



A INFLUÊNCIA DOS BAIXOS NÍVEIS DE CÁLCIO E VITAMINA D COMO UMA POSSÍVEL CAUSA DE DEPRESSÃO: ARTIGO DE REVISÃO.

Dayara Brandão Godoi¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado a quarta causa de incapacidade social se comparada com outras patologias mentais. Este transtorno é decorrente de diversos fatores que podem variar de indivíduo para indivíduo, onde terá interações tanto de fatores psicológicos como biológicos, estudos apontam também possível correlação com estresse crônico. Este transtorno gera alterações comportamentais que refletem diretamente nas ações contínuas do dia a dia, sendo os sintomas mais frequentes: perda de interesse nas atividades que anteriormente gerava prazer, alterações no sono (sono em excesso ou insônia), dificuldade em se concentrar e pensamentos contínuos em morte, importante lembrar que segundo a OMS o diagnóstico e a permanência dos sintomas por pelo menos duas semanas merecem atenção. O objetivo deste trabalho é abordar os fatores consequentes da baixa produção de Vitamina D e o Cálcio com ênfase na influência no TDM, e referir possível tratamento a fim de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Os déficits de vitamina D e Cálcio podem ser possíveis de colaboração para o envolvimento da depressão, visto que, vitamina D exerce fatores importantes no sistema nervoso central (SNC), uma vez que atua na regulação de neurotransmissores, ajuda na elevação de fatores que podem contribuir na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento das células do sistema nervoso: a vitamina D diminui as concentrações de mediadores inflamatórios da depressão e contribui para homeostasia e absorção de cálcio e para a saúde óssea. A compreensão entre a relação de ambos foi de extrema importância, a fim de obter possíveis melhorias e cuidados em doenças e sintomas mentais. Desta forma, a vitamina D pode ser útil para auxiliar no tratamento de pacientes que apresentam quadro depressivo, ou até mesmo beneficiar em sua prevenção.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior. Depressão. Vitamina D. Hipovitaminose D. Cálcio.

Abstract

According to the World Health Organization (WHO) Major Depressive Disorder (MDD) is a World Organization for the Cause of Social Disability (WHO) and is considered a World Organization with other pathologies. This disorder is of several studies as biological factors that may be co-responsible for many of them, as well as psychological, also point to potentially relevant factors for individuals that may occur. This change generates behavioral changes that directly address the continuous actions of everyday life, the most frequent symptoms being: the frequency of interest in those that previously generated pleasure, changes in sleep (excessive sleep and continuous delays), difficulties in increasing and continue to think about death, it is important to remember that, according to the WHO, the diagnosis and the persistence of symptoms for at least two weeks deserve attention. The objective of this work is to address the consequences of low production of Vitamin D with emphasis on the influence on MDD, and refer to possible treatment, improve the quality of life of the influencing factors and factors. Deficits in vitamin D and calcium may be a possible collaboration for the work of depression, since vitamin D in the central nervous system (CNS), as it acts in the regulation of neurotransmitters, helps to improve factors that can contribute to survival. , and development of nervous system cells: vitamin D as maintenance mediators of depression and contribute to calcium absorption and bone health. Understanding

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: dayarabrandao@hotmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenice.stroparo@utp.br



between the relationship of extreme importance in order to obtain possible improvements and care in diseases and symptoms both. In this way, vitamin D can be useful to assist in the treatment of patients who present their condition, or even a beneficiary in prevention.

Keywords: Major Depressive Disorder. Depression. Vitamin D. Hypovitaminosis D. Calcium.

1. Introdução

A depressão é um transtorno psíquico que gera alterações comportamentais, onde os indivíduos apresentam perda de interesse ou prazer na realização de atividades cotidianas, reduzindo consequentemente a qualidade de vida (NASCIMENTO *et al.*, 2014). Sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida, sendo decorrente de diversos fatores biológicos, sociais e psicológicos, podendo influenciar também na saúde física. Tais fatores são diferentes para cada pessoa, mas estudos sugerem uma relação com situações de estresse crônico (SENRA. 2017).

Um dos possíveis componentes genéticos que têm impacto no aparecimento do transtorno depressivo maior tem conexões com a baixa produção de vitamina D, um esteróide que possui papel essencial para a homeostasia e absorção de cálcio (GRUDTNER; WEINGRILL; FERNANDES. 1997), pode ser obtida através de dieta ou suplementos alimentares, mas sua principal forma de obtenção é através da exposição aos raios UVB solares. Esta vitamina exerce fatores extremamente importantes no sistema nervoso central (SNC), destacando principalmente a regulação de neurotransmissores e a elevação de fatores que auxiliam na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento das células do sistema nervoso central. Importante citar também a competência da vitamina D em diminuir as concentrações de mediadores inflamatórios relacionados ao desenvolvimento da depressão (ROSA. 2017).

O objetivo deste trabalho é abordar os fatores consequentes da baixa produção de vitamina D e cálcio com ênfase na influência no Transtorno Depressivo Maior (TDM), e referir um possível tratamento, a fim de melhorar a qualidade de vida de indivíduos.

2. Metodologia

Este artigo terá como base realizar uma revisão sistemática por meio de artigos de literatura já publicados, a maioria entre os anos de 2012 a 2022, sendo realizadas busca nas plataformas Web of science, Pubmed, Scielo, Periódicos da Capes, EBSCO e Medline entre os meses de Fevereiro a Dezembro de 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os artigos focaram na patologia humana, tendo como exclusão artigos que não atendiam o objetivo proposto. Foi utilizado palavras chaves como “Depressão” “Hipovitaminose D” “Hipocalcemia” “Metabolismo da Vitamina D” “Metabolismo de Cálcio”, estes citados foram utilizados em diversas combinações.

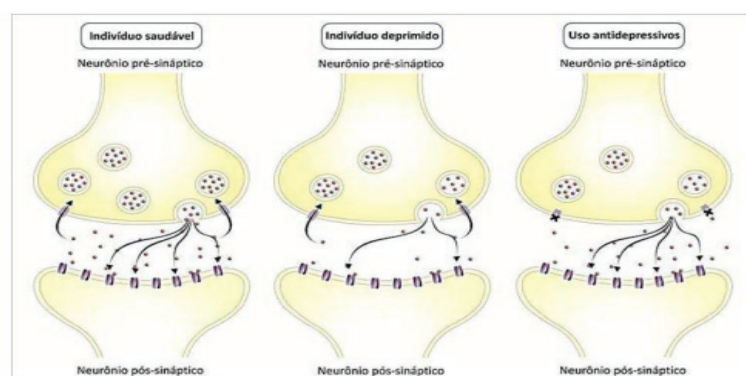
3. Discussão

Os transtornos depressivos possuem como característica principalmente as alterações de humor, decorrentes do processo das disfunções hormonais (Figura 01), afetando de forma



significativa o bem-estar do indivíduo. Essas alterações de humor e do prazer segundo BASTOS. 2020, é decorrente da redução de neurotransmissores de serotonina, noradrenalina e gama-aminobutírico (Gaba) que, em situações normais são liberadas em alta concentração quando realizamos atividades prazerosas como forma de recompensa (NASCIMENTO. 2022). Além disso, há uma desregulação noturna desses neurotransmissores, que pode gerar insônia, sono excessivo durante o dia ou hipersônia. Também há um aumento nos níveis de cortisol, o que compromete o humor do indivíduo depressivo e debilita ainda mais o sistema imunológico (BASTOS. 2020).

FIGURA 1 - Teoria Monoaminérgica da Depressão



Fonte: Adaptado de CASTRÉN (2005).

Figura 01 - Teoria da monoaminérgica da depressão

Nota: Teoria da monoaminérgica da depressão: indivíduos não deprimidos possuem uma quantidade ideal de neurotransmissores monoaminérgicos que são liberados pelo neurônio pré-sinápticos que se ligam nos neurônios pós-sinápticos. Enquanto que indivíduos deprimidos possuem uma diminuição de monoaminas.

Fonte: BASTOS. 2020. p.19.

Ainda não se sabe exatamente sua etiologia, mas é possível estabelecer relações com alterações dos de neurotransmissores e da função neuroendócrina (SCHMIDT, SHELTON, DUMAN. 2011. SENRA. 2017). Atualmente, o transtorno é determinado pela permanência de pelo menos duas semanas de duração dos sintomas, porém, em algumas situações pode ser realizado diagnóstico em um período de tempo menor (NASCIMENTO *et al.*, 2014). Os contribuindo de certo modo ao bem-estar do indivíduo. Distúrbios estão concernentes a transtornos alimentares, epilepsia, ansiedade, depressão, ela atua como um “mensageiro” que realiza a comunicação entre as células do sistema nervoso (TRUETA. 2017). A vitamina D é essencial para absorção do cálcio, esta, passa por vários processos bioquímicos complexos até chegar em sua forma ativa, atingida a nível hepático, chamando-se calcitriol. O cálcio também passará por algumas etapas em seu processo de absorção, são elas: intraluminal, que pode sofrer influências de fatores que podem prejudicar ou aumentar sua absorção, a segunda etapa é dependente da vitamina D, chama-se absorção transcelular e a última etapa, é a plasmática.

O cálcio, diferente da vitamina D, é adquirido através da alimentação/dieta e a maioria dos indivíduos não consomem a quantidade nutricional recomendada (HOLICK *et al.*, 2011). Ambos



precisarão passar por vários processos bioquímicos até serem metabolizados, com isso é possível estabelecer uma interligação entre a deficiência da absorção de vitamina D e cálcio. A vitamina D, uma coenzima, adquirida de forma exógena, mas que também possui síntese endógena, esta, precisa passar pelo processo de conversão até 1,25(OH)₂D₃, que é a sua forma ativa. Pode ter origem de duas fontes: na ingestão ou através da pele. Se for obtida através da ingestão pode apresentar duas formas, onde ambas passarão pelo mesmo processo de metabolização até se tornarem ativas (Figura 02), são elas: D₂ (Calciferol), sintetizada em plantas e D₃ (Colecalciferol) obtida através de alimentos não vegetais. (GRUDTNER, WEINGRILL, FERNANDES. 1997. CHIN, IMA-NIRWANA. 2018).

A vitamina D₃ da pele é produzida a partir do 7-diidrocolesterol (pró-vitamina D₃), precursor imediato do colesterol. Por ação da radiação solar (ultravioleta B), é transformada em pré-vitamina D₃, que sofre uma isomerização induzida pelo calor, durante algumas horas, formando-se a vitamina D₃. Esta atinge a circulação, sendo transportada até o fígado, onde se inicia o processo de hidroxilação. A vitamina D ingerida precisa ser mantida em suspensão no intestino delgado proximal, para ser absorvida. Por ser lipossolúvel, há necessidade da formação de micelas através de sais biliares conjugados para manter-se em suspensão no lume intestinal, que é aquoso. É absorvida pela membrana do enterócito por simples difusão. Dentro da célula é metabolizada a quilomícrons, assim passa ao sistema linfático e após ao venoso, indo ao fígado, onde é hidroxilada a 25(OH)D₃. (GRUDTNER, WEINGRILL, FERNANDES. 1997. p. 148)

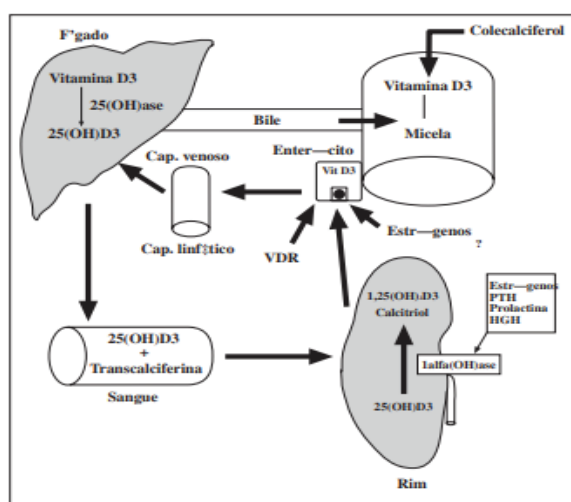


Fig. 1 – Esquema representativo do metabolismo da vitamina D a partir da sua ingestão sob forma de colecalciferol, lipossolúvel, até seu retorno ao enterócito em forma de calcitriol, hidrossolúvel

Figura 02: Metabolismo da Vitamina D

Nota: Esquema representativo do metabolismo da vitamina D a partir da sua ingestão sob forma de colecalciferol, lipossolúvel, até seu retorno ao enterócito em forma de calcitriol, hidrossolúvel.

Fonte: GRUDTNER, WEINGRILL, FERNANDES. 1997. p.148.

Através da quebra de ligações químicas promovidas pela radiação UVB da luz solar gera-se o Colecalciferol a partir do 7-deidrocolesterol, a nível hepático é convertida em Calcidiol



(25-Hidroxivitamina D), esta forma é utilizada para realizar dosagens dos níveis séricos de vitamina D no indivíduo, logo após, é transportada aos rins, passa pelo processo de hidroxilação pela enzima 1- α -hidroxilase e é transformada em sua forma biologicamente ativa, o Calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) (SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021).

Segundo GRUDTNER e colaboradores. 1997, a insuficiência de calcitriol (forma ativa da vitamina D) leva ao mau funcionamento no processo de absorção de cálcio, devido a resistência da membrana do enterócito à entrada desse íon, desta forma, entende-se que o contrário também é verdade, ou seja, quantidade adequadas de calcitriol leva a um aumento de passagem de cálcio através de vesículas. “O calcitriol, que é a vitamina D3 hidrossolúvel e ativa no metabolismo do cálcio. O calcitriol age no intestino delgado ao nível do enterócito, onde estimula a síntese da proteína ligadora de cálcio, calbindin (CaBP), necessária ao transporte intracelular do cálcio” (GRUDTNER *et al.*, 1997. p. 148).

Para melhor compreensão, é preciso detalhar o processo bioquímico de metabolização do cálcio. A ingestão de cálcio dentro dos valores de referência varia entre 500 a 1.000 mg em 24 horas, sendo que excretamos cerca de 100 a 200 mg em 24 horas por dia, sua absorção é dependente da vitamina D ativa (calcitriol) (CIPRIANI. 2013).

No rim, o cálcio ionizado passa livremente pelo filtro glomerular, de modo que em um adulto é filtrado cerca de 10.000 mg de cálcio em 24 horas. O cálcio filtrado é reabsorvido principalmente no túbulo contorcido proximal, seguindo um gradiente estabelecido pela reabsorção de NaCl. A reabsorção de acordo com as necessidades fisiológicas ocorre no túbulo contorcido distal, onde é ativamente reabsorvido pela ação do paratormônio (PTH) e da vitamina D (CIPRIANI. 2013. p. 02-03)

A produção e liberação de PTH é regulada pela concentração de cálcio iônico, sob um sistema de retroalimentação negativa, ou seja, a diminuição do nível de cálcio iônico promove a síntese e liberação desse hormônio, sendo por sua vez, o principal mecanismo de regulação do nível de cálcio. O PTH cumpre sua ação por meio de 3 mecanismos: aumentando a reabsorção tubular de cálcio no rim, aumentando a reabsorção óssea e aumentando a síntese de 1,25 (OH)₂ Colecalciferol (vitamina D ativa) o que determina uma maior absorção de cálcio a nível intestinal (CIPRIANI. 2013. p. 04).

O PTH é um hormônio, que atua controlando os níveis de cálcio sanguíneo, este hormônio é secretado pelas glândulas paratireóides, e possui como órgãos-alvo os túbulos renais e ossos. Em casos de baixos níveis de cálcio, a queda é percebida pelas paratireóides, o que provoca a liberação imediata de PTH e toda a sua cascata é iniciada com o objetivo de aumentar os níveis de cálcio (MOREIRA, DUARTE e FARIAS. 2004).

A vitamina D, designada por pré-hormônio pois irá estimular o organismo na secreção de determinados hormônios, ele atuará simultaneamente ao paratormônio (PTH) mantendo deste modo a homeostasia do metabolismo de cálcio. Porém algumas pesquisas indicam que além disso, ela possui outras funções já que possui receptores presentes em diversos tecidos do corpo, demonstrando funcionalidade até mesmo no sistema nervoso central, sendo deste modo relacionada



a algumas doenças neurológicas, dentre elas inclui-se a depressão (PETERLIK. 2009. LUCENA, ALBUQUERQUE, MARTINS 2018. SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021).

Baixos níveis de Vitamina D é chamada de hipovitaminose D, a classificação é feita como: suficiente, insuficiência e deficiência (vide tabela 01), seu diagnóstico muitas vezes é realizado tardiamente. É recomendado para ensaios laboratoriais realizar a dosagem sérica da forma intermediária (calcidiol), por ser mais estável, tornando o método mais confiável, os valores de referência considerados normais variam de 25 a 80 ng/mL, baixos níveis podem desencadear doenças cardiovasculares, neuropsíquicas, autoimunes, além de disso, estudos apontam também declínio de memória (PORTO, SILVA, SOUGEY. 2019. SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021).

Tabela 01: Classificação dos níveis séricos de vitamina D:

Classificação:	Valores de referência:
Dentro da normalidade:	de 25 a 80ng/mL
Insuficiência:	de 20 a 25 ng/mL
Deficiência:	< de 20 ng/mL

Fonte: SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021. p.322. Adaptado.

O TDM é desencadeado por desequilíbrios bioquímicos levando à diminuição de neurotransmissores, principalmente a serotonina, associando à baixas dosagens de vitamina D, após pesquisas, um dos motivos pode estar relacionado à diminuição à exposição solar, visto que pessoas depressivas tendem a permanecer em ambientes mais fechados. (LUCENA, ALBUQUERQUE, MARTINS 2018. SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021). Estudos abordam que um dos motivos de hipovitaminose D pode ser devido a carência na dieta ou por algum fator que esteja influenciando no processo de absorção, bem como, no processo de conversão em seus metabólitos ativos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, níveis insuficientes de vitamina D podem aumentar a possibilidade de ocorrência de doenças malignas, como as autoimunes, transtornos depressivos, patologias crônicas e agudas, visto que SNC há diversos receptores de vitamina D, incluindo áreas do córtex e hipocampo, o que justifica as alterações de humor em indivíduos depressivos, sendo deste modo associado à gravidade dos sintomas a diminuição dessa vitamina e ao aumento do paratormônio, sendo diretamente proporcional. (LUCENA, ALBUQUERQUE, MARTINS. 2018).

Em relação à suplementação oral, ainda há dúvidas quanto ao período de administração e à dose recomendada suficiente, sendo necessários estudos complementares, apesar de apresentarem melhorias nas neurotransmissões de dopamina e serotonina (LUCENA, ALBUQUERQUE, MARTINS. 2018. SÁ, FACIOLI, QUEROBINO. 2021). A suplementação oral demonstrou melhora em torno de 65% sintomas de depressão e 67% sintomas de ansiedade, isso em pessoas que já possuem essa patologia mental. Essa vitamina possui capacidade neuroprotetora, evitando o desenvolvimento de diversos desequilíbrios cerebrais, a mesma também possui importante papel para a atividade normal da dopamina além de auxiliar na síntese de serotonina. Conforme



mencionado anteriormente que os indivíduos apresentam diversos receptores de Vitamina D em regiões encefálicas como hipocampo e córtex pré-frontal, devido a esse fato, estudos apontam que a mesma possui papel significativo na regulação de aspectos comportamentais, incluindo humor, ansiedade e cognição, essa molécula também participa da homeostase de cálcio no SNC, atuando na regulação de cálcio para o interior de neurônios, controle do ciclo celular, diferenciação e apoptose. Na ausência ou na deficiência desta vitamina ocorre uma disfunção na síntese de ATP e desregulação de cálcio, em decorrência desse fator ocorre há maior probabilidade de aumento de estresse oxidativo, esse estresse conseqüentemente desencadeia aumento de níveis de cortisol plasmático (CASSEB, 2018). Segundo a Sociedade Americana de Endocrinologia (2011), define-se valores de doses mínimas e máximas, considerando que um indivíduo não irá absorver exatamente a mesma quantidade de vitamina D todos os dias, devido a múltiplos fatores que interferem nesse processo, a dosagem é realizada através de 25(OH)D3, principal marcador para definir níveis suficientes dessa vitamina.

Analisando estudos relacionados é de extrema importância compreender fatores nutricionais e psiquiátricos, bem como a relação entre eles, entender que a Vitamina D tem um grande impacto para o processo de absorção do cálcio e que este processo bioquímico gera repercussões em casos de TDM (SHARMA, 2017), alguns estudos também abordam que estilo de vida pode ter influência, a suplementação multivitamínica pode ser favorável em transtornos mentais, embora ainda precise de estudos complementares (BERTONE-JOHNSON *et al.*, 2012). Há correlação também com a má qualidade do sono, e que por sua vez foram associados com Hipovitaminose. (Alkhatatbeh *et al.*, 2020).

A vista disso, a vitamina D pode ser útil para auxiliar no tratamento de pacientes que apresentam quadro depressivo, ou até mesmo benefício em sua prevenção.

Conclusão

Através dessa revisão sistemática foi possível evidenciar que a deficiência de níveis séricos de vitamina D possui grande influência nos desequilíbrios hormonais, afetando todo processo bioquímico do organismo humano, visto que no sistema nervoso central há muitos receptores para este pré hormônio, porém estudos clínicos atuais ainda não comprovam total melhoria através da suplementação de vitamina D em relação ao Transtorno Depressivo Maior, doença patológica destacada no trabalho apresentado.

Entretanto, é fundamental, o clínico, investigar o nível de vitamina D nos pacientes com depressão e realizar suplementação sempre que necessário, a fim de minimizar os sintomas da depressão. Além de tudo, a vitamina D ajuda também na composição de ossos e dentes, no desempenho muscular na absorção de cálcio e fósforo e na manutenção de níveis de cálcio no sangue.



Referências

- ALKHATATBEH, MOHAMMAD; ABDUL-RAZZAK, KHALID; KHWAILEH, HALA. Poor sleep quality among young adults: The role of anxiety, depression, musculoskeletal pain, and low dietary calcium intake. *Perspectives in Psychiatric Care*. Vol.57 (n.01): p.117-128. 2020.
- BASTOS, SARAH VIANA BARRETO. Neuroquímica da depressão. Trabalho de Conclusão de Curso. Artigo de revisão. Faculdade Nova Esperança de Mossoró. p.11-44. 2020.
- BERTONE-JOHNSON *et al.* Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D Trial. *Am J Epidemiol*. Vol.176 (n.01): p.01–13, 2012.
- CASSEB, GLEICIANE APARECIDA SENA. Estudo Ansiolítico e Antidepressivo da Vitamina D. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de pós-graduação em neurociências. p.20-57. 2018.
- CHIN, Sok Kuan; IMA-NIRWANA, Soelaiman. Vitamin D and Depression: The Evidence from an Indirect Clue to Treatment Strategy. *Curret Drug Targets*. Vol.19. p.888-897. 2018.
- CIPRIANI, ENRIQUE. Metabolismo Del Calcio. *Revista Médica Herediana*. Vol. 01 (n.02): p.01-11. 2013.
- GRUDTNER, VERA SÔNIA; WEINGRILL, PEDRO; FERNANDES, ANTONIO LUIZ. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *Rev Bras Reumatol*. Vol. 37 (n. 03): p.143-151, 1997.
- Grützner, Thea Marianne *et al.* Serum calcium levels and neuropsychological performance in depression and matched healthy controls: Reversal of correlation a marker of the aging cognitive clock? *Psychoneuroendocrinology*. p.198-205. 2018.
- Holick, Michael; Binkley, Neil; Bischoff-Ferrari, Heike; Gordon, Catarina; Hanley, David; Heaney, Robert; Murad, M Hassan; Weaver, Connie. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 96 (n.07): p.1911-30. 2011.
- LUCENA, MAYRA SALGADO; ALBUQUERQUE, NAIARA FERNANDA; MARTINS, ISLANE CRISTINA. A suplementação de vitamina D em pacientes que apresentam distúrbio psíquico do humor. *III Conbracs*. p.01-08. 2018.
- MOREIRA, RODRIGO O; DUARTE, MÔNICA; FARIAS, LUCIA. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-Vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. Artigo de Revisão. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 48 (n.04), p.443-444. 2004.
- NASCIMENTO, MARIA INÊS. *et al.* American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) 5. ed. Porto Alegre: Artmed. p.155-168, 2014.
- NASCIMENTO, KÉSYA SALVINO. Serotonergic neurotransmitters in relation to mental illnesses and their nutritional factors: a systematic review. *Journal article*. Vol. 11 (n. 02): p.01-13, 2022.
- ROSA J. S. *et al.* Influência dos ácidos graxos ômega-3 e vitamina D na depressão: uma breve revisão. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. Vol.16 (n. 02): p. 217-223, 2017.
- PETERLIK, M; CROSS, HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *European Journal of Clinical Nutrition*. 63 (n.12): p. 1377–1386, 2009.
- PORTO, CATARINA MAGALHÃES; SILVA, TATIANA DE PAULA; SOUGEY, EVERTON BOTELHO. 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. *Trials*. Vol.20. p. 02- 09, 2019.
- RUI, FILIPE ARANTES-GONÇALVES. Depressão e Tratamento - Apoptose, Neuroplasticidade e Antidepressivos: Artigo de Revisão. *Acta Med Port*. Vol.19: p.9-17. 2006.
- SÁ, ANA CRISTINA FONSENCA DE; FACIOLI, LARISSA DE SOUZA; QUEROBINO, SAMYR MACHADO.



Implicações da Deficiência de Vitamina D na Depressão. *Id on Line Rev. Psic.*, Vol.15 (n.57): p.318-330, 2021.

SENRA, I. C. R. Alimentação e depressão. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. Artigo de revisão. Porto. p.09-17. 2017.

SCHMIDT, HEATH; SHELTON, RICHARD; DUMAN, RONALD. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. Vol.36 (n.12): p.2375-94, 2011.

SILVA, CAMILA APARECIDA. *et al.* Inter-relação entre a deficiência de vitamina D e depressão: uma revisão de literatura.. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. Vol. 24: p.1-6, 2021.

SHARMA, Anuradha *et al.* Relationship between serum calcium and neuropsychological performance might indicate etiological heterogeneity underlying cognitive deficits in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research*. 2017.

TRUETA, C. A liberação de cálcio dos depósitos intracelulares promove a secreção de serotonina em terminais sinápticos. *Saúde Mental*. Vol.37 (n.02): p.103-110, 2014.