



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS BAIXADA SANTISTA
INSTITUTO DE SAÚDE E SOCIEDADE



Ágatha de Fátima Vieira dos Santos

**Vitamina D, depressão e sistema serotoninérgico,
investigação em modelos animais: Revisão sistemática**

Santos - SP

2022

Ágatha de Fátima Vieira dos Santos

**Vitamina D, depressão e sistema serotoninérgico,
investigação em modelos animais: Revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Saúde e Sociedade
da Universidade Federal de São Paulo –
Campus Baixada Santista.

Orientador: Prof. Dr. Cristiano Mendes da
Silva

Santos - SP

2022

S237vv

Santos, Agatha de Fatima Vieira dos. Giannoni, Vitoria Pito. Shimabukuro, Natalia Sayuri. Vitamina D, depressão e sistema serotoninérgico, investigação em modelos animais: Revisão sistemática. / Agatha de Fatima Vieira dos Santos, Vitoria Pito Giannoni, Natalia Sayuri Shimabukuro; Orientador Cristiano Mendes da Silva; Coorientadora Clarissa Tavares Dias. -- Santos, 2022. 19 p. ; 30cm

TCC (Graduação - Nutrição) -- Instituto Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, 2022.

1. Vitamina D. 2. Depressão. 3. Sistema Serotoninérgico.
4. Revisão sistemática. I. Silva, Cristiano Mendes da, Orient. II. Título.

CDD 613.2

Vitamina D, depressão e sistema serotoninérgico, investigação em modelos animais: Revisão sistemática

*Vitamin D, depression and serotonergic system, investigation in animal models:
A systematic review.*

Equipe:

Agatha de Fátima Vieira dos Santos^{1,3} **(Estudante de Graduação)**

Natalia Sayuri Shimabukuro^{1,3} (Estudante de Graduação)

Vitoria Pito Giannoni^{2,3} (Mestranda)

Prof. Dr. Cristiano Mendes da Silva^{2,3,*} **(Orientador)**

M.a. Clarissa Tavares Dias (Doutoranda e Coorientadora)^{2,3}

¹ Curso de Graduação em Nutrição – UNIFESP/Campus Baixada Santista

² Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Ciências da Saúde – UNIFESP/Campus Baixada Santista

³ Laboratório de Neurociência e Nutrição (LabNeuN) - Departamento de Biociências –UNIFESP/Campus Baixada Santista.

* Autor correspondente

E-mail: cristiano.mendes@unifesp.br

RESUMO

A depressão é um transtorno multifatorial que acomete mais de 264 milhões de pessoas, e ainda existem diversos obstáculos para o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos eficientes. Neste contexto, a vitamina D se destaca pelo potencial efeito da sua suplementação na prevenção e tratamento da depressão. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar através de evidências disponíveis na literatura científica, o efeito da suplementação de vitamina D em modelos animais de depressão. Os estudos foram selecionados se: (1) Apresentassem suplementação de vitamina D; (2) Relatassem pelo menos um dos seguintes desfechos: prevenção e/ou melhora nos sintomas depressivos, avaliação do sistema serotoninérgico; estudo realizado em camundongos ou ratos e com fisiopatologia da depressão. Ao final da pesquisa 4 artigos foram selecionados para participar da revisão. Desta forma, foi possível notar que a Vitamina D possui um potencial efeito na melhora do humor, influenciando nos sintomas de estresse e anedonia.

Palavras-chave: transtorno depressivo, colecalciferol, ciência comportamental, camundongo, rato.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental global que acomete mais de 264 milhões de pessoas de todas as idades, tornando-se uma das principais causas de incapacidade de todo o mundo. Em casos graves, a depressão pode levar ao suicídio, sendo essa a segunda principal causa de morte de pessoas de 15 a 29 anos em todo o mundo, e responsável pela morte de cerca de 800 mil pessoas todos os anos (JAMES et al., 2017; WHO, 2020).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5), os critérios específicos devem envolver cinco (ou mais) sintomas apresentados em que obrigatoriamente pelo menos um deles envolva humor deprimido ou perda de interesse/prazer. Esses sintomas são responsáveis por causarem sofrimento e prejuízo em áreas importantes na vida do indivíduo, como social e profissionalmente (REFERÊNCIA DSM-5/APA).

Por se tratar de um distúrbio multifatorial, ainda existem diversos obstáculos para o desenvolvimento de tratamentos terapêuticos eficientes (KEERS e UHER, 2012; LEVY et al., 2018; WHO, 2020). Neste contexto, evidências tem apresentado um interessante papel da vitamina D em relação à depressão (BERRIDGE, 2017; CASSEB et al., 2019; EYLES et al., 2013; KANEKO et al., 2015).

Existem duas formas de vitamina D: Ergocalciferol (vitamina D₂) e Colecalciferol (vitamina D₃). A vitamina D₂ é sintetizada a partir do ergosterol pela radiação UVB, em leveduras, algumas plantas e fungos e, portanto, pode ser adquirida através do consumo de alimentos de origem vegetal, além de ser utilizada comumente para o enriquecimento e fortificação de alimentos. A vitamina D₃ é sintetizada através de via não enzimática por um grupo de moléculas secosteroides derivada do 7-desidrocolesterol (7-DHC) por um processo que envolve luz UVB. Ela também pode ser encontrada em menor quantidade em alimentos de origem animal, como o óleo de fígado de bacalhau (CASTRO, 2011; COZZOLINO, 2016; JEON e SHIN, 2018; PARKER et al., 2017).

De forma geral, a vitamina D pode ser obtida através da alimentação, exposição à luz solar e através de suplementos (PARKER et al., 2017). Embora exista essa biodisponibilidade nos alimentos, o Ergocalciferol (vitamina D₂) e Colecalciferol (vitamina D₃) de fontes alimentares são de difícil obtenção para as

necessidades diárias e, portanto, cerca de 80% a 90% da vitamina D é produzida por raios solares na pele (CASTRO, 2011; COZZOLINO et al., 2016; PARKER et al., 2017).

A vitamina D parece prevenir a depressão ativando processos essenciais para manter a homeostase neuronal. A serotonina é predominantemente controlada pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), tem sido proposto que o 1,25-dihidroxicolecalciferol (Calcitriol), forma ativa da vitamina D, promove aumento da expressão da enzima triptofano hidroxilase 2 (TPH2), responsável pela síntese de serotonina no Sistema Nervoso Central (SNC), consequentemente corroborando para o aumento da síntese de serotonina (ou 5-hidroxitriptamina, 5-HT) cerebral. Portanto, a vitamina D pode prevenir a depressão através da conservação dos níveis cerebrais adequados de serotonina e/ou tratar o transtorno depressivo, promovendo aumento dos níveis cerebrais de 5-HT, comumente reduzidos na fisiopatologia da depressão (EYLES et al., 2013; KANEKO et al., 2015; PARKER et al., 2017).

Embora exista uma diversidade de estudos explorando o consumo de vitamina D em modelos animais, há também uma diferença notável nas abordagens tomadas, o que pode impactar o resultado destes modelos.

Neste contexto, o intuito desta pesquisa é realizar uma revisão sistemática que tem como objetivo avaliar através de evidências disponíveis na literatura científica, o efeito da suplementação de vitamina D em modelos animais de depressão e averiguar como a relação entre a vitamina D e o sistema serotoninérgico está envolvida na fisiopatologia e/ou prevenção e/ou tratamento do transtorno depressivo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Estratégia de busca

Esta revisão sistemática foi analisada de acordo com a declaração de itens de relatório para revisões sistemáticas e meta-análise (PRISMA). Todos os estudos disponíveis em inglês foram pesquisados nas bases de dados PubMed, EMBASE e Web of Science, os artigos selecionados foram armazenados no Endnote® Online. Os descritores utilizados foram: mice, rat, vitamin D, cholecalciferol, depression e depressive disorder, como apresentado nas tabelas 1, 2, 3, 4 e 5. A eliminação de

duplicatas foi realizada através do CADIMA® e, na mesma plataforma foi realizada a análise de títulos e resumos.

A busca foi realizada entre abril e maio de 2022 e a leitura e seleção dos artigos aconteceram em maio de 2022.

Tabela 1 - Termos MeSH utilizados para pesquisa no PubMed

PICO	MeSH terms	Search structure
P	Camundongos	"Mice"[Mesh] OR "Rats"[Mesh]
I	Vitamina D	"Vitamin D"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh]
C	Controle	
O	Depressão	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh]

Fonte: Elaborada pelos autores

Tabela 2 - Termos tiab utilizados para pesquisa no PubMed

PICO	tiab terms	Search structure
P	Camundongos	Mice[tiab] OR mouse[tiab] OR rat[tiab] OR rats[tiab]
I	Vitamina D	"Vitamin D*"[tiab] OR Cholecalciferol[tiab]
C	Controle	
O	Depressão	Depression[tiab] OR Depressive*[tiab]

Fonte: Elaborada pelos autores

Tabela 3 - Termos combinados para pesquisa no PubMed

PICO	Combined search blocks	Search structure
P	Camundongo	"Mice"[Mesh] OR "Rats"[Mesh] OR Mice[tiab] OR mouse[tiab] OR rat[tiab] OR rats[tiab]
I	Vitamin D	"Vitamin D"[Mesh] OR "Cholecalciferol"[Mesh] OR "Vitamin D*"[tiab] OR Cholecalciferol[tiab]
C	Controle	

O Depressão "Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Depression[tiab] OR Depressive*[tiab]

Fonte: Elaborada pelos autores

Tabela 4 - Termos combinados para pesquisa no EMBASE

PICO	Combined search blocks	Search structure
P	Camundongo	'mouse'/exp OR 'mouse' OR 'rat'/exp OR 'rat'
I	Vitamin D	'vitamin d' OR 'colecalfiferol derivative' OR 'colecalfiferol'
C	Controle	
O	Depressão	'depression' OR 'major depression'

Fonte: Elaborada pelos autores

Tabela 5 - Termos combinados para pesquisa no WEB OF SCIENCE

PICO	Combined search blocks	Search structure
P	Camundongo	"Mice" OR "Rats" OR Mice OR mouse OR rat OR rats
I	Vitamin D	"Vitamin D" OR "Cholecalciferol" OR "Vitamin D*" OR Cholecalciferol
C	Controle	
O	Depressão	"Depression" OR "Depressive Disorder" OR Depression OR Depressive*

Fonte: Elaborada pelos autores

2.2. Critérios de elegibilidade

Os estudos foram selecionados se: (1) Apresentassem suplementação de vitamina D; (2) Relatassem pelo menos um dos seguintes desfechos: prevenção e/ou melhora nos sintomas depressivos, avaliação do sistema serotoninérgico; estudo realizado em camundongos ou ratos; fisiopatologia da depressão.

Os critérios de exclusão foram: (1) Suplementação de vitamina D em conjunto com outra medicação; (2) Estudo sem monitoração e controle da ingestão de vitamina D;

(3) Estudos com humanos; (4) Estudos que não apresentassem correlação com sintomas depressivo e/ou fisiopatologia da depressão.

Não houve limitação de tempo na pesquisa.

2.3. Extração de dados

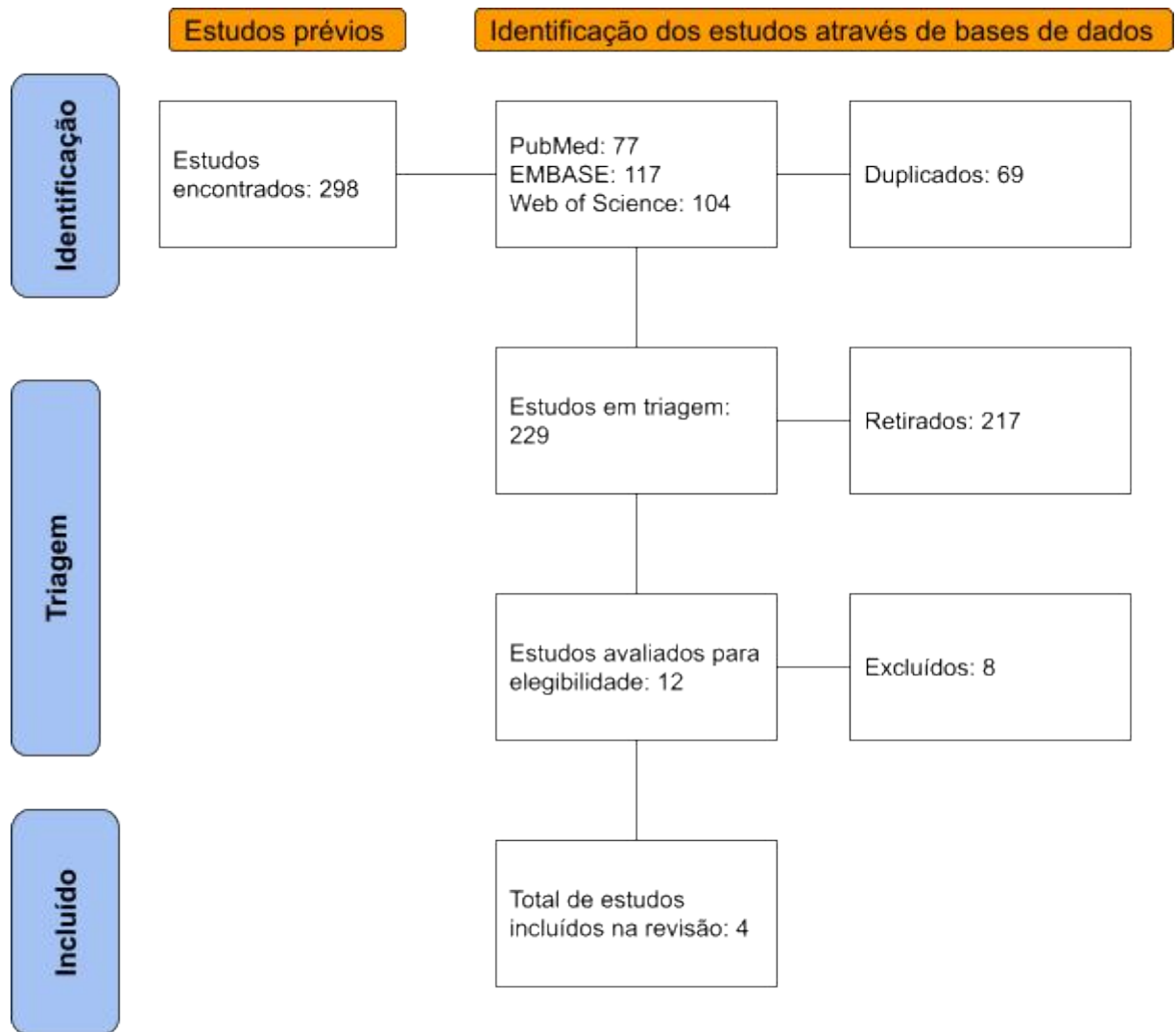


Figura 1: Fluxograma de etapas de pesquisa. Fonte: Elaborada pelos autores

A extração de dados foi realizada após a leitura completa dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão por dois revisores, e um terceiro em caso de diferenças.

Os dados foram separados em autores, ano de publicação, espécie e gênero dos animais, duração e dosagem da suplementação, modelo experimental e desfecho.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 298 artigos e após a exclusão de duplicatas restaram 229, sendo 68 no PubMed, 100 no EMBASE e 61 no Web of Science.

Foi realizada a leitura de títulos e resumos contando com dois revisores, foram incluídos 12 artigos para leitura de texto integral. Desses 6 foram excluídos, 2 não foram encontrados ou enviados pelos autores, restando apenas 4 para serem utilizados no estudo, como apresentado na figura 1.

Os estudos incluídos avaliaram entre 36 e 100 roedores, sendo a sua maioria camundongos e machos, a suplementação mais utilizada foi o colecalciferol, em diferentes doses, e o modelo experimental em metade dos estudos foi o de estresse crônico, como descrito na tabela 6. Os testes comportamentais presentes em grande escala foram o teste de suspensão de cauda e o teste de campo aberto.

Tabela 6 - Estudos incluídos na revisão sistemática

Autores, Ano	Espécie e gênero	Duração	Suplementação	Modelo experimental	Controle	Desfecho
A Saleh et al., 2021	Camundongos machos albinos	4 semanas	Vitamina D3 60.000 IU/kg Dose única	Inoculação de Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	Meio líquido sintético de Sauton	A vitamina D3 foi capaz de reverter os sintomas do tipo depressivo causados pela BCG
Samad et al., 2022	Camundongos machos albinos	16 dias	Vitamina D2 600 IU/kg Todos os dias	Estresse de ruído agudo ou repetido	Óleo de milho	A suplementação de vitamina D2 pode ter um efeito antidepressivo e ansiolítico
Sedaghat et al., 2019	Ratos Wistar machos	8 semanas	Vitamina D3 5 e 10 µg/kg (200 e 400 IU/kg) Duas vezes na semana	Estresse crônico leve	Etanol ou fluoxetina	Teve efeito no estado de anedonia mas não no nível

						de ansiedad e, nos níveis de corticoste róides e atividade locomotor a
Souza et al., 2019	Camundongos Swiss fêmeas	21 dias	Vitamina D3 100 IU/kg Todos os dias	Corticosteron a	Óleo de girassol ou fluoxetina	A vitamina D3 teve um efeito semelhan te ao da fluoxetina em reverter o comporta mento do tipo depressiv o

Fonte: Elaborada pelos autores

4. DISCUSSÃO

Levando em consideração que esta revisão não apresentou um período específico de tempo como critério de exclusão, é possível observar a necessidade de mais estudos sobre o assunto pelo baixo número de artigos encontrados e por se tratar de uma linha de pesquisa recente, como demonstram as datas de publicação dos estudos selecionados. Uma possibilidade alternativa para o baixo número de artigos selecionados para a inclusão é uma maior padronização dos métodos ou uma melhora na descrição da pesquisa nos últimos anos.

4.1. Estudos pré-clínicos

Como apontado pelo Ministério da Saúde (2011), os estudos pré-clínicos apresentam importância significativa, uma vez que torna possível analisar os potenciais terapêuticos ou tóxicos em animais antes que os testes sejam realizados em humanos. Além disso, o tempo de gestação de ratos e camundongos é pequeno, possibilitando a realização de testes de diferentes modelos de depressão em um curto período de tempo.

4.2. Grupo controle

O controle compõe-se por um grupo com as mesmas características que o experimental, exceto pela suplementação utilizada posteriormente, para analisar o potencial da droga estudada (PITHON, 2013).

Em metade dos artigos encontrados, a intervenção utilizada no grupo controle foi um placebo, e na outra metade, a fluoxetina, como um controle positivo. Segundo Kinser e Robins (2013), o uso de apenas placebo não é recomendado quando há um tratamento eficaz para a patologia estudada, sendo preterido o uso do controle ativo/positivo, uma vez que esperamos que o novo tratamento seja tão eficaz quanto o antigo.

4.3. Gênero

A maior parte das pesquisas foi conduzida em roedores machos. Esse fenômeno pode ser explicado pelo fato de que os estudos encontrados em fêmeas foram realizados com os animais após estarem ovariectomizados, não contando com um grupo apenas com a intervenção da vitamina D. Coiro e Pollak (2019), apontaram em seu estudo que grande parte das pesquisas pré-clínicas são realizadas em machos ou não fazem diferenciação de gênero, deixando de explorar o potencial das diferenças sexuais e a possibilidade de um tratamento específico e individualizado.

4.4. Modelo de depressão

Dentre os estudos, o modelo de depressão mais utilizado foi o de estresse. Existem diversas formas de induzir a depressão através do estresse. Usualmente os animais são estressados através de mudanças no ambiente, privação de água e comida, exposição a ruídos e convivendo em gaiolas muito cheias. Esses modelos possuem boa validade etiológica, de construto e de face, mas apenas alguns métodos possuem validade preditiva, como o estresse crônico leve (CZÉH *et al.*, 2016; HAO *et al.*, 2019; WILLNER, 2017).

Além desses benefícios, o estresse crônico leve pode levar a anedonia e aumento da morte de neurônios 5-HT. Porém, variações no ambiente e nos critérios avaliativos resultam em erros nos resultados, e a alta mortalidade de animais e tamanho do espaço que precisa ser utilizado nos testes reduzem sua eficiência e aplicabilidade (HAO *et al.*, 2019; LAGES *et al.*, 2021).

No estudo de Sedaghat *et al.* (2019), os animais foram expostos a ruído branco, gaiola suja, privação de comida e água, iluminação 24 horas, alojamento em grupo, entre outros estressores. Em Samad *et al.* (2022), os camundongos foram submetidos a um ruído alto.

A pesquisa de Souza *et al.* (2019) fez uso da corticosterona que é um hormônio associado ao estresse, segundo Hao *et al.* (2019) este modelo pode induzir anedonia e desmotivação.

4.5. Testes comportamentais

Quanto aos testes comportamentais, os mais utilizados foram teste de suspensão de cauda e teste de campo aberto. O primeiro é baseado na observação do comportamento do roedor frente a uma situação estressante, esse teste pode ser aplicado tanto em camundongos quanto em ratos, podendo medir a ação antidepressiva de diferentes medicamentos, inclusive os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, apresenta baixo risco de vida para os animais, é rápido e de baixo custo. Uma das principais desvantagens do teste é mostrar de maneira muito rápida o efeito de antidepressivos, sendo que em humanos geralmente requer um tratamento crônico com o medicamento (CRYAN *et al.*, 2005; HAO *et al.*, 2019).

O teste de campo aberto mostra a reação dos animais quando estão tensos e em um ambiente novo, comumente utilizado para analisar comportamentos ansiosos, mas também utilizado para observar a depressão. O teste consegue mensurar o medo e, assim como o teste de suspensão de cauda, o comportamento do animal em um acontecimento estressante, resulta em poucos danos aos animais. Entretanto, é um teste demorado e sensível a alterações no ambiente (HAO *et al.*, 2019; ZELDETZ *et al.*, 2018).

4.6. Suplementação

Nos estudos encontrados é possível observar um preterimento da vitamina D3 (colecalfiferol) em relação a vitamina D2 (ergocalciferol), o que pode ser explicado pelos indícios de que o colecalfiferol seja mais eficaz que o ergocalciferol em melhorar os níveis de vitamina D em pesquisas em humanos, tornando sua suplementação mais favorável, mas ainda conta com um baixo número de estudos disponíveis na literatura (TRIPKOVIC *et al.*, 2012).

A vitamina D3 demonstrou melhorar sintomas do tipo depressivo mesmo em doses mais baixas como no estudo de *Souza et al. (2019)*, mas nestas doses não demonstrou papel ansiolítico como mostra *Sedaghat et al. (2019)*, esta diferença também pode ser justificada pela frequência da suplementação, em um dos estudos aconteceu todos os dias e no outro apenas duas vezes na semana. Desta forma, é necessário estabelecer parâmetros fixos de dosagem e tempo de suplementação.

A maioria dos estudos avaliados observa a depressão associada ao estresse e sintomas de anedonia, entretanto, por se tratarem de patologias multifatoriais, a ansiedade e a depressão podem aparecer em situações e sintomas distintos, portanto, a suplementação de vitamina D pode auxiliar em alguns sintomas mas não significa que será eficaz para toda patologia.

4.7. Serotonina

Três dos quatro artigos estudados falam do papel antidepressivo da serotonina. Dois deles citam a vitamina D como parte importante na regulação de neurotransmissores como a serotonina, mas nenhum realizou testes para analisar essa correlação.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo identifica que a vitamina D possui um efeito positivo na melhora do humor, sobretudo em situações de estresse, mas não necessariamente na depressão. Ainda são necessários mais estudos para identificar como essa melhora acontece, principalmente em um tratamento crônico. Nesta revisão sistemática não encontramos resultados sobre a relação entre a vitamina D e o sistema serotoninérgico nos estudos avaliados.

FINANCIAMENTO

O presente estudo foi financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) no EDITAL Nº 154/2021.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem nenhum conflito de interesses que possa influenciar nos resultados apresentados neste artigo.

7. REFERÊNCIAS

A SALEH, Lobna; ALMUTAIRI, Farooq M; ALORABI, Wejdan K; A ALKUHAAYLI, Bashayr; ALZAIDI, Shaden s; ALZAHRANI, Shahad B; A ALJUMAYI, Futun; ABDULJABBAR, Maram H; ALHARTHI, Ayidh s; A ALSUFYANI, Mashhour. Short- and Long-Term Effects of Vitamin D Treatment on Bacillus Calmette-Guerin-Induced Depressive-Like Behavior in Mice. **Neuropsychiatric Disease And Treatment**, [S.L.], v. 17, p. 711-720, mar. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s291793>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

BERRIDGE, Michael J. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. **Pharmacological reviews**, v. 69, n. 2, p. 80-92, 2017.

CASSEB, Gleicilaine A. S.; KASTER, Manuella P.; RODRIGUES, Ana Lúcia S. Potential role of vitamin D for management of depression and anxiety. **CNS Drugs**, v. 33, n. 7, p. 619-637, 2019.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 55, n. 8, p. 566-575, Nov. 2011 .

Available from

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en&nrm=iso)&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: on 30 abril de 2021.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>

COIRO, Pierluca; POLLAK, Daniela D.. Sex and gender bias in the experimental neurosciences: the case of the maternal immune activation model. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-8, 14 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0423-8>.

COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. Biodisponibilidade de nutrientes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 341-346, 2016.

CRYAN, John F.; MOMBÉREAU, Cedric; VASSOUT, Annick. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 29, n. 4-5, p. 571-625, jan. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009>.

CZÉH, Boldizsár; FUCHS, Eberhard; WIBORG, Ove; SIMON, Mária. Animal models of major depression and their clinical implications. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 64, p. 293-310, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>

ETTMAN, Catherine K. et al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. **JAMA network open**, v. 3, n. 9, p. e2019686-e2019686, 2020.

EYLES, D. W.; BURNE, T. H.; MCGRATH, J. J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. 47, 2013.

EYLES, Darryl W.; BURNE, Thomas HJ; MCGRATH, John J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. 47-64, 2013.

HAO, Yuanzhen; GE, Huixiang; SUN, Mengyun; GAO, Yun. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 19, p. 4827, 28 set. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20194827>.

JAMES, Spencer L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

JEON, Sang-Min; SHIN, Eun-Ae. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1-14, 2018.

KANEKO, Ichiro et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 9, p. 4023-4035, 2015.

KEERS, Robert; UHER, Rudolf. Gene–environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. **Current psychiatry reports**, v. 14, n. 2, p. 129-137, 2012.

KINSER, Patricia Anne; ROBINS, Jo Lynne. Control Group Design: enhancing rigor in research of mind-body therapies for depression. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 2013, p. 1-10, 7 abr. 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/140467>.

LAGES, Y.V.M.; ROSSI, A.D.; KRAHE, T.e.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J.. Effect of chronic unpredictable mild stress on the expression profile of serotonin receptors in rats and mice: a meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 124, p. 78-88, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.020>.

LEVY, Marion JF et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 8, p. 2195-2220, 2018.

PARKER, Gordon B.; BROTCHE, Heather; GRAHAM, Rebecca K. Vitamin D and depression. **Journal of affective disorders**, v. 208, p. 56-61, 2017.

PITHON, Matheus Melo. Importance of the control group in scientific research. **Dental Press Journal Of Orthodontics**, [S.L.], v. 18, n. 6, p. 13-14, dez. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s2176-94512013000600003>.

SAMAD, Noreen; IMRAN, Ayesha; A BHATTI, Sheraz; IMRAN, Imran; ALQAHTANI, Faleh; ALASMARI, Abdullah F; SIVANDZADE, Farzane. Vitamin D2 protects acute and repeated noise stress induced behavioral, biochemical, and histopathological alterations: possible antioxidant effect. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 601-609, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.018>.

SAÚDE, Ministério da. Fortalecendo a pesquisa clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos. **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 436-439, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89102011000200025>.

SEDAGHAT, Katayoun; YOUSEFIAN, Zahra; VAFAEI, Abbas Ali; RASHIDY-POUR, Ali; PARSAEI, Houman; KHALEGHIAN, Ali; CHOEBDAR, Sara. Mesolimbic dopamine system and its modulation by vitamin D in a chronic mild stress model of depression in the rat. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 356, p. 156-169, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2018.08.020>

SOUZA, Suene Vanessa da Silva; ROSA, Priscila Batista da; NEIS, Vivian Binder; MOREIRA, Júlia Dubois; RODRIGUES, Ana Lúcia S.; MORETTI, Morgana. Effects of cholecalciferol on behavior and production of reactive oxygen species in female mice subjected to corticosterone-induced model of depression. **Naunyn-Schmiedeberg'S Archives Of Pharmacology**, [S.L.], v. 393, n. 1, p. 111-120, 28 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-019-01714-2>.

TRIPKOVIC, Laura *et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 95, n. 6, p. 1357-1364, 2 maio 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>.

WILLNER, Paul. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. **Neurobiology Of Stress**, [S.L.], v. 6, p. 78-93, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>.

World Health Organization. **Depression**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 28 jul. 2022.

ZELDETZ, Vladimir *et al.* A New Method for Inducing a Depression-Like Behavior in Rats. **Journal Of Visualized Experiments**, [S.L.], n. 132, v. e57137, p. 1-8, 22 fev. 2018. MyJove Corporation. <http://dx.doi.org/10.3791/57137>.