. min. enferm, pág. 09-11, 2014.

ESERIAN, JK Papel da vitamina D no estabelecimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 2, pág. 234, 2013.

ESNAFOĞLU, E.; YAMAN, E. Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. Psychiatry research, v. 254, p. 232-237, 2017.

FABRAZZO, M. et al. Deficiência de vitamina D e fatores de risco relacionados a recaídas psiquiátricas agudas em pacientes com transtornos mentais graves: um estudo preliminar. Ciências do cérebro, v. 12, n. 8, pág. 973, 2022.

FARGHALI, M. et al. A saúde do cérebro pode ser apoiada por suplementos à base de vitamina D? Uma revisão crítica. Ciências do cérebro, v. 10, n. 9, pág. 660, 2020.

FAZELIAN, S. et al. Effect of Vitamin D supplement on mood status and inflammation in Vitamin D deficient Type 2 diabetic women with anxiety: A randomized clinical trial. *International journal of preventive medicine*, v. 10, n. 1, p. 17, 2019.

FÉLIZ, DA; DE ANDRADE, RP; DO ROSÁRIO, KD Influência da vitamina D na saúde humana. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 3, pág. 163-166, 2019.

FLANAGAN, E. et al. Nutrição e envelhecimento do cérebro: avançando em direção a aplicações clínicas. *Revisões de pesquisas sobre envelhecimento*, v. 62, n. 101079, pág. 101079, 2020.

FONSECA DE SÁ, Ana Cristina; DE SOUZA FACIOLI, Larissa; MACHADO QUEROBINO, Samyr. Implicações da Deficiência de Vitamina D na Depressão. **Id on Line. Revista de Psicologia**, 2021.

FORTIFICADOS, Força-tarefa Alimentos et al. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes. 2014.

GALVÃO, Leticia Oba et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.

GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GIRALDI, A.; CAMPOLIM, S. Novas abordagens para esquizofrenia. *Ciencia e cultura*, v. 66, n. 2, p. 6-8, 2014.

GOWDA, U. et al. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, v. 31, n. 3, p. 421-429, 2015.

GROSSO, G. Psiquiatria nutricional: como a dieta afeta o cérebro através da microbiota intestinal. *Nutrientes*, v. 13, n. 4, pág. 1282, 2021.

GRÜDTNER, Vera Sônia; WEINGRILL, Pedro; FERNANDES, Antonio Luiz. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. **Rev Bras Reumatol**, v. 37, n. 3, p. 143-51, 1997.

GUERREIRO, Catarina Sousa; CHARNECA, Sofia. Saúde mental em perspectiva-o papel da nutrição e da microbiota intestinal. 2021.

GUZEK, D. et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in adults: A systematic review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Nutrients*, v. 15, n. 4, p. 951, 2023.

HARMS, Lauren R. et al. Vitamina D e o cérebro. **Melhores práticas e pesquisas Endocrinologia clínica e metabolismo**, v. 4, pág. 657-669, 2011.

HARRIS, W. S. et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *The journal of nutrition*, v. 139, n. 4, p. 804S-819S, 2009.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HUSTED, K. S.; BOUZINOVA, E. V. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 52, n. 3, p. 139-147, 2016.

HYMAN, SE Um raio de luz para transtornos neuropsiquiátricos. *Natureza*, v. 455, n. 7215, pág. 890-893, 2008

JACKA, FN et al. A dieta ocidental está associada a um hipocampo menor: uma investigação longitudinal. *Medicina BMC*, v. 1, 2015.

JACKA, F. N. et al. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *Journal of affective disorders*, v. 141, n. 1, p. 79-85, 2012.

JORGE, Antonio José Lagoeiro et al. Deficiência da Vitamina D e doenças cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 422-432, 2018.

KESBY, J. P. et al. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine turnover in neonatal rat forebrain. *Neuroscience letters*, v. 461, n. 2, p. 155-158, 2009.

KIM, S.-Y. et al. The relationship between serum vitamin D levels, C-reactive protein, and anxiety symptoms. *Psychiatry investigation*, v. 17, n. 4, p. 312-319, 2020.

KNAPP, P.; ISOLAN, L. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. *Revista de psiquiatria clínica*, v. 32, p. 98-104, 2005.

LEÃO, Rita de Cássia Hoffmann; SILVA, Vanessa de Lima; MOREIRA, Rafael da Silveira. Análise de Classes Latentes: um novo olhar sobre o fenômeno depressão em homens idosos no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, p. 814-825, 2017.

LUTZ, M. et al. Dieta e transtornos depressivos. *Revista de psiquiatria clínica*, v. 2, pág. 117-122, 2021.

MANOSSO, L. M.; MORETTI, M.; RODRIGUES, A. L. S. Nutritional strategies for dealing with depression. *Food & function*, v. 4, n. 12, p. 1776, 2013

MARAZZITI, D. et al. Decreased levels of vitamin D in bipolar patients. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 13, n. 4, p. 883, 2023

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista brasileira de reumatologia*, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARSH, WK; PENNY, JL; ROTHCHILD, AJ Suplementação de vitamina D na depressão bipolar: Um ensaio duplo-cego controlado por placebo. *Revista de pesquisa psiquiátrica*, v. 95, p. 48-53, 2017.

MARTIN, C. A. et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MARX, W. et al. Psiquiatria nutricional: o estado atual das evidências. *Os Anais da Sociedade de Nutrição*, v. 76, n. 4, pág. 427-436, 2017.

MATERS, CD; LONCAR, D. Projeções de mortalidade global e carga de doenças de 2002 a 2030. *PLoS medicine*, v. 11, pág. e442, 2006.

MCGRATH, J. J. et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study. *Archives of general psychiatry*, v. 67, n. 9, p. 889, 2010.

MIKOLA, T. et al. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, p. 1-18, 2022.

MODABBERNIA, A. et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*, v. 74, n. 1, p. 15-25, 2013.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Revista de psiquiatria clínica*, v. 32, p. 39-48, 2005.

MOYLAN, S. et al. Estresse oxidativo e nitrosativo na depressão: por que tanto estresse? *Neurociências e revisões biocomportamentais*, v. 45, p. 46-62, 2014.

MUSAZADEH, V. et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, v. 187, n. 106605, p. 106605, 2023.

NACIONAL, A.; SANITÁRIA, V. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2018/rdc0243_26_07_2018.pdf>. Acesso em: 30 set. 2023.

NIEDERAUER, KG et al. Qualidade de vida em indivíduos com transtorno obsessivo-compulsivo: revisão da literatura. *Revista brasileira de psiquiatria* (São Paulo, Brasil: 1999), v. 3, pág. 271-278, 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. EVIDÊNCIA DE SAÚDE MENTAL et al. **Prioridades de controle de doenças relacionadas a transtornos mentais, neurológicos, de desenvolvimento e abuso de substâncias**. Organização Mundial da Saúde, 2006.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.

PARKER, GB; BROTHIE, H.; GRAHAM, RK Vitamina D e depressão. Revista de transtornos afetivos, v. 208, p. 56-61, 2017.

PATRICK, R. P.; AMES, B. N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, v. 29, n. 6, p. 2207-2222, 2015.

PLUDOWSKI, P. et al. Diretrizes para suplementação de vitamina D. O Jornal de bioquímica de esteróides e biologia molecular, v. 175, p. 125-135, 2018.

RABENBERG, M. et al. Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Journal of affective disorders, v. 204, p. 92-98, 2016.

RAPINESI, C. et al. Estimulação cerebral no transtorno obsessivo-compulsivo (TOC): uma revisão sistemática. Neurofarmacologia atual, v. 17, n. 8, pág. 787-807, 2019.

RIHAL, V. et al. Intervenção terapêutica e mecanicista da vitamina D em distúrbios neuropsiquiátricos. Pesquisa em psiquiatria, v. 317, n. 114782, pág. 114782, 2022.

ROMEIRO, L. A. S.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. Quimica nova, v. 26, n. 3, p. 347-358, 2003.

ROSA, Juliana Severo et al. Influência dos ácidos graxos ômega 3 e vitamina D na depressão: uma breve revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 2, p. 217-223, 2017.

ROY, N. Impacto da vitamina D na função neurocognitiva na demência, depressão, esquizofrenia e TDAH. Fronteiras na biociência, v. 26, n. 3, pág. 566-611, 2021.

SANTOS, Laise Aparecida et al. Potencial terapêutico da própolis em distúrbios neuropsiquiátricos: uma revisão da literatura. 2021.

SCHOLL, C. C. et al. Qualidade de vida no Transtorno Obsessivo-Compulsivo: um estudo com usuários da Atenção Básica. Ciencia & saude coletiva, v. 22, n. 4, p. 1353-1360, 2017.

SHIRAKAWA, I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brasil: 1999) , v. suplemento 1, pág. 56-58, 2000.

SILVA, K. S. DA; BATALHA, I. C. G. DA S. Relevância da suplementação de vitamina D na prevenção da osteoporose em idosos. Brasília Médica, v. 58, n. Anual, p. 1-7, 2021.

SILVA, MRM et al. Relação entre deficiência de vitamina D e variáveis

psicofisiológicas: uma revisão sistemática da literatura. *Clínicas (São Paulo, Brasil)*, v. 76, 2021.

SPEEDING, S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*, v. 6, n. 4, p. 1501-1518, 2014.

TAN, BL; NORHAIZAN, MÉ; LIEW, W.-P.-P. Nutrientes e estresse oxidativo: amigo ou inimigo? *Medicina oxidativa e longevidade celular*, v. 2018, p. 1-24, 2018.

TEASDALE, S.; MÖRKEL, S.; MÜLLER-STIERLIN, AS Psiquiatria nutricional no tratamento de transtornos psicóticos: Hipóteses atuais e desafios de pesquisa. *Cérebro, comportamento e imunidade - saúde*, v. 5, n. 100070, pág. 100070, 2020.

Transtornos mentais. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>>. Acesso em: 1 out. 2023.

VALIPOUR, G.; SANEEI, P.; ESMAILZADEH, A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, v. 99, n. 10, p. 3863-3872, 2014.

VAN DEN BERG, K. S. et al. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *Journal of psychosomatic research*, v. 83, p. 50-56, 2016.

VEGA-DIENSTMAIER, JM Avança no tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista de neuro-psiquiatria*, v. 79, n. 4, pág. 239, 2017

VELLEKKATT, F.; MENON, V. Eficácia da suplementação de vitamina D na depressão maior: Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Revista de pós-graduação em medicina**, v. 65, n. 2, pág. 74, 2019.

VOLK, DW et al. Esquizofrenia. Em: ROSENBERG, RN; PASCUAL, JM (Eds.). *Base molecular e genética de doenças neurológicas e psiquiátricas de Rosenberg*. San Diego, CA, EUA: Elsevier, 2020. p. 653-662.

WANG, M.; ZHANG, L.; GAGE, FH Modelagem de transtornos neuropsiquiátricos utilizando células-tronco pluripotentes induzidas por humanos. *Proteína & célula*, v. 11, n. 1, pág. 45-59, 2020.

WAYHS, Mônica Chang. Vitamina D-ações além do metabolismo do cálcio. **Rev Med Minas Gerais**, v. 21, n. 3 Supl 1, p. S1-S144, 2011.

WOLGENSINGER, L. Terapia cognitivo-comportamental de grupo para ansiedade: desenvolvimentos recentes. *Diálogos em neurociência clínica*, v. 17, n. 3, pág. 347-351, 2015.

WU, C. et al. Association between serum levels of vitamin D and the risk of post-stroke

anxiety. *Medicine*, v. 95, n. 18, p. e3566, 2016.

YALAMANCHILI, V.; GALLAGHER, J. C. Dose ranging effects of vitamin D3 on the geriatric depression score: A clinical trial. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, v. 178, p. 60-64, 2018.

YAO, L. et al. The relationship between vitamin D levels in seasonal variations and Chinese patients with first-episode drug-naive depression. *Journal of psychosomatic research*, v. 164, n. 111079, p. 111079, 2023.