

CAPÍTULO 6

O ENVOLVIMENTO DA VITAMINA D E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM QUADRO TIPO DEPRESSIVO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.046112426096>

Data de aceite: 10/10/2024

Glaura Paulo Fagundes Olivier

Nutricionista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6379045836167823>

Fernanda Comarú da Silva de Mello

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4291486754737054>

Silvia Muller de Moura Sarmento

Biomédica, Doutorado em Ciências Fisiológicas Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Lyana Feijoo Berro

Farmacêutica, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3834777375701282>

Isabelle Castagnara Albuquerque

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3405170833320766>

Débora Alejandra Vasquez Rubio

Farmacêutica, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9565318555698128>

Laura Smolski dos Santos

Farmacêutica, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Carolina Pereira de Oliveira

Acadêmica de Enfermagem na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4681237585269363>

Gênifer Erminda Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas, Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Camila Berny Pereira

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3048475599964049>

Alice Garcia Braum

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6786209198957058>

Jaciara Esteveni Cunha Acosta

Acadêmica de Farmácia na Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0571388285147195>

Geovana Vieira Jacques

Acadêmica de Biotecnologia da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus São Gabriel, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2181940707563560>

Mohammad Prudêncio Mustafá

Fisioterapeuta, Mestrando no Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6251635568085080>

Elizandra Gomes Schmitt

Farmacêutica, Mestre em Bioquímica Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

Jacqueline da Costa Escobar Piccoli

Bióloga, Doutorado em Biologia Celular e Molecular (PUCRS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5099227329574183>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutorado em Ciências (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

RESUMO: A vitamina D (VD) é hormônio lipossolúvel envolvido na modulação fisiológica, imunológica e bioquímica do organismo, conferindo proteção contra patologias sistêmicas, entre elas as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Já a depressão, é dentro da saúde mental, a principal DCNT, e vem ganhando proporções de saúde pública global. Contudo fisiopatologia da depressão ainda está sendo estudada, havendo consenso que as alterações de neurotransmissores do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal estão envolvidos, seja na sua quantidade ou ação na fenda sináptica. Outro fator em estudo é a relação da depressão com o sistema imunológico, em especial nos processos pro inflamatórios, onde eleva as citosinas inflamatórias atingindo o SNC e ocasionando alterações morfofuncionais das células nervosas. Sendo assim, estudos que aliam a VD com transtornos mentais como a depressão são cada vez mais presentes, sendo evidenciado que pacientes com baixa dosagem de VD e expressão de seu receptor específico reduzida, pode acarretar na diminuição da síntese de hormônios relacionados ao humor e aumento do estado inflamatório sistêmico. Por fim, estudos relacionados com VD, depressão e inflamação tem sido de importância para elucidar a fisiopatologia da depressão e sua terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D, Depressão, Inflamação

THE INVOLVEMENT OF VITAMIN D AND INFLAMMATORY MARKERS IN INDIVIDUALS WITH DEPRESSIVE-TYPE SYMPTOMS

ABSTRACT: Vitamin D (VD) is a fat-soluble hormone involved in the physiological, immunological and biochemical modulation of the body, providing protection against systemic pathologies, including chronic non-communicable diseases (NCDs). Depression, on the other hand, is the main NCD within mental health, and has been gaining global public health proportions. However, the pathophysiology of depression is still being studied, with a consensus that changes in neurotransmitters of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are involved, either in their quantity or action in the synaptic cleft. Another factor under study is the relationship between depression and the immune system, especially in pro-inflammatory processes, where it increases inflammatory cytokines, reaching the CNS and causing morphofunctional changes in nerve cells. Therefore, studies that associate VD with mental disorders such as depression are increasingly present, showing that patients with low VD dosage and reduced expression of its specific receptor may result in decreased synthesis of hormones related to mood and increased systemic inflammatory state. Finally, studies related to VD, depression and inflammation have been important to elucidate the pathophysiology of depression and its treatment.

KEYWORDS: Vitamin D, Depression, Inflammation

VITAMINA D: HISTÓRIA E METABOLISMO

A vitamina D (VD) é um elemento importante na fisiologia humana, sendo de fato descoberta por McCollum no início do século XX, acreditasse que a VD já está entre os seres eucarioto a mais de 750 milhões de anos na forma de ergocalciferol (HOLICK et al. 2003, 2023). Em estudos primordiais, doenças como raquitismo eram endêmicas na Europa nos séculos XVIII e XIX, e a exposição a baixa exposição a luz era apontada como a principal causa para o aparecimento da doença, que ocasiona deformidades esqueléticas especialmente em crianças, e que tinha bons resultados no tratamento com óleo de fígado de mamíferos marinhos, como a balia (HOLICK et al. 2023). Foi apenas no final da década de 20 que Adolf Windaus, conseguiu elucidar a estrutura do 7-dehidrocolesterol, qual pode ser sintetizada pela primeira vez 10 anos mais tarde (JONES, 2018).

A partir de então a VD tomou o caminho das pesquisas, assumindo nos tempos atuais o status hormonal, desempenhando variadas funções biológicas, agindo de forma pleiotrópica com fator ou co-fator em reações bioquímicas no organismo (SARMENTO et al. 2021). Dentre as principais ações da VD há mais conhecida é a regulação osteomineral do cálcio e fosforo, mas o hormônio está envolvido na modulação da resposta imunológica frente a estímulos inflamatórios, crescimento e diferenciação celular na maturação das células tronco, e na ação antioxidante e proteção de doenças metabólicas crônicas (GEMBILLO et.al, 2019).

A VD pertence à família dos hormônios lipossolúveis, podendo ser encontradas na natureza de duas formas colecalciferol (D3) e ergocalciferol (D2), podendo ser apresentada ao organismo de forma endógena pela síntese cutânea (7-dehidrocolesterol) na exposição a raios UV-B (luz solar), em um processo de três dias, ou pela ingesta de alimentos que contenham VD seja de forma natural (peixe, vísceras ou cogumelos) ou fortificados (produtos lácteos, farináceos ou suplementos vitamínicos) (CHAROENNGAM; SHIRVANI; HOLICK, 2019).

FUNÇÕES DA VITAMINA D NO ORGANISMO

A VD é essencial para diversas funções biológicas no organismo, sendo reconhecida por seu papel central no metabolismo ósseo, facilitando a absorção de cálcio e fósforo no intestino, minerais cruciais para a formação e a manutenção da saúde óssea. Sem os níveis adequados de VD no organismo, o corpo não consegue incorporar eficientemente o cálcio e o fosforo aos ossos, o que pode levar a condições como raquitismo na infância e osteoporose na vida adulta (JANOUŠEK et al. 2022).

A vasta atuação da VD nas modulações do organismo, trás este hormônio como fator ou co-fator tanto na regulação quanto na expressão de genes em diversas células do corpo, que amplia seu impacto para além da simples absorção de nutrientes, afetando assim múltiplos sistemas biológicos. Pesquisas indicam que a VD também pode desempenhar um papel importante na saúde muscular, no controle de peso e em alguns tipos de câncer (REBELOS; TENTOLOURIS; JUDE, 2023).

Quanto ao protagonismo da VD na modulação do sistema imunológico, estudos trazem que o hormônio atua em diferentes etapas da imunidade inata e adaptativa, fortalecendo as defesas contra patógenos e ajudar a prevenir a inflamação local e sistêmica (SARMENTO et al. 2023 e 2021), ela inibe a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias, ajudando a equilibrar a resposta imune. (REBELOS; TENTOLOURIS; JUDE 2023).

Com relação função cardiovascular, a VD demonstra propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que ajudam a prevenir a formação de placas ateroscleróticas, uma das principais causas de doenças cardíacas. Sua ação reduz a inflamação vascular, promovendo a saúde das artérias e ajudando a prevenir condições como a atherosclerose (AIELLO; LOMBARDO; BALDELLI 2024). Holick e colaboradores (2011), mostra evidências que a VD atua no controle glicêmico e na resistência à insulina, havendo influência sobre a função das células beta pancreáticas, que são responsáveis pela produção de insulina, devido a presença dos receptores de VD (VDR) nessas células, e a ativação desses receptores auxiliando na regulação e na liberação de insulina, sugerindo que baixos níveis de VD podem reduzir a eficiência dessa secreção, contribuindo para um controle glicêmico inadequado (HOLICK, 2011).

Já em pesquisas recentes, Bisle e colaboradores (2024), trazem as propriedades neuroprotetoras da VD, qual modula o crescimento e a diferenciação de células nervosas e regula processos como a apoptose. Além da ativação dos VDR no cérebro, que ajudam a proteger os neurônios contra danos causados por radicais livres e processos inflamatórios, que estão associados a doenças neurodegenerativas como o desenvolvimento de *Alzheimer*, doença de *Parkinson* e de esclerose múltipla (BISLE et al. 2024). Já a relação entre a VD e a depressão tem sido amplamente estudada nos últimos anos, com evidências apontando que níveis baixos dessa vitamina podem estar associados a um risco aumentado de depressão, demonstrando que o elo entre VD, funcionalidade cerebral e na regulação de neurotransmissores (serotonina e a dopamina), que estão diretamente envolvidos no humor (BISLE et al. 2024).

DEPRESSÃO, TIPOS E FISIOPATOLOGIA

A depressão é a principal doença relacionada a saúde mental, causando incapacidades físicas e mentais em todo o mundo, Malhi e Mann (2018), trazem que uma em cada cinco pessoas no mundo irão apresentar episódios depressivos ao longo da vida. No Brasil os transtornos mentais, qual inclui a depressão, possuem um papel importante na saúde pública das doenças crônicas não transmissíveis, comprometendo a saúde e o bem estar da população, independentemente da idade (BARROS et al., 2021).

Para classificação da depressão há dois principais sistemas na psiquiatria atual, a Classificação Internacional de Doenças e problemas relacionados à Saúde - CID-10 (1992) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV (1994), da Associação Americana de Psiquiatria (APA). Ambos entendem os transtornos psiquiátricos como doenças com componentes psicológicos e biológicos, porém não se prendem a suas etiologias. Tanto a CID-10 quanto a DSM-IV dividem os transtornos de humor em dois grandes grupos: os transtornos depressivos (unipolar) e os transtornos bipolares. (APA, 1994; DSM-IV, 1994)

Ainda segundo o Manual DSM-IV, que é o sistema diagnóstico mais amplamente utilizado, os principais transtornos depressivos são a depressão maior e a distimia. O transtorno depressivo maior caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores, isto é, pelo menos 14 dias de humor deprimido ou perda de interesse, acompanhados por pelo menos quatro sintomas como: perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade, ou culpa excessiva, ou inadequada; capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão e pensamentos de morte recorrente. Já a distimia, ou transtorno distímico, caracteriza-se por pelo menos dois anos de humor deprimido na maior parte do tempo (em crianças e adolescentes a duração mínima é de apenas um ano) (DSM-IV, 1994).

Com relação a depressão nos transtornos bipolares, o DSM-IV, classifica-os em três tipos, o transtorno bipolar I, que é caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos, geralmente acompanhados por episódios depressivos maiores; o transtorno bipolar II igualmente é acompanhado de um ou mais episódios depressivos maiores, adicionado há pelo menos um episódio hipomaníaco; e por último a ciclotimia ou transtorno ciclotímico é caracterizada por pelo menos dois anos (um ano para crianças e adolescentes) com numerosos períodos de sintomas hipomaníacos que não satisfazem os critérios para um episódio maníaco e numerosos períodos de sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior (DSM-IV, 1994).

O transtorno bipolar caracteriza episódios de depressão, conforme o DSM-IV, os principais transtornos bipolares são: transtorno bipolar I, o transtorno bipolar II e a ciclotimia. O transtorno bipolar I é caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos, geralmente acompanhados por episódios depressivos maiores. Um episódio maníaco é definido por um período distinto de pelo menos uma semana, durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado por alguns sintomas adicionais: auto-estima elevada ou grandiosidade, necessidade de sono diminuída, pressão por falar, fuga de ideias. O transtorno bipolar II caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores, acompanhados por pelo menos um episódio hipomaníaco. Um episódio hipomaníaco é definido como um período mínimo de quatro dias, durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. A ciclotimia ou transtorno ciclotímico é caracterizada por pelo menos dois anos (um ano

para crianças e adolescentes) com numerosos períodos de sintomas hipomaníacos que não satisfazem os critérios para um episódio maníaco e numerosos períodos de sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior (World Health Organization).

A fisiopatologia da depressão ainda não está bem compreendida, por conseguinte, já existe consenso no envolvimento neurotransmissores monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina, sendo envolvidos no avanço e progressão da doença, sendo estes neurotransmissores responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos no cérebro, assim, alterações na quantidade ou no mecanismo de transmissão, compreendem à alterações nas emoções, comportamento, cognição e humor (FRIES et al. 2023; PENNER-GOEKE, BINDER, 2019)

Entretanto, a redução dos neurotransmissores explica em parte os principais sintomas apresentados na depressão, havendo ainda lacunas a serem respondidas, como a resistência medicamentosa de alguns pacientes e a sintomatologia diferenciada de cada indivíduo (PITSILLOU et al. 2019). Assim, vem ganhando estudos a relação entre a depressão e a disfunção hormonal, em especial hormônios do eixo hipotálamo-hipofise-andrenal, qual é responsável por hormônios relacionados ao humor e estresse, como o cortisol que se encontra elevado em situações de estresse (NANDAM et al. 2020).

A presença do estresse pode afetar negativamente a fisiologia do cérebro, levando a alterações estruturais e funcionais que estão relacionadas à depressão (KENNIS et al. 2019). Aliado a este fato, a inflamação crônica também está ligada ao acometimento pela depressão, devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), as quais resultam em uma resposta inflamatória. Apesar desse mecanismo ser responsável por parte da defesa do corpo humano contra patógenos, a inflamação pode se tornar crônica, se o processo tiver continuidade, ademais, citocinas pró-inflamatórias podem atravessar a barreira hematoencefálica, alterando o funcionamento normal das células nervosas (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF 2020). Dessa forma, essas ações pro-inflamatórias podem estimular sintomas depressivos, como alteração de humor ou comportamento.

Por fim, a neuroplasticidade, que confere a capacidade do cérebro de se adaptar e remodelar sua estrutura e função em resposta a estímulos e experiências também pode ser limitada em alguns pacientes com depressão. Estudos recentes indicam que indivíduos com depressão podem apresentar um hipocampo reduzido em tamanho ou atividade, afetando a neurogênese, consequentemente podendo apresentar déficits de humor e memória associados à doença. Além disso, pode haver o encolhimento do córtex pré-frontal e plasticidade em regiões ligadas aos sentimentos no cérebro (como a amígdala e córtex cingulado), refletindo em respostas emocionais amplificadas e dificuldades na regulação dessas emoções (TARTT et al. 2022).

VITAMINA D EM PACIENTES DEPRESSIVOS

A VD tem desempenhado um importante papel no que tange a saúde mental, em especial em questões ligadas a depressão, um transtorno mental prevalente, caracterizada por efeitos incapacitantes no humor e na ansiedade. Nas últimas décadas, diversos estudos têm investigado os mecanismos envolvidos na patogênese da depressão, destacando uma associação entre baixos níveis de VD (<20 ng/mL) e um maior risco de transtornos depressivos (ANGLIN et al., 2013; KIRALY et al. 2006). Esses achados sugerem que a hipovitaminose D pode impactar a regulação de vários neurotransmissores cerebrais, contribuindo para o surgimento de desequilíbrios neuroquímicos ligados à depressão (LARDNER 2015).

O VDR e a enzima ativadora de vitamina D (1-alfa-hidroxilase) são amplamente distribuídos em áreas do sistema nervoso central (SNC) associadas à regulação do humor e desenvolvimento da depressão (EYLES et al. 2005). Entre essas áreas estão o córtex pré-frontal, responsável pela tomada de decisões e controle emocional, o hipotálamo, que regula funções hormonais e resposta ao estresse, e a substância negra, envolvida no controle motor e nos sistemas de recompensa. Além disso, o VDR também está presente em neurônios da amígdala, que processa emoções (medo e ansiedade), e em células gliais do hipotálamo, que dão suporte aos neurônios e na homeostase cerebral (PORTO; SILVA; SOUGEY 2019). Devido ao seu potencial neuroesteroide, a presença desses marcadores sugere um possível papel da VD na manutenção direta ou indireta das funções cerebral e cognitiva.

A VD também está envolvida na regulação da sinalização neurotrófica, influenciando diretamente a produção do fator de crescimento derivado de células gliais (GDNF), que promove a sobrevivência de neurônios dopamínergicos, e do fator de crescimento neural (NGF), envolvido na manutenção saudável dos neurônios sensoriais, crescimento axonal e plasticidade sináptica (KESBY et al. 2011). Dessa forma, níveis adequados de VD contribuem para a neurogênese, plasticidade cerebral e proteção contra a degeneração neuronal, sendo importante para a sobrevivência e migração de neurônios em desenvolvimento no cérebro (CASSEB; KASTER; RODRIGUES 2019).

A deficiência de substâncias como as monoaminas pode ser uma causa de depressão, sendo relacionada a diminuição dos níveis de serotonina, dopamina e norepinefrina. Levando em consideração suas funções, a VD regula a síntese de serotonina via modulação da expressão do gene da triptofano hidroxilase 2, que atua também como um precursor de dopamina e norepinefrina (KAUFMANN et al. 2017), em níveis baixos de VD, portanto afeta a síntese de serotonina, levando ao desenvolvimento anormal do cérebro e dos neurônios serotonínergicos em diversas etapas da vida. A serotonina atua no hipocampo, envolvido com a regulação do humor, e onde a geração de novos neurônios e plasticidade sináptica tem sido implicada como possíveis fatores na progressão e tratamento da depressão (JEON, 2016). E ainda, a VD atua como um importante modulador na regulação das vias anti-inflamatórias, sendo relevantes para a fisiopatologia da depressão ao ativar a resposta ao estresse (GOWDA et al. 2015).

Ainda não há um consenso geral entre os estudos sobre a relação direta entre níveis baixos de VD e a depressão. Embora alguns ensaios clínicos tenham demonstrado que a suplementação pode ser eficaz na redução dos sintomas depressivos, outros apresentaram resultados controversos (CEOLIN, 2024; KAVIANI et al. 2020). A inconsistência nos resultados dos estudos pode ser explicada pelos diversos protocolos de suplementação (oral/intravenosa) aplicados e pela diferença nas formas de dosagem de VD e na frequência de administração (JAHAN-MIHAN, 2024).

Além disso, deve-se avaliar que as pessoas com diagnóstico de depressão podem estar incluídas em grupos específicos que apresentam fatores de risco direto para hipovitaminose D, como idosos, indivíduos com pele mais escura e portadores de outras DCNT. Em relação a pele, os idosos apresentam uma capacidade de síntese de VD reduzida no seu sistema tegumentar, enquanto em pessoas com maior concentração de melanina, a proteção natural contra os raios solares dificulta a produção de VD, tornando-os mais suscetíveis à hipovitaminose D (CEOLIN, 2024). Frente a isso, o alinhamento do uso de antidepressivos juntamente com a suplementação adequada de VD tem sido uma frequente proposta de intervenção, uma vez que aliados podem melhorar o humor, a saúde física e mental e diminuir os sintomas depressivos.

INFLAMAÇÃO E DEPRESSÃO

A imunidade em mamíferos envolve basicamente quatro grandes etapas de proteção contra agentes infecciosos ou danos, são elas: (1) reconhecimento do agente infeccioso, (2) funções imunológicas de contenção contra a infecção/dano, (3) regulação da magnitude e duração da resposta imunológica e (4) memória para melhorar a resposta futura ao mesmo agente infeccioso se reencontrado. Para garantir reações imunológicas adequadas, o sistema imunológico é dividido em resposta inata, que representa a primeira linha de defesa, e resposta adaptativa, qual representa a resposta de memória imunológica específica (MURPHY, 2012). Macrófagos e células dendríticas são parte do sistema imunológico inato, e após ativação produzem citocinas que exercem atividades inflamatórias. As células dendríticas ainda, são responsáveis por iniciar a resposta imunológica adaptativa, mediante a apresentação de抗énios às células do sistema imune adaptativo, motivo pelo qual são chamadas também de células apresentadoras de抗énio (APCs) (GONG et al. 2020).

No cérebro atuam células imunes especializadas, chamadas de microglia, são conhecidas como o sistema imunológico do SNC. Essas células atuam de forma semelhante aos macrófagos além de possuir funções específicas e compreendem de 5% a 10% do total de células cerebrais. (GONG et al. 2020). A microglia atua de forma rápida contra danos ou infecções, mantém a homeostase do SNC e é mantida por autorrenovação, por esse motivo recebe contribuição mínima de células imunes externas ao SNC. Em doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, a microglia é ativada, contribuindo para a patologia mediante promoção da neuroinflamação (YIRMIYA; RIMMERMAN; RESHEF, 2015).

Entre diversas doenças neuropsiquiátricas, a depressão representa a maior causa de incapacidade no mundo, sendo com frequência fatal. Pacientes deprimidos apresentam desregulação dos sistemas imunológicos inato e adaptativo, o que se torna prejudicial para o prognóstico e nas respostas antidepressivas. Processos inflamatórios têm sido implicados na fisiopatologia da depressão, sendo que a inflamação pode atuar provavelmente como um modificador crítico da doença. A inflamação pode, ainda, favorecer a suscetibilidade à depressão, sendo o controle da mesma um benefício terapêutico, independente da causa inicial do quadro, e do tipo, seja agudo ou crônico (BERUEL, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias alterações fisiológicas, decorrentes da síndrome metabólica, alteram diversos mecanismos bioquímicos, ocasionando por exemplo, diminuição de hormônios a VD. Sabe-se que níveis circulantes de VD estão correlacionados inversamente com a adiposidade e distúrbios metabólicos (CURTI, 2012). Assim, a hipovitaminose D é altamente prevalente em todo o mundo e tem sido associada a um risco aumentado de transtorno depressivo maior (TDM) e transtornos de ansiedade, sendo necessários mais estudos para compreender o papel da VD na modulação de ações cognitivas e comportamentais (CASSEB; KASTER; RODRIGUES 2019).

A VD desempenha um papel essencial na fisiologia humana, influenciando múltiplos sistemas biológicos, incluindo a modulação do sistema imunológico, o controle glicêmico e a saúde cardiovascular, além de atuar como neuroprotetor. Estudos contemporâneos mostram que a deficiência de VD está associada a uma série de condições crônicas, como osteoporose, diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, além de distúrbios psiquiátricos, como a depressão. O avanço das pesquisas na área continua a revelar os impactos da VD sobre a saúde e o bem-estar, ampliando o entendimento de sua ação sistêmica.

Por outro lado, a compreensão da depressão também evoluiu significativamente, com teorias mais complexas, como a disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, e o impacto da inflamação crônica e suas alterações na neuroplasticidade cerebral, tem ajudado a explicar a variabilidade dos sintomas e a resposta ao tratamento. Essa perspectiva multifatorial da depressão ressalta a importância da interação entre fatores biológicos, como a VD, e o bem-estar mental.

Portanto, fica evidente que a VD não pode ser vista apenas como um elemento coadjuvante na saúde óssea, mas como um hormônio fundamental para a homeostase do organismo, impactando diretamente a prevenção e o tratamento de diversas doenças crônicas. A contínua investigação sobre os efeitos sistêmicos da VD pode abrir novas frentes terapêuticas, especialmente no manejo de condições inflamatórias e transtornos do humor.

REFERÊNCIAS

AIELLO, G.; LOMBARDO, M.; BALDELLI, S. Exploring Vitamin D Synthesis and Function in Cardiovascular Health: A Narrative Review. **Applied Sciences** v.14, no. 11p. 4339, 2024

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (DSM-IV, 4th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Association. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.152.8.1228> Acesso em 22 set.2024.

ANGLIN, R.E. 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, p.100–107, 2013.

BARROS, M.B.A et al. Associação entre comportamentos de saúde e depressão: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210010, 2021.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C.B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v.107, n.2, p. 234–256, 2020.

BISLE, L. et al. Vitamin-mediated interaction between the gut microbiome and mitochondria in depression: A systematic review-based integrated perspective. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v.38 p.100790, 2024.

CASSEB, G.A.S.; KASTER, M.P., RODRIGUES, A.L.S. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. **CNS Drugs**, v.33 p. 619–637, 2019

CHAROENNGAM, N.; SHIRVANI, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. **Journal of clinical orthopaedics and trauma**, v. 10, n. 6, p. 1082-1093, 2019.

EYLES, D.W. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain, **J. Chem. Neuroanat.** v.29, n.1, p.21–30, 2005.

FRIES, G.R. et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. **Mol Psychiatr.** v.28, p.284-97, 2023.

GEMBILLO, G. et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease. **Medicina**, v. 55, n. 6, p. 273, 2019.

GONG, T. et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. **Nature reviews. Immunology**, v.20, n.2, p. 95–112. 2020.

GOWDA. U. et al. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**, v.31 p.421-429, 2015.

HOLICK M.F. Vitamin D: A millenium perspective. **J Cell Biochem**. v. 88, n.2, p.296-307, 2003.

HOLICK, M.F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. v.96, n.7, p.1911-30, 2011

HOLICK, M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the discovery of the Sunshine Vitamin D3: Historical, personal experience and evidence-based perspectives. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 593, 2023.

JANOUŠEK, J. et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. **Crit Rev Clin Lab Sci.** v.59, n.8, p.517-554, 2022.

JONES, G. The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. **International journal of paleopathology**, v. 23, p. 96-99, 2018.

KAUFMANN, F.N. et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. **Brain Behav. Immun.** v.64 p.367–383, 2017.

KAVIANI, M. et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters, **Journal of Affective Disorders**, V.269, p.28-35, 2020.

KENNIS, M. et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Mol Psychiatr.** v.25 p.321-38, 2019.

KESBY, J.P., et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 5, n. 347, p. 121-7, 2011.

KIRALY, S.J. et al. Vitamin D as a neuroactive substance: review. **Scientific world journal**. v.6, p.125-39, 2006.

LARDNER, A.L. Vitamin D and hippocampal development-the story so far. **Front Mol Neurosci.** v.8, p.58, 2015.

MALHI, G.S.; MANN, J.J. Depression. **Lancet**. v.24 p.392(10161):2299-2312, 2018.

MURPHY, K. **Janeway's Immunobiology**. Garland Science, 2012.

NANDAM. L.S. et al. Cortisol and Major Depressive Disorder—Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. **Front Psychiatr**, v.10, p.974, 2020.

PENNER-GOEKE, S.; BINDER, E. Epigenetics and depression. **Epigenetics**. v.21, p.397-405, 2019.

PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Mol Biol Rep.** v.47, p.753-70, 2019.

PORTO, C.M.; SILVA, T.P.S.; SOUGEY, E.B. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Trials**. v.20, n. 1, p.583, 2019.

REBELOS, E.; TENTOLOURIS, N.; JUDE, E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. **Drugs**. v.83, p.665–685, 2023.

SANG, W.J.; KIM, Y.K. Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 3, p.381, 2016.

SARMENTO, S.M.M. et al. **Metabolismo da Vitamina D no Ser Humano**. Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas. Atena editora, 2^a Edição, 2021.

SARMENTO, S.M.M. et al. **Síndromes Metabólicas**: Um problema silencioso? A biomedicina e a transformação da sociedade. Atena editora, 4^a Edição, 2023.

TARTT, A.N. et al. Dysregulation of adult hippocampal neuroplasticity in major depression: pathogenesis and therapeutic implications. **Mol Psychiatr** v.27, p.2689-99, 2022.

WACKER, M.; HOLICK, M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. **Dermatoendocrinol**. v. 5, n. 1, p. 51-108, 2023.

WANG, W.; LI, Y.; XIANFANG, M. Vitamin D and neurodegenerative diseases, **Helion**. v.9 p.2877, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241544228> Acesso em 22 set.2024.

YIRMIYA, R.; RIMMERMAN, N.; RESHEF, R. Depression as a microglial disease. **Trends in neurosciences**, v.38, n.10, p.637–658, 2015.