

Página de título

Título: Influência dos níveis deficientes de vitamina D no surgimento e desenvolvimento do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática da literatura

Autores: Nicolle A. Bathke¹, Sarini P. Alves¹, Samantha C. Lopes¹, José E. L. D'Agostini¹

Afiliação: ¹ Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil.

Manuscrito

Título

Influência dos níveis deficientes de vitamina D no surgimento e desenvolvimento do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática da literatura

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação entre transtorno depressivo maior e a deficiência de vitamina D. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura por meio da pergunta norteadora baseada na estratégia PICOD. A chave de busca baseou-se nos seguintes descritores básicos: *major depressive disorder; vitamin D; cholecalciferol; vitamin D deficiency; ergocalciferols; vitamin D3 24-hydroxylase; dosage; cross-sectional studies; cohort studies; case-control studies; randomized controlled trials*. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed®, com seguimento à coleta de dados e análise crítica dos estudos incluídos por meio do checklist PRISMA. **Resultados:** Redução de escores de avaliação clínica com a normalização dos níveis séricos de vitamina D após suplementação em ensaios clínicos. Também foi observado redução de níveis de PTH com aumento sérico de cálcio, além de uma relação entre severidade dos sintomas com redução dos níveis séricos de vitamina D. **Conclusões:** Há associação entre transtorno depressivo maior e a deficiência de vitamina D, embora haja dificuldade em determinar se a deficiência de vitamina D é um risco potencial ou consequência do TDM.

Keywords: Depressão; Dosagem; 1,25 Dihydroxyvitamin D3; Revisão integrativa da literatura.

Introdução

Caracterizado como transtorno de humor, a depressão é a principal causa de incapacidade no mundo, acometendo aproximadamente 264 milhões de pessoas globalmente.^{1,2} Já a prevalência no Brasil tem sido estimada em 15,5% ao longo da vida, com aumento de 27,6% dos casos de transtorno depressivo maior (TDM) nos últimos cinco anos.^{3,4}

O TDM é a apresentação mais comum da doença, com prevalência de 10,4% em 12 meses e de 20,4% ao longo da vida.^{5,6} Consiste em episódios depressivos e persistentes, muitas vezes classificados como moderados ou severos, provocando sintomas que causam intensos prejuízos funcionais por acometer as esferas afetivas, cognitivas e as funções neurovegetativas.^{4,5}

Muito se discute acerca da fisiopatologia do TDM, com desenvolvimento de várias teorias na tentativa de compreender e elucidar cada vez mais acerca do seu desenvolvimento e seu processo etiológico. Algumas hipóteses perpassam as alterações do sistema monoaminérgico, desde os níveis dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina, até a redução na atividade de seus receptores e as consequências subsequentes.^{4,5} Contudo, recentemente foi demonstrado que as principais áreas de estudo sobre serotonina obtiveram nenhuma evidência consistente sobre haver uma associação entre serotonina e TDM, além de nenhum respaldo para a hipótese que TDM é causado por atividade reduzida deste neurotransmissor ou de suas concentrações.⁷

A hipótese neurotrófica advinda aproximadamente das duas últimas décadas, postula que o TDM decorre da neurogênese disfuncional em regiões cerebrais responsáveis pela emoção e cognição. Desta forma, a expressão de neurotrofinas, em especial o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) ou o seu receptor da tropomiosina quinase B (Trk-B), estejam reduzidas frente a um fator estressor. Assim, a hipótese atual mais aceita é baseada na correlação entre atividade reduzida de BDNF diante dos altos níveis de cortisol e consequente neuroinflamação. O conjunto destes eventos estaria relacionado com o aumento da frequência de depressão, sintomatologia depressiva, perda neuronal e atrofia cortical.^{4,5,8}

De acordo com estudos internacionais e brasileiros, a hipovitaminose D é altamente prevalente independentemente da região avaliada. Estudos nacionais mostram prevalências que variam de 62% em pesquisa realizada com adolescentes entre 16 a 20 anos em Indaiatuba/SP, a quase 90,6% em outra que avaliou adolescentes entre 7 a 18 anos em Curitiba/PR.⁹ A hipovitaminose D define-se quando as concentrações estão abaixo de 30 ng/mL, e é considerada deficiência de vitamina D quando abaixo de 20 ng/mL.⁹ A vitamina D

age como um hormônio no organismo humano e é caracterizada por um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC), sua ação central envolve a regulação da fisiologia osteomineral.^{10,11}

Contudo tem-se percebido que a atuação da vitamina D abrange muito mais que um tecido específico, possuindo papel significativo na homeostase sistêmica, em especial o metabólito ativo calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol). O metabolismo da vitamina D tem envolvimento de várias moléculas, com participação especial da enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1) e o receptor VDR (vitamin D receptor) responsável pela formação do calcitriol e mediação dos efeitos que este promove, respectivamente.¹² Diante disto, a enzima está presente em desde células da próstata e da mama, até células do sistema imune, da pele e do cérebro. Já o receptor VDR está expresso em quase todas as células do organismo humano.^{9,10,11,13,14} Mais recentemente tem sido proposto que a vitamina D pode exercer um papel importante no desenvolvimento do TDM. O sistema nervoso central (SNC) parece ter a capacidade de ativar o seu metabólito ativo através da isoenzima CYP27B1 e há a presença de VDR em neurônios e células gliais de diferentes regiões cerebrais. Tem sido constatado o envolvimento da vitamina D na redução do estresse oxidativo, na biossíntese de fatores neurotróficos como o BDNF, e do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), na neuroimunomodulação, na neuroproteção, na neuroplasticidade, na modulação da diferenciação e maturação de neurônios dopaminérgicos e o efeito sobre as concentrações cerebrais de serotonina.^{11,13,14,15} Dentre as neurotrofinas, o fator neurotrófico de dopamina cerebral (CDNF) é o menos estudado quanto a sua associação com TDM, havendo estudos que não identificaram conexão aparente entre este fator e o diagnóstico de TDM.¹⁶

Além disso, a relação entre os níveis séricos reduzidos de vitamina D quanto à gravidade dos sintomas depressivos é outra evidência que suportaria tal hipótese. Embora haja a possibilidade da hipovitaminose D precipitar o TDM, é também concebível que pela a apatia e a anorexia, além da exposição solar reduzida em indivíduos com o transtorno, a hipovitaminose seja decorrente da depressão.¹⁷ Tal relação de causa ou consequência, segue como uma incógnita na literatura científica.

O objetivo desta revisão é de integrar os dados relativos à associação entre o TDM e a deficiência de vitamina D.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática integrativa da literatura. O estudo seguiu os padrões do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Foi dispensada a aprovação do comitê de ética e pesquisa ou obtenção de consentimento individual dos pacientes, pois os dados foram obtidos de forma agrupada e nenhum dado individual será envolvido na análise.

Não houve qualquer fonte de financiamento externa para o desenvolvimento desta revisão.

Estratégia de busca e processo de seleção

Foi realizada uma busca dos artigos publicados entre janeiro de 2012 e setembro de 2022 na base de dados MEDLINE via PubMed®. A busca foi direcionada de acordo com a estratégia *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design and Time* (PICOTS) e a pergunta de pesquisa elencada foi: Em indivíduos diagnosticados com transtorno depressivo maior (P) como os níveis de vitamina D (I) comparado com a população sem diagnóstico (C) influenciam no surgimento e desenvolvimento da doença (O) em ensaios clínicos randomizados controlados, estudos de caso-controle, estudos de corte transversal, estudos de coorte (S) ao longo do tempo (T). Para criação da chave de busca foram utilizados os seguintes termos MeSH como descritores básicos: *Major Depressive Disorder, Vitamin D, Cholecalciferol, Vitamin D Deficiency, Ergocalciferols, Vitamin D3 24-Hydroxylase, Dosage, Drug Therapy, Cross-Sectional Studies, Cohort Studies, Case-Control Studies, e Randomized Controlled Trials* (Material suplementar 1). O *Software Rayyan*® foi utilizado para gerenciar as referências. Dois autores, NAB e SPA, após exclusão das duplicatas, examinaram os títulos e resumos dos artigos para excluir os considerados não relevantes para o estudo. Após isso, foram avaliados os textos completos dos demais artigos para verificar se estes entrariam para a revisão.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos: (1) estudos clínicos randomizados controlados; (2) estudos de caso-controle; (3) estudos de coorte e estudos transversais; (4) estudos em língua inglesa; (5) estudos publicados no período de janeiro de 2012 a setembro de 2022; (6) adultos com idade igual ou superior a 18 anos; (7) portadores de TDM. Foram excluídos artigos em que a

população consistia em indivíduos: (1) com comorbidades neurológicas (Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson); (2) com comorbidades psiquiátricas (transtorno de ansiedade generalizado, esquizofrenia); (3) com síndromes de má-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica); (4) com doença renal crônica; (5) em uso de medicações que interferem no metabolismo de vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos, antirretrovirais, diuréticos); (6) que possuem contraindicação clínica para exposição solar (câncer de pele, transplantados, lúpus eritematoso sistêmico); (7) e/ou portadores de condições secundárias a hipovitaminose D (hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia, osteoporose).

Processo de coleta de dados

O autor NAB, utilizou um formulário para extração de dados (Material suplementar 2), com objetivo de avaliar a relação entre o TDM e os níveis de vitamina D, além de características gerais dos artigos e da população estudada. Foi realizada coleta manual e os dados foram transpostos para a plataforma do Google Planilhas®.

Análise dos dados e síntese

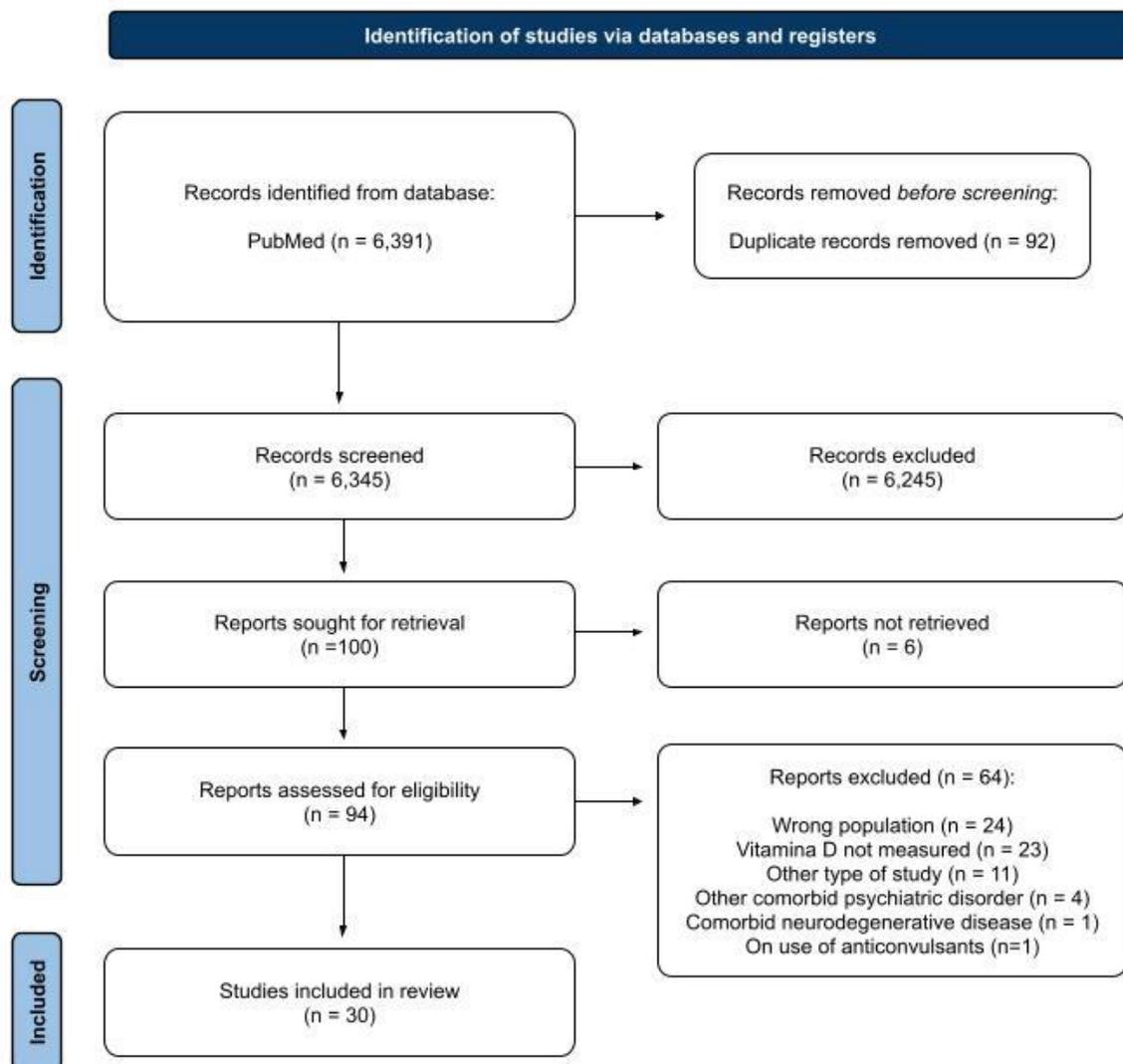
Os dados foram inicialmente agrupados em planilhas e organizados de forma sintética em tabelas. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva quantitativa e qualitativa. Os dados foram analisados de forma agrupada e individualmente, trazendo os valores de n e porcentagem; intervalo; média \pm desvio padrão; e/ou mediana e intervalo interquartil; além das descrições qualitativas.

Resultados

Seleção de estudos

A pesquisa na base de dados identificou 6391 artigos de acordo com os critérios de inclusão descritos acima. O Software Rayyan foi usado para gerenciar as referências. Após remover as duplicatas, 6345 referências foram avaliadas por título e resumo. Destes, 6245 artigos foram excluídos, sendo os 100 remanescentes selecionados para serem avaliados por texto completo. Posteriormente, 30 artigos se enquadraram nos critérios de elegibilidade e foram incluídos. A Figura 1 traz o fluxograma PRISMA do processo de seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA.



Características dos estudos

Houveram no total 67.121 participantes. Todos os estudos foram publicados entre os anos de 2012 e 2022. Foram 6 ensaios clínicos randomizados, 7 estudos de coorte, 7 estudos caso-controle e 11 estudos transversais. Os locais nos quais foram conduzidos incluíram n=5 (16,6%) países do continente americano, n=15 (50%) do europeu e n=10 (33,3%) do asiático. A idade dos participantes variou de 18 a 99 anos. A maioria dos estudos, n=26 (86,6%), era composta tanto por mulheres quanto por homens.

Para diagnóstico do transtorno depressivo n=16 (53,3%) dos artigos usaram o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th (DSM-IV) e suas variações (The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - SCID-CV-, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision -DSM-IV-TR-). Em n=4 (13,3%) foi utilizado o 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).

Para avaliação clínica do transtorno depressivo maior, citam-se os principais usados, n=8 (20%) utilizaram o The Beck Depression Inventory (BDI), n=4 (13,3%) o Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), n=3 (10%) o The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), e n=4 (13,3%) o Inventory of Depressive Symptoms (IDS), além de que alguns usaram mais do que uma escala.

Dos estudos apresentados apenas 2 apresentaram comorbidades relacionadas a distúrbios minerais (osteopenia, osteoporose e/ou osteoartrite). Do total, n=13 (43,3%) apresentaram uma população com comorbidades adicionais, sendo que 1 estudo não relatou quais. Houve variação desde doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensão arterial, disfunção tireoidiana, hiperlipidemia, histórico de crises convulsivas, epilepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer, demência, transtorno musculoesquelético, doenças osteoarticulares, artrites, anemia, síndrome dos ovários policísticos, migrânea, fibromialgia, doenças do trato respiratório (asma), poliomielite, atrofia óptica, doença hepática, doenças do sistema digestivo, doenças cutâneas, alergias, úlcera, até transtornos reprodutivos associados à menstruação e saúde sexual.

Os métodos mais comuns de ponderação da vitamina D foram n=3 (10%) Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); n=3 (10%) Isotope dilution—online solid phase extraction liquid chromatography—tandem mass spectrometry (ID-XLC-MS/MS); n=3 (10%) Chemiluminescence immunoassay; n=2 (6,6%)

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); n=2 (6,6%) Radioimmunoassay (RIA kit, DiaSorin); e n=2 (6,6%) High-performance liquid chromatograph.

Além de avaliar os níveis de vitamina D e seus precursores, PTH e cálcio, também foram buscados por níveis de calcitonina, magnésio, fosfato, BDNF os quais não foram transcritos para a tabela já que poucos mensuraram tais componentes.

Resultado dos estudos individuais

Dos ensaios clínicos randomizados,¹⁸⁻²³ todos realizaram suplementação de vitamina D3 semanalmente com variação de 10.500 UI a 40.000 UI, um deles realizou dose única de 300.000 UI.²² O tempo de observação variou de 3 a 63.6 meses, sendo a média (DP) 14.3 (24.5). Já as perdas de acompanhamento do estudo (loss to follow-up) tiveram uma média (DP) de 15.8% (21.7). Dos ensaios, n=3 (50%) relataram o uso de antidepressivos, sendo o mais comum o inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS). Dos estudos, n=2 (33,3%) tinham níveis prévios deficientes de vitamina D, tanto o grupo que recebeu intervenção quanto o que recebeu placebo, sendo o restante ou deficiente e/ou insuficiente. Após a intervenção, apenas um artigo apresentou níveis insuficientes de vitamina D baseado no grupo que realizou a suplementação,²⁰ os demais obtiveram a suficiência dos níveis de forma significativa (n=3, 50%, tiveram $p < 0.001$ e 16,6% $p < 0.05$). Já o grupo placebo manteve os níveis baixos de vitamina D. Dois estudos apresentaram repercussão no metabolismo ósseo, um evidenciou diminuição do PTH e aumento do cálcio sérico na população que recebeu a intervenção, sendo que o grupo placebo teve aumento do PTH e sem alteração nos níveis de cálcio sérico.¹⁸ Enquanto isso, outro estudo demonstrou um aumento de cálcio sérico no grupo que recebeu a suplementação com redução do grupo placebo ($p = 0.20$).²⁰ Quanto aos escores de avaliação clínica do TDM usados, n=5 (83,3%) associaram a intervenção com redução significativa dos escores, embora apenas n=3 (50%) obtiveram significância ($p < 0.05$).

Dos estudos de coorte,²⁴⁻³⁰ n=1 (14,2%) dos estudos fizeram suplementação de vitamina D 400 UI/dia, n=1 (14,2%) fizeram suplementação sem relatar a dose, e n=2 (28,5%) fizeram uso de polivitamínicos. O tempo de observação variou de 0.2 a 36 meses, com uma média \pm DP de 18.53 ± 13.94 . Já as perdas de acompanhamento do estudo (loss to follow-up), os n=5 (71,4%) que relataram tiveram uma média \pm DP de $19.13\% \pm 11.03\%$. n=2 (28,5%) referiram uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina (ISRN), e tricíclicos, e n=1 (14,2%) não relataram a

classe. n=6 (85,7%) dos estudos tiveram a população portadora de TDM com níveis insuficientes e n=2 (28,5%) níveis deficientes. n=3 (42,8%) dos estudos apresentaram níveis insuficientes/ deficientes (< 74 nmol/L) nos grupos controle. Um estudo comparou os níveis entre a TDM remetida e não remetida no início ($p = 0.797$), e no final ($p = 0.207$), sendo a associação da TDM não remetida no curso do estudo não significativo ($p = 0.017$), embora apresentasse o escore mais severo ($p < 0.001$), e significativo na doença remetida ($p < 0.001$).³⁰ Em um dos estudos houve redução dos níveis de PTH nos portadores de TDM após suplementação com aumento de cálcio sérico.²⁴ Um estudo evidenciou níveis insuficientes na população com TDM, e níveis suficientes na população sem o diagnóstico ($p > 0.05$).²⁵ Um outro evidenciou que quanto maior a severidade dos sintomas, maior era a redução dos níveis séricos de vitamina D (sintomas moderados $p = 0.01$. severos $p = 0.004$, muito severos $p = 0.001$), sendo que cada aumento de DP (desvio padrão) dos níveis de 25(OH)D foi associado com redução de 10% de risco risk ($p = 0.03$) de ter transtorno depressivo no curso do estudo.²⁶ Outro estudo observou também associação entre 25(OH)D e severidade dos sintomas ($p = 0.214$), mostrando que os estágios tardios da doença possuem níveis menores de vitamina D ($p > 0.001$).²⁸ Também foi evidenciado em um dos estudos que cada ponto de redução no escore foi relacionado com aumento do nível de vitamina D de 0.22 nmol/L ($p = 0.049$).³⁰ Todavia, outro não encontrou efeito dos níveis séricos 25(OH)D ou 1,25(OH)₂ no status de depressão nos 2 anos do estudo, ou seja, o efeito da deficiência da vitamina no curso do escore utilizado foi não significativo.²⁹ 16,6% dos estudos mensuraram BDNF sérico, embora a comparação entre os níveis não foi significativa entre os grupos controle, de risco, e portadores de TDM ($p = 0.636$).

Em outro estudo no qual foram realizadas 3 coletas, houve aumento do escore de avaliação clínica do TDM em concordância com a redução dos níveis séricos ($p = 0.424$), sendo que na 1ª os participantes com níveis insuficientes/ deficientes (< 74 nmol/L) foram os que apresentaram um escore maior. Neste a associação entre as coletas e o escore usado não foi significativa ($p = 0.314$). Já a associação entre as coletas e os níveis de vitamina D foram ($p = 0.000$).²⁷

Dos estudos caso-controle,^{18,31-36} 2 realizaram suplementação de vitamina D (vitamina D3) com variação de 4.000 UI/dia a 40.000 UI/ semana.^{18,32} O tempo de observação se estabeleceu entre 6 e 24 meses. De acordo com a classificação de hipovitaminose D pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), todos os casos apresentaram média (desvio padrão) < 74 nmol/L, sendo que n=4 (57,1%) apresentaram deficiência de vitamina D

(< 50 nmol/L). Apenas 1 grupo controle teve níveis suficientes (> 75 nmol/L),³⁶ e o restante, n=3 (42,8%), teve a maioria níveis insuficientes (50-74 nmol/L).

Dos estudos transversais,³⁷⁻⁴⁷ n=9 (81,8%) tiveram os níveis de vitamina D variados entre deficientes e insuficientes (<74 nmol/L). Foi observado um aumento de PTH nos diagnosticados com TDM em comparação com a população sem o diagnóstico em n=4 (36,3%) dos estudos, além de apresentarem maiores níveis quanto mais deficientes de vitamina D. Em n=2 (18,1%) dos estudos a associação da vitamina D e TDM foi insignificante, em especial a vitamina D como fator de risco potencial ao grupo com diagnóstico de TDM e sem diagnóstico. Todavia, um estudo demonstrou uma diferença significativa dos níveis de vitamina D entre os grupos com o diagnóstico e sem diagnóstico de TDM ($p < 0.001$).⁴⁴ Dos estudos, n=2 (18,1%) também demonstraram que a população com níveis deficientes de vitamina D (<50 nmol/L) obtinham os escores usados para avaliação clínica do TDM maiores.

Tabela 1. Características do Estudo.

Características do Estudo					Acompanhamento	
Autor (Data)	Título	Periódico	Tipo de estudo	País	Loss to follow-up %	Tempo de observação (meses)
Kjærgaard, M. et al. (2012)	Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial.	The British journal of psychiatry : the journal of mental science	Ensaio clínico randomizado e caso-controle	Noruega	5,00	13,00
Cizza, G. et al. (2012)	Do premenopausal women with major depression have low bone mineral density? A 36-month prospective study.	PloS one	Estudo de coorte prospectivo	Estados Unidos	12,50	36,00
Jamilian, H. et al. (2013)	Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression.	International journal of psychiatry in clinical practice	Estudo transversal	Irã	-	6,00
Lapid, MI. et al. (2013)	Hypovitaminosis D in psychogeriatric inpatients.	The journal of nutrition, health & aging	Estudo de coorte retrospectivo	França	-	0,20
Maddock, J. et al. (2013)	Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings.	Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)	Estudo transversal	Inglaterra	-	-
Khoraminy, N. et al. (2013)	Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder.	The Australian and New Zealand journal of psychiatry	Ensaio clínico randomizado	Irã	4,76	1,20
Toffanello, E. D. et al. (2014)	Serum 25-hydroxyvitamin d and the onset of late-life depressive mood in older men and women: the Pro.V.A. study.	The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences	Estudo transversal	Itália	23,36	52,80
Grudet, C. et al. (2014)	Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood.	Psychoneuroendocrinology	Caso-controle	Suécia	-	24,00
Kwasky, A. N. et al. (2014)	Vitamin d, depression and coping self-efficacy in young women: longitudinal study.	Archives of psychiatric nursing	Estudo longitudinal	Estados Unidos	14,50	3,00

Milaneschi, Y. et al. (2014)	The association between low vitamin D and depressive disorders.	European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology	Estudo de coorte	Países Baixos	12.90	24,00
Ozkayar, N. et al. (2014)	Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in renal transplant recipients.	International journal of psychiatry in medicine	Estudo transversal	Turquia	-	1,00
Verduijn, J. et al. (2015)	Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression.	Translational psychiatry	Estudo de coorte	Países Baixos	-	-
Jääskeläinen, T. et al. (2015)	Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression.	The British journal of nutrition	Estudo transversal	Finlândia	-	12,00
Imai, C. M. et al. (2015)	Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes - AGES-Reykjavik Study.	Journal of nutritional science	Estudo transversal	Islândia	-	-
Rabenberg, M. et al. (2016)	Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).	Journal of affective disorders	Estudo transversal	Alemanha	-	-
Sepehrmanesh, Z. et al. (2016)	Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial.	The Journal of nutrition	Estudo clínico randomizado	Irã	10,00	2,00
van den Berg, K. S. et al. (2016)	Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO).	Journal of psychosomatic research	Estudo de coorte prospectivo	Países Baixos	17.16	24,00
Bener, A. et al. (2016)	Depressive symptoms and bone mineral density in menopause and postmenopausal women: A still increasing and neglected problem.	Journal of family medicine and primary care	Estudo transversal	Qatar	-	16,00
Husemoen, L. L. et al. (2016)	Serum 25-hydroxyvitamin D and self-reported mental health status in adult Danes.	European journal of clinical nutrition	Estudo transversal	Dinamarca	-	60,00
Jovanova, O. et al. (2017)	Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression.	Acta psychiatrica Scandinavica	Estudo transversal longitudinal	Países Baixos	-	120,00

Kimball, S. M. et al. (2018)	Database Analysis of Depression and Anxiety in a Community Sample-Response to a Micronutrient Intervention.	Nutrients	Caso-control	Canadá	-	-
Alghamdi, S. et al.(2020)	Vitamin D Supplementation Ameliorates Severity of Major Depressive Disorder.	Journal of molecular neuroscience : MN	Ensaio clínico randomizado	Arábia Saudita	-	3,00
Grudet, C. et al. (2020)	Vitamin D and inflammation in major depressive disorder.	Journal of affective disorders	Caso-control	Estados Unidos	-	-
Vellekkatt, F. et al. (2020)	Effect of adjunctive single dose parenteral Vitamin D supplementation in major depressive disorder with concurrent vitamin D deficiency: A double-blind randomized placebo-controlled trial.	Journal of psychiatric research	Ensaio clínico randomizado	Índia	8,69	3,00
Jahrami, H. et al. (2020)	Vitamin D Doses from Solar Ultraviolet and Dietary Intakes in Patients with Depression: Results of a Case-Control Study.	Nutrients	Caso-control	Bahrein	-	6,00
Sotoudeh, G. et al. (2020)	Vitamin D deficiency mediates the relationship between dietary patterns and depression: a case-control study.	Annals of general psychiatry	Caso-control	Irã	-	-
Okereke, O. I. et al. (2020)	Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial.	JAMA	Ensaio clínico randomizado	Estados Unidos	9,50	63,60
Kamalzadeh, L. et al. (2021)	Vitamin D deficiency and depression in obese adults: a comparative observational study.	BMC psychiatry	Caso-control	Irã	-	18,00
van den Berg, K. S. et al. (2021)	A prospective study into change of vitamin D levels, depression and frailty among depressed older persons.	International journal of geriatric psychiatry	Estudo de coorte	Países Baixos	38,60	24,00
Köhnke, C. et al. (2022)	Associations of major depressive disorder and related clinical characteristics with 25-hydroxyvitamin D levels in middle-aged adults.	Nutritional neuroscience	Estudo transversal	Alemanha	-	36,00

Tabela 2. Características da população.

Características da população						
Autor (Data)	n	Sexo n (%)	Idade (anos)	Média de idade ± DP (anos)	Suplementação de Vitamina D (UI) na população que recebeu intervenção	Crítérios de elegibilidade da amostra
Kjærgaard, M. et al. (2012)	CC: 357 ECR: 230	M: 168 (47.05) F: 189 (52.95)	30-75	Casos: 53.6 ± 10.3 Controles: 55.1 ± 9.4	40.000 (vitamina D3) /semana por 6 meses	Crítérios de exclusão: histórico de DM; litíase renal; gestantes ou lactantes; mulheres férteis < 50 anos sem contracepção adequada; em uso de suplementação de vitamina D, antidepressivos ou estabilizador de humor; uso regular de solário; participantes com viagem planejada para local ensolarado no período do ensaio; possível hiperparatireoidismo primário; homens com creatinina sérica > 130 umol/l; participantes com pressão arterial sistólica > 174 mmHg ou pressão arterial diastólica > 104 mmHg; participantes com BDI score > 29, MADRS score >34 ou depressão severa indicada pelo SCID.
Cizza, G. et al. (2012)	136	F	21-45	Casos: 36.0 ± 6.9 Controles: 35.3 ± 6.9	400/ dia por 12 meses	Crítérios de exclusão: transtornos alimentares, transtorno bipolar, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e risco de suicídio; hipertireoidismo; deficiência de vitamina D; outras condições e tratamentos influenciadores no metabolismo ósseo, outro diagnóstico psiquiátrico, hiperparatireoidismo, gestantes, e menopausa.
Jamilian, H. et al. (2013)	85	M	-	TDM: 35.84 ± 8.20 Saudáveis: 35.26 ± 4.82	-	Crítérios de exclusão: insuficiência renal; disfunção hepática; transtornos da paratireóide; consumo de drogas relacionadas ao metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D e paratormônio.
Lapid, MI. et al. (2013)	141	M: 55 (39.00) F: 86 (61.00)	65-99	77.8 ± 7.6	-	Crítérios de exclusão: não mensurado níveis de vitamina D total.
Maddock, J. et al. (2013)	595	M: 259 (43;52) F: 336 (56.48)	45	45	-	Crítérios de exclusão: participantes sem mensuração da 25(OH)D; sem transtorno mental comum aos 45 anos; gestante; e participantes de ancestrais não europeus.
Khoraminy, N. et al. (2013)	40	M:6 (15.00) F: 34 (85.00)	18-65	Grupo fluoxetina: 39.65 ± 8.27 Grupo fluoxetina + vitamina D: 38.1 ± 10.07	1.500 (vitamina D3)/dia por 8 semanas	Crítérios de exclusão: uso de antidepressivos ou suplementos dietéticos durante 2 meses prévios; possuir outro diagnóstico psiquiátrico, doença médica significante ou pensamentos suicidas; abuso de drogas, gestantes e lactantes; ocorrência de efeitos adversos importantes de medicações.

Toffanello, E. D. et al. (2014)	1675	M: 636 (37.98) F: 1.039 (62.02)	≥ 65	-	-	Crítérios de exclusão: pacientes sem mensuração dos níveis séricos de 25(OH)D; sem escore prévio da Geriatric Depression Scale (GDS).
Grudet, C. et al. (2014)	31	M: 16 (51.61) F: 15 (48.39)	22-55	TDM: 35 ± 11 Saudáveis: 33 ± 11	-	Crítérios de inclusão: sem uso de drogas psicotrópicas por pelo menos 1 mês antes da coleta das amostras.
Kwasky, A. N. et al. (2014)	77	F	18-24	19.9 ± 1.6	-	Crítérios de inclusão: idade entre 18-24 anos; capaz de ler e escrever em inglês; capaz de assinar consentimento informado; disposto a completar as pesquisas e ter seus níveis de vitamina D determinados via picada no dedo em 3 momentos durante o ano acadêmico.
Milaneschi, Y. et al. (2014)	2386	M: 797 (33.40) F: 1589 (66.60)	18-65	41.7	-	Crítérios de exclusão: ancestral não norte-europeu.
Ozkayar, N. et al. (2014)	117	M: 73 (62.39) F: 44 (37.61)		39.0 ± 11.7	-	Crítérios de inclusão: > 18 anos; submetidos a transplante nos últimos de 3 meses; taxa de filtração glomerular > 25 mL/min/1.73 m ² ; Crítérios de exclusão: transtornos psiquiátricos; em uso de antidepressivos
Verduijn, J. et al. (2015)	T: 2563 Controles: 230 Grupo de risco: 1.237; GTDM: 1096	M: 848 (33.09) F: 1.715 (66.91)	18-65	GC: 43.5 ± 13.8 Grupo de risco: 42.4 ± 13.5 GTDM: 40.8 ± 12.1	-	Crítérios de inclusão grupo controle: sem diagnóstico de TDM ou transtorno de ansiedade durante a vida; sem sintomas depressivos (IDS ≤ 13); e sem familiar de 1º grau com depressão.
Jääskeläinen, T. et al. (2015)	354	M e F	30-79	-	-	-
Imai, C. M. et al. (2015)	5006	M: 2.153 (43.00) F: 2.853 (57.00)	66-96	77.0 ± 5.9	-	Crítérios de exclusão: participantes tiveram escore <21 no Mini-Mental State Examination (MMSE) ou incapazes de completar o MMSE; indivíduos sem níveis séricos de 25(OH)D; covariáveis usadas na análise estatística.
Rabenberg, M. et al. (2016)	6331	M: 3.041 (48.03) F: 3.290(51.97)	18-79	46.8	-	Crítérios de exclusão: participantes sem níveis séricos de 25(OH)D mensurados; sintomas depressivos; covariáveis relevantes.
Sepehrmanesh, Z. et al. (2016)	T: 36 GVITD: 18; Grupo placebo: 18	M e F	18-65	GVITD: 36.5 ± 8.7 Grupo placebo: 36.1 ± 6.9	50.000 (vitamina D)/ semana	Crítérios de exclusão: histórico de infarto coronário, angina, acidente vascular encefálico, litíase renal; gestante ou lactante; tabagistas; transtornos hepáticos; abuso de substâncias; concentrações de creatinina anormais; em uso de suplementos dietéticos nas últimas 2 semanas.
van den Berg, K. S. et al. (2016)	Grupo prévio: 367 (TDM 94,8%) Grupo após 2 anos: 280 (TDM 40%)	M e F	65-93	-	-	Crítérios de exclusão: (suspeito) diagnóstico de demência; Mini Mental State Examination (MMSE) score <18/30; domínio insuficiente da língua holandesa;
Bener, A. et al. (2016)	T: 1182	F	45-65	Menopausa com depressão: 48.91 ± 2.96	-	Crítérios de inclusão: 45-65 anos; diagnóstico de TDM de acordo com Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV);

	<p>Depressão na menopausa: 101;</p> <p>Sem depressão na menopausa: 474;</p> <p>Depressão na pós-menopausa: 144;</p> <p>Sem depressão na pós-menopausa: 463</p>			<p>Menopausa sem depressão: 50.25 ± 3.22</p> <p>Pós-menopausa com depressão: 58.55 ± 3.27</p> <p>Pós-menopausa sem depressão: 57.78 ± 3.20)</p>		<p>depressão moderada a severa de acordo com o escore 21-item Beck Depression Inventory (BDI) (1-63); sem uso atual de tratamento homeopático para depressão ou antidepressivos ou drogas ansiolíticas nos últimos 3 meses antes do estudo; se uso de psicoterapia por no mínimo 3 meses antes da análise; sem ingesta de estrogêneos ou outra medicações conhecidas por afetar a função ovariana por no mínimo 3 meses antes da análise; transição precoce para menopausa, definida por uma mudança na duração do ciclo de 7 dias ou mais na mesma direção do patamar dos participantes por no mínimo 2 ciclos; estágio de pós-menopausa definido por 12 meses ou mais de amenorreia; e capacidade ou disposição de dar consento informado e de cumprir os procedimentos do estudo; amenorreia por 2-5 anos; Critérios de exclusão: possui contraindicações ao uso de estrogênio; possui problema médico ou social instável atual.</p>
Husemoen, L. L. et al. (2016)	<p>T: 5308</p> <p>Health2008: 748;</p> <p>Health2006: 2936;</p> <p>Inter99: 1624</p>	<p>M:</p> <p>Health2008: 332 (44.40)</p> <p>Health 2006: 1.342 (45.70)</p> <p>Inter99: 807 (49.70)</p> <p>F:</p> <p>Health2008: 416 (55.60);</p> <p>Health 2006: 1.594 (54.30)</p> <p>Inter99: 817 (50.30)</p>	18-64	-	-	<p>Critérios de exclusão: gestante; doença cardiovascular; DM tipo 2; DPOC; limitações funcionais; sem informação completa prévia do SCL e do nível sérico de 25(OH)D.</p>
Jovanova, O. et al. (2017)	3251	<p>M: 1385 (42,60)</p> <p>F: 1866 (57.40)</p>	≥ 55	71.6 ± 6.6	-	<p>Critérios de exclusão: Mini-Mental State Examination (MMSE) <26 ou desconhecido; participantes sem acesso aos sintomas depressivos prévios (CESD- the Dutch version of the Centre for Epidemiologic Studies Depression escale).</p>
Kimball, S. M. et al. (2018)	16020	<p>M: 6.408 (40.00)</p> <p>F: 9.612 (60.00)</p>	18-95	54.2 ± 16.0	4.000 (vitamina D3)/dia	
Alghamdi, S. et al.(2020)	<p>T: 62</p> <p>GVITD: 49</p> <p>grupo standard of care: 13</p>	M e F	18-65	Mean (SEM) = 41.5 (1.8)	50.000 (vitamina D3)/ semana	<p>Critérios de exclusão: paciente com níveis de PTH anormais; prejuízo renal ou hepático.</p>
Grudet, C. et al. (2020)	<p>T: 102</p> <p>GTDM: 48</p> <p>GC: 54</p>	<p>M: GTDM 21 (44.00); GC 21 (39.00)</p> <p>F: GTDM 27 (56.00); GC 33</p>		<p>GTDM: 39.3 ± 14.9</p> <p>GC: 37.9 ± 13.9</p>	-	<p>Critérios de exclusão grupo TDM: tentativa de suicídio ou ideação suicida atual na última semana; sintomas psicóticos durante o episódio atual de depressão maior; qualquer histórico de psicose que não ocorreu no contexto de um episódio depressivo antigo; histórico de mania ou hipomania; transtorno de estresse pós-traumático ou qualquer transtorno alimentar em 1 mês da</p>

		(61.00)				participação do estudo; abuso de álcool ou substância ou dependência em 6 meses da entrada do estudo.
Vellekkatt, F. et al. (2020)	T: 46 GVITD: 23 grupo tratamento usual: 23	M: GVITD 6 (26.10); GC 9 (39.10) F: GVITD 17 (73.90); GC 14 (60.90)	18-63	35.9 ± 11.6	300.000 (vitamina D3) dose única parenteral	Crítérios de inclusão: deficiência de vitamina D (25(OH)D <20 ng/mL), sem exposição a antidepressivos nas últimas 6 semanas; fornecer consento informado; critérios de exclusão: gestantes ou lactantes; possuir doença cardiovascular, renal ou hepática; em uso de suplemento de vitamina D ou outro nutriente nos últimos 3 meses; presença de manifestações clínicas de deficiência de vitamina D.
Jahrami, H. et al. (2020)	T: 192 Casos: 96 Controles: 96	M: 77 (40.00) F: 115 (60.00)	20-60	43	-	Crítérios de inclusão: adultos entre 20-60 anos co diagnóstico nos últimos 6 meses ou mais usando critérios do ICD-10; critérios de exclusão: gestante ou lactante; coexistência de qualquer outro transtorno psiquiátrico como transtorno alimentar; transtorno de ansiedade generalizada, etc.; aqueles que estão em dieta, em uso de suplementos dietéticos, ou registro em estudos experimentais de estilo de vida; critérios de inclusão grupo controle: indivíduos livres de histórico conhecido de doença mental incluindo depressão.
Sotoudeh, G. et al. (2020)	T: 330 Casos: 110 Controles: 220	M e F	18-65	Casos: 35.85 ± 10.86 Controles: 35.69 ± 10.75	-	Crítérios de inclusão: pessoas entre 18-65 anos; morador de Tehran; possuir transtorno depressivo maior com um período máximo de 3 meses desde o início dos 5 sintomas da depressão até o início do estudo; critérios de inclusão controles: ausência de transtorno depressivo maior baseado no questionário Beck Depression Inventory (BDI-II), padronizado pelo Irã; Critérios de exclusão: pessoas que sofreram de prejuízo cognitivo ou doença psicótica diagnosticada por um psiquiatra; aqueles que tiveram depressão severa ou ausência da habilidade de cooperar e responder as questões; em uso de qualquer droga antidepressiva ou tratamentos. sofre de transtornos hormonais como de Addison, doença de Cushing, hipertireoidismo, hipotireoidismo, e hiperparatireoidismo; sofreu com doenças crônicas como câncer, doença cardíaca, DM, AVE, fibromialgia, falência renal ou hepática, esclerose múltipla, e doença de Parkinson; teve história de trauma, contusões, fraturas, sangramentos, queimaduras, acidentes e outros eventos similares nos últimos 3 meses que resultou em inconsciência e hospitalização; sofreu de doenças crônicas e infecciosas como HIV, mononucleose, tuberculose, hepatite viral e pneumonia nas últimas 2 semanas; pessoas com vício em álcool e/ou drogas no tempo do estudo ou nos últimos 3 meses; tinha BMI ≥40 kg/m ² , gestação ou lactação no tempo do estudo ou no último ano; qualquer tipo especial de dieta nos últimos 2 meses; qualquer tipo de dieta especial por mais de 2 meses no último ano; usou vitamina D mais de uma vez nos últimos 6 meses; uso de zinco e magnésio dentro de no mínimo 2 meses prévios; pessoas que usaram suplementos nutricionais continuamente por injeção ou oralmente no último mês.
Okereke, O. I. et al. (2020)	T: 18 353 GVITD: 9181 Grupo placebo: 9172	M: 9.360 (51.00) F: 8.993 (49.00)	> 50	67.5 ± 7.1	2.000 (vitamina D3) /dia	Crítérios de exclusão: histórico de câncer ou doença cardiovascular; uso de suplementação de vitamina D3 maior que 800 UI/dia; uso de suplementação de cálcio maior que 1200 mg/dia; suplementação de óleo de peixe; histórico de

						falência renal, hipercalcemia, hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo, cirrose ou doença granulomatosa; ser alérgico a soja, peixe, ou outros frutos do mar; histórico de qualquer outra condição impedindo participação; presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes (PHQ-8 \geq 10 pontos); tem sintomas depressivos essenciais (anedonia e humor disfórico) por 2 ou mais semanas nos últimos 2 anos; recebendo atualmente tratamento para depressão; transtorno de abuso de álcool ou substância no último ano; ser portador de esquizofrenia ou transtorno psicótico, transtorno bipolar ou outra condição psiquiátrica ou neurológica.
Kamalzadeh, L. et al. (2021)	T: 347 Casos: 174 Controles: 173	M: casos 14 (8.00); controles 43 (25.00) F: casos 160 (92.00) controles 130 (75.00)	18-60	Casos: 42 \pm 10 Controles: 37 \pm 10	-	Critérios de inclusão: índice de massa corporal \geq 30 kg/m ² ; TSH normal, HGT normal, nível de PTH normal, sem histórico de apneia do sono; sem histórico ou uso atual de substância; sem histórico de suplementação de cálcio ou vitamina D por no mínimo 1 mês antes da inscrição no estudo; critérios de inclusão grupo controle: não ter critérios para outro transtorno mental e sem histórico de uso de medicação psiquiátrica; critérios de exclusão: doenças recentes; registros médicos incompletos.
van den Berg, K. S. et al. (2021)	232	M: depressão não remetida (37.50); depressão remetida (35.80) F: depressão não remetida(62.50; depressão remetida (64.20)	60-93	Depressão não remetida: 70.8 \pm 7.8 Depressão remetida: 69.9 \pm 7.1	-	Critérios de exclusão: diagnóstico de transtorno bipolar ou psicótico, ou (suspeita de) demência; um escore Mini-Mental State Examination <18/30; domínio insuficiente da língua holandesa; em uso de suplementação de vitamina D.
Köhnke, C. et al. (2022)	T: 1169 GTDM: 639 GC: 530	M: GTDM 268 (41.90); GC 288 (54.30) F: GTDM 371 (58.10); GC 242 (45.70)	35-65	GTDM: 49.7 \pm 7.3 GC: 52.8 \pm 8.1	-	Critérios de inclusão grupo TDM: pacientes com diagnóstico de admissão do CID-10 F32 ou F33; Critérios de exclusão grupo TDM: outros transtornos psiquiátricos; Critérios de exclusão grupo controle: participantes com diagnóstico médico de depressão prévio ou sintomas depressivos atuais de acordo com o Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D \geq 16).

F, feminino; M, masculino; T, total; CC, caso-controle; ECR, ensaio clínico randomizado; GTDM, grupo transtorno depressivo maior; GP, grupo placebo; GC, grupo controle; GVITD, grupo vitamina D; TDM, transtorno depressivo maior.

Tabela 3. Avaliação clínica dos pacientes da amostra.

Avaliação clínica dos pacientes da amostra						
Autor (Data)	Diagnóstico de TDM	Estágio do TDM	Medicação utilizada para o TDM ^b	Escalas para avaliação clínica	Ponderação da Vitamina D	Comorbidades adicionais
Kjærgaard, M. et al. (2012)	SCID-CV BDI-II HADS SPAQ GSS	-	-	MADRS BDI-II HADS	LC-MS/MS	-
Cizza, G. et al. (2012) ^a	DSM-IV SCID	-	-	HAM-D	-	-
Jamilian, H. et al. (2013)	DSM-IV-TR	-	-	-	-	DM (n=2); HAS (n=2); histórico de disfunção tireoidiana (n=2); hiperlipidemia (n=1); histórico de crises convulsivas (n=1)
Lapid, MI. et al. (2013)	MMSE	-	-	-	LC-MS/MS	-
Maddock, J. et al. (2013)	MHI-5	-	-	-	Immunodiagnostic Systems Ltd OCTEIA assay with a Dade-Behring BEP2000 analyser	-
Khoraminy, N. et al. (2013)	DSM-IV 24-item HDRS	Moderado à severo	Fluoxetina 20 mg	24-item HDRS BDI	ELISA	-
Toffanello, E. D. et al. (2014) ^b	GDS	-	-	-	RIA kit, DiaSorin	Doenças cardiovasculares; DM, DPOC; CA; demência; doenças osteoarticulares
Grudet, C. et al. (2014)	DSM-IV SCID I e II	Moderado	-	MADRS	LC—MS	Síndrome dos ovários policísticos; migrânea, fibromialgia; doenças do trato respiratório; doenças do sistema digestivo; doenças cutâneas; alergias

Kwasky, A. N. et al. (2014)	BDI-II PHQ-9	-	Não relatado (n=3)	BDI-II PHQ-9	LC-MS/MS	Asma, migrânea e transtornos reprodutivos associados à menstruação e saúde sexual
Milaneschi, Y. et al. (2014)	DSM-IV CIDI	-	ISRS ISRN ADT	28-item self-report IDS Life Chart Interview	ID-XLC-MS/ MS	-
Ozkayar, N. et al. (2014)	HADS	Escore mean = 14	-	HADS	High-performance liquid chromatography	HAS; DM
Verduijn, J. et al. (2015)	DSM-IV CIDI version	Estágios de risco = 0 (n = 287): familiar de 1º grau com depressão 1A (n = 116): leves sintomas depressivos 1B (n = 834): sintomas depressivos sublimiar e sujeitos com TDM remetida Estágios de episódio atual de TDM = 2 (n = 230): 1º episódio de TDM 3A (n = 129): remissão incompleta do 1º episódio 3B (n = 127): recorrência ou recaída da TDM 3C (n = 394): múltiplas recaídas 4 (n = 216): TDM crônica	ISRS	IDS	ID-XLC-MS/ MS	Doenças cardiovasculares; DM; doenças pulmonares; artrites; CA; úlcera; problema intestinal; doença hepática; epilepsia; doença tireoidiana; Grupo controle mean (sd): 0,45 (0.71); grupo de risco: 0.58 (0.85); grupo TDM: 0.69 (0.95), p = < 0.001
Jääskeläinen, T. et al. (2015)	Munich-Composite International Diagnostic Interview DSM-IV	-	-	BDI	RIA (DiaSorin)	IAM; DAC; DM; CA; transtorno musculoesquelético
Imai, C. M. et al. (2015)	DSM-IV MINI	-	Não relatado	GDS-15.	Chemiluminescence immunoassay	HAS; DM; DAC
Rabenberg, M. et al. (2016)	DSM-IV PHQ-9	PHQ-9 mean = 4.1 (95% ci 3.9-4.2); 7.5% tiveram elevados sintomas depressivos (PHQ-9 ≥ 10)	-	PHQ-9	Liaison chemiluminescence immunoassay (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA)	-
Sepehrmanesh, Z. et al. (2016)	DSM-IV HDRS	-	-	BDI	ELISA	-

van den Berg, K. S. et al. (2016)	DSM-IV-TR CIDI WHO version 2.1, lifetime version	-	-	IDS-SR	25(OH)D = = ID-XLC-MS/MS 1,25(OH)2 = RIA	-
Bener, A. et al. (2016)	DSM-IV BDI-II	Moderado à severo	-	BDI-II	-	DM; HAS; asma; artrite. AVE; DAC
Husemoen, L. L. et al. (2016)	SCL-90-R	-	-	SCL-90-R	25(OH)D (D2+D3) = High-performance liquid chromatography (Inter99); 25(OH)D (just D3) = chemiluminescence immunoassay (Health2006); 25(OH)D (D2+D3) = IDS-iSYS Chemiluminescence immunoassay (Immunodiagnostic Systems, Boldon Tyne & Wear, UK) (Health2008);	-
Jovanova, O. et al. (2017)	DSM-IV Dutch version of the CESD Dutch version of the SCAN	-	-	Dutch version of the CESD	Elecsys vitamin D total assay (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Germany)	Histórico de AVE; histórico de DM
Kimball, S. M. et al. (2018)	EQ-5D TSL MHS	Moderado à severo	Não relatado		LC/MS-MS	HAS; DM; CA (histórico ou atual)
Alghamdi, S. et al. (2020)	DSM-5	-	ISRS	BDI	Automated chemiluminescent immunoassay technology	-
Grudet, C. et al. (2020)	SCID	-	-	17-item of the HDRS	LC/MS/MS model Sciex API 4000	-
Vellekkatt, F. et al. (2020) ^c	DSM-5 M.I.N.I-Plus 6.0	-	ISRS ADT	HDRS-17 QLES CGI CGI-S	Beckman Coulter DXI Chemiluminescent Assay System	Anemia (n = 3); hipotireoidismo (n = 2); atrofia óptica (n = 1); poliomielite (n = 1); pós acidente cerebrovascular (n = 1)

Jahrami, H. et al. (2020)	ICD-10	Leve à severo	ISRS (42%); ISRSN (35%); ADT (12%)	BDI-II	Chemiluminescent immunoassay	-
Sotoudeh, G. et al. (2020)	DSM-5	-	-	-	EIA method (IDS, UK)	-
Okereke, O. I. et al. (2020)	PHQ-8	-	-	-	-	-
Kamalzadeh, L. et al. (2021)	DSM-5 SCID-5	-	-	-	-	-
van den Berg, K. S. et al. (2021)	DSM-IV-TR CIDI WHO version 2.1, lifetime version	-	-	30- item self-report version of the IDS-SR	ID-XLC-MS/ MS	Não relatado
Köhnke, C. et al. (2022)	M.I.N.I., German version 5.0.0 IDS DSM-IV	Remetida 18.3% leve 44.4% moderada 30.2% severa 7%	-	HAM-D 17-items version	LC-MS/MS	-

SCID-CV, *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*; SPAQ, *The Seasonal Pattern Assessment Scale*; GSS, *Global Seasonality Score*; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th*; SCID, *The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*; DSM-IV-TR, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision*; MMSE, *Mean Mini-Mental state examination*; MHI-5, *Mental Health Inventory*; GDS, *Geriatric Depression Scale*; SCID, *Structured Clinical Interview for DSM IV*; CIDI, *The Composite International Diagnostic Interview*; MINI, *Mini-International Neuropsychiatric Interview*; SCAN, *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*; EQ-5D, *The European Quality of Life Five Dimensions*; TSL, *Targeted Symptoms List*; MHS, *Mental health score*; DSM-5, *5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; M.I.N.I., *Mini internacional neuropsychiatric interview*; ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision*; SCID-5, *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; MADRS, *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*; BDI, *The Beck Depression Inventory*; HADS, *The Hospital Anxiety and Depression Scale*; HAM-D, *Hamilton Depression Scale*; HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*; BDI, *21-item Beck Depression Inventory*; BDI-II, *Beck Depression Inventory I-II*; PHQ-9, *Patient Health Questionnaire-9*; IDS, *Inventory of Depressive Symptoms*; GDS-15, *Geriatric Depression Scale*; IDS-SR, *Inventory of Depressive Symptoms – Self Report*; SCL, *Symptom Check List*; CESD, *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*; HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*; HDRS-17, *Hamilton Depression rating scale-17*; QLES, *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form*; CGI, *Clinical Global Impression*; CGI-S, *Clinical Global Impression severity of illness*; HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*; ISRS, *Inibidores seletivos da recaptção de serotonina*; ISRN, *inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina*; ADT, *antidepressivos tricíclicos*; LC-MS/MS, *Isotope dilution tandem mass spectrometry*; ELISA, *Enzyme-linked immunosorbent assay*; RIA, *Radioimmunoassay*; LC-MS, *Liquid-chromatography–mass-spectrometry*; ID-XLC-MS/ MS, *Isotope dilution—online solid phase extraction liquid chromatography–tandem mass spectrometry*; LC/MS/MS, *Liquid-chromatography–mass-spectrometry*; EIA, *Enzyme immunoassay*; DM, *diabetes mellitus*; HAS, *hipertensão arterial sistêmica*; DPOC, *doença pulmonar obstrutiva crônica*; CA, *câncer*; IAM, *infarto agudo do miocárdio*; DAC, *doença arterial coronariana*; AVE, *acidente vascular encefálico*.

^a Apresentou osteopenia como comorbidade relacionada ao distúrbio mineral.

^b Apresentou osteoporose como comorbidade relacionada ao distúrbio mineral.

^c Apresentou osteoartrite como comorbidade relacionada ao distúrbio mineral (n=1).

Tabela 4. Dosagens bioquímicas dos pacientes da amostra de acordo com o tipo de estudo.

Dosagens bioquímicas			
Ensaio clínico randomizado			
Autor (Data)	Níveis de Vitamina D mean ± sd (nmol/L)	Níveis de PTH (pmol/L) e cálcio mean ± sd (mmol/L) (total ou ionizado)	Comparação dos escores prévios com os posteriores, entre a população, e com a vitamina D (*)
Kjærgaard, M. et al. (2012)	<p>Prévios = Casos: 47.3 ± 15.6 Controles: 79.8 ± 22.5 GRI: 47.4 ± 15.8 GP: 47.7 ± 15.5</p> <p>Posteriores = GRI: 147.7 ± 29.2 GP: 52.5 ± 16.1</p> <p>p < 0.05 níveis prévios vs. posteriores</p>	<p>Prévios = Casos: PTH 5.0 ± 1.8 Cálcio 2.29 ± 0.09</p> <p>Controles: PTH 4.3 ± 1.4 Cálcio 2.28 ± 0.07</p> <p>GRI: PTH 5.0 ± 1.7 Cálcio 2.28 ± 0.09</p> <p>GP: PTH 5.0 ± 2.0 Cálcio 2.28 ± 0.07</p> <p>Posteriores= GRI: PTH 4.2 ± 1.4 Cálcio 2.30 ± 0.08</p> <p>GP: PTH 5.2 ± 1.7 Cálcio 2.28 ± 0.09</p>	<p>BDI total e MDRS (mean) GP: P < 0.05 escores prévios vs. posteriores</p> <p>MADRS e GSS (mean) GVITD: P < 0.05 escores prévios vs. posteriores</p>
Khoraminy, N. et al. (2013)	<p>Prévios = GRI: 58.78 ± 10.05</p> <p>Posteriores = GRI: 116.93 ± 35.29</p> <p>P < 0.001 níveis prévios vs. posteriores</p>	-	<p>HDRS mean (s.d)</p> <p>1ª semana GF: 30.2 ± 5.83 GRI: 29.4 ± 5.23</p> <p>8ª semana GF: 17.2 ± 4.16 GRI: 11.7 ± 4.60</p>

			p = 0.006 1ª semana vs. 8ª semana
Sepehrmanesh, Z. et al. (2016)	<p>Prévios = GVITD: 33.94 ± 19.71 GP: 22.96 ± 14.97</p> <p>Posteriores = GVITD: 84.86 ± 22.71 GP: 20.71 ± 9.98</p> <p>p < 0.001 níveis prévios vs. posteriores</p>	<p>Prévios = GVITD: Cálcio 2.35 ± 0.03</p> <p>GP: Cálcio 0.51 ± 0.02</p> <p>Posteriores = GVITD: Cálcio 0.53 ± 0.04</p> <p>GP: Cálcio 0.50 ± 0.01</p> <p>p = 0.20 níveis prévios vs. posteriores</p>	-
Alghamdi, S. et al. (2020)	<p>mean (SEM)</p> <p>Prévios = GVITD: 53 ± 7.0</p> <p>Posteriores = GVITD: 50 ± 11</p>	-	<p>Prévio BDI mean (SEM) = M depressão moderada (G1): 28 ± 1.2 M depressão severa (G2): 36 ± 0.9 M depressão extrema (G3): 44 ± 1.5</p> <p>Após 3 meses BDI mean (SEM) M depressão moderada (G1a): 23 ± 1.4 M depressão severa (G2a): 27 ± 3.6 M depressão extrema (G3a): 34 ± 2.5</p> <p>p < 0.05 G1 vs. G1a p < 0.05 G2 vs. G2a p < 0.05 G3 vs. G3a p < 0.05 H depressão moderada, severa e extrema BDI prévio vs. posterior</p>
Vellekkatt, F. et al. (2020)	<p>Prévios = n = 46 Spearman's rho = 0.26 p = 0.076</p> <p>Posteriores = F = 11.55 DF = 1,44 P = 0.001 partial eta square = 0,21</p>	-	<p>Escore prévio mean (s.d) = GVITD: 19.4 ± 4.0 GC: 17.44 ± 3.1) p = 0.061 GVITD vs. GC</p> <p>Escore após 3 meses (mean) = GVITD: 3.0 (2.0-4.0) GC 5.0 (3.2-8.0) p = 0.001 GVITD vs. GC</p>

Okereke, O. I. et al. (2020)	<p>< 49.92 = GTDM (n = 5739): n = 630 (11.0%) GP (n = 5678): n = 698 (12.3%)</p> <p>≥ 49.92 = GTDM (n = 5739): n = 5109 (89.0%); GP (n = 5678): 4980 (87.7%);</p>	-	<p>PHQ-8 = (95% CI): 0.20 (0.15-0.25) GVITD (n = 5316) após 5 anos vs. escore prévio (95% CI): 0.16 (0.11-0.22) GP (n = 5231) após 5 anos vs. escore prévio (95% CI): 0.03 (-0.04-0.10), p = .40 entre os grupos</p>
Estudos de coorte			
Autor (Data)	Níveis de Vitamina D mean ± sd (nmol/L)	Níveis mean ± sd de PTH (pmol/L), cálcio (mmol/L) (total ou ionizado) e BDNF (ng ml ⁻¹)	Comparação dos escores prévios com os posteriores, entre a população, e com a vitamina D (nmol/L) (*)
Cizza, G. et al. (2012) ¹	<p>Casos: 27.57 ± 1.112 Controles: 34.20 ± 2.267 p < 0,01 casos vs. controles</p>	<p>Prévios = Casos: iPTH: 4.64 ± 2.00 Cálcio: 1.242 ± 0.04755</p> <p>Controles = iPTH: 3.92 ± 1.76 Cálcio: 1.261 ± 0.04139</p> <p>Posteriores = Casos: iPTH: 3.98 ± 1.45 Cálcio: 1.272 ± 0.04695</p> <p>Controles: iPTH: 2.78 ± 0.68 Cálcio: 1.271 ± 0.03934</p>	-
Lapid, MI. et al. (2013) ²	<p>25(OH)D3 GTDM: 71.38 ± 29.20 Sem diagnóstico: 75.12 ± 31.44 p > 0.05 GTDM vs. sem diagnóstico</p>	-	-
Milaneschi, Y. et al. (2014) ³	<p>TDM remetida: 63.1 ± 27.1 TDM em curso: 59.9 ± 27.8 GC: 68.0 ± 26.7 p < 0.0001 entre os grupos</p>	<p>TDM remetida = PTH: 5.4 ± 2.0;</p> <p>TDM em curso = PTH: 5.6 ± 2.1</p> <p>Grupo controle = PTH: 5.0 ± 1.9</p>	<p>IDS = TDM remetida: 17.7 ± 10.1 TDM em curso: 32.4 ± 12.1 Grupo controle: 5.3 ± 3.5</p> <p>25(OH)D = Sintomas moderados: 61.1, s.e. 1.2, p = 0.01 Sintomas severos: 59.0, s.e. 1.7, p = 0.004 Sintomas muito severos: 55.3, s.e. 2.6, p = 0.001</p>

Kwasky, A. N. et al. (2014) ⁴	<p>Prévios = 94.34 ± 36.94 2ª coleta = 76.87 ± 30.20 3ª coleta = 73.38 ± 32.69</p> <p>p = 0.000 níveis prévios 25(OH)D vs. 2ª coleta vs. 3ª coleta</p>		<p>Prévios = BDI-II = 7.5 ± 5.7 25(OH)D < 74.88: BDI-II: 8.3 ± 6.4</p> <p>25(OH)D ≥ 74.88: BDI-II: 7.2 ± 5.5</p> <p>2ª coleta = BDI-II: 6.5 ± 5.1 3ª coleta = BDI-II: 7.0 ± 6.9</p> <p>p = 0.314 BDI-II prévio vs. 2ª coleta vs. 3ª coleta</p>
Verduijn, J. et al. (2015) ⁵	<p>GC (n= 228): 70.7 ± 27.4 GR (n= 1212): 64.5 ± 27.7 GTDM (1074): 59.9 ± 28.5 p < 0.001 entre grupos</p>	<p>GC (n= 226) = BDNF: 9.22 ± 3.01</p> <p>GR (n= 1.204) = BDNF: 9.01 ± 3.21</p> <p>GTDM (n= 1.068) = BDNF 9.00 ± 3.41</p> <p>p = 0.636 BDNF entre os grupos</p>	<p>p = 0.214 25(OH)D vs. IDS score</p>
van den Berg, K. S. et al. (2016)	<p>52.66 ± 23.25 OR 0.87 95% CI: 0,69 - 1.10 p = .256</p>	-	<p>Efeito não significativo entre deficiência vitamina D vs. IDS score</p>
van den Berg, K. S. et al. (2021) ⁶	<p>Prévios = DNR: 54.1 ± 24.1 DR: 54.9 ± 23.1 p = 0.797 DNR vs. DR</p> <p>Posteriores = DNR: 50.4 ± 23.0 DR: 46.8 ± 19.7 p = 0.207 DNR vs. DR</p> <p>p = 0.017 DNR₁ vs. DNR₂ p < 0.001 DR₁ vs. DR₂</p>	-	<p>IDS = DNR: 33.6 ± 12.2 DR: 25.6 ± 11.9 p < 0.001 DNR vs. DR</p> <p>Mudança no IDS score durante 2 anos = F = 3.90 p = 0.049 SE 0.22 (0.11) 95% CI 0.12 (0.00; 0.24)</p>
Estudos caso-control			
Autor (Data)	Níveis de Vitamina D mean ± sd (nmol/L)	Comparação dos escores prévios com os posteriores, entre a população, e com a vitamina D (*)	

<p>Kjærgaard, M. et al. (2012) ⁷</p>	<p>Prévios = Casos: 47.3 ± 15.6 Controles: 79.8 ± 22.5 GRI: 47.4 ± 15.8 GP: 47.7 ± 15.5</p> <p>Posteriores = GRI: 147.7 ± 29.2 GP: 52.5 ± 16.1</p> <p>p < 0.05 níveis prévios vs. posteriores</p>	<p>BDI total e MDRS (mean) GP: P < 0.05 escores prévios vs. posteriores</p> <p>MADRS e GSS (mean) GVITD: P < 0.05 escores prévios vs. posteriores</p>
<p>Grudet, C. et al. (2014) ⁸</p>	<p>GTDM: 62 ± 17; < 25 (12%); < 50 (29%); < 75 (59%) GC: 65 ± 26; <25 (0%); < 50 (29%); <75 (71%)</p>	<p>-</p>
<p>Kimball, S. M. et al. (2018)</p>	<p>-</p>	<p>Depressão severa 95% CI = <100: 0.80 (0.37-1.24); ≥ 100: 2,01 (1.86-2.16);</p> <p>Nenhuma, leve, moderada depressão 95% CI = <100 nmol/L: 0.07 (-0.01-0.16); ≥ 100 nmol/L: 0.23 (0.20-0.25);</p> <p>p = 0.15 depressão vs. 25(OH)D nível prévio ≥100 e final ≥ 100 p = 0.05 depressão vs. 25(OH)D nível prévio < 75 e final ≥ 100 p = 0.16 depressão vs. 25(OH)D nível prévio 75-100 e final ≥ 100</p>
<p>Grudet, C. et al. (2020)</p>	<p>GTDM: 51.1 ± 20.0 <50 (54%) >75 (8%) 50-74 (35%)</p> <p>GC: 54.9 ± 21.0 <50 (39%) >75 (17%) 50-74 (39%)</p> <p>p = 0.24 GTDM vs. GC r = -0.34, p = <0.05 25(OH)D vs. TDM</p>	<p>-</p>
<p>Jahrami, H. et al. (2020)</p>	<p>Casos: 35 ± 7 ≥ 50 (79%) ≥35 (56%) ≥40 (21%) <50 (19%)</p>	<p>BDI-II = Leve n = 13 (4%) Moderado n = 40 (42%); Severo n = 43 (45%);</p>

	<p>Controles: 38 ± 6 ≥ 50 (88%) ≥35 (76%) ≥40 (46%) <50 (6%)</p> <p>p = 0.01 casos vs. controles p = 0.04 ≥35 em casos vs. controles p = 0.01 ≥40 em casos vs. controles</p>		
Sotoudeh, G. et al. (2020) ⁹	<p>GTDM: 10.8 ± 1.1 GC: 15 ± 2 OR (95% C): 0.93 (0.87-0.99)</p> <p>p = 0.028 25(OH)D vs. GTDM com padrão dietético saudável p = 0.02 25(OH)D vs. GTDM com padrão dietético não saudável</p>	-	
Kamalzadeh, L. et al. (2021)	<p>GTDM = 49.92 ± 37.44 74.88–249.6; n = 39 (22%) <49.92 / 49.92–72.38; n = 135 (77%)</p> <p>GC = 67.39 ± 32.44 74.88–249.6; n = 56 (32%); <49.92 / 49.92–72.38; n = 117 (67%);</p> <p>p 0.03 intervalos GTDM vs. GC p <0.001 25(OH)D GTDM vs. GC</p> <p>Deficiência 25(OH)D = GTDM: 77% GC: 67% p = 0.03 entre os grupos</p>	-	
Estudos transversais			
Autor (Data)	Níveis de Vitamina D mean ± sd (nmol/L)	Níveis mean ± sd de PTH (pmol/L), cálcio (mmol/L) (total ou ionizado) e fósforo (mg/dL)	Comparação dos escores prévios com os posteriores, entre a população, e com a vitamina D (nmol/L) (*)
Jamilian, H. et al. (2013) ¹⁰	<p>GTDM: 45.20 ± 14.91 GC: 53.29 ± 10.49</p>	<p>GTDM = PTH: 3.80 ± 1.72 Cálcio: 2.36 ± 0.08 Fósforo: 4.27 ± 0.61</p> <p>GC = PTH: 3.28 ± 1.26</p>	-

		Cálcio: 2.36 ± 0.11 Fósforo: 4.43 ± 0.95	
Maddock, J. et al. (2013)	< 25 = OR: 13.0% (n = 75) 25-49.9 = OR: 8.8% (n = 222) 50-74.9 = OR: 7.4% (n = 196) 75-99.9 = OR: 6.6% (n = 79) ≥ 100 = OR: 5.0% (n=23)	-	-
Toffanello, E. D. et al. (2014)	M: 71.7 ± 42.3 p 0.19 < 50 nmol/L p 0.51 < 75 nmol/L H: 101.0 ± 62.7 p 0.92 < 50 nmol/L p 0.81 < 75 nmol/L	PTH em M = 25(OH)D ≤ 50 nmol/L: 4.95 ± 3.13 25(OH)D > 50 e ≤ 75 nmol/L: 4.24 ± 1.96 25(OH)D > 75 nmol/L: 3.87 ± 3.27 PTH em H = 25(OH)D ≤ 50 nmol/L: 4.95 ± 3.21 25(OH)D > 50 e ≤ 75 nmol/L: 4.28 ± 2.10 25(OH)D > 75 nmol/L: 3.84 ± 2.04	GDS mean (s.d) = 25(OH)D ≤ 50: 10.37 ± 0.34 25(OH)D > 50 e ≤ 75: 9.05 ± 0.39 25(OH)D > 75: 8.66 ± 0.31 p 0.001 entre os intervalos GDS final em mulheres mean (s.d) = 25(OH)D ≤ 50: 10.64 ± 0.65 25(OH)D > 50 e ≤ 75: 9.33 ± 0.39 25(OH)D > 75: 9.51 ± 0.31 p 0.01 entre os intervalos GDS prévio em homens mean (s.d) = 25(OH)D ≤ 50: 7.92 ± 0.59 25(OH)D > 50 e ≤ 75: 6.44 ± 0.47 25(OH)D > 75: 6.11 ± 0.23 p 0.01 entre os intervalos GDS final em homens mean (s.d) = 25(OH)D ≤ 50: 9.406 ± 0.64 25(OH)D > 50 e ≤ 75: 6.92 ± 0.51 25(OH)D > 75: 6.98 ± 0.25 p 0.002 entre os intervalos
Ozkayar, N. et al. (2014)	48.92 ± 29.95 GTDM: 37.93 ± 22.96 GS: 54.66 ± 31.69 p = 0.004 entre os grupos p = 0.006 25(OH)D como fator de risco no GTDM p = 0.009 25(OH)D como fator de risco no GS	GTDM = PTH: 12.82 ± 10.93 Cálcio: 2.34 ± 0.14 GS = PTH: 8.89 ± 5.15 Cálcio: 2.36 ± 0.13 p 0.344 PTH GTDM vs. GS p = 0.476 Cálcio GTDM vs. GS	p= 0.001 efeito do 25(OH)D sobre HADS-D score
Jääskeläinen, T. et al. (2015) ¹¹	TDM (%) = 7-33: 8.38%	-	PAF 15 %, 95 % CI - 3, 29 % 25(OH)D vs. TDM

	<p>34-43: 7.17% 44-55: 5.65% 56-134: 5.21%</p> <p>p= 0.004 entre os intervalos 25(OH)D OR 06.68-0.74</p>		
Imai, C. M. et al. (2015) ¹²	<p>TDM (%) em homens = < 30: (27.0 - 5.5): 3% 30-49.9: (41.0 - 10.2): 1% ≥ 50: (68.6 - 22.4): 1% p = 0.002 entre os intervalos 25(OH)D</p> <p>TDM (%) em mulheres = < 30: (21.8 - 8.9): 1% 30-49.9: (40.7 -10.1): 2% ≥ 50: (65.1 - 19.0): 2% p = 0.14 entre os intervalos 25(OH)D</p>	-	<p>Diferença 0.7, 95 % CI 0.4, 0.9, homens com < 30 nmol/L vs. 30-49.9 nmol/L teve maior escore no GDS - 15 Adjusted OR 2.51; 95 % CI 1.03, 6.13, H < 30 nmol/L vs. risco de ter TDM atual</p> <p>Diferença 0.4, 95 % CI 0.1, 0.6, mulheres com < 30 nmol/L vs. 30-49.9 nmol/L teve maior escore no GDS - 15</p>
Rabenberg, M. et al. (2016) ¹³	<p>46.2 (95% CI 44.1-48.3)</p> <p>M = 46.7 H = 45,7</p> <p>PHQ-9 mean (95% CI) no ano todo = 9-27: 4.47 (4.20-4.75) 28-42: 3.96 (3.76-4.16) 43-59: 3.94 (3.70-4.17) 60-347: 3.90 (3.66-4.14) p = 0.002 entre os intervalos 25(OH)D</p> <p>PHQ-9 ≥ 10 (%) (95% CI) no ano todo = 9-27: 9.5 (7.6-11.8) 28-42: 6.1 (4.8-7.8) 43-59: 6.7 (5.2-8.6) 60-347: 7.8 (6.1-9.8) p = 0.2 entre os intervalos 25(OH)D</p>	-	<p>BDI total escore prévio mean (s.d) = GVITD: 25.2 ± 9.2 GP: 28.5 ± 10.8</p> <p>BDI total escore após 8 semanas mean (s.d) = GVITD: 17.2 ± 10.6 GP: 25.2 ± 9.9</p> <p>p = 0.06 BDI total prévio vs. após 8 semanas</p>
Bener, A. et al. (2016)	<p>Depressão na menopausa (G1): 52.36 ± 25.00 Sem depressão na menopausa (G2): 64.94 ± 27.60 p = < 0.001 G1 vs. G2</p> <p>Depressão na pós-menopausa (G3): 48.57 ± 25.38 Sem depressão na pós-menopausa (G4): 62.05 ± 28.20 p < 0.001 G3 vs. G4</p>	<p>Cálcio = Depressão na menopausa (G1): 2.13 ± 10.02 Sem depressão na menopausa (G2): 2.41 ± 0.12 Depressão na pós-menopausa (G3): 2.10 (0.13) nmol/L Sem depressão na pós-menopausa (G4): 2.32 (0.14) nmol/L p < 0.001 G3 vs. G4 p < 0.001 G1 vs. G2</p>	-

<p>Husemoen, L. L. et al. (2016)</p>	<p>Health2008 = 73.4 ± 26.2 Health 2006 = 44.7 ± 22.6 Inter99 = 55.7 ± 27.6 β-coefficient e 95% CI por 10 nmol/l de 25(OH)D sérico para depressão = 0.00 (-0.00 to 0.01)</p>	<p>Health2009 = PTH: 4.10 ± 2.18 Cálcio: 2.22 ± 0.09</p> <p>Health2006 = PTH: 4.29 ± 1.56 Cálcio: 2.24 ± 0.08</p> <p>Inter99 = PTH: 5.48 ± 2.15 Cálcio: 2.21 ± 0.23</p>	<p>-</p>
<p>Jovanova, O. et al. (2017) ¹⁴</p>	<p>49.68: n = 3251 (100%) ≤ 50: n = 1843 (56.7%); > 50: n = 1408 (43.3%);</p>	<p>Cálcio = 2.4 ± 0.1 25(OH)D <50 nmol/L: 2.4 ± 0.1 25(OH)D >50 nmol/L: 2.4 ± 0.1</p>	<p>CESD score < 16, n (%) = 3047 (93.7); 25(OH)D <50: n = 1714 (56.3) 25(OH)D >50: n = 1333 (43.7)</p> <p>CESD ≥ 16, n (%) = 204 (6.3) <50: 129 (63.2) 25(OH)D >50: 75 (36.8)</p> <p>Níveis baixos 25(OH)D e sintomas depressivos = 1º estudo longitudinal: B= 0.01 95 CI = -0.28; 0.29 p = 0.95</p> <p>2º estudo longitudinal: B = 0.05 95% CI = -0.31; 0.40 p = 0.80</p> <p>Níveis de 25(OH)D vs. mudança dos sintomas depressivos = B= 0.02 95% CI = -0.23; 0.26 P = 0.89)</p> <p>Risco longo-termo de TDM vs. nível sérico de 25(OH)D = HR = 0,95 95% CI = 0.86; 1.05 p = 0.61</p>
<p>Köhnke, C. et al. (2022)</p>	<p>≥ 49.92 = GTDM: 37.9% GC: 53.9%</p> <p>< 29.95 = GTDM: 28.3%; GC: 20.8%</p>	<p>-</p>	<p>TDM leve = 25(OH)D 39.68 <u>OR (95% CI):</u> insuficiência 2.23 (1.52-3.25) deficiência 3.38 (2.23-5.12)</p> <p>TDM moderada/severa = 25(OH)D 39.18 <u>OR (95% CI):</u></p>

	<p>GC = 48.92</p> <p>GTDM = OR (95% CI): insuficiência 2.14 (1.57-2.90) deficiência 2.72 (1.93-3.84)</p>		insuficiência 2.27 (1.52-3.39) deficiência 2.77 (1.76-4.37)
--	--	--	--

M, mulheres; H, homens; GRI, grupo que recebeu intervenção; GP, grupo placebo; GTDM, grupo transtorno depressivo maior; GR, grupo de risco; GC, grupo controle; GF, grupo fluoxetina; GVITD, grupo vitamina D; GS, grupo saudável; MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; CESD, Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale; GSS, Global Seasonality Score; TDM, transtorno depressivo maior; BDI, Beck Depression Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory I-II; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; IDS, Inventory of Depressive Symptoms; HR, hazard ratio; DNR, depressão não remetida; DR, depressão remetida.

¹ Intervenção com alendronato.

² Paciente poderia ser comórbido com transtorno de ansiedade, demência, delirium, transtorno bipolar; mensurou 25(OH)D3; níveis de vitamina D (mean ± sd) de acordo com as estações: inverno: 28.9±13.7 ng/mL (n=35); primavera: 26.6±9.8 ng/mL (n=29); verão: 29.7±11.7 ng/mL (n=40); outono = 31.1±12.4 ng/mL (n=37).

³ 9.9% usaram suplemento de vitamina D; cada aumento de s.d dos níveis de 25(OH)D foi associado com redução de 10% de risco risk (P = 0.03) de ter transtorno depressivo no curso do estudo (45.2% prevalência).

⁴ Uso de multivitamínico (n=32) e suplementação de vitamina D (n=4).

⁵ Entre os estágios separados, vitamina D mostrou uma tendência linear decrescente através os estágios separados, significado que estágios tardio tem níveis menores de vitamina D; 25(OH)D nmol l -1 mean (CI) = grupo controle: 70.7 (67.2-74.3); estágio 0: 66.5 (63.3-69.7); estágio 1A: 62.9 (57.9-67.8); estágio 1B: 62.8 (60.9-64.7); estágio 2: 58.9 (55.4-62.4); estágio 3A: 61.4 (56.7-66.1); estágio 3B: 63.1 (58.3-67.9); estágio 3C: 61.2 (58.5-63.9); estágio 4: 60.8 (57.1-64.4); trend analyses, e valor de p (grupo controle e todos os estágios: >0.001).

⁶ Cada ponto de redução no score IDS foi relacionado com um aumento do nível de vitamina D de 0.22 nmol/L (SE = 0.11; p = 0.049; ES is 0.12).

⁷ Único entre os casos-controle que realizou mensuração de PTH e cálcio, demonstrados na sessão dos ensaios clínicos.

⁸ Mensurou 25(OH)D3.

⁹ Magnésio (mg/dL) mean ± sd = grupo TDM 2.2 (0.05); grupo controle 2.21 (0.2); OH (95% CI): 0.28 (0.03-2.88).

¹⁰ Abuso de drogas (n=5).

¹¹ Uso de suplementos de vitamina D e multivitamínicos.

¹² Uso de multivitamínicos.

¹³ Níveis de vitamina D (mean ± sd) de acordo com as estações: 25(OH)D e PHQ-9 mean (95% CI) no verão = 9-27 nmol/L: 5.32 (4.75-5.89); 28-42 nmol/L: 4.18 (3.85-4.54); 43-59 nmol/L: 3.90 (3.58-4.21); 60-347 nmol/L: 3.83 (3.55-4.12); p < 0.001; 25(OH)D e PHQ-9 mean (95% CI) no inverno = 9-27 nmol/L: 4.27 (3.97-4.57); 28-42 nmol/L: 3.81 (3.58-4.05); 43-59 nmol/L: 3.99 (3.64-4.35); 60-347 nmol/L: 4.07 (3.61-4.53); p = 0.3; 25(OH)D e PHQ-9 ≥ 10, % (95% CI) no verão = 9-27 nmol/L: 14.9 (10.4-20.9); 28-42 nmol/L: 7.6 (5.3-10.7); 43-59 nmol/L: 6.3 (4.4-9.0); 60-347 nmol/L: 7.5 (5.6-10.0); p = 0.03; 25(OH)D e PHQ-9 ≥ 10, % (95% CI) no inverno = 9-27 nmol/L: 8.3 (6.3-10.8); 28-42 nmol/L: 5.2 (3.6-7.3); 43-59 nmol/L: 7.2 (5.0-10.2); 60-347 nmol/L: 8.4 (5.5-12.7); p = 0.9.

¹⁴ Uso de suplementos vitamínicos dietéticos.

Discussão

Tem-se discutido sobre o papel neuroendócrino da vitamina D na homeostase orgânica, sendo sugerido que esta possa ter influência sobre a teoria neurotrófica que busca explicar a fisiopatologia do TDM associado a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Desta forma, na busca por dados relativos à associação entre o TDM e a deficiência de vitamina D foi realizada esta revisão da literatura datada da última década. De modo geral, foi observado uma redução dos níveis de vitamina D em pacientes com TDM, com uma correlação inversamente proporcional entre os níveis e a severidade dos sintomas. Além disso, foi observada a melhora em escores de avaliação clínica após a suplementação e normalização dos níveis séricos de vitamina D, com aumento dos níveis séricos de cálcio e redução dos níveis de PTH.

O transtorno depressivo afeta cerca de 300 milhões de pessoas da população mundial e é a principal causa de incapacidade, com predomínio do sexo feminino sobre o masculino. O TDM, seu principal tipo, é um transtorno neuropsiquiátrico caracterizado por alguns sintomas como humor deprimido, baixa auto-estima, dificuldades de concentração, anedonia, fadiga, e alterações de apetite. A fisiopatologia do TDM é multifatorial e não totalmente compreendida.^{1,12}

A hipótese monoaminérgica foi por anos considerada a principal teoria envolvida na fisiopatologia do TDM. Há aproximadamente 60 anos, os inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos foram os primeiros antidepressivos considerados eficazes. Eles tinham como alicerce a sua habilidade de aumentar os níveis de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, e desde então levaram à supremacia desta hipótese.⁴⁸ Esta teoria consiste nas possíveis alterações dos níveis dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina no TDM, ou mesmo a redução na atividade de seus transportadores e receptores e as consequências subsequentes.^{4,5} No ano de 2022, uma revisão guarda-chuva que analisou revisões sistemáticas, meta-análises, e estudos com banco de dados significativos, demonstrou que não há evidências consistentes que suportem a associação sindrômica entre alterações na neurotransmissão serotoninérgica com o TDM.⁷ A hipótese monoaminérgica não explica todo o mecanismo de ação dos antidepressivos ou fornece certa compreensão da fisiopatologia do transtorno.⁴⁸

A hipótese neurotrófica advinda do ano de 1997, postula que o TDM decorre da neurogênese disfuncional em regiões cerebrais responsáveis pela emoção e cognição.⁴⁹ A relação entre a expressão reduzida de neurotrofinas frente a um fator estressor explicaria em partes a

ocorrência do TDM. Evidências apontam que o BDNF e/ou o seu receptor Trk-B, estejam com sua expressão e atividade reduzida diante dos altos níveis de cortisol e consequente neuroinflamação. A redução da neurotrofina mais abundante do SNC contribuiria para diminuição da neurogênese hipocampal resultando em atrofia neuronal e perda de células da glia em córtex e hipocampo. O conjunto destes eventos estaria relacionado com o aumento da frequência de depressão, sintomatologia depressiva, perda neuronal e atrofia córtico-hipocampal. Atualmente, a hipótese neurotrófica é a mais aceita para explicar o TDM.^{1,4,5}

Os fatores neurotróficos são polipeptídeos que possuem papel central no desenvolvimento do sistema nervoso por meio da morte celular, diferenciação e crescimento neuronal.⁵⁰ Dentre os fatores que têm sido associados à fisiopatologia do TDM estão o BDNF, GDNF, e CDNF. O BDNF através da ligação com o seu receptor Trk-B, ativa três vias de sinalização. As vias ativadas a partir do Trk-B, Ras/Raf/MAPK, PLCy-1 e PI3K, regulam o desenvolvimento e a sobrevivência do sistema nervoso por meio da sua capacidade de modular a neurogênese, diferenciação neuronal, crescimento e direção de axônios e dendritos, plasticidade sináptica e estrutural, e liberação de neurotransmissores.⁵ O fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) se liga ao seu receptor do tipo tirosina quinase, GDNF-family receptors $\alpha 1$ (GFR $\alpha 1$), e apresenta papel importante na sobrevivência de neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos, em especial. Dentre as neurotrofinas, o fator neurotrófico de dopamina cerebral (CDNF) é o menos estudado quanto a sua associação com TDM, havendo estudos que não identificaram conexão aparente entre este fator e o diagnóstico de TDM.¹⁶ A redução nos níveis das neurotrofinas pode ser relacionada ao estresse crônico, devido à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com ativação de macrófagos e microglia. Assim, a hipercortisolemia repercute indiretamente em prejuízo da plasticidade sináptica, do crescimento medular dendrítico e da comunicação sináptica.^{4,5,8}

A vitamina D entre as vitaminas é a única que age como um hormônio.¹¹ A vitamina D tem papel essencial da fisiologia osteomineral, através do controle da absorção intestinal e reabsorção renal de cálcio e fósforo. Além disso, o calcitriol age na homeostase sistêmica como na síntese de interleucinas inflamatórias e modulação da autoimunidade; no controle da pressão arterial; na síntese de antibióticos naturais pelas células do sistema imunológico dos mamíferos; e no papel anti oncogênico como participante na regulação dos processos de multiplicação e diferenciação celular.¹⁰

Em especial, a vitamina D tem papel na neuroimunomodulação, na neuroplasticidade e na redução do estresse oxidativo. Nos últimos anos, ela tem sido proposta como associada ao

desenvolvimento do TDM. Estima-se que mais de 50% da população global apresenta baixos níveis de vitamina D.¹⁷ A sua dosagem é recomendada apenas na suspeita de deficiência em indivíduos de populações de risco ou com situação clínica relevante, por não haver evidência de benefício na mensuração na população geral. Para avaliação sérica, a determinação do metabólito 25(OH)D é utilizada. São classificadas como suficiência as concentrações séricas entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L), como insuficiência entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) e como deficiência abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L).⁹

Vitamina D é um termo utilizado que engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC). Ele abrange desde o metabólito ativo calcitriol (1 α ,25-diidroxi-vitamina D), seus precursores colecalciferol (vitamina D3), ergosterol (vitamina D2) e calcidiol (25-hidroxivitamina D) e até os produtos de degradação que podem vir a ter algum papel metabólico. Estas moléculas juntamente com as enzimas participantes da cascata de ativação e inativação, a proteína carreadora DBP (vitamin D binding protein), e o receptor VDR (vitamin D receptor) caracterizam o sistema endocrinológico vitamina D.¹⁰

Aproximadamente 80% a 90% da vitamina D são provenientes de sintetização endógena. O restante dos 10% a 20% são oriundos da dieta, sendo as principais fontes o colecalciferol (vitamina D3) de origem animal, presente no atum e salmão que são peixes gordurosos e de água fria e profunda, e o ergocalciferol (vitamina D2) de origem vegetal por meio de fungos comestíveis.¹⁰ A síntese de vitamina D após a exposição solar é influenciada fortemente por vários fatores como pigmentação da pele, uso de protetor solar, latitude, estação e idade. Já a fonte dietética parece ser não linear e também pode ser influenciada por fatores como o índice de massa corporal, idade, e ingestão de cálcio.¹²

A síntese endógena inicia nos estratos espinhoso e basal, camadas profundas da epiderme, a partir da substância precursora armazenada 7-DHC. A sua concentração é regulada pela enzima DHCR7 (7-deidrocolesterol-redutase) que pode convertê-la em colesterol. Todavia, quando o indivíduo é exposto à certa quantidade de luz solar direta, em especial a radiação ultravioleta B (UVB), ocorre a ativação da vitamina D. A melanina compete pelo fóton da radiação UVB disponível para fotólise do 7-DHC, podendo reduzir a ativação do precursor na pele. Quando 7-DHC absorve o fóton UVB, ocorre a formação da pré-vitamina D, e em sequência o colecalciferol por uma reação não enzimática chamada de isomerização térmica. O colecalciferol é secretado para o espaço extracelular alcançando a circulação sanguínea.¹⁰

No sangue, o colecalciferol sintetizado ou contido na dieta e o ergosterol são transportados pela glicoproteína DBP até o fígado. No órgão alvo ambas sofrem hidroxilação pela CYP2R1, enzima microsossomal da superfamília do CYP450 originando o calcidiol. Este novo

precursor é transportado pela DBP a outros tecidos onde é expressada a CYP27B1 (enzima 1- α -hidroxilase), em especial nas células dos túbulos renais proximais, a qual promove a formação do metabólito biologicamente ativo da vitamina D, o calcitriol.⁹⁻¹¹

Quando há redução dos níveis séricos de cálcio ou aumento de fosfato, o PTH estimula a reabsorção tubular de cálcio e espoliação de fosfato, além de ativar a 1- α -hidroxilase renal. O calcitriol atuará nas glândulas paratireóides suprimindo a secreção do PTH.⁵¹ A ligação do calcitriol ao VDR, um fator de transcrição da família dos receptores hormonais nucleares, aumentará a absorção ativa de cálcio e fósforo no intestino delgado, elevando seus níveis séricos e propiciando a mineralização óssea. No tecido ósseo, o calcitriol e o PTH regulam a reabsorção e formação óssea, por meio da mobilização de cálcio ósseo em estados de hipocalcemia.⁵¹ Além da participação na manutenção da homeostase osteomineral, o calcitriol tem ação pleiotrópica dado a expressão difusa das enzimas limitantes pela sua produção e metabolização, além de seu receptor em diversos outros tecidos.¹⁰

A 1- α -hidroxilase está presente nas células paratireóides, da próstata, da mama, do cólon, da placenta, do pulmão, em células β pancreáticas, endoteliais e queratinócitos, além de células do sistema imune e cérebro. Nestes tecidos a função do calcitriol é autócrina e parácrina, com regulação principalmente por fatores específicos celulares como IL-1 e IFN- γ , sendo PTH independente. Ocorre nestes casos ao contrário dos rins, onde a expressão de 1- α -hidroxilase depende dos níveis séricos de PTH, fator de crescimento 23 (FGF-23), fósforo e proteína Klotho.^{9,10,17} O VDR está expresso em quase todas as células humanas, exceto nas células musculares estriadas maduras, hemácias, e algumas células diferenciadas do SNC, como as células de Purkinje. Já a enzima CYP24A1 (24-hidroxilase), responsável pelo processo de inativação do calcidiol e do calcitriol, é encontrada além dos rins e intestino, em queratinócitos, fibroblastos, linfócitos e macrófagos.^{10,11}

Em especial, a enzima 1- α -hidroxilase e o VDR estão amplamente distribuídos no SNC em neurônios e células da glia. As regiões com maior expressão são o hipotálamo, hipocampo, substância negra, córtex pré-frontal, fimbria, giro cingulado e dentado e núcleos caudado e putamen.¹¹⁻¹⁵ Assim, tem sido constatado o envolvimento da vitamina D na imunomodulação tanto periférica quanto do SNC.

A participação do calcitriol na função imunológica tem relação com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Também tem sido sugerido a sua participação na modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a qual regula a produção de neurotransmissores monoaminérgicos adrenalina, noradrenalina e dopamina no córtex adrenal evitando que estes sofram depleção.⁵² Além disso, o calcitriol participa da produção e liberação de fatores

neurotróficos como o BDNF e o GDNF, fatores chaves na fisiopatologia do TDM. O aumento de neurotrofinas mediado pelo calcitriol parece repercutir em aumento da proliferação celular e redução da apoptose; neuroproteção; função mitocondrial; neuroplasticidade; diferenciação e maturação de neurônios dopaminérgicos; biossíntese de monoaminas (através do aumento da expressão de tirosina hidroxilase e triptofano hidroxilase 2); e concentrações de serotonina cerebrais.¹¹⁻¹⁵

É sugerido que a neuroproteção mediada pelo calcitriol ocorra por ação anti-inflamatória. Onde a propriedade imunomoduladora da vitamina D ocorreria por meio da diminuição de produção de citocinas inflamatórias e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias. O potencial do calcitriol foi visto em culturas de células gliais com neuroinflamação induzida por LPS, através da inibição de vias de sinalização p38, ERK, JNK, e MAPK. Ela apresenta papel regulatório positivo sobre várias neurotrofinas, incluindo BDNF e GDNF, aumentando sua expressão gênica. Desta forma a vitamina D pode neuroproteger regiões como o hipocampo e outras estruturas cerebrais.¹¹

Por outro lado, há associações entre a insuficiência de calcitriol e/ou de seus receptores com disfunções cerebrais e modificações carcinogênicas, perante a sua participação como regulador dos processos de multiplicação e diferenciação celular.^{10,11} O colecalciferol também interage com neurotransmissores e hormônios, na regulação de comportamentos, e envelhecimento cerebral. Estudos experimentais relacionam maiores níveis de inflamação crônica no SNC e diminuição significativa do volume cerebral com deficiência de vitamina D, como a disfunção do hipocampo mediada por IL-6, predispondo a doenças neurológicas.¹¹ Por conseguinte, resultados de vários estudos indicam que as alterações do SNC ou doenças neurodegenerativas estão associadas com insuficiência ou diminuição dos receptores de calcitriol.¹¹ Mais recentemente tem sido proposto que a vitamina D pode exercer um papel importante no desenvolvimento do TDM, tanto no surgimento da doença quanto na gravidade dos sintomas depressivos.

Na presente revisão, dos ensaios clínicos randomizados,¹⁸⁻²³ foi possível observar o efeito da suplementação com o colecalciferol na normalização dos níveis séricos de vitamina D os quais eram ou insuficientes ou deficientes previamente, com exceção do estudo de Alghamdi et al., 2020. Esse foi realizado na Arábia Saudita, com suplementação de colecalciferol 50.000 UI/semana durante 3 meses. Não apresentou características com diferenças notórias quando comparado aos demais estudos no quesito tempo de estudo, população, avaliação clínica, e suplementação. O estudo foi discrepante dos demais ensaios quanto à ponderação da vitamina D, realizado com Automated chemiluminescent immunoassay technology.

Atrelado a isso, 83,3% dos ensaios demonstraram redução das pontuações nos escores de avaliação clínica do TDM, onde 50% de todos os ensaios clínicos obtiveram esse dado estatisticamente significativo ($p < 0.05$). Logo após a intervenção houve aumento do cálcio sérico e diminuição do PTH nos pacientes suplementados. Enquanto isso, a população placebo demonstrou aumento do PTH ($p < 0.05$), mediante apenas no estudo de Sepehrmanesh et al., 2016 a uma tendência na redução de cálcio sérico ($p = 0.20$).

Nos estudos de coorte reunidos nesta revisão,²⁴⁻³⁰ frente aos baixos níveis iniciais de vitamina D com 85,7% insuficientes e 28,5% deficientes, também foi observado nos que realizaram suplementação com colecalciferol em portadores de TDM (14,2%) o aumento de cálcio sérico e diminuição do PTH. Milaneschi et. al., 2014 demonstrou que o aumento de cada unidade do desvio padrão dos níveis de calcidiol está associado com uma redução de risco de 10% de ter TDM (RR para cada aumento de DP, $p = 0.03$). Este mesmo estudo demonstrou que quanto maior a severidade dos sintomas maior foi a redução dos níveis séricos de calcidiol (sintomas moderados $p = 0.010$. severos $p = 0.004$, muito severos $p = 0.001$). Assim como Verduijn et. al., 2015, que evidenciou que estágios tardios do TDM possuíam menores níveis de calcidiol ($p > 0.001$). Em contrapartida, o estudo de van den Berg et. al., 2016 não demonstrou redução nos níveis séricos de 25(OH)D ou 1,25(OH)₂ durante 2 anos de desenvolvimento do TDM em seus pacientes. Em adição o mesmo autor realizou um novo estudo em 2021, demonstrou que a melhora nos escores do 30- item self-report version of the IDS-SR estava relacionada com um aumento dos níveis de vitamina D (0.22 nmol/L para cada ponto de 30- item self-report version of the IDS-SR; $p = 0.049$).³⁰ Verduijn et al., 2015 mensurou os níveis de BDNF sérico, enquanto para os controles os níveis de vitamina D e BDNF foram 70.7 ± 27.4 e 9.22 ± 3.01 , para os pacientes com TDM os níveis foram de 59.9 ± 28.5 e 9.00 ± 3.41 , respectivamente ($p = 0.636$).

Dos estudos caso-controle,^{18,31-36} 2 realizaram suplementação de vitamina D (vitamina D3) com variação de 4.000 UI/dia a 40.000 UI/ semana.^{18,32} O tempo de observação se estabeleceu entre 6 e 24 meses. Foi observado que havia um maior número de indivíduos com deficiência de vitamina D no grupo TDM vs. controle, com diferença significativa demonstrada em estudo de Jahrami et al., 2020 ($p = 0.01$) e Kamalzadeh et al., 2021 ($p < 0.001$).

Dos estudos transversais,³⁷⁻⁴⁷ 81,8% dos portadores de TDM apresentavam deficiência ou insuficiência de vitamina D. A citar, o estudo de Ozkayar et. al., 2014 demonstrou níveis séricos deficientes de vitamina D com diferença significativa entre os grupos TDM e indivíduos saudáveis, respectivamente ($p = 0.004$). Foi evidenciado um aumento de PTH em pacientes com TDM em 36,3% dos estudos transversais quando comparado aos indivíduos

saudáveis. Em 18% destes estudos,^{40,42} também foi demonstrado que a população com deficiência de vitamina D apresentou piores escores de avaliação clínica para o TDM ($p = 0.001$).⁴⁰ Apenas cerca de 18% dos estudos de prevalência considerou insignificante a associação entre vitamina D e TDM.^{43,46}

Esta revisão da literatura integrou dados de estudos sobre a relação entre o TDM e a vitamina D desde 2012, ano de realização da última revisão sistemática sobre a temática, sanando essa lacuna temporal.⁵³ A extração de dados foi realizada de estudos clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos transversais, em contraposição ao estudo de revisão de Anglin et al., 2013, que não havia incluído ensaios clínicos randomizados. Os dados foram organizados de acordo com as características do estudo, da população, da avaliação clínica, e das dosagens bioquímicas. Os níveis dos parâmetros analisados de forma subdividida por desenho de estudo, permitiu uma integração mais assertiva dos resultados e uma visão panorâmica do papel da vitamina D no TDM. Os resultados suportam evidências anteriores⁵³ sobre os baixos níveis de vitamina D no surgimento e desenvolvimento do TDM.

Limitações do estudo

O presente estudo não realizou revisão em pares, embora a primeira etapa da seleção tenha sido feita por dois autores. A busca foi realizada somente na base de dados PubMed. Apesar de não termos realizado a análise de vieses, a população estudada apresentava comorbidades e uso de outras medicações que pudessem interferir nos achados, além de heterogeneidade quanto aos hábitos de vida populacionais. Dos 30 estudos incluídos, houve uma discrepância nos escores de avaliação clínica utilizados, o que dificultou a integração dos dados. Ainda, a extensa maioria não demonstrou parâmetros importantes que poderiam dar subsídios adicionais na compreensão do papel da vitamina D no desenvolvimento do TDM, como os níveis de BDNF.

Conclusões

Há associação entre os níveis de vitamina D e o desenvolvimento do TDM, embora haja dificuldade em determinar se a deficiência de vitamina D é um risco potencial ou consequência do TDM. Todavia, sendo por um fator determinante etiológico ou decorrente do estilo de vida dos indivíduos com TDM, é notório que tal população possui alterações em nos níveis de vitamina D, sendo mandatório uma atenção maior quanto ao seu manejo. Sugere-se o desenvolvimento de mais estudos que avaliem o efeito clínico da vitamina D sobre o TDM como uma forma de terapia adjuvante.

Financiamento

Não houve nenhum financiamento relacionado a este estudo.

Conflito de interesses

Os autores relatam nenhum conflito de interesse no presente estudo.

Referências bibliográficas

- ¹ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Depressão**. Washington, D.C.
- ² MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão**. Brasília: 2020.
- ³ WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide**. Geneva: 2022
- ⁴ LEVY, Marion JF et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 235, p. 2195-2220, 2018.
- ⁵ AROSIO, Beatrice et al. Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective?. **Frontiers in behavioral neuroscience**, p. 5, 2021.
- ⁶ HASIN, Deborah S. et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. **JAMA psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 336-346, 2018.
- ⁷ MONCRIEFF, Joanna et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular psychiatry**, p. 1-14, 2022.
- ⁸ CARNIEL, Bruno Perosa; DA ROCHA, Neusa Sica. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 108, p. 110151, 2021.
- ⁹ MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2014, v. 58, n. 5, pp. 411-433.
- ¹⁰ DE CASTRO, Luiz C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Brasília, 2011.
- ¹¹ RIBEIRO, Herculano P. B. et al. Os efeitos da colecalciferol (vitamina D) no sistema nervoso central em modelos experimentais. **Brazilian Journal of health Review**. Paraná, vol. 2 no. 5, 4199-4208, 2019.
- ¹² CASSEB, Gleicilaine AS; KASTER, Manuella P.; RODRIGUES, Ana Lúcia S. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. **CNS drugs**, v. 33, n. 7, p. 619-637, 2019.
- ¹³ FÖCKER, Manuel et al. Effect of an vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients—a randomized controlled trial: study protocol. **BMC psychiatry**. v. 18, n. 1, p. 1-9, 2018.
- ¹⁴ GENG, Chunmei et al. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 28, n. 4, p. 689-694, 2019.

- ¹⁵ ANGLIN, Rebecca E. S. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**. Cambridge, v. 202, n. 2, p. 100-107, 2013.
- ¹⁶ ZORKINA, Yana A. et al. Plasma Neurotrophic Factor Levels are not Associated with the Severity of Depression: Prospective Pilot Study. **Consortium Psychiatricum**, v. 2, n. 4, p. 13-22, 2021.
- ¹⁷ ANNWEILER, C. et al. The role of vitamin D in depression: from a curious idea to a therapeutic option. **The Journal of clinical psychiatry**. v. 74(11), p. 1121–1122, 2013.
- ¹⁸ KJÆRGAARD, Marie et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case—control study and randomised clinical trial. **The British Journal of Psychiatry**, v. 201, n. 5, p. 360-368, 2012.
- ¹⁹ KHORAMINYA, Nayereh et al. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 47, n. 3, p. 271-275, 2013.
- ²⁰ SEPEHRMANESH, Zahra et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. **J Nutr**, v. 146, n. 2, p. 243-8, 2016.
- ²¹ ALGHAMDI, Shareefa et al. Vitamin D supplementation ameliorates severity of major depressive disorder. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 70, p. 230-235, 2020.
- ²² VELLEKKATT, Favaz et al. Effect of adjunctive single dose parenteral vitamin D supplementation in major depressive disorder with concurrent vitamin D deficiency: a double-blind randomized placebo-controlled trial. **Journal of Psychiatric Research**, v. 129, p. 250-256, 2020.
- ²³ OKEREKE, Olivia I. et al. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 324, n. 5, p. 471-480, 2020.
- ²⁴ CIZZA, Giovanni et al. Do premenopausal women with major depression have low bone mineral density? A 36-month prospective study. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e40894, 2012.
- ²⁵ LAPID, Maria I. et al. Hypovitaminosis D in psychogeriatric inpatients. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 17, p. 231-234, 2013.
- ²⁶ MILANESCHI, Yuri et al. The association between low vitamin D and depressive disorders. **Molecular psychiatry**, v. 19, n. 4, p. 444-451, 2014.
- ²⁷ KWASKY, Andrea N.; GROH, Carla J. Vitamin D, depression and coping self-efficacy in young women: Longitudinal study. **Archives of Psychiatric Nursing**, v. 28, n. 6, p. 362-367, 2014.

- ²⁸ VERDUIJN, J. et al. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 9, p. e649-e649, 2015.
- ²⁹ VAN DEN BERG, Karen S. et al. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). **Journal of Psychosomatic Research**, v. 83, p. 50-56, 2016.
- ³⁰ VAN DEN BERG, Karen S. et al. A prospective study into change of vitamin D levels, depression and frailty among depressed older persons. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 36, n. 7, p. 1029-1036, 2021.
- ³¹ GRUDET, Cécile et al. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. **Psychoneuroendocrinology**, v. 50, p. 210-219, 2014.
- ³² KIMBALL, Samantha M.; MIRHOSSEINI, Naghmeh; RUCKLIDGE, Julia. Database analysis of depression and anxiety in a community sample—Response to a micronutrient intervention. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 152, 2018.
- ³³ GRUDET, Cécile et al. Vitamin D and inflammation in major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, v. 267, p. 33-41, 2020.
- ³⁴ JAHRAMI, Haitham et al. Vitamin D doses from solar ultraviolet and dietary intakes in patients with depression: results of a Case-Control Study. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2587, 2020.
- ³⁵ SOTOUDEH, Gity et al. Vitamin D deficiency mediates the relationship between dietary patterns and depression: a case-control study. **Annals of general psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2020.
- ³⁶ KAMALZADEH, Leila et al. Vitamin D deficiency and depression in obese adults: a comparative observational study. **BMC psychiatry**, v. 21, p. 1-6, 2021.
- ³⁷ JAMILIAN, Hamidreza et al. Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression. **International journal of psychiatry in clinical practice**, v. 17, n. 1, p. 30-34, 2013.
- ³⁸ MADDOCK, Jane et al. Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. **Clinical nutrition**, v. 32, n. 5, p. 758-764, 2013.
- ³⁹ TOFFANELLO, Elena D. et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the onset of late-life depressive mood in older men and women: the Pro. VA study. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 69, n. 12, p. 1554-1561, 2014.
- ⁴⁰ OZKAYAR, Nihal et al. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in renal transplant recipients. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 47, n. 2, p. 141-151, 2014.

- ⁴¹ JÄÄSKELÄINEN, Tuija et al. Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are related to a reduced risk of depression. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 9, p. 1418-1426, 2015.
- ⁴² IMAI, Cindy M. et al. Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes—AGES-Reykjavik Study. **Journal of nutritional science**, v. 4, p. e37, 2015.
- ⁴³ RABENBERG, Martina et al. Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). **Journal of affective disorders**, v. 204, p. 92-98, 2016.
- ⁴⁴ BENER, Abdulbari; SALEH, Najah M.; BHUGRA, Dinesh. Depressive symptoms and bone mineral density in menopause and postmenopausal women: A still increasing and neglected problem. **Journal of family medicine and primary care**, v. 5, n. 1, p. 143, 2016.
- ⁴⁵ HUSEMOEN, L. L. N. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and self-reported mental health status in adult Danes. **European journal of clinical nutrition**, v. 70, n. 1, p. 78-84, 2016.
- ⁴⁶ JOVANOVA, Olivera et al. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 3, p. 185-194, 2017.
- ⁴⁷ KÖHNKE, Corinna; HERRMANN, Markus; BERGER, Klaus. Associations of major depressive disorder and related clinical characteristics with 25-hydroxyvitamin D levels in middle-aged adults. **Nutritional Neuroscience**, v. 25, n. 6, p. 1209-1218, 2022.
- ⁴⁸ HINDMARCH, I. Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods. **European Psychiatry**, v. 17, n. S3, p. 294s-299s, 2002.
- ⁴⁹ DUMAN, Ronald S.; HENINGER, George R.; NESTLER, Eric J. A molecular and cellular theory of depression. **Archives of general psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 597-606, 1997.
- ⁵⁰ SKAPER, Stephen D. Neurotrophic factors: an overview. Neurotrophic Factors: **Methods and Protocols**, p. 1-17, 2018.
- ⁵¹ CÂMARA, Janaína Lopes et al. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.
- ⁵² MENON, Vikas et al. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions. **Indian journal of psychological medicine**, v. 42, n. 1, p. 11-21, 2020
- ⁵³ ANGLIN, Rebecca ES et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. **The British journal of psychiatry**, v. 202, n. 2, p. 100-107, 2013.

Material Suplementar

Material suplementar 1: Chave de busca para pesquisa no Pubmed.

Filter: " In the last 10 years ”

1 - “Depressive Disorder, Major” OR “Depression, Involutional” OR “Depressive Disorders, Major” OR “Involutional Depression” OR “Involutional Melancholia” OR “Involutional Paraphrenia” OR “Involutional Paraphrenias” OR “Involutional Psychoses” OR “Involutional Psychosis” OR “Major Depressive Disorder” OR “Major Depressive Disorders” OR “Melancholia, Involutional” OR “Paraphrenia, Involutional” OR “Paraphrenias, Involutional” OR “Psychoses, Involutional” OR “Psychosis, Involutional”

2 - Vitamin D OR Cholecalciferol OR Cholecalciferols OR Vitamin D 3 OR Vitamin D3 OR Vitamin D Deficiency OR Deficiencies, Vitamin D OR Deficiency, Vitamin D OR Vitamin D Deficiencies OR Ergocalciferols OR Calciferols OR D2, Vitamin OR Ergocalciferol OR Vitamin D 2 OR Vitamin D2 OR Vitamin D3 24-Hydroxylase OR 1,25 Dihydroxyvitamin D3 24 Hydroxylase OR 1,25-Dihydroxyvitamin D3 24-Hydroxylase OR 24-Hydroxylase, Vitamin D3 OR 25 Hydroxycholecalciferol 24 Hydroxylase OR 25-Hydroxycholecalciferol-24-Hydroxylase OR Calcitriol 24 Hydroxylase OR Vitamin D 24-Hydroxylase OR Vitamin D3 24 Hydroxylase AND Dosage OR Dose OR Dose Rate NOT Drug Therapy OR Drug Therapies OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR Therapies, Drug OR Therapy, Drug

3 - Cross-Sectional Studies OR Analyses, Cross Sectional OR Analyses, Cross-Sectional OR Analysis, Cross Sectional OR Analysis, Cross-Sectional OR Cross Sectional Analyses OR Cross Sectional Analysis OR Cross Sectional Studies OR Cross Sectional Survey OR Cross-Sectional Analyses OR Cross-Sectional Analysis OR Cross-Sectional Study OR Cross-Sectional Survey OR Cross-Sectional Surveys OR Disease Frequency Survey OR Disease Frequency Surveys OR Prevalence Studies OR Prevalence Study OR Studies, Cross-Sectional OR Studies, Prevalence OR Study, Cross-Sectional OR Study, Prevalence OR Survey, Cross-Sectional OR Survey, Disease Frequency OR Surveys, Cross-Sectional OR Surveys, Disease Frequency OR Cohort Studies Analyses, Cohort OR Analysis, Cohort OR Closed Cohort Studies OR Closed Cohort Study OR Cohort Analyses OR Cohort Analysis OR Cohort Studies, Closed OR Cohort Studies, Historical OR Cohort Study OR Cohort Study, Closed OR Cohort Study, Historical OR Concurrent Studies OR Concurrent Study OR Historical Cohort Studies OR Historical Cohort Study OR Incidence Studies OR Incidence Study OR Studies, Closed Cohort OR Studies, Cohort OR Studies, Concurrent OR Studies, Historical Cohort OR Studies, Incidence OR Study, Closed Cohort OR Study, Cohort OR Study, Concurrent OR Study, Historical Cohort OR Study, Incidence OR Case-Control Studies OR Case Base Studies OR Case Comparison Studies OR Case Control Studies OR Case Control Study OR Case Referent Studies OR Case Referent Studies OR Case-Base Studies OR Case-Comparison Studies OR Case-Comparison Study OR Case-Compeer Studies OR Case-Control Studies, Matched OR Case-Control Studies, Nested OR Case-Control Study OR Case-Control Study, Matched OR Case-Control Study, Nested OR Case-Referent Studies OR Case-Referent Study OR Case-Referent Studies OR Case-Referent Study OR Matched Case Control Studies OR Matched Case-Control Studies OR Matched Case-Control Study Nested Case Control Studies OR Nested Case-Control Studies OR Nested Case-Control Study OR Studies, Case Control OR Studies, Case-Base OR Studies, Case-Comparison OR Studies, Case-Compeer OR Studies, Case-Control OR

Studies, Case-Referent OR Studies, Case-Referrent OR Studies, Matched Case-Control OR Studies, Nested Case-Control OR Study, Case Control OR Study, Case-Comparison OR Study, Case-Control OR Study, Case-Referent OR Study, Case-Referrent OR Study, Matched Case-Control OR Study, Nested Case-Control OR Clinical Trials, Randomized OR Controlled Clinical Trials, Randomized OR Trials, Randomized Clinical

5 - #1 AND #2 AND #3

RESULTADOS: 6391

Material suplementar 2: Formulário de extração de dados para cada estudo.

1. Características do estudo e da população

Autor (data)

Tipo de estudo

País

n

Sexo

Idade (anos)

Média de idade

Critérios de elegibilidade da amostra

2. Avaliação clínica dos pacientes da amostra

Diagnóstico Transtorno Depressivo Maior

Estágio Transtorno Depressivo Maior

Medicação utilizada para o Transtorno Depressivo Maior

Escalas para avaliação clínica

Manifestações clínicas depressivas

Comorbidades relacionadas a distúrbios minerais

Comorbidades adicionais

Comparação dos escores prévios com os posteriores

3. Dosagens bioquímicas

Suplementação de Vitamina D (UI) na população que recebeu intervenção

Níveis de Vitamina D (nmol/L) prévios

Níveis de Vitamina D (nmol/L) posteriores

Comparação dos níveis prévios com os posteriores

Níveis de vitamina D e Estações

Ponderação da Vitamina D

Níveis de 7-DHC, pre-D3, D3, D2, 25-OH-D, 1,25-OH-D, 24,25-OH-D, FGF23, DBP posteriores

Níveis de PTH, calcitonina, cálcio (total ou ionizado), magnésio, fosfato e BDNF prévios

Níveis de PTH, calcitonina, cálcio (total ou ionizado), magnésio, fosfato e BDNF posteriores

4. Acompanhamento

Loss to follow-up %

Tempo de observação (meses)

5. Observação adicional

6. Identificação do estudo

Periódico

Autores