

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS

EMILLY FLORA BATOMARCO DE CARVALHO

JÚLIO GABRIEL FERREIRA BATISTA DOS PRAZERES

**O PAPEL DAS VITAMINAS A, C, D, E E DO COMPLEXO B NA ANSIEDADE E
DEPRESSÃO: UMA ANÁLISE BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

GARANHUNS - PE

2025

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS

EMILLY FLORA BATOMARCO DE CARVALHO

JÚLIO GABRIEL FERREIRA BATISTA DOS PRAZERES

**O PAPEL DAS VITAMINAS A, C, D, E E DO COMPLEXO B NA ANSIEDADE E
DEPRESSÃO: UMA ANÁLISE BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns
(Afya Garanhuns), como requisito obrigatório para
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de pesquisa: Saúde Mental

**Orientador(a): Kaio Rodrigo Pereira de Lima
Galindo**

GARANHUNS - PE

2025

Catlogação na fonte: Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns- Afya Garanhuns

P921p PRAZERES, Júlio Gabriel Ferreira Batista dos

O papel das vitaminas A, C, D, E e do complexo B na ansiedade e depressão: uma análise baseada em evidências / Júlio Gabriel Ferreira Batista dos Prazeres; Emily Flora Batomarco de Carvalho. – Garanhuns/PE, 2025.

63f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns- Afya Garanhuns.

Orientação: Prof. Kaio Rodrigo Pereira de Lima Galindo.

1. Vitaminas. 2. Depressão. 3 Ansiedade. 4. Suplementação. I. Galindo, Kaio Rodrigo Pereira de Lima. II. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns III. Título.

CDU: 612.015.6

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Maria Jessica Freire da Silva CRB-4/2212

EMILLY FLORA BATOMARCO DE CARVALHO
JÚLIO GABRIEL FERREIRA BATISTA DOS PRAZERES

**O PAPEL DAS VITAMINAS A, C, D, E E DO COMPLEXO B NA ANSIEDADE E
DEPRESSÃO: UMA ANÁLISE BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns
(Afya Garanhuns), como requisito obrigatório para
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 28 de Maio de 2025

BANCA EXAMINADORA

KAIO RODRIGO PEREIRA DE LIMA GALINDO

Prof. Orientador

Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns)

GABRIEL MONTEIRO ARNOZO

Prof. Convidado

Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns)

LEIDYANE FERRAÇO

Nutricionista Convidada

Dedico este trabalho a Francisco e à
Sophia.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, em primeiro lugar, a Deus, fonte inesgotável de força, sabedoria e alicerce em nossa caminhada acadêmica. Foi Ele quem nos sustentou nos momentos de incerteza e nos impulsionou a seguir adiante em busca de nossos objetivos.

Somos profundamente gratos aos nossos tutores, Kaio Rodrigo Pereira de Lima Galindo e Amanda de Noronha Xavier, por sua orientação cuidadosa, paciência e dedicação contínua ao longo de todo o processo. Suas contribuições foram fundamentais para a concretização desta pesquisa.

Agradecemos, também, aos membros de nossa banca avaliadora, o professor Gabriel Arnozo Monteiro, psiquiatra, e a nutricionista Leidyane Ferraço, profissionais de destaque em suas respectivas áreas, por gentilmente aceitarem o convite para avaliar este trabalho e por suas valiosas contribuições e considerações que enriqueceram ainda mais esta pesquisa.

Nossa gratidão também à querida amiga Andréa Mascarenhas, que, com generosidade, compartilhou seu vasto conhecimento e nos guiou com clareza e comprometimento na construção de um trabalho científico sólido e significativo.

Estendemos nosso agradecimento a todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa jornada: familiares e amigos que nos apoiaram incondicionalmente, servindo como pilares em nossa trajetória.

Por fim, eu, Júlio Gabriel, um dos autores deste trabalho, dedico uma parte especial desta conquista à companheira de jornada, Emilly Flora. Mais do que coautora deste TCC, ela é minha inspiração diária, meu apoio constante e minha maior vitória. Caminhar ao seu lado, dividindo sonhos, desafios e conquistas, torna cada passo mais leve e cada meta mais significativa.

RESUMO

O presente estudo de revisão integrativa analisou a relação entre as vitaminas D, A, C, E e do complexo B e os sintomas de ansiedade e depressão, investigando seus mecanismos neurobiológicos, a associação entre deficiências e o agravamento dos sintomas, e a eficácia da suplementação. A metodologia consistiu na busca e análise crítica de estudos nas bases de dados SciELO e PubMed, seguindo as diretrizes PRISMA. Os resultados indicaram que o L-metilfolato pode ser um adjuvante eficaz na depressão resistente, a vitamina D apresenta potencial em indivíduos com deficiência, e a vitamina E pode reduzir sintomas depressivos em adultos. As vitaminas A e C carecem de estudos de intervenção, com evidências observacionais sugerindo uma relação inversa entre vitamina C e depressão. Para ansiedade, não há suporte para a suplementação de vitaminas A e C. Conclui-se que, apesar de alguns achados promissores, a heterogeneidade metodológica e a predominância de estudos observacionais limitam recomendações clínicas abrangentes, sendo necessárias futuras pesquisas rigorosas para elucidar o papel das vitaminas no manejo dos transtornos de humor.

Palavras-Chave: vitaminas; depressão; ansiedade; suplementação.

ABSTRACT

This integrative review study analyzed the relationship between vitamins D, A, C, E, and B complex and symptoms of anxiety and depression, investigating their neurobiological mechanisms, the association between deficiencies and symptom exacerbation, and the efficacy of supplementation. The methodology involved searching and critically analyzing studies in the SciELO and PubMed databases, following PRISMA guidelines. Results indicated that L-methylfolate may be an effective adjunct in treatment-resistant depression, vitamin D shows potential in deficient individuals, and vitamin E may reduce depressive symptoms in adults. Vitamins A and C lack intervention studies, with observational evidence suggesting an inverse relationship between vitamin C and depression. For anxiety, there is no support for supplementation with vitamins A and C. It is concluded that, despite some promising findings, methodological heterogeneity and the predominance of observational studies limit comprehensive clinical recommendations, necessitating future rigorous research to elucidate the role of vitamins in mood disorder management.

Keywords: vitamins; depression; anxiety; supplementation.

LISTA DE ABREVIações

1,25(OH) ₂ D	1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol)
25(OH)D	5-hidroxivitamina D (calcidiol)
5-HT	Serotonina
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CAT	Catalase
COVID-19	Doença Coronavírus de 2019
CRP	Proteína C-Reativa
DA	Dopamina
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DHEA	Deidroepiandrosterona
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
GDS	Escala de Avaliação Geriátrica de Depressão
GPx	Glutathione Peroxidase
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
HAM-D17	Hamilton Depression Rating Scale com 17 itens
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

HHA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IDS	Inventory of Depressive Symptomatology
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRSNs	Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina
ISRSSs	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MeSH	Medical Subject Headings
NA	Noradrenalina
nf-κB	Fator Nuclear Kappa B
ng/mL	nanogramas por mililitro
nmol/L	nanomoles por litro
Nrf2	Fator Nuclear Eritroide 2-Relacionado 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
PABA	Ácido Para-Aminobenzóico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SAMe	S-adenosilmetionina
SF-36	Short Form Health Survey
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
SSVEP	Steady-State Visually Evoked Potential
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso

TDM	Transtorno Depressivo Maior
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UI	Unidades Internacionais
UI/dia	Unidades Internacionais por dia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Transtorno Depressivo.....	15
2.1.1 Fisiopatologia do Transtorno Depressivo	16
2.2 Transtorno Ansioso	18
2.2.1 Fisiopatologia do Transtorno Ansioso.....	19
2.3 O papel das vitaminas na depressão e ansiedade.....	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo Geral.....	23
3.2 Objetivos Específicos.....	23
4 ARTIGO: O papel das vitaminas na modulação dos sintomas de ansiedade e depressão: uma análise baseada em evidências.....	24
5 CONCLUSÃO	58
6 REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos e ansiosos representam um dos maiores desafios contemporâneos em saúde mental, afetando milhões de pessoas em diferentes faixas etárias e contextos socioculturais. Essas condições impactam significativamente a qualidade de vida, o desempenho funcional e os sistemas de saúde pública. Ambos apresentam etiologia multifatorial, resultante de interações complexas entre fatores biológicos, psicológicos e sociais, exigindo abordagens terapêuticas igualmente amplas e integrativas.

A depressão manifesta-se por sintomas como tristeza persistente, anedonia, fadiga, alterações no sono e apetite, além de prejuízos cognitivos que comprometem a funcionalidade do indivíduo. Por sua vez, os transtornos de ansiedade — como o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) — caracterizam-se por preocupação excessiva e contínua, acompanhada de sintomas somáticos como tensão muscular, taquicardia e distúrbios do sono (Cantilino; Monteiro, 2017; Caiado, 2024).

O aumento da prevalência dessas condições nas últimas décadas, sobretudo entre jovens e idosos, tem impulsionado a busca por estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento (Norris, 2021; Mondin, 2013). A identificação precoce e a compreensão ampliada de seus fatores de risco e mecanismos subjacentes são essenciais para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais integrativas e resolutivas (Ministério da Saúde, 2023; Rocha, 2022; Silva, 2024).

Nesse cenário, tem ganhado destaque na literatura científica o papel dos micronutrientes na regulação do humor e na prevenção de transtornos mentais. Dentre os diversos elementos que influenciam a saúde mental, os níveis vitamínicos vêm sendo investigados como potenciais moduladores de processos neurobiológicos centrais. Vitaminas como a D e as do complexo B (especialmente B6, B9 e B12) participam ativamente da síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina — substâncias-chave na regulação do humor e das emoções. Paralelamente, vitaminas com ação antioxidante, como A, C e E, demonstram potencial na atenuação de processos inflamatórios e no combate ao estresse oxidativo, ambos comumente implicados na fisiopatologia dos transtornos ansiosos e depressivos (Rocha *et al.*, 2020).

A hipótese central deste estudo é que a deficiência de vitaminas essenciais — notadamente a vitamina D, as do complexo B e as antioxidantes A, C e E — constitui um fator de risco relevante para o surgimento e agravamento dos transtornos de depressão e ansiedade. Considerando suas funções neurobiológicas na síntese de neurotransmissores, na modulação do sistema nervoso central e na proteção contra processos inflamatórios e oxidativos, pressupõe-se que baixos níveis séricos desses micronutrientes possam comprometer mecanismos fundamentais à estabilidade emocional e ao equilíbrio psíquico (Rocha et al., 2020; Silva et al., 2024; Baklizi et al., 2021). Além disso, este estudo busca investigar em que medida a suplementação dessas vitaminas pode representar uma estratégia promissora no manejo e na atenuação desses quadros, contribuindo para intervenções mais eficazes e integrativas.

Dessa forma, a relevância deste estudo reside na ampliação do entendimento acerca dos fatores nutricionais envolvidos na etiologia e no manejo dos transtornos mentais, contribuindo com evidências que apoiem abordagens terapêuticas mais abrangentes. Em um contexto no qual tais condições impactam significativamente a qualidade de vida da população e representam um desafio crescente em saúde pública, investigar o papel das vitaminas como moduladores do humor configura-se como uma proposta inovadora e necessária (Rocha et al., 2020; Silva et al., 2024).

Para garantir uma compreensão clara e objetiva deste trabalho e de sua estrutura metodológica, o texto foi organizado em seções e subseções. A Seção Dois apresenta a revisão de literatura, dividida em cinco subseções que exploram os principais aspectos do tema: a subseção 2.1 aborda o transtorno depressivo, incluindo sua fisiopatologia detalhada, enquanto a subseção 2.2 discute o transtorno ansioso e sua fisiopatologia correspondente; a subseção 2.3 investiga o papel das vitaminas na manifestação e tratamento da depressão e ansiedade. A Seção Três delinea os objetivos deste estudo, apresentando o objetivo geral na subseção 3.1 e os específicos na subseção 3.2. A Seção Quatro compreende o artigo, integrado como parte essencial deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), enquanto a Seção Cinco oferece uma síntese conclusiva das descobertas. Finalmente, a Seção Seis apresenta as referências bibliográficas utilizadas para embasar este estudo.

O presente estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura, fundamentada na metodologia proposta por Souza, Silva e Carvalho (2010), a qual

possibilita uma síntese crítica e abrangente do conhecimento científico disponível sobre determinado tema. A busca foi conduzida de forma sistematizada nas bases de dados SciELO e PubMed, com a utilização de descritores padronizados, extraídos dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Assim, esta revisão tem como objetivo responder à seguinte pergunta: Qual é a relação entre os níveis de vitaminas (D, A, C, E e do complexo B) e os transtornos de ansiedade e depressão, considerando a atuação desses micronutrientes na modulação do humor, na neuroproteção e no equilíbrio bioquímico cerebral?

2 REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção apresenta os principais achados da literatura científica acerca da relação entre os níveis de vitaminas D, A, C, E e do complexo B e a manifestação de sintomas depressivos e ansiosos. Foram considerados estudos que investigam os mecanismos neurobiológicos envolvidos, as associações entre deficiências vitamínicas e agravamento dos sintomas, bem como a eficácia de intervenções com suplementação. A revisão foi estruturada de modo a contemplar, nas subseções seguintes, tanto os aspectos clínicos dos transtornos mentais quanto os efeitos específicos de cada micronutriente no sistema nervoso central.

2.1 Transtorno Depressivo

A depressão é uma doença de expressão clínica complexa que altera particularmente o humor, mas acomete o indivíduo em sua totalidade, impactando significativamente sua qualidade de vida. Trata-se de um transtorno psiquiátrico altamente prevalente e com uma sintomatologia ampla, que envolve alterações emocionais, cognitivas e fisiológicas. Os sintomas mais comuns incluem tristeza profunda e persistente, anedonia, irritabilidade, fadiga, dificuldades de concentração e memória, além de distúrbios do sono e do apetite (Cantilino; Monteiro, 2017).

Estudos epidemiológicos indicam que a incidência do transtorno depressivo tem aumentado de forma significativa em diversas faixas etárias. Estima-se que cerca de 6,7% dos adultos e 12,8% dos adolescentes sejam acometidos anualmente pelo transtorno. Embora se observe uma tendência de redução na idade de início da depressão, com crescimento notável entre a população jovem estudantil (Norris, 2021), outras faixas etárias também apresentam índices relevantes. Em idosos, por exemplo, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 apontou que 10,7% dos brasileiros com 60 anos ou mais apresentam sintomas depressivos, sendo as mulheres mais frequentemente afetadas.

Além disso, fatores como baixa escolaridade, renda reduzida, sedentarismo e a presença de múltiplas doenças crônicas estão associados a uma maior prevalência de sintomas nessa população (Silva *et al.*, 2021). Na infância, apesar de a depressão ainda ser subdiagnosticada, há evidências de que sintomas

depressivos podem ocorrer e estar relacionados a dificuldades no funcionamento familiar e no desenvolvimento emocional (Lima *et al.*, 2024). A identificação precoce, em qualquer fase da vida, é fundamental para reduzir os impactos negativos do transtorno e garantir intervenções terapêuticas eficazes.

A depressão é uma doença multifatorial que resulta da interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. Eventos estressores ao longo da vida, como negligência, maus-tratos na infância, perda de entes queridos, dificuldades financeiras e desemprego, desempenham um papel significativo no seu desenvolvimento (Cantilino; Monteiro, 2017). Além disso, histórico familiar de transtornos psiquiátricos, estresse e ansiedade crônicos, disfunções hormonais, dependência de álcool e drogas ilícitas, bem como doenças cardiovasculares, endocrinológicas e neurológicas, também aumentam o risco da doença (Ministério da Saúde, 2023).

Outro aspecto relevante é a relação entre distúrbios do sono e depressão, uma vez que, como apontado por Lucchesi *et al.* (2005), "em estudos epidemiológicos longitudinais, a insônia é um importante preditor do aumento do risco de depressão no seguimento de um a três anos. Além disso, a persistência de insônia é associada ao aparecimento de um novo episódio depressivo". Recentemente, tem-se dado maior atenção ao impacto dos hábitos alimentares nos transtornos depressivos e ansiosos, visto que a qualidade da dieta afeta diretamente o estado clínico do paciente, influenciando tanto o desenvolvimento quanto a evolução da doença (Rocha *et al.*, 2022).

2.1.1 Fisiopatologia do Transtorno Depressivo

Dentre as principais hipóteses fisiopatológicas da depressão, destaca-se a hipótese monoaminérgica, que propõe um desequilíbrio na disponibilidade e função de neurotransmissores como serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) na fenda sináptica. Esses neurotransmissores são fundamentais na regulação do humor, cognição e sono, e sua produção pode ser comprometida por alterações no metabolismo de seus precursores ou cofatores enzimáticos, o que contribui diretamente para o desenvolvimento de sintomas depressivos (Cantilino; Monteiro, 2017).

Outro aspecto central envolve os processos inflamatórios e as alterações imunes observadas em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM). Estudos demonstram níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Proteína C-reativa (CRP), que ativam células da glia e favorecem uma resposta neuroinflamatória deletéria. Esse processo impacta diretamente o metabolismo do triptofano, desviando-o da síntese de serotonina para a via da quinurenina, resultando na produção de metabólitos neurotóxicos como o 3-hidroxiquinurenina e o ácido quinolínico. Simultaneamente, citocinas inflamatórias intensificam a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), perpetuando a liberação de glicocorticoides e promovendo resistência ao receptor de glicocorticoides (Dantzer *et al.*, 2008; Beurel *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo também desempenha papel fundamental na fisiopatologia da depressão, configurando um ciclo patológico entre inflamação e dano oxidativo. O aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), associado à redução da atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx), contribui para a peroxidação lipídica, danos ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e disfunção mitocondrial. Esse ambiente oxidativo ativa vias inflamatórias, como o Fator Nuclear Kappa B (NF- κ B), que amplifica a resposta imune e agravam a neurotoxicidade. Além disso, a sobrecarga oxidativa reduz a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), essencial para a neurogênese e plasticidade sináptica, cuja redução está frequentemente associada ao TDM (Correia *et al.*, 2023).

Embora outros mecanismos também estejam envolvidos na fisiopatologia da depressão — como a disfunção prolongada do eixo HHA e alterações estruturais no hipocampo, incluindo apoptose neuronal e redução do hormônio neuroprotetor Deidroepiandrosterona (DHEA) — essas alterações parecem estar mais relacionadas à exposição crônica ao estresse do que à modulação por micronutrientes específicos (Cantilino; Monteiro, 2017; Norris, 2021). Ainda assim, tais eventos contribuem para a manutenção do estado depressivo e serão considerados no contexto mais amplo da interação entre fatores ambientais e biológicos.

2.2 Transtorno Ansioso

A ansiedade, por si só, é um fenômeno afetivo normal e funcional. Caracteriza-se como uma sensação vaga e difusa de apreensão, frequentemente acompanhada por manifestações físicas, como dispneia, taquicardia, tensão muscular, tremores, sudorese e tontura. Em um contexto adaptativo, atua como uma resposta fisiológica que prepara o organismo para lidar com situações de perigo ou ameaça, reais ou percebidas. No entanto, quando essa resposta se torna excessiva, persistente e incapacitante, comprometendo o funcionamento diário do indivíduo, configura-se um transtorno ansioso (Cantilino; Monteiro, 2017).

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) caracteriza-se por preocupação excessiva e persistente em relação a múltiplos aspectos da vida cotidiana, como responsabilidades profissionais, questões financeiras, saúde pessoal e bem-estar de familiares, entre outros. Segundo Cantilino e Monteiro (2017, p. 158), o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5), define o TAG pelos seguintes critérios diagnósticos:

Ansiedade e preocupação excessivas ocorrendo na maioria dos dias durante pelo menos 6 meses em diversos eventos ou atividades; dificuldade para controlar preocupações; ansiedade associada a três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação, fadigabilidade, dificuldade para concentrar-se, irritabilidade, tensão muscular e perturbações do sono (Cantilino; Monteiro, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 264 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de transtornos de ansiedade, sendo o Brasil o país com a maior prevalência global, atingindo cerca de 9,3% da população (Fagundes *et al.*, 2024). Trata-se de uma condição altamente prevalente e incapacitante, que se destaca como a principal demanda em saúde mental na Atenção Básica, correspondendo a 37% dos atendimentos. Embora os transtornos de ansiedade possam afetar indivíduos em qualquer fase da vida, determinadas faixas etárias apresentam maior vulnerabilidade. Jovens adultos, por exemplo, frequentemente enfrentam desafios relacionados a transições acadêmicas, profissionais e sociais, fatores que podem contribuir para o surgimento ou agravamento dos sintomas ansiosos (Almeida, 2022). Estudos populacionais

também revelam prevalência significativa entre pessoas de 18 a 24 anos, com taxas em torno de 12,3% (Mondin, 2013). No entanto, a ansiedade também é comum em crianças, adolescentes, adultos e idosos, com manifestações clínicas variadas que exigem atenção diferenciada conforme o estágio do desenvolvimento e o contexto social do indivíduo. Diante disso, torna-se essencial reconhecer a amplitude dos transtornos de ansiedade ao longo do ciclo vital, promovendo estratégias de prevenção e tratamento adequadas a cada grupo etário.

Os transtornos de ansiedade resultam da interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais. A predisposição genética, traumas como abuso e violência sexual, além da pressão acadêmica e laboral, são elementos determinantes. Condições socioeconômicas desfavoráveis, como baixa renda e acesso limitado à saúde, somam-se a comportamentos de risco, como tabagismo e alcoolismo, aumentando a vulnerabilidade. O isolamento social, intensificado pela pandemia de COVID-19, e o uso excessivo de redes sociais, que estimulam comparações e sentimentos de inadequação, também exercem influência significativa. Além disso, doenças crônicas, sedentarismo e fatores emocionais, como vergonha e angústia, contribuem para o quadro (Lopes *et al.*, 2018; Tavares *et al.*, 2022). Distúrbios do sono estão diretamente relacionados à exacerbação dos sintomas ansiosos (Caiado *et al.*, 2024). Estudos recentes ainda apontam uma conexão entre alimentação, microbiota intestinal e transtornos de ansiedade, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada na prevenção e tratamento (Silva *et al.*, 2024).

2.2.1 Fisiopatologia do Transtorno Ansioso

Embora a fisiopatologia do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) ainda não esteja completamente elucidada, evidências apontam para a disfunção de vias neurotransmissoras críticas e mecanismos relacionados à resposta ao estresse. Os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico exercem papel central na modulação da ansiedade, atuando em regiões cerebrais responsáveis pela mediação do medo, da vigilância e da resposta ao estresse. A noradrenalina participa diretamente da resposta autonômica de "luta ou fuga", e sua desregulação pode causar hiperatividade simpática, gerando sintomas como taquicardia e hipervigilância. Estudos mostram que a estimulação de receptores adrenérgicos pode desencadear

respostas ansiosas exacerbadas em indivíduos vulneráveis, sugerindo uma sensibilidade aumentada desse sistema (Fernandes *et al.*, 2011).

A serotonina, por sua vez, apresenta efeitos bidirecionais na regulação da ansiedade, podendo intensificar ou atenuar a resposta ansiosa, conforme a região cerebral em que atua. Na amígdala, por exemplo, pode amplificar a detecção de ameaças, enquanto na substância cinzenta periaquedutal exerce função inibitória, ajudando no controle do pânico. Essa complexa modulação serotoninérgica está fortemente associada à variabilidade clínica observada nos transtornos de ansiedade (Fernandes *et al.*, 2011).

Além das alterações monoaminérgicas, a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é frequentemente observada em pacientes com TAG, evidenciando o papel do estresse crônico na gênese e perpetuação dos sintomas ansiosos. A liberação excessiva de glicocorticoides pode induzir alterações funcionais em regiões como o hipocampo e o córtex pré-frontal, prejudicando a regulação emocional e a extinção da resposta ao medo (Vinícius *et al.*, 2023).

O envolvimento do sistema imunológico também tem ganhado destaque na compreensão da ansiedade. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , estão frequentemente elevadas em indivíduos com transtornos ansiosos, e podem atravessar a barreira hematoencefálica, promovendo neuroinflamação e sensibilização de circuitos neurais associados ao medo. Além disso, a ativação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) estimula a liberação de mediadores inflamatórios que amplificam a excitabilidade neuronal, contribuindo para a cronificação da ansiedade (Vinícius *et al.*, 2023).

Outro fator intimamente ligado à ansiedade é o estresse oxidativo, caracterizado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e pela redução da eficiência dos sistemas antioxidantes endógenos. Esse desequilíbrio redox compromete a integridade neuronal e está frequentemente associado à ativação da microglia, disfunção mitocondrial e aumento da inflamação no sistema nervoso central. A redução da atividade do fator nuclear Nrf2 e do sistema ubiquitina-proteassoma limita a capacidade adaptativa das células frente ao estresse, favorecendo um ambiente pró-ansioso. Embora ainda se discuta se o estresse oxidativo atua como causa ou consequência dos transtornos de ansiedade,

sua associação com processos inflamatórios e disfunção neuroendócrina reforça sua relevância na fisiopatologia da doença (Fedoce *et al.*, 2018).

2.3 O papel das vitaminas na depressão e ansiedade

A relação entre os níveis de vitaminas e os transtornos de depressão e ansiedade tem sido amplamente investigada, com evidências apontando para o papel crucial de micronutrientes na modulação do humor e na neuroproteção. Entre esses nutrientes, a vitamina D e as vitaminas do complexo B (B6, B9 e B12) destacam-se por seus efeitos na síntese de neurotransmissores e na regulação de vias metabólicas associadas à saúde mental. Além delas, vitaminas antioxidantes (A, C e E) também demonstraram impacto positivo na redução dos sintomas depressivos e ansiosos.

A vitamina D exerce um papel fundamental na neurobiologia da depressão e ansiedade, atuando como um neuroesteroide com efeitos na modulação do sistema nervoso central (SNC). Seus receptores estão presentes em regiões cerebrais como o hipocampo, hipotálamo e córtex pré-frontal, áreas críticas para a regulação do humor (Rocha *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2024). Além disso, a vitamina D aumenta a expressão da tirosina hidroxilase, enzima precursora da dopamina e noradrenalina, neurotransmissores essenciais para o equilíbrio emocional (Silva *et al.*, 2024). Estudos clínicos demonstram que a suplementação de vitamina D (50.000 UI semanal ou a cada duas semanas) por 8 semanas melhorou significativamente os sintomas depressivos, com eficácia comparável à de antidepressivos (Rocha *et al.*, 2020; Baklizi *et al.*, 2021).

De forma complementar, em um ensaio com 62 pacientes, a suplementação com colecalciferol (vitamina D3) elevou os níveis de serotonina e reduziu os sintomas de ansiedade e depressão (Baklizi *et al.*, 2021). A deficiência de vitamina D está associada a um maior risco de depressão maior, conforme observado em estudos longitudinais. Em idosos, baixos níveis séricos de vitamina D correlacionaram-se com maior incidência de depressão após seis anos de acompanhamento (Rocha *et al.*, 2020). Além disso, o estilo de vida moderno, com menor exposição solar, contribui para a deficiência desse nutriente, agravando sintomas depressivos (Rocha *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2024).

As vitaminas B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) desempenham papéis cruciais na síntese de neurotransmissores e na metilação de moléculas essenciais para a função cerebral. A vitamina B6 é necessária para a produção de serotonina, dopamina e noradrenalina, e sua deficiência está associada a irritabilidade, fadiga e depressão (Silva *et al.*, 2024). O ácido fólico (B9) participa da regulação da homocisteína, cujo acúmulo está ligado à inflamação neural e piora dos quadros depressivos (Silva *et al.*, 2024; Santos *et al.*, 2016). A vitamina B12 é essencial para a formação da bainha de mielina e para o ciclo de metilação, que produz S-adenosilmetionina (SAME), um composto com efeitos antidepressivos (Santos *et al.*, 2016).

Consequentemente, a deficiência de B12 está fortemente associada à depressão, especialmente em idosos e indivíduos com má absorção intestinal. Estudos indicam que a hiperhomocisteinemia, decorrente da deficiência de B12, prejudica a síntese de neurotransmissores e aumenta o risco de doenças neurológicas (Santos *et al.*, 2016). A suplementação de B12 e folato potencializa o efeito de antidepressivos, melhorando a resposta terapêutica (Andrade *et al.*, 2018).

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo na fisiopatologia da depressão e ansiedade. Vitaminas antioxidantes, como A, C e E, neutralizam radicais livres e protegem contra danos neuronais. Um estudo com 80 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e depressão mostrou que a suplementação com essas vitaminas por seis semanas reduziu significativamente os escores de ansiedade e depressão. A vitamina E (alfa-tocoferol) e a vitamina C (ácido ascórbico) atuam em sinergia com enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a glutatona peroxidase, protegendo o cérebro contra o estresse oxidativo. Além disso, a suplementação combinada de antioxidantes com medicamentos tradicionais mostrou maior eficácia no tratamento desses transtornos (Gautam *et al.*, 2012).

3 OBJETIVOS

Esta seção apresenta os objetivos do estudo, os quais foram organizados em um objetivo geral e em objetivos específicos. O delineamento desses objetivos orientou a condução da revisão integrativa e possibilitou o aprofundamento da relação entre vitaminas e transtornos de humor, com ênfase nos aspectos neurobiológicos e clínicos.

3.1 Objetivo Geral

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, a relação entre os níveis de vitaminas D, A, C, E e do complexo B e a ocorrência de sintomas de depressão e ansiedade, considerando os efeitos desses micronutrientes na modulação do humor, na neuroproteção e no equilíbrio bioquímico cerebral.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar, na literatura científica recente, os principais mecanismos neurobiológicos pelos quais as vitaminas D, A, C, E e do complexo B influenciam o funcionamento do sistema nervoso central.
- Investigar a associação entre a deficiência desses micronutrientes e o agravamento de sintomas depressivos e ansiosos em diferentes faixas etárias.
- Avaliar a eficácia da suplementação vitamínica como estratégia complementar no tratamento ou prevenção de transtornos mentais, com base em evidências de ensaios clínicos e estudos observacionais.
- Sintetizar criticamente as lacunas e limitações metodológicas dos estudos existentes, a fim de apontar direções para futuras pesquisas na área da saúde mental e nutrição.

4 ARTIGO: O papel das vitaminas na modulação dos sintomas de ansiedade e depressão: uma análise baseada em evidências

Emilly Flora Batomarco de Carvalho¹, Júlio Gabriel Ferreira Batista dos Prazeres¹, Kaio Rodrigo Pereira de Lima Galindo²

¹Graduandos em Medicina, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns, Garanhuns – PE, Brasil

²Médico. Professor orientador, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns, Garanhuns – PE, Brasil. Graduado em Medicina pela Universidade de Pernambuco (UPE). Pós-graduado em Geriatria e Gerontologia pelo IBCMED.

RESUMO

O presente estudo investigou a relação entre o status das vitaminas D, A, C, E e do complexo B e a ocorrência de sintomas de ansiedade e depressão. Teve como objetivo revisar e analisar as evidências disponíveis sobre essa temática, buscando compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos, avaliar os efeitos da deficiência e da suplementação vitamínica, e identificar lacunas metodológicas. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados PubMed e SciELO, resultando na seleção de 25 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados indicaram que o L-metilfolato demonstrou eficácia como adjuvante no tratamento da depressão resistente, e que a vitamina D apresentou efeitos positivos em subgrupos com deficiência. A vitamina E também mostrou potencial na redução dos sintomas depressivos em adultos. Em relação às vitaminas A e C, estudos observacionais sugeriram uma associação inversa entre a vitamina C e sintomas depressivos, mas não para a vitamina A; as evidências sobre ambas em relação à ansiedade foram limitadas. Conclui-se que, apesar de alguns achados promissores, a heterogeneidade metodológica e a predominância de estudos observacionais limitam a formulação de recomendações clínicas amplas, sendo necessárias futuras investigações com maior rigor científico para esclarecer o papel das vitaminas no manejo dos transtornos de humor.

Palavras-Chave: vitaminas; depressão; ansiedade; suplementação nutricional.

ABSTRACT

This study investigated the relationship between the status of vitamins D, A, C, E, and B-complex and the occurrence of anxiety and depression symptoms. It aimed to review and analyze the available evidence on this topic, seeking to understand the neurobiological mechanisms involved, assess the effects of vitamin deficiency and supplementation, and identify methodological gaps. An integrative literature review was conducted using the PubMed and SciELO databases, resulting in the selection of 25 studies that met the predefined inclusion criteria. The findings indicated that L-methylfolate was effective as an adjunct treatment for resistant depression, and that vitamin D showed positive effects in subgroups with deficiency. Vitamin E also demonstrated potential in reducing depressive symptoms in adults. Regarding vitamins A and C, observational studies suggested an inverse association between vitamin C and depressive symptoms, but not for vitamin A; evidence for both vitamins in relation to anxiety was limited. It is concluded that, despite some promising findings, methodological heterogeneity and the predominance of observational studies limit the formulation of broad clinical recommendations. Further research with greater scientific rigor is needed to clarify the role of vitamins in the management of mood disorders.

Keywords: vitamins; depression; anxiety; nutritional supplementation.

INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão representam um significativo problema de saúde pública global, afetando milhões de indivíduos em diferentes faixas etárias e comprometendo substancialmente a qualidade de vida, o funcionamento social e a produtividade econômica. Essas condições, de etiologia multifatorial, resultam da interação entre fatores genéticos, neurobiológicos, psicológicos e ambientais. Nesse contexto, cresce o interesse científico pela

identificação de fatores modificáveis que possam influenciar a vulnerabilidade ou a manifestação desses transtornos.

Entre os fatores estudados, os micronutrientes — especialmente as vitaminas — têm emergido como componentes relevantes na regulação do humor e na saúde mental. Vitaminas como as do complexo B, A, C, D e E desempenham funções cruciais no sistema nervoso central, estando envolvidas na síntese de neurotransmissores, na modulação de processos inflamatórios, na defesa contra o estresse oxidativo e na promoção da neuroplasticidade. Estudos têm sugerido que desequilíbrios nos níveis desses nutrientes podem estar associados ao risco aumentado ou à piora de sintomas ansiosos e depressivos, embora os achados ainda apresentem certa inconsistência.

Diante da crescente prevalência dos transtornos de humor e da busca por abordagens complementares e preventivas, torna-se fundamental revisar criticamente a literatura científica acerca da relação entre o status vitamínico e os sintomas de ansiedade e depressão. Embora haja evidências observacionais sugerindo uma associação entre a ingestão ou os níveis séricos de vitaminas e a saúde mental, e ensaios clínicos apontem o potencial terapêutico da suplementação, a heterogeneidade metodológica, as limitações dos delineamentos e a variabilidade dos resultados dificultam a formulação de conclusões sólidas aplicáveis à prática clínica.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar e analisar as evidências disponíveis sobre a relação entre os níveis das vitaminas D, A, C, E e do complexo B e a ocorrência de sintomas de ansiedade e depressão. Busca-se compreender os mecanismos neurobiológicos envolvidos, avaliar os efeitos da deficiência e da suplementação vitamínica e identificar lacunas metodológicas que possam orientar futuras pesquisas.

A metodologia adotada para esta revisão integrativa seguiu os critérios propostos por Souza, Silva e Carvalho (2010), incluindo a busca sistemática nas bases de dados PubMed e SciELO, com o uso de descritores controlados e palavras-chave relevantes. A seleção dos estudos considerou critérios de inclusão e exclusão predefinidos, com análise crítica da qualidade metodológica e síntese dos resultados. Espera-se que esta revisão contribua para uma compreensão mais

ampla e baseada em evidências sobre o papel das vitaminas na modulação do humor e no manejo dos transtornos mentais, oferecendo subsídios para a prática clínica e para o direcionamento de futuras investigações.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura desenvolvida pelos passos descritos por Souza, Silva e Carvalho (2010), os quais organizam a construção da pesquisa em seis etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca ou amostragem na literatura; (3) coleta de dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; e (6) apresentação da revisão integrativa.

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados SciELO e PubMed, utilizando descritores e palavras-chave em inglês e português, extraídos dos vocabulários controlados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*). A combinação dos termos foi feita com o uso de operadores booleanos, a fim de otimizar a estratégia de busca. Os termos utilizados incluíram: *vitamins AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamins AND (anxiety OR anxiety disorder)*, *vitamin B complex AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamin B complex AND (anxiety OR anxiety disorder)*, *vitamin D AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamin D AND (anxiety OR anxiety disorder)*, *vitamin A AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamin A AND (anxiety OR anxiety disorder)*, *vitamin C AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamin C AND (anxiety OR anxiety disorder)*, *vitamin E AND (depression OR depressive disorder)*, *vitamin E AND (anxiety OR anxiety disorder)*.

Foram coletados os dados dos estudos identificados, respeitando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram incluídos artigos publicados em português ou inglês, disponíveis na íntegra com acesso gratuito, que apresentassem nível de evidência até o nível 3, conforme a classificação do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009), e que abordassem diretamente a relação entre vitaminas e os transtornos de depressão e/ou ansiedade, atendendo aos objetivos da pesquisa.

Foram excluídos estudos que utilizassem modelos experimentais com animais, estudos duplicados nas bases de dados, estudos que envolvessem exclusivamente populações com condições específicas (como gestantes, pacientes com diabetes, câncer, doenças neurológicas, depressão pós-parto, entre outras comorbidades), a fim de evitar viés relacionado a condições clínicas que possam interferir nos biomarcadores ou sintomas avaliados. Também foram excluídos estudos sem relação direta com o objetivo da pesquisa e os publicados antes do ano de 2010, buscando garantir a atualidade das evidências científicas analisadas, em consonância com os avanços recentes na área.

O processo de seleção dos estudos seguiu as diretrizes do fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page *et al.*, 2021), garantindo transparência e reprodutibilidade na triagem e inclusão dos artigos. A análise crítica dos estudos incluídos considerou a qualidade metodológica e o nível de evidência com base na classificação proposta pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009).

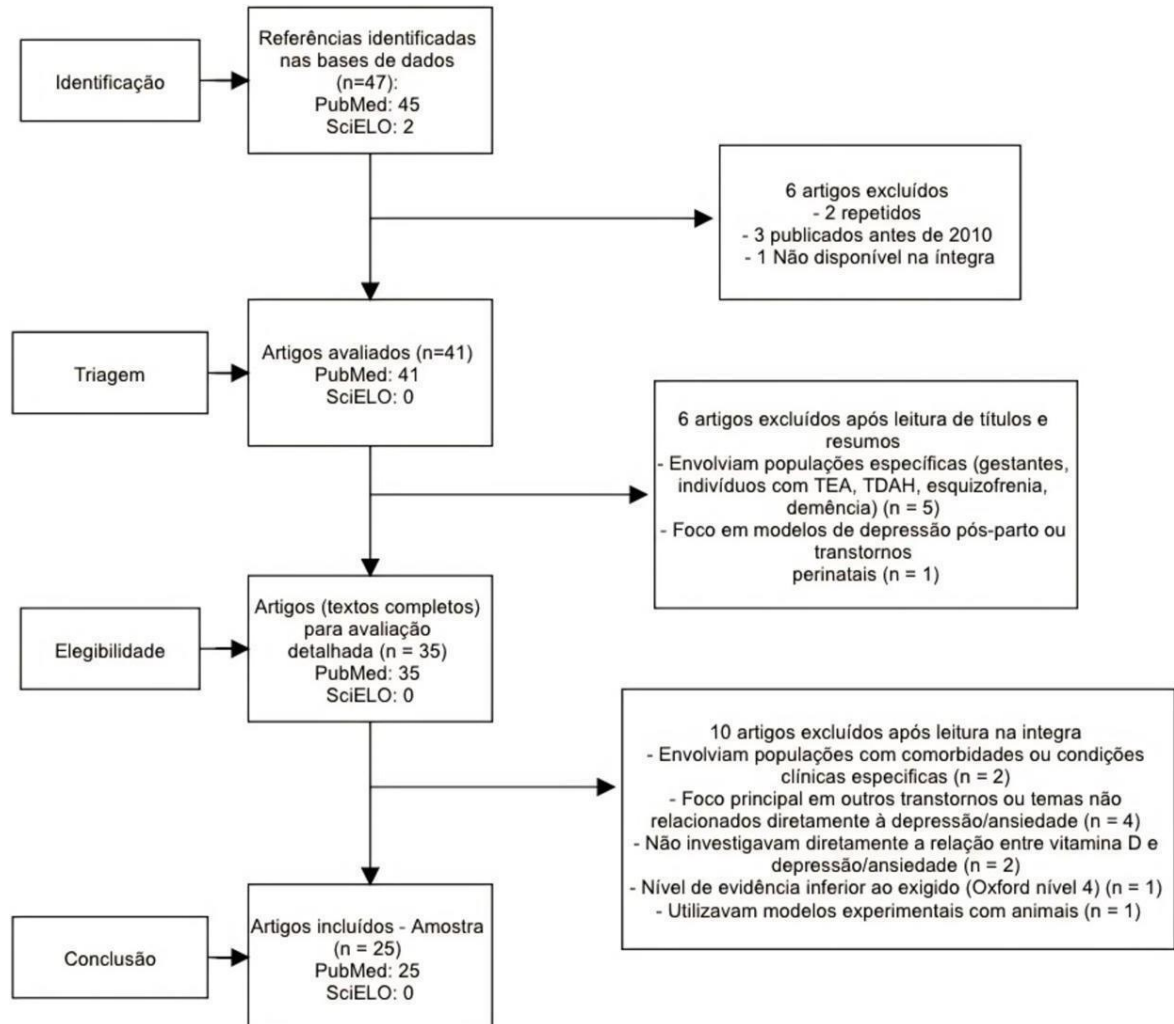
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção visa integrar os achados desta revisão quanto a interação entre a suplementação de diferentes vitaminas (complexo B, D, A, C e E) e os transtornos de depressão e ansiedade, que analisou uma variedade de estudos com resultados que oscilam entre potenciais benefícios em contextos específicos e a falta de efeitos robustos em outras situações. As nuances metodológicas, as características das populações estudadas e as particularidades das intervenções vitamínicas emergem como fatores cruciais na interpretação da literatura existente.

Seleção dos Estudos

A busca sistemática realizada nas bases de dados PubMed e SciELO resultou na identificação de 47 estudos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 25 estudos foram incluídos nesta revisão integrativa (ver Figura 1 – Fluxograma PRISMA).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Caracterização dos Estudos Incluídos

Dos 25 estudos selecionados, 15 foram revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs), das quais 13 incluíam também metanálises. Identificou-se ainda uma *umbrella review* com metanálise, que abrangeu predominantemente ECRs, além de estudos de coorte e transversais. Um ensaio clínico randomizado isolado também foi incluído. Quanto aos estudos observacionais, foram encontradas oito revisões sistemáticas, sendo que duas delas

apresentaram metanálises. A população-alvo variou consideravelmente, incluindo adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou sintomas depressivos de diferentes graus, adolescentes (3-18 anos), adultos mais jovens e idosos (≥ 50 ou ≥ 65 anos), além de amostras de adultos saudáveis ou 'em risco' para transtornos mentais. Os tipos de suplementos avaliados foram igualmente diversos, englobando L-metilfolato, complexo de vitamina B (em diferentes formulações e doses), vitamina D (isolada ou em combinação), vitamina E (alfa-tocoferol), e as vitaminas C e A (incluindo beta-caroteno).

A duração da intervenção nos ECRs variou amplamente, desde algumas semanas até mais de um ano em alguns casos. Os instrumentos de avaliação utilizados para mensurar os desfechos de depressão e ansiedade incluíram a *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D), o *Hamilton Depression Rating Scale* com 17 itens (HAM-D17) o *Beck Depression Inventory* (BDI), a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), o *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS), a *Beck Anxiety Inventory* (BAI), o *Short Form Health Survey* (SF-36) para qualidade de vida, e a Escala de Avaliação Geriátrica de Depressão (GDS) em estudos com idosos.

Os estudos incluídos foram categorizados conforme o Nível de Evidência, Título, Autor(es)/Ano, Objetivo da pesquisa, Metodologia/Delineamento, Amostra/População e Principais Resultados.

A fim de favorecer a visualização sintética dos dados, a Tabela 1, apresentada a seguir, resume esses dados. Sua estrutura contempla categorias fundamentais à análise crítica e comparativa. O detalhamento permite identificar padrões, lacunas e potencialidades nas evidências revisadas.

Tabela 1- Características dos estudos selecionados para a revisão integrativa

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
1a	Systematic Review and Meta Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders	Abdullah Al Maruf <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar a eficácia do L- metilfolato como adjuvante no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em adultos.	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	9 estudos, 6.707 adultos com Transtorno Depressivo Maior; meta-análises com 483-507 participantes.	Aumento da resposta antidepressiva e redução dos escores depressivos; viés moderado a alto.
2a	The Impact of Nutrition and Intestinal Microbiome on Elderly Depression – A Systematic Review	Blanka Klimova, Martin Valis, Michal Novotny, 2020.	Investigar o impacto da nutrição e do microbioma nos sintomas depressivos em idosos.	Revisão sistemática de estudos observacionais e ECRs.	Indivíduos ≥50 anos; amostras de 31 a 11.621 idosos.	Associação entre ingestão de nutrientes e sintomas depressivos; 6 artigos incluídos.
1b	The effect of methylated vitamin B complex on depressive and anxiety symptoms and quality of life in adults with depression	John E Lewis <i>et al.</i> , 2013.	Avaliar o efeito do suplemento <i>Max Stress B</i> nos sintomas de depressão, ansiedade e qualidade de vida.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	60 adultos com depressão (68% homens; média 51 anos).	Redução de sintomas de depressão e ansiedade; melhora em saúde mental; sem eventos adversos.
1a	Potential mental and physical benefits of supplementation with a high-dose, B-complex multivitamin/mineral supplement: What is the	Jerome Sarris <i>et al.</i> , 2021.	Analisar efeitos de suplementos com altas doses de complexo B em desfechos mentais e físicos.	Revisão sistemática de ECRs.	Adultos saudáveis e em risco; amostras de 80 a 215.	Melhora no estresse e saúde mental; redução da homocisteína. benefícios em memória e vigor; sem eventos adversos.

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	evidence?					
2a	Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth: A systematic review of observational studies	Yiqi Wang <i>et al.</i> , 2022.	Investigar associação entre dieta (micronutrientes/grupos alimentares) e sintomas depressivos em jovens.	Revisão sistemática de estudos observacionais.	32 estudos com jovens de 3 a 18 anos; amostras de 24 a 65.267 participantes.	Associação inversa entre B12, C, E, magnésio, ferro e sintomas em crianças; resultados mistos em adolescentes.
1a	Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis	Rabail Altaf <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar escores de depressão, resposta e taxas de remissão com folato adjuvante a SSRI/SNRI em Transtorno Depressivo Maior.	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	6 ECRs, n = 584 adultos com Transtorno Depressivo Maior.	Eficaz e seguro como adjuvante, com melhora significativa a partir da 4ª semana.
1a	Assessment of Vitamin B12 Efficacy on Cognitive Memory Function and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis	Hayat Alzahrani, 2024.	Avaliar o efeito da vitamina B12 sobre memória cognitiva e sintomas depressivos.	Revisão sistemática com meta análise de ECRs.	9 ECRs com 179 a 2.919 adultos (60–82 anos).	Não há efeito geral, mas pode haver benefício em subgrupos com deficiência nutricional; recomenda-se suplementação personalizada.
1a	Systematic review and meta analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and	Andrew H Ford, Leon Flicker, Osvaldo P Almeida, 2015.	Avaliar se folato e/ou B12 reduzem sintomas depressivos ou previnem depressão;	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	11 ECRs com adultos com ou sem depressão; duração de 4 a 104 semanas.	Possível efeito preventivo no longo prazo; não eficaz como tratamento adjuvante imediato.

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	vitamin B12 for depression					
1a	A Systematic Review and Meta Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress	Lauren M Young <i>et al.</i> , 2019.	Avaliar efeitos da vitamina B sobre estresse, ansiedade e depressão em populações saudáveis e em risco;	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	16 ECRs com 2.015 participantes (sem diagnóstico clínico).	Pode beneficiar o estresse, especialmente em pessoas com estado nutricional/emocional comprometido.
1a	Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression	Stefan Markun <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar efeitos da B12 (isolada ou com outras vitaminas) sobre cognição, depressão e fadiga em adultos.	Revisão sistemática e meta análise de 16 ECRs.	6.276 adultos (66–82 anos), sem deficiência grave.	Suplementação de B12 não recomendada para melhora de depressão ou cognição em idosos sem deficiência estabelecida.
1a	Efficacy of vitamin D supplementation on depressive symptoms in older patients: a meta-analysis of randomized controlled trials	Jiamin Fu <i>et al.</i> , 2024.	Avaliar o impacto da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos em idosos, considerando fatores moderadores.	Meta-análise de ECRs.	11 ECRs, 21.561 idosos ≥ 65 anos.	Suplementar vitamina D não mostrou benefício significativo nos sintomas depressivos; resposta variou por níveis basais de hidroxivitamina D, dosagem, sexo e sintomas prévios.
2a	Serum	S-Y Ju, Y-J Lee, S-N	Investigar	Revisão sistemática	43.137 (transversais)	A cada aumento de

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis	Jeong, 2013.	associação entre níveis séricos de hidroxivitamina D e risco de depressão.	e meta análise de estudos transversais e de coorte.	+ 12.648 (coortes), principalmente idosos.	10 ng/ml de hidroxivitamina D, o risco de depressão foi reduzido; associação não foi uniforme.
1a	Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review	Guowei Li <i>et al.</i> , 2014.	Avaliar eficácia da suplementação oral de vitamina D vs placebo na depressão em adultos.	Revisão sistemática com meta análise de ECRs.	1203 adultos (72% mulheres), média etária 38,1– 75 anos.	Apenas um estudo mostrou benefício; meta análise geral sem diferença significativa; alta heterogeneidade.
1a	Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review	Dominika Guzek <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar efeitos da suplementação de vitamina D na saúde mental de adultos saudáveis.	Revisão sistemática de ECRs.	Adultos saudáveis; amostras de <100 a >80.000.	Resultados foram inconsistentes; poucos estudos mostraram benefício, maioria não demonstrou efeitos em ansiedade ou qualidade de vida.
2a	Relationship between vitamin D deficiency and psychophysiological variables: a systematic review of the literature	Mariluce Rodrigues Marques Silva <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar relação entre níveis de vitamina D e desfechos psicofisiológicos, além das ferramentas utilizadas.	Revisão sistemática de estudos observacionais.	15 estudos (10 transversais, 3 ECRs, 1 coorte, 1 caso-controle); N = 2775 adultos 18–<60 anos (predomínio feminino).	A maioria dos estudos mostrou associação entre baixos níveis de vitamina D e maior prevalência de depressão, ansiedade e estresse.
2a	Vitamin D deficiency and depressive	Krzysztof Maria Wilczyński <i>et al.</i> ,	Investigar a relação entre deficiência de	Revisão sistemática e meta	18 estudos; 52.130 participantes.	Deficiência de vitamina D

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	symptoms: meta analysis of studies	2022.	vitamina D e sintomas depressivos.	análise de estudos observacionais.		associou-se a aumento do risco de depressão.
1a	The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials	Tuomas Mikola <i>et al.</i> , 2023.	Avaliar eficácia da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos em adultos com ou sem depressão.	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	41 ECRs; 53.235 participantes (84% mulheres).	Efeito pequeno a moderado na redução dos sintomas depressivos.
1a	Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta analysis	Ana Lázaro Tomé <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D no tratamento da depressão em adultos.	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	10 ECRs; 1.393 participantes (24–68 anos), com Transtorno Depressivo Maior ou sintomas leves/moderados.	Suplementação não reduziu significativamente os sintomas depressivos; apenas 3 estudos mostraram benefício.
2a	The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review	Dominika Guzek <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar associação entre ingestão/status de vitamina D e saúde mental infantil;	Revisão sistemática de estudos de coorte e intervenção.	24 estudos; amostras entre 35 e 9068 crianças e adolescentes.	Maioria dos estudos apontou efeitos positivos em comportamento, ansiedade, sintomas depressivos, sono e qualidade de vida; efeitos variaram.
1a	The effect of vitamin D supplementation on depression: a systematic review	Shadi Ghaemi <i>et al.</i> , 2024.	Avaliar efeitos dose dependentes da suplementação de vitamina D3 sobre	Revisão sistemática e meta análise de ECRs.	31 ECRs; 24.189 participantes (12.098 intervenção, 12.091 controle).	Suplementação de vitamina D3 foi eficaz na melhora de sintomas

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	and dose-response meta-analysis of RCTs		depressão e ansiedade;			depressivos em curto prazo e com dose específica; sem efeito sobre ansiedade ou remissão.
1a	Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials	Fei Xie <i>et al.</i> , 2022.	Investigar se a suplementação de vitamina D previne ou melhora a depressão, considerando subgrupos e estratégias.	Meta-análise de 29 ECRs.	4.258 (incidência) e 1.756 (prognóstico); idades entre 13 e 85 anos.	Vitamina D reduziu a incidência e melhorou o prognóstico da depressão. Maiores benefícios em indivíduos com baixos níveis de vitamina D, mulheres, doses >2.800 UI/dia e duração ≥8 semanas.
1a	Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses	Vali Musazadeh <i>et al.</i> , 2023.	Avaliar se a suplementação ou os níveis elevados de vitamina D protegem contra a depressão e se representam uma abordagem terapêutica eficaz.	<i>Umbrella review</i> com meta análises de ECRs, coortes e estudos transversais.	14 meta-análises (129.156 participantes: 24.510 em ECRs, 38.237 em coortes, 66.409 em transversais).	Suplementação reduziu sintomas depressivos. Baixos níveis séricos aumentam o risco de depressão em coortes. Não houve associação significativa nos estudos transversais.
1a	Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and	Ainsley Ryan Yan Bin Lee <i>et al.</i> , 2022.	Sintetizar evidências sobre o uso da	Revisão sistemática com meta análise de	12 estudos; 354 (depressão) e 306	Efeitos significativos na depressão;

NE	Título	Autor(es) / Ano	Objetivo de pesquisa	Metodologia / Delineamento	Amostra / População	Resultados principais
	d Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis		vitamina E na prevenção e alívio dos sintomas de depressão e ansiedade.	ECRs.	(ansiedade).	favorável na ansiedade, mas sem significância estatística.
3a	Associations of Dietary Vitamin C and E Intake With Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies	Jun Ding, Yi Zhang., 2022.	Avaliar a relação entre ingestão dietética de vitaminas C e E e depressão.	Meta-análise de 25 estudos observacionais.	91.966 participantes de diferentes países.	Ingestão de vitamina C e E associadas inversamente à depressão. Indivíduos com depressão tinham ingestão significativamente menor.
3a	Associations of Dietary Vitamin A and Beta-Carotene Intake With Depression: A Meta Analysis of Observational Studies	Yi Zhang, Jun Ding, Jieyu Liang., 2022.	Esclarecer associações entre ingestão de vitamina A e beta caroteno com depressão.	Meta-análise de 25 estudos observacionais.	100.955 participantes (24 estudos transversais/caso controle, 1 coorte).	Maior ingestão de vitamina A e betacaroteno associadas a menor risco de depressão. Menores níveis em indivíduos deprimidos; sem efeito sobre ansiedade ou remissão.

NE = Nível de Evidência (classificação da revista científica). ECR = Ensaio Clínico Randomizado. Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Vitamina A

Os estudos incluídos nesta revisão sugerem uma base de plausibilidade biológica para os efeitos da vitamina A, especialmente dos carotenoides, na modulação dos sintomas de depressão e ansiedade. Atribui-se a esses compostos uma significativa ação antioxidante, atuando na neutralização de espécies reativas de oxigênio e na atenuação de processos inflamatórios, por meio da regulação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Ademais, os carotenoides parecem influenciar vias de sinalização celular envolvidas no estresse oxidativo e na neuroplasticidade, a exemplo das vias NF- κ B, Proteína Quinase Ativada por Mitógeno (MAPK) e Fator Nuclear Eritroide 2-Relacionado 2 (Nrf2), reforçando ainda mais seu potencial papel na regulação do sistema nervoso central e, por conseguinte, na saúde mental (Zhang et al., 2022).

A investigação dos efeitos da vitamina A sobre os sintomas de depressão e ansiedade tem se concentrado predominantemente em estudos observacionais. Identificou-se uma relação inversa entre a ingestão dietética de vitamina A e beta-caroteno e a presença de sintomas depressivos. Além disso, indivíduos com diagnóstico de depressão relataram consumo significativamente inferior desses micronutrientes, reforçando a hipótese de um possível efeito protetivo — especialmente atribuído ao beta-caroteno — no contexto da saúde emocional (Zhang et al., 2022).

Apesar dos achados promissores, é importante destacar algumas ressalvas. Inicialmente, vale-se elucidar que existe a possibilidade de causalidade reversa, já que indivíduos com depressão podem reduzir o consumo desses nutrientes devido à perda de apetite, um sintoma comum e clinicamente reconhecido desse transtorno. Ademais, a literatura adverte para os riscos do uso inadequado da suplementação de vitamina A. O consumo prolongado ou em doses elevadas pode desencadear efeitos adversos, como carotenodermia (coloração alaranjada da pele), toxicidade crônica (a partir de 10 mg/dia em adultos) e até toxicidade aguda (acima de 500 mg/dia), cujos sintomas incluem náuseas, irritabilidade, visão turva, alopecia e alterações neurológicas.

No que se refere à população infantojuvenil, a relação entre a vitamina A e os sintomas depressivos revela-se menos consistente. Não foram identificados estudos que demonstrassem associação significativa entre a ingestão ou os níveis séricos de vitamina A e sintomas depressivos em crianças. Entre adolescentes, os resultados são igualmente inconclusivos, com algumas evidências apontando para associações inversas, porém inconsistentes, entre a ingestão dietética ou os níveis séricos de vitamina A e a presença de sintomas depressivos. Em populações específicas, como no caso de adolescentes sul-coreanas, foi observada uma associação negativa entre a ingestão de antioxidantes — incluindo as vitaminas A, C e E — e sintomas depressivos. No entanto, outro estudo, baseado no padrão alimentar do tipo DASH, não encontrou associação significativa com a vitamina A isoladamente (Wang et al., 2022).

Entretanto, é imprescindível reconhecer as limitações que impactam a solidez das evidências. A maioria dos estudos incluídos nas análises apresentava delineamento transversal ou de caso-controle, o que limita o estabelecimento de relações causais entre a ingestão de vitamina A e os sintomas depressivos (Wang et al., 2022; Zhang et al., 2022). Observou-se, também, uma considerável heterogeneidade metodológica entre os trabalhos, tanto nos instrumentos utilizados para mensurar a ingestão alimentar quanto nas escalas aplicadas para avaliar os sintomas psíquicos, o que dificulta a comparação e síntese dos resultados. Fatores como o uso de dados autorreferidos, a ausência de controle para variáveis de confusão e a inclusão de populações com condições clínicas diversas também contribuíram para a variabilidade dos achados (Wang et al., 2022). Adicionalmente, fatores como o índice de massa corporal (IMC), a ingestão calórica total e diferenças biológicas entre os sexos podem atuar como variáveis moduladoras e interferir nos desfechos observados, reforçando a necessidade de maior rigor metodológico e controle estatístico em futuras investigações (Zhang et al., 2022).

Diante dessas limitações, recomenda-se que futuras investigações sejam conduzidas com delineamentos mais robustos, como estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados, que permitam inferências causais mais confiáveis. Esses estudos devem contar com avaliações dietéticas mais precisas, controle adequado de fatores não nutricionais e atenção à diversidade biológica entre os participantes. Cabe destacar, ainda, que são escassas as investigações que explorem

isoladamente os efeitos da suplementação com vitamina A ou beta-caroteno sobre indicadores de depressão e ansiedade, tanto em populações clínicas quanto em grupos de risco. Essa lacuna metodológica limita a aplicabilidade prática dos achados atuais e reforça a necessidade de evidências mais sólidas que sustentem o uso desses compostos como possíveis adjuvantes em estratégias de prevenção ou tratamento dos transtornos afetivos.

Vitaminas do Complexo B

A investigação dos efeitos da suplementação com vitaminas do complexo B em indivíduos com transtornos depressivos e ansiosos revela um cenário complexo e multifatorial. Os achados disponíveis variam entre resultados que sugerem benefícios clínicos modestos e outros que apontam para a ausência de efeitos significativos, a depender da população estudada, da formulação vitamínica utilizada, das doses administradas e dos delineamentos metodológicos adotados. Essa heterogeneidade compromete a comparabilidade entre os estudos, limita a generalização dos resultados e dificulta a formulação de conclusões consistentes.

Apesar da inconsistência dos dados, persiste a hipótese de que as vitaminas do complexo B exercem um papel relevante na manutenção da homeostase da saúde mental. Os estudos incluídos nesta revisão sugerem que essas vitaminas participam de processos neurobiológicos cruciais, como a via de metilação envolvida na síntese de neurotransmissores monoaminérgicos — serotonina, dopamina e noradrenalina —, além de atuarem no metabolismo da homocisteína, cujos níveis elevados estão associados ao comprometimento do humor e à menor resposta ao tratamento antidepressivo (Altaf *et al.*, 2021).

No que se refere à vitamina B9 (folato), os achados desta revisão reiteram sua relevância na fisiopatologia do transtorno depressivo. Observou-se eficácia modesta do L-metilfolato — a forma biologicamente ativa do folato — como adjuvante ao tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e de serotonina-noradrenalina (IRSNs) em adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM). Constatou-se uma melhora estatisticamente significativa nos escores da escala HAM-D17 com a administração de 15 mg/dia de L-metilfolato,

especialmente em pacientes com depressão resistente ao tratamento (AL MARUF *et al.*, 2021).

Outros achados corroboram a eficácia e segurança do uso adjuvante de folato (nas formas de L-metilfolato ou ácido fólico) no tratamento do TDM. Foi visto um aumento de 36% na taxa de resposta e de 39% na taxa de remissão dos sintomas depressivos quando associado a ISRSs/IRSNs, em comparação com a monoterapia (Altaf *et al.*, 2021). Reduções significativas nos escores de depressão foram observadas ao longo de intervenções com duração mínima de oito semanas, sendo que alguns efeitos benéficos já se manifestavam nas primeiras quatro semanas.

Entretanto, os efeitos observados foram de pequena magnitude e basearam-se em um número limitado de estudos que, além de apresentarem elevada heterogeneidade, contavam com pequenas amostras, muitas vezes constituídas predominantemente por mulheres adultas de origem europeia, o que compromete sua aplicabilidade a outras populações. Não foi evidenciada eficácia do L-metilfolato como monoterapia, tampouco há dados suficientes sobre sua associação com antidepressivos de outras classes, como os tricíclicos. Além disso, verificaram-se variações nos critérios diagnósticos, nas escalas de avaliação e nos tipos e doses de folato administrados, bem como diferentes durações de intervenção (4 a 10 semanas).

Em contraposição, outras revisões sistemáticas de ECRs incluídas na presente pesquisa não encontraram evidências conclusivas de que a suplementação isolada de folato ou vitamina B12 seja eficaz na redução de sintomas depressivos em curto prazo (Ford *et al.*, 2015). Embora alguns estudos incluídos tenham apontado benefícios — como aumento da resposta ao tratamento e redução de recaídas em indivíduos que mantiveram a suplementação por até um ano —, diferenças nas formulações vitamínicas, nas doses e na duração das intervenções dificultaram a comparabilidade dos resultados. Ademais, análises se basearam em apenas dois pontos temporais por estudo, limitando a compreensão da trajetória das mudanças ao longo do estudo, impedindo a identificação de padrões de melhora ou piora que poderiam ocorrer em diferentes fases do tratamento.

No que concerne especificamente à suplementação da vitamina B12 de forma isolada, os dados da literatura atual também não apontam para efeitos significativos

na população geral. No entanto, verificou-se uma associação entre baixos níveis séricos dessa vitamina e maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em determinados subgrupos (Alzahrani., 2024). Os resultados sugerem que os efeitos terapêuticos da B12 podem ser mais evidentes em indivíduos com deficiências nutricionais preexistentes, hiper-homocisteinemia ou sob influência de estresse oxidativo e neuroinflamação.

Contudo, a elevada variabilidade nos estudos quanto às doses utilizadas e à presença de ECRs em que houve a coadministração de outras vitaminas (como folato e B6) dificulta o isolamento dos efeitos da B12. O uso desigual de doses entre as vitaminas também levanta dúvidas sobre o principal agente ativo, pois em diversos estudos houve administração de doses de folato superiores às de B12.

No que tange à suplementação com o complexo B como um todo, um ensaio clínico randomizado investigado nesta pesquisa demonstrou melhora nos sintomas de depressão e ansiedade, mensurados pelas escalas BDI e BAI, com o uso de um suplemento metilado (Max Stress B) contendo vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B7 (biotina), B9 (folato) e B12, além de outros compostos como Ácido Para-Aminobenzóico (PABA), inositol, água purificada e álcool orgânico certificado. No entanto, a melhora observada também no grupo placebo levanta questões sobre a especificidade do efeito, sugerindo possível contribuição do efeito placebo ou de fatores não controlados. Ademais, o estudo não especificou as doses administradas do complexo B (Lewis *et al.*, 2013).

De forma semelhante, foram observados os resultados de alguns estudos que, em sua maioria, avaliaram os efeitos do suplemento Berocca Performance (contendo vitaminas B1, B2, B6, B12, C, biotina, ácido fólico, nicotinamida, ácido pantotênico, cálcio, magnésio e zinco) em adultos saudáveis ou em risco. Foram relatadas melhorias na saúde mental geral, foco e vigor, corroboradas por dados de neuroimagem funcional obtidos através de Ressonância Magnética Funcional (fMRI) e *Steady State Visually Evoked Potential* (SSVEP), que evidenciaram maior ativação de áreas cerebrais associadas à atenção e memória (Sarris *et al.*, 2021). No entanto, enfatiza-se a possibilidade de viés de publicação, devido à predominância de resultados positivos. Ademais, a presença de outros nutrientes nas formulações compromete a atribuição dos efeitos exclusivamente às vitaminas do complexo B.

Corroborando essas ressalvas, meta-análises de ECRs indicaram que os benefícios da suplementação com complexo B se restringem à atenuação do estresse, sem evidências robustas de efeitos sobre sintomas de depressão ou ansiedade (Young *et al.*, 2019). De modo semelhante, também não foram identificados efeitos antidepressivos ou cognitivos em idosos com níveis adequados de vitamina B12, levantando dúvidas sobre seus efeitos nessa população (Markun *et al.*, 2021). Esses achados sustentam a hipótese de que os benefícios potenciais das vitaminas do complexo B podem estar restritos a subgrupos específicos, como indivíduos com deficiências nutricionais ou sob estresse elevado.

Em estudos observacionais (Klimova *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2022) foram sugeridas associações entre a ingestão de vitaminas do complexo B e a saúde mental, possivelmente mediadas pela modulação do eixo intestino-cérebro. Contudo, em estudos deste delineamento também foi identificada uma correlação positiva entre maior ingestão de vitamina B e aumento da prevalência de sintomas depressivos em idosos, desafiando a visão reducionista de um efeito exclusivamente benéfico (Klimova *et al.*, 2020). Entretanto, é importante ressaltar que correlação não implica necessariamente causalidade, e essa descoberta pode refletir outros aspectos relacionados à saúde, hábitos ou condições específicas da população idosa que merecem investigação mais aprofundada para entender a natureza dessa relação.

Tratando-se de crianças e adolescentes, observou-se uma associação inversa mais consistente entre ingestão de vitamina B12 e sintomas depressivos (Wang *et al.*, 2022). Todavia, a natureza observacional desses estudos, com suas limitações inerentes — como a ausência de controle de variáveis de confusão e a dificuldade em estabelecer causalidade —, impede conclusões definitivas.

Diante das evidências analisadas, não é possível afirmar, de forma definitiva, qual seria a melhor conduta de administração das vitaminas do complexo B no manejo dos transtornos depressivos e ansiosos. Contudo, alguns padrões emergem da literatura. Intervenções com duração mínima de oito semanas parecem mais promissoras, especialmente quando associadas ao tratamento antidepressivo convencional, sugerindo que a suplementação isolada não apresenta eficácia robusta como monoterapia. A suplementação com folato na forma ativa (L-metilfolato), em doses bem estabelecidas (como 15 mg/dia), demonstrou

melhores resultados em pacientes com depressão resistente, particularmente quando mantida por períodos prolongados.

Em relação ao uso isolado de vitaminas específicas versus o complexo B como um todo, os dados ainda são inconclusivos. Embora alguns estudos sugiram vantagens da suplementação combinada (especialmente em compostos metilados), a presença de outros micronutrientes nas formulações dificulta a atribuição dos efeitos exclusivamente às vitaminas do complexo B. Assim, os potenciais benefícios parecem mais evidentes em subgrupos específicos, indicando que condutas individualizadas, guiadas por parâmetros clínicos e bioquímicos, devem ser priorizadas, até que haja consenso baseado em evidências de maior qualidade e rigor metodológico.

Dadas as evidências atualmente disponíveis, observa-se que os resultados acerca dos efeitos da suplementação com vitaminas do complexo B sobre os transtornos depressivos e ansiosos permanecem inconclusivos, em grande parte devido à elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos. Diversos fatores comprometem a força das conclusões, como a ausência de padronização nas doses administradas, a falta de mensuração dos níveis séricos basais, a ausência de estratificação adequada dos participantes por faixa etária, estado nutricional e condição clínica, bem como a limitação na duração das intervenções. Em muitos casos, não foram realizados ajustes estatísticos apropriados nas análises originais, o que fragiliza a interpretação dos achados, ao não controlar variáveis de confusão como a gravidade inicial da depressão, o uso concomitante de outras terapias e as características demográficas dos indivíduos.

Além disso, a inexistência de dados de seguimento a longo prazo, aliada à baixa qualidade metodológica de parte dos estudos, impede uma avaliação mais precisa da eficácia sustentada e dos possíveis efeitos adversos da suplementação. Dessa forma, torna-se imperativa a condução de ensaios clínicos randomizados rigorosamente controlados, com delineamentos metodológicos robustos, maior validade externa, estratificação por níveis de homocisteína e protocolos individualizados de suplementação. Tais investigações são essenciais para confirmar os possíveis benefícios terapêuticos das vitaminas do complexo B, estabelecer diretrizes seguras e eficazes de suplementação e orientar futuras recomendações clínicas baseadas em evidências sólidas.

Vitamina C

Em adultos, estudos observacionais identificaram uma associação inversa estatisticamente significativa entre a ingestão dietética de vitamina C e a manifestação de sintomas depressivos. Indivíduos com maior consumo desse nutriente apresentaram menor risco de depressão, e os níveis de ingestão foram significativamente inferiores entre aqueles com sintomas depressivos em comparação com os assintomáticos (Zhang *et al.*, 2022). Esses achados sugerem que uma ingestão adequada de vitamina C pode desempenhar um papel relevante na modulação do humor e na prevenção de sintomas depressivos.

No que concerne a crianças e adolescentes, também se verificou uma associação inversa, de maneira mais consistente em crianças, entre a ingestão de vitamina C e sintomas depressivos. Em adolescentes, os resultados demonstraram maior heterogeneidade, possivelmente em decorrência da variabilidade nos hábitos alimentares, nos métodos de avaliação dietética e em fatores psicossociais característicos dessa fase do desenvolvimento (Wang *et al.*, 2022). Essa discrepância etária sugere que os efeitos da vitamina C sobre a saúde mental podem ser influenciados por fatores relacionados ao estágio de desenvolvimento e à qualidade global da dieta.

Embora os resultados apresentados nas duas revisões indiquem uma possível ligação entre maior ingestão de vitamina C e menor prevalência de sintomas depressivos, a interpretação demanda cautela. Por se tratarem predominantemente de estudos observacionais, o estabelecimento de relações de causalidade não é possível, visto que fatores de confusão — como o padrão alimentar geral, o estilo de vida e o nível socioeconômico — podem influenciar tanto os níveis de vitamina C quanto os desfechos de saúde mental. Adicionalmente, a ausência de investigação dos níveis séricos de vitamina C nos participantes dificulta a correlação entre possíveis baixos níveis e a presença dos sintomas, ou entre níveis ideais e a atenuação dos sintomas. Outrossim, a direção da associação permanece incerta, não sendo claro se a baixa ingestão de vitamina C contribui para o desenvolvimento de sintomas depressivos ou se esses sintomas, por si só, levam

à redução do consumo alimentar. Portanto, estudos longitudinais e ensaios clínicos controlados são necessários para elucidar a natureza e a direção dessa relação.

Vitamina D

Estudos que investigam a associação entre os níveis de vitamina D e os transtornos depressivos e ansiosos revelam um panorama marcado por significativa heterogeneidade e resultados predominantemente inconclusivos ou inconsistentes, padrão semelhante ao observado em pesquisas com vitaminas do complexo B. Essa variabilidade é atribuída a múltiplos fatores metodológicos, como a diversidade das populações avaliadas, o delineamento dos estudos e as características das intervenções analisadas.

Do ponto de vista biológico, contudo, existe plausibilidade teórica para a associação entre a vitamina D e os sintomas depressivos e ansiosos, considerando sua atuação em estruturas cerebrais envolvidas na regulação do humor, a exemplo do hipocampo, da amígdala e da substância negra, bem como sua influência na modulação de processos inflamatórios, na expressão de fatores neurotróficos e na regulação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina (Mikola *et al.*, 2022). Mecanismos adicionais propostos incluem a ação anti-inflamatória da vitamina D no hipocampo, sua modulação sobre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a presença de receptores específicos em regiões encefálicas e sua participação na homeostase do cálcio e na sinalização neuroendócrina (Głąbska *et al.*, 2021).

Ademais, autores discutem potenciais vias neuromodulatórias, por meio das quais a vitamina D poderia influenciar a depressão e a ansiedade, com base em estudos em modelos animais que identificaram receptores dessa vitamina em áreas cerebrais relacionadas à regulação emocional, como o córtex temporal, orbital e cingulado, o tálamo, a amígdala e o hipocampo (Silva *et al.*, 2021).

Em estudos observacionais, observou-se que os resultados mais promissores foram identificados em populações idosas. Constatou-se uma associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o risco de depressão em idosos, sugerindo que concentrações mais elevadas estariam associadas à atenuação dos sintomas

depressivos (Lee *et al.*, 2013). Em idosos (≥ 60 anos), essa relação protetora mostrou-se ainda mais evidente, com uma redução de 10% no risco de depressão associada a níveis mais elevados de 25(OH)D. Contudo, limitações metodológicas importantes foram observadas. Fatores de confusão como dieta, nível de atividade física, saúde geral e latitude geográfica não foram completamente ajustados, o que restringe a generalização dos achados. A latitude, em especial, influencia a exposição solar, afetando diretamente a síntese endógena de vitamina D.

Em contraste com os achados observacionais, metanálises de ECRs não encontraram evidências estatisticamente significativas quanto ao efeito da suplementação de vitamina D na redução dos sintomas depressivos nessa população. Análises de subgrupo indicaram uma tendência de maior eficácia em indivíduos com deficiência prévia, residentes em regiões de baixa latitude, mulheres e participantes com sintomas depressivos na linha de base, embora sem significância estatística (Fu *et al.*, 2024). Por outro lado, outra revisão analisada não encontrou benefícios da suplementação de vitamina D em idosos >65 anos com Transtorno Depressivo Maior (TDM), mesmo com o uso de doses de 4.000 UI/dia por até 12 semanas de intervenção (Mikola *et al.*, 2022), contrastando com o descrito na pesquisa de Fu *et al.* (2024).

No entanto, a inconsistência dos achados deve-se, sobretudo, à significativa heterogeneidade metodológica, incluindo escalas variadas para avaliação dos sintomas e diferentes regimes de suplementação (diária, mensal, anual), constituindo, assim, um fator limitante. Além disso, variáveis clínicas relevantes — como a presença de comorbidades em algumas amostras (hepáticas, cardiovasculares e neurodegenerativas) e o uso de fármacos que alteram a biodisponibilidade da vitamina D — não foram uniformemente controladas. Outro ponto crítico foi a ênfase exclusiva na dosagem de calcidiol, ou 25(OH)D, em detrimento da forma ativa — o calcitriol, ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ —, o que pode limitar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

No caso das crianças, os achados também permanecem inconclusivos. A presente análise indicou uma possível associação entre níveis adequados de vitamina D — obtidos por suplementação, dieta ou exposição solar segura — e melhor saúde mental infantil, incluindo sintomas depressivos, ansiedade e bem-estar emocional geral (Głabska *et al.*, 2021). Entretanto, levanta-se a hipótese de

causalidade reversa, sugerindo que crianças com problemas emocionais podem apresentar hábitos que levam à deficiência de vitamina D.

Entre adultos, os resultados das meta-análises de ECRs também são controversos. Em indivíduos com Transtorno Depressivo Maior, constatou-se um efeito pequeno a moderado da suplementação de vitamina D sobre os sintomas depressivos. Entretanto, em uma metanálise investigada, observou-se que o placebo apresentou maior efeito. Considerando que, neste caso específico, os níveis séricos de vitamina D não foram constatados, impossibilitando definir de forma exata aqueles participantes que possuíam deficiência ou níveis adequados da vitamina, reforça-se a necessidade de investigar os efeitos da suplementação naqueles com deficiência prévia, não podendo, desse modo, excluir de imediato uma possível correlação (Mikola *et al.*, 2022).

Uma revisão guarda-chuva abrangente, que envolveu desde ECRs (N = 10) a estudos observacionais - transversais (N = 3) e de coorte (N = 5) -, com populações amostrais variando de 25 a 73 anos de idade, constatou resultados mais pronunciados naqueles indivíduos com menos de 50 anos, reforçando um possível papel inversamente proporcional entre os níveis de 25(OH)D e sintomas depressivos na população adulta (Musazadeh *et al.*, 2023).

Adicionalmente, no que se refere especificamente a estudos observacionais, uma recente metanálise de estudos transversais e de coorte envolvendo mais de 50 mil participantes constatou que um aumento de 10 ng/mL nos níveis séricos de 25(OH)D foi capaz de reduzir em até 8% o risco de depressão em estudos de coorte, e em 4% em estudos transversais (Lee *et al.*, 2013). Contudo, os resultados de outros estudos contrastam com esta narrativa. Mesmo após análises de subgrupo por dose, sexo e localização geográfica, não foram encontrados efeitos significativos da suplementação sobre os sintomas depressivos (Li *et al.*, 2014).

A mesma inconsistência foi observada no que concerne à suplementação oral de Vitamina D. Entretanto, a diversidade metodológica, populações clínicas heterogêneas (ex.: tuberculose, diabetes, fadiga, diálise, depressão bipolar), curta duração de algumas intervenções (oito semanas) e ausência de detalhamento de doses administradas foram destacadas como fatores limitantes, podendo predispor a este desfecho inconclusivo (Tomé *et al.*, 2021).

No que concerne à dose administrada, duração da intervenção e perfil dos participantes, os resultados identificados na literatura atual apresentam variações importantes. A dose e a duração da suplementação de vitamina D emergem como fatores cruciais na modulação dos sintomas depressivos. Estudos indicam que doses superiores a 2.000 UI/dia e uma duração superior a dois meses demonstram um maior potencial terapêutico (FU *et al.*, 2024). Em intervenções de curta duração, especificamente inferiores a 12 semanas, o impacto da suplementação parece ser mais evidente com doses acima de 4.000 UI/dia (Mikola *et al.*, 2022).

Observou-se um efeito dose-dependente, com uma redução mais significativa dos sintomas depressivos em doses de até 8.000 UI/dia, sem que doses superiores a este valor apresentassem benefícios adicionais. Adicionalmente, os efeitos da suplementação mostraram-se mais pronunciados em mulheres e em estudos com duração de até 24 semanas (Ghaemi *et al.*, 2024).

O impacto da suplementação de vitamina D também parece ser influenciado pelos níveis basais de 25(OH)D dos indivíduos. Mikola *et al.* (2023) reportaram que o efeito da suplementação foi observado tanto em indivíduos com níveis baixos (<50 nmol/L) quanto com níveis adequados, embora tenha sido mais expressivo no primeiro grupo.

A suplementação de vitamina D foi associada a uma menor incidência de depressão e a uma maior probabilidade de melhora clínica, especialmente em indivíduos com deficiência de vitamina D (<50 nmol/L), em mulheres e com doses superiores a 2.800 UI/dia. A eficácia foi notada após um período mínimo de oito semanas (Xie *et al.*, 2022). Curiosamente, os efeitos preventivos foram mais evidentes em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal, enquanto os efeitos no tratamento foram mais notáveis em pessoas com sobrepeso (Xie *et al.*, 2022).

Diversos estudos convergem ao indicar uma associação entre a suplementação de vitamina D e a redução dos sintomas depressivos, com efeitos mais robustos observados em doses superiores a 5.000 UI/dia e em intervenções com duração de até 20 semanas (Musazadeh *et al.*, 2023). Wilczyński *et al.* (2022) também observaram uma associação estatisticamente significativa entre a deficiência de vitamina D e os sintomas de depressão na população geral. No

entanto, os ensaios de suplementação apresentaram resultados conflitantes, com possíveis benefícios apenas em casos severos ou com doses superiores a 800 UI/dia.

É importante ressaltar que, apesar dos efeitos promissores na redução dos sintomas depressivos, Ghaemi *et al.* (2024) não observaram melhorias significativas na remissão da depressão, nos sintomas de ansiedade ou na qualidade de vida com a suplementação de vitamina D.

Diante dos achados revisados, é possível identificar uma tendência favorável ao uso da suplementação de vitamina D como estratégia adjuvante no manejo dos sintomas depressivos, especialmente em populações específicas. De maneira geral, intervenções com doses entre 2.800 UI/dia e 5.000 UI/dia, administradas por períodos de 8 a 24 semanas, demonstram maior consistência nos resultados positivos. Benefícios mais evidentes foram observados em indivíduos com deficiência de vitamina D (<50 nmol/L), em mulheres e em pessoas com sobrepeso, sendo os efeitos mais pronunciados no tratamento. Em contrapartida, em indivíduos com IMC normal, os efeitos se destacaram no contexto preventivo.

Apesar das variações entre os estudos, essas evidências apontam para um possível protocolo eficaz, ainda que a suplementação não tenha demonstrado impacto significativo na remissão da depressão, nos sintomas ansiosos ou na qualidade de vida. Assim, a vitamina D pode representar um recurso auxiliar relevante, desde que utilizada em contextos bem definidos e com monitoramento adequado.

Em relação à ansiedade, os dados disponíveis são ainda mais escassos e inconsistentes. Quanto à análise de revisões sistemáticas de ECRs, não foram encontradas evidências claras de que a suplementação de vitamina D melhore os sintomas ansiosos em adultos. A maioria dos estudos analisados relatou resultados nulos ou inconclusivos. Os autores destacam ainda a falta de consenso sobre os níveis séricos ideais de 25(OH)D e sobre as recomendações de ingestão entre diferentes países, o que dificulta a padronização de protocolos (Guzek *et al.*, 2021).

Por outro lado, no que tange a estudos observacionais, foi identificada uma associação significativa entre baixos níveis de vitamina D (inferiores a 20 ng/mL) e maiores escores de sintomas ansiosos em adultos jovens. Entretanto, esses

resultados variaram consideravelmente a depender dos parâmetros e ferramentas de avaliação utilizados (Silva *et al.*, 2021). Apesar disso, Silva *et al.* (2021) reforçaram o caráter multidirecional desses transtornos, afirmando que a ansiedade pode preceder a depressão e que ambas podem ser causadas pelo estresse, sugerindo uma possível via comum na qual a vitamina D poderia desempenhar um papel, deixando um campo aberto de incertezas que, por meio de estudos futuros, poderá ser preenchido.

Mesmo com os achados promissores relacionados ao papel adjuvante da vitamina D na modulação dos sintomas depressivos e ansiosos, os estudos analisados apresentam limitações significativas que comprometem a robustez e a generalização dos resultados. Um dos principais entraves identificados refere-se à elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos. Tal variabilidade é observada nas estratégias de desenho experimental, nos critérios diagnósticos adotados para identificar transtornos depressivos e ansiosos, bem como nas técnicas laboratoriais utilizadas para aferir os níveis séricos de 25(OH)D.

Ademais, foram identificadas inconsistências nas ferramentas de avaliação utilizadas para mensurar os sintomas de ansiedade, o que dificulta a comparação direta entre os achados e compromete a validade externa das conclusões. Em diversos estudos, a amostra não foi restrita a indivíduos com diagnóstico clínico estabelecido de depressão, o que limita a aplicabilidade dos resultados para o tratamento da doença em contextos clínicos específicos.

Outro fator limitante recorrente é o viés de publicação, que, aliado à elevada heterogeneidade, reduz a qualidade das evidências consolidadas e impõe cautela na interpretação dos dados. Em alguns casos, o número reduzido de estudos disponíveis impossibilitou a condução de metanálises, restringindo a força estatística das revisões sistemáticas realizadas.

Dessa forma, embora não se possa descartar completamente o potencial terapêutico da vitamina D como adjuvante no cuidado à saúde mental, especialmente em quadros depressivos, a ausência de padronização metodológica e a escassez de estudos clínicos de alta qualidade dificultam a consolidação de recomendações clínicas definitivas.

Vitamina E

Constatou-se que a suplementação com vitamina E resultou em uma redução estatisticamente significativa dos sintomas depressivos em adultos. Esses achados sugerem um possível efeito terapêutico da vitamina E, especialmente em indivíduos com diagnóstico prévio ou manifestações depressivas moderadas. Embora um efeito benéfico tenha sido observado também em relação à ansiedade, este não alcançou significância estatística, o que demanda cautela na interpretação e aplicação clínica desses resultados (Lee *et al.*, 2022). Um aspecto relevante da análise foi a elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos, atribuída à diversidade das populações avaliadas, às diferentes formulações da vitamina E (isolada ou em combinação com nutrientes como o ômega-3), à ausência de determinação de doses exatas, sendo muitas vezes superiores a 15mg, e às variações metodológicas entre os ensaios. Essa variabilidade limita a generalização dos efeitos observados e ressalta a necessidade de investigações futuras com maior padronização e poder amostral adequado.

No contexto dos estudos observacionais, autores relataram uma correlação inversa entre a ingestão alimentar de vitamina E e a presença de sintomas depressivos. Indivíduos com quadros depressivos apresentaram consumo significativamente inferior desse micronutriente em comparação a pessoas sem sintomas (Zhang *et al.*, 2022). Contudo, por se tratar de estudos não experimentais, não é possível estabelecer uma relação causal, sendo plausível que o menor consumo de vitamina E seja consequência de padrões alimentares menos saudáveis frequentemente observados entre indivíduos com comprometimento da saúde mental.

Entre populações mais jovens, evidenciou-se uma associação negativa entre a ingestão de vitamina E e os sintomas depressivos em crianças, embora os achados em adolescentes tenham se mostrado mais inconsistentes (Wang *et al.*, 2022). Essa variação pode decorrer de limitações metodológicas, maior oscilação nos hábitos alimentares durante a adolescência e da influência de fatores contextuais — como sono, nível de atividade física e ambiente escolar — nem sempre considerados nos modelos analíticos. Ademais, é possível que a vitamina E

atue em sinergia com outros componentes da dieta, o que dificulta a identificação de seus efeitos isolados sobre o bem-estar emocional.

Em suma, os dados disponíveis apontam para um potencial papel da vitamina E na atenuação dos sintomas depressivos, com resultados mais consistentes em adultos. No entanto, a ausência de evidências robustas sobre seus efeitos na ansiedade e a variabilidade metodológica entre os estudos existentes impedem recomendações clínicas firmes. As evidências observacionais sugerem uma relação entre maior ingestão do nutriente e menor prevalência de sintomas depressivos, inclusive em crianças, mas ainda não está claro se esse efeito é direto ou se reflete um padrão alimentar mais saudável. A combinação da vitamina E com outros compostos, como os ácidos graxos essenciais, representa um desafio adicional para a determinação de sua eficácia individual. Portanto, são necessários ensaios clínicos controlados mais rigorosos, com intervenção isolada e controle adequado de fatores de confusão, a fim de esclarecer o verdadeiro papel da vitamina E como estratégia complementar no tratamento de transtornos do humor.

CONCLUSÃO

O presente artigo de revisão integrativa teve como objetivo analisar o papel das vitaminas D, A, C, E e do complexo B na modulação dos sintomas de ansiedade e depressão. A análise da literatura revelou uma interação complexa, com evidências que sugerem potenciais benefícios de algumas vitaminas em contextos específicos. Em particular, o L-metilfolato demonstrou eficácia como adjuvante no tratamento da depressão resistente, enquanto a vitamina D apresentou resultados promissores em subgrupos com deficiência. A vitamina E também indicou potencial na redução da sintomatologia depressiva em adultos.

Em contrapartida, observou-se escassez de estudos de intervenção com as vitaminas A e C. A maioria das evidências disponíveis, oriundas de investigações observacionais, sugere uma relação inversa entre os níveis de vitamina C e os sintomas depressivos — relação essa não observada para a vitamina A. No tocante à ansiedade, os dados permanecem limitados e inconclusivos, sobretudo em relação ao uso terapêutico das vitaminas revisadas.

A diversidade metodológica entre os estudos, a prevalência de delineamentos observacionais e a inconsistência dos achados — principalmente quanto à ansiedade e às diferentes faixas etárias — impõem restrições à formulação de recomendações clínicas generalizadas. Ainda assim, a presente revisão oferece uma síntese crítica das evidências atuais, ressaltando tanto os potenciais benefícios quanto as lacunas relevantes que precisam ser exploradas em futuras pesquisas, especialmente por meio de ensaios clínicos com maior rigor metodológico.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P.; FORD, A. H.; FLICKER, L. **Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression.** *International Psychogeriatrics*, v. 27, n. 5, p. 727–737, 3 fev. 2015. DOI: 10.1017/S1041610215000046. Disponível em: [https://www.intpsychogeriatrics.org/article/S1041-6102\(24\)00553-2/fulltext](https://www.intpsychogeriatrics.org/article/S1041-6102(24)00553-2/fulltext). Acesso em: 28 mar. 2025.

ALTAF, R. *et al.* **Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder:** Systematic review & meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, v. 61, p. 102770, set. 2021. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102770. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229921001114>. Acesso em: 24 mar. 2025.

ALZHRANI, H. **Assessment of Vitamin B12 Efficacy on Cognitive Memory Function and Depressive Symptoms:** A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 9 nov. 2024. DOI: 10.7759/cureus.73350. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11628180/>. Acesso em: 24 mar. 2025.

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. **DeCS – Descritores em Ciências da Saúde**. São Paulo: BIREME, 2024. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org>. Acesso em: 24 mar. 2025.

DING, J.; ZHANG, Y. **Associations of Dietary Vitamin C and E Intake With Depression.** A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*, v. 9, 7 abr. 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.857823. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.857823/full>. Acesso em: 05 abr. 2025.

FU, J. *et al.* **Efficacy of vitamin D supplementation on depressive symptoms in older patients:** a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Medicine*, v. 11, 10 out. 2024. DOI: 10.3389/fmed.2024.1467234. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1467234/full>. Acesso em: 24 mar. 2025.

GHAEMI, S. *et al.* **The effect of vitamin D supplementation on depression: a systematic review and dose–response meta-analysis of randomized controlled trials.** *Psychological Medicine*, v. 54, n. 15, p. 1–10, 18 nov. 2024. DOI: 10.1017/S0033291724001697. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/effect-of-vitamin-d-supplementation-on-depression-a-systematic-review-and-dose-response-meta-analysis-of-randomized-controlled-trials/8F18452740B621CC04F441F037A2513B>. Acesso em: 02 abr. 2025.

GLĄBSKA, D. *et al.* **The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review.** *Nutrients*, v. 13, n. 3, 16 mar. 2021. DOI: 10.3390/nu13030952. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/952>. Acesso em: 02 abr. 2025.

GUZEK, D. *et al.* **Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 21, p. 5156, 3 nov. 2021. DOI: 10.3390/jcm10215156. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/21/5156>. Acesso em: 28 mar. 2025.

JEROME, V. *et al.* **Potential mental and physical benefits of supplementation with a high-dose, B-complex multivitamin/mineral supplement: What is the evidence?** *Nutrición Hospitalaria*, 2021. DOI: 10.20960/nh.03631. Disponível em: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03631/show>. Acesso em: 22 mar. 2025.

JU, S-Y.; LEE, Y-J.; JEONG, S-N. **Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis.** *The journal of nutrition, health & aging*, v. 17, n. 5, p. 447–55, 2013. DOI: 10.1007/s12603-012-0418-0. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1279770723017840>. Acesso em: 24 mar. 2025.

KLIMOVA, B.; NOVOTNY, M.; VALIS, M. **The Impact of Nutrition and Intestinal Microbiome on Elderly Depression—A Systematic Review.** *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 710, 7 mar. 2020. DOI: 10.3390/nu12030710. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7146624/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

LEE, A. R. Y. B. *et al.* **Vitamin E, Alpha-Tocopherol, and Its Effects on Depression and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients*, v. 14, n. 3, p. 656, 3 fev. 2022. DOI: 10.3390/nu14030656. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/656>. Acesso em: 02 abr. 2025.

LEWIS, J. E. *et al.* **The Effect of Methylated Vitamin B Complex on Depressive and Anxiety Symptoms and Quality of Life in Adults with Depression.** *ISRN Psychiatry*, v. 2013, p. 1–7, 2013. DOI: 10.1155/2013/621453. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3658370/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

LI, G. *et al.* **Efficacy of Vitamin D Supplementation in Depression in Adults: A Systematic Review.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 3, p. 757–767, 1 mar. 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-3450. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5112012/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

MARKUN, S. *et al.* **Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression.** *Nutrients*, v. 13, n. 3, p. 923, 12 mar. 2021. DOI: 10.3390/nu13030923. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/923>. Acesso em: 05 abr. 2025.

MARUF, A. A. *et al.* **Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders.** *Pharmacopsychiatry*, 18 nov. 2021. DOI: 10.1055/a-1681-2047. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1681-2047>. Acesso em: 22 mar. 2025.

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*, v. 63, n. 33, p. 1–18, 11 jul. 2022. DOI: 10.1080/10408398.2022.2096560. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2022.2096560>. Acesso em: 02 abr. 2025.

MUSAZADEH, V. *et al.* **Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses.** *Pharmacological Research*, v. 187, p. 106605, 1 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106605. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661822005515>. Acesso em: 05 abr. 2025.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). **MeSH – Medical Subject Headings.** Bethesda: NLM, 2024. Disponível em: <https://meshb.nlm.nih.gov>. Acesso em: 05 abr. 2025.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Levels of evidence (March 2009).** Oxford: University of Oxford, 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>. Acesso em: 05 abr. 2025.

PAGE, M. J. *et al.* **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ*, [s.l.], v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 06 abr. 2025.

SILVA, M. R. M. *et al.* **Relationship between vitamin D deficiency and psychophysiological variables: a systematic review of the literature.** *Clinics*, v. 76, p. e3155, 2021. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3155. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222002265>. Acesso em: 28 mar. 2025.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

TOMÉ, Ana Lázaro; CEBRIÁ, M.^a José Reig; GONZÁLEZ-TERUEL, Aurora; CARBONELL-ASÍNS, Juan Antonio; NICOLÁS, Carlos Cañete. **Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis.** Actas Españolas de Psiquiatria, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 12–23, 2021. Disponível em: <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/735>. Acesso em: 02 abr. 2025.

WANG, Y. *et al.* **Associations between dietary intake, diet quality and depressive symptoms in youth: A systematic review of observational studies.** Health Promotion Perspectives, v. 12, n. 3, p. 249–265, 10 dez. 2022. DOI: 10.34172/hpp.2022.32. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9808911/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

WILCZYŃSKI, K. *et al.* **Vitamin D deficiency and depressive symptoms: meta-analysis of studies.** Psychiatria Polska, p. 1–18, 30 dez. 2020. DOI: 10.12740/PP/OnlineFirst/130992. Disponível em: <https://www.psychiatriapolska.pl/Vitamin-D-deficiency-and-depressive-symptoms-meta-analysis-of-studies-,130992,0,2.html>. Acesso em: 28 mar. 2025.

XIE, F. *et al.* **Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials.** Frontiers in Public Health, v. 10, 1 ago. 2022. DOI: 10.3389/fpubh.2022.903547. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.903547/full>. Acesso em: 05 abr. 2025.

YOUNG, L. M. *et al.* **A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and "At-Risk" Individuals.** Nutrients, v. 11, n. 9, p. 2232, 16 set. 2019. DOI: 10.3390/nu11092232. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/9/2232>. Acesso em: 28 mar. 2025.

ZHANG, Y.; DING, J.; LIANG, J. **Associations of Dietary Vitamin A and Beta-Carotene Intake With Depression. A Meta-Analysis of Observational Studies.** Frontiers in Nutrition, v. 9, 25 abr. 2022. DOI: 10.3389/fnut.2022.881139. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.881139/full>. Acesso em: 05 abr. 2025.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa analisou o papel das vitaminas D, A, C, E e do complexo B na modulação dos sintomas de ansiedade e depressão, reunindo um corpo de evidências atualizadas sobre possíveis relações entre o estado nutricional e a saúde mental. Os achados revelam um panorama multifacetado, no qual os efeitos das vitaminas variam conforme o contexto clínico, o perfil dos participantes e as características dos estudos, sendo influenciados por variáveis como idade, sexo, presença de deficiências vitamínicas e delineamento metodológico.

As vitaminas do complexo B demonstraram relevância neurobiológica, sobretudo pela sua participação na síntese de neurotransmissores, com destaque para o L-metilfolato, cuja eficácia como adjuvante em casos de depressão resistente foi respaldada por ensaios clínicos. A vitamina D, por sua vez, foi a mais estudada, com resultados contraditórios: embora existam indícios de benefícios em subgrupos específicos, a suplementação não demonstrou eficácia generalizada. A vitamina E apresentou efeitos positivos em sintomas depressivos, mas os dados relacionados à ansiedade ainda são incertos. Quanto às vitaminas A e C, a predominância de estudos observacionais e a carência de ensaios clínicos comprometem a possibilidade de estabelecer relações causais robustas. Embora a vitamina C tenha mostrado associação inversa com sintomas depressivos, sua atuação sobre a ansiedade permanece pouco elucidada. Para a vitamina A, os dados foram ainda mais escassos.

As lacunas identificadas ao longo desta investigação evidenciam a urgência de estudos mais robustos, com amostras bem caracterizadas, controle de variáveis de confusão, avaliação prévia dos níveis séricos e métodos que permitam o acompanhamento longitudinal. Tais delineamentos são essenciais para que a relação entre vitaminas e saúde mental deixe de ser apenas uma hipótese promissora e se consolide como campo de intervenção clínica fundamentada.

Em síntese, embora os resultados desta revisão sinalizem possibilidades terapêuticas interessantes, ainda não há evidências suficientes que sustentem recomendações generalizadas para o uso de vitaminas na modulação dos sintomas de ansiedade e depressão. Até que dados mais consistentes estejam disponíveis,

recomenda-se uma abordagem individualizada, pautada na avaliação nutricional cuidadosa e integrada a outras estratégias de cuidado em saúde mental.

6 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, W. R. S. *et al.* **Sintomas de ansiedade em adultos jovens: a atuação do profissional de psicologia na atenção básica.** Debates em Psiquiatria, v. 12, p. 1–22, 25 out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.314>. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/314>. Acesso em 05 mar. 2025.

BAKLIZI, G. S.; BRUCE, B. C.; SANTOS, A. C. DE C. P. **Neuronutrição na depressão e transtorno de ansiedade.** Research, Society and Development, v. 10, n. 17, p. e52101724454, 21 dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24454>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24454>. Acesso em: 04 mar. 2025.

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. **The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble.** Neuron, v. 107, n. 2, jun. 2020. DOI: <http://10.1016/j.neuron.2020.06.002>. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(20\)30431-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627320304311%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(20)30431-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627320304311%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 27 fev. 2025.

CAIADO, J. M.; APARECIDA, G.; ANDRADE, M. C. **Atualizações acerca da associação entre transtornos de ansiedade e distúrbios do sono.** Research Society and Development, v. 13, n. 10, p. e79131047121-e79131047121, 17 out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i10.47121>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/47121>. Acesso em: 05 mar. 2025.

CANTILINO, Amaury; MONTEIRO, Dennison C. **Psiquiatria clínica.** Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2017. E-book. p.138-141. ISBN 9786557830031. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830031/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

CORREIA, A. S.; CARDOSO, A.; VALE, N. **Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity.** Antioxidants, v. 12, n. 2, p. 470, 13 fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12020470>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/2/470>. Acesso em: 26 fev. 2025.

DANTZER, R. *et al.* **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.** Nature reviews. Neuroscience, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008. DOI: <http://10.1038/nrn2297>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073775/>. Acesso em: 02 mar. 2025.

FAGUNDES, A. M. *et al.* **Transtorno de ansiedade generalizada: revisão de literatura.** Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 2, p. e68388–e68388, 27 mar. 2024. DOI: <http://10.34119/bjhrv7n2-211>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68388>. Acesso em 05 mar. 2025.

FEDOCE, A. DAS G. *et al.* **The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence?** Free radical research, v. 52, n. 7, p. 737–750, 1 jul. 2018. DOI: <http://10.1080/10715762.2018.1475733>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2018.1475733>. Acesso em: 04 fev. 2025.

FERNANDES BRAGA, J. E.; PORDEUS, L. C.; DA SILVA, A. T. M. C.; PIMENTA, F. C. F.; MELO DINIZ, M. de F. F.; ALMEIDA, R. N. de. **Ansiedade Patológica: Bases neurais e avanços na abordagem Psicofarmacológica.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 93–100, 2011. DOI: <http://10.4034/RBCS.2010.14.02.13>. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/index.php/rbcs/article/view/8207>. Acesso em: 06 mar. 2025.

GAUTAM, M. *et al.* **Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression.** Indian Journal of Psychiatry, v. 54, n. 3, p. 244, 2012. DOI: <http://10.4103/0019-5545.102424>. Disponível em: https://journals.lww.com/indianjpsychiatry/fulltext/2012/54030/role_of_antioxidants_in_generalised_anxiety.9.aspx. Acesso em: 06 mar. 2025.

LIMA, M. O. F. F. *et al.* **Sintomas de Ansiedade e Depressão em Crianças: Associações com o Funcionamento Familiar.** Psicologia: Ciência e Profissão, v. 44, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/1982-3703003261225>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pcp/a/V8fK8VHwFwTrCtzBXnkMyYh/>. Acesso em: 01 mar. 2025.

LUCCHESI, L. M. *et al.* **O sono em transtornos psiquiátricos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 27, n. suppl 1, p. 27–32, maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/QjZcFKKH3fZnPjxT739CDLj/>. Acesso em: 02 mar. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 02 mar. 2025.

MONDIN, T. C. *et al.* **Anxiety disorders in young people: a population-based study.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 35, n. 4, p. 347–352, dez. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1155>. Acesso em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/7yWMNf7PSrVhY35y5rLQnHx/>. Acesso em: 06 mar. 2025.

NORRIS, Tommie L. Porth - **Fisiopatologia.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. p.530. ISBN 9788527737876. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737876/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

OLIVEIRA, da Silva, A. C.; DUARTE BEZERRA, G.; DE SOUSA SILVA, M.; NASCIMENTO DOS SANTOS, M. E.; CAMPOS ARARUNA, V. H.; DA SILVA

PEREIRA, N.; SAMPAIO ROLIM DE SENA, A.; ALVES DE ALENCAR OLIVEIRA, V.; FERREIRA MARINHO, V.; DOS SANTOS, R. L. **Fatores de risco associados à depressão geriátrica: revisão integrativa da literatura.** Revista Enfermagem Atual In Derme, [S. l.], v. 95, n. 34, p. e-021070, 2021. DOI: 10.31011/reaid-2021-v.95-n.34-art.1032. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/1032>. Acesso em: 02 mar. 2025.

ROCHA, A. C. B. da.; MYVA, L. M. M.; ALMEIDA, S. G. de. **The role of food in the treatment of anxiety and depression disorders.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e724997890, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7890. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7890>. Acesso em: 26 fev. 2025.

ROCHA, A. C. B. DA; MYVA, L. M. M.; ALMEIDA, S. G. DE. **O papel da alimentação no tratamento do transtorno de ansiedade e depressão.** Research, Society and Development, v. 9, n. 9, p. e724997890–e724997890, 5 set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7890> Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7890>. Acesso em: 04 mar. 2025.

SANTOS, E. DA C.; BRITO, A.; PEREIRA, I. R. O. **VITAMIN B12 DEFICIENCY: A Factor That Induces Depression?** Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, v. 16, n. 2, p. 33–46, 2016. DOI: <http://10.5935/1809-4139.20160005>. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/cpdd/v16n2/v16n2a06.pdf>. Acesso em: 06 mar. 2025.

SILVA, V. F. B. DA *et al.* **Nutrição e Saúde Mental: O Papel da Alimentação nos Transtornos Depressivos e de Ansiedade - Uma Revisão de Literatura.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 5, p. 1934–1945, 26 maio 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1934-1945> Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2182>. Acesso em: 05 mar. 2025.

TAVARES, J. M. A. D. *et al.* **Fatores de risco e prevenção dos transtornos de ansiedade na adolescência: uma revisão narrativa.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 15, n. 11, p. e11353, 30 nov. 2022. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e11353.2022>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11353>. Acesso em: 04 mar. 2025.

VINÍCIUS, M. *et al.* **Impactos da Neuroinflamação nos Transtornos de Depressão e Ansiedade: Uma Revisão Integrativa.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 5, p. 5537–5560, 15 dez. 2023. DOI: <http://10.36557/2674-8169.2023v5n5p5537-5560>. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1069>. Acesso em: 04 mar. 2025.