



DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E POSSÍVEL ASSOCIAÇÃO COM O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR EM ADULTOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

CAIO CARRIJO ABRAHÃO; KÁRITA REGINA CASATI CHAVES; VINÍCIUS MARÇAL; LEANDRO RODRIGUES; CARLA REGINA DA SILVA CORRÊA DA RONDA

RESUMO

Introdução: O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a terceira principal causa de incapacidade em países de alta renda, afetando mais de 350 milhões de pessoas globalmente, com uma prevalência maior em mulheres. Esse distúrbio mental é caracterizado por sintomas como humor deprimido, falta de energia, anedonia e alterações no apetite e sono, e pode aumentar significativamente o risco de suicídio, com cerca de 800.000 mortes anuais relacionadas à depressão. A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que, até 2030, a depressão será uma das principais causas de doenças no mundo. A fisiopatologia do TDM é complexa, envolvendo deficiências em monoaminas, disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estresse oxidativo e inflamação. A deficiência ou insuficiência da vitamina D não apenas agrava os sintomas depressivos, mas também está relacionada ao declínio da saúde física. A vitamina D é classificada como um hormônio secoesteroide e é reconhecida por suas propriedades neuroprotetoras, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento cerebral. Ela participa de diversos processos fisiológicos essenciais, como a promoção do crescimento e diferenciação celular, a regulação da imunomodulação, além de influenciar a neurotransmissão e exercer efeitos anti-inflamatórios. Estudos sugerem que os metabólitos da vitamina D podem atravessar a barreira hematoencefálica e se ligar a receptores cerebrais, modulando a resposta imunológica e reduzindo a inflamação sistêmica, o que pode explicar sua influência no desenvolvimento e tratamento da depressão. **Objetivo:** avaliar se indivíduos com depressão, em tratamento com farmacoterapia padrão, podem apresentar uma melhora na resposta ao tratamento quando a suplementação de vitamina D é associada. Essa abordagem pode representar uma estratégia terapêutica promissora como complemento ao tratamento da depressão. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura. A busca foi realizada com artigos publicados na base de dados MEDLINE, sem restrição do ano de publicação. **Resultados:** Um total de 59 artigos foi selecionado inicialmente e, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 31 artigos científicos foram escolhidos para leitura completa. Ao final, uma amostra de 15 estudos foi selecionada para integrar o estudo. **Conclusão:** Os dados indicam que, embora a deficiência de vitamina D seja comum e associada a piores condições de saúde mental e física, a suplementação não mostrou benefícios consistentes na melhora dos sintomas depressivos ou do funcionamento físico. Mais pesquisas são necessárias para determinar em quais condições a suplementação seria eficaz e quais subgrupos de pacientes poderiam se beneficiar mais.

Palavras chave: Depressão; suplementação; insuficiência; terapias; cognição.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a terceira principal causa de incapacidade

em países de alta renda e é amplamente reconhecido como depressão (Ma & Li, 2023). O TDM está associado a uma redução significativa no desempenho, na qualidade de vida e apresentam altas taxas de mortalidade e comorbidades médicas. São condições altamente prevalentes, incapacitantes e onerosas (Cuijpers *et al.*, 2019a). Seus sintomas incluem humor persistentemente deprimido, falta de energia, anedonia, alterações no apetite, peso e sono, fadiga, além de, em casos mais graves, o risco de suicídio (Oliveira-Maia *et al.*, 2024). O TDM, comumente conhecido como depressão, é um distúrbio de saúde mental que se destaca como a terceira principal causa de incapacidade em países de alta renda (Ma & Li, 2023).

Estima-se que mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela depressão, com uma prevalência maior em mulheres do que em homens, em uma proporção de cerca de 2:1 devido à maior suscetibilidade provocada por mudanças hormonais (Taylor *et al.*, 2024). Sua fisiopatologia é multifacetada, abrangendo várias hipóteses que incluem deficiências em monoaminas, função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), estresse oxidativo e processos inflamatórios (Gammoh *et al.*, 2024). Em casos graves, a depressão aumenta significativamente o risco de comportamento suicida, e quase 800.000 pessoas morrem de suicídio relacionado à depressão a cada ano (Zhou *et al.*, 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, até 2030, a depressão se tornará uma das três principais causas de doença em todo o mundo, contribuindo significativamente para a carga global de doenças (Zhou *et al.*, 2021).

A suplementação de vitamina D pode ser uma abordagem segura e eficaz podendo ser utilizada tanto na profilaxia quanto associada ao tratamento convencional da depressão. (REYNOLDS, C. 2012). A vitamina D (VD), amplamente conhecida como a "vitamina do sol", é popularmente associada à melhoria do humor (NAIR, R. 2012). Além disso, a VD é classificada como um hormônio secoesteroide e é reconhecida por suas propriedades neuroprotetoras, desempenhando um papel crucial no desenvolvimento cerebral (HARMS, L. 2008).

Ela participa de diversos processos fisiológicos essenciais, como a promoção do crescimento e diferenciação celular, a regulação da imunomodulação, além de influenciar a neurotransmissão e exercer efeitos anti-inflamatórios. Em contrapartida, níveis insuficientes ou deficiência de VD têm sido associados a uma série de transtornos mentais e neuropsiquiátricos, incluindo distúrbios psicóticos e de humor, autismo e declínio cognitivo. (Boulkrane *et al.*, 2019).

Devido à sua ação pleiotrópica, a vitamina D representa um papel vital na regulação da resposta imunológica, modulando citocinas pró-inflamatórias e reduzindo a inflamação sistêmica, na qual estão frequentemente elevadas em indivíduos com depressão. Além disso, os metabólitos da vitamina D podem cruzar a barreira hematoencefálica e se ligar aos receptores de vitamina D, que são amplamente distribuídos no cérebro. Portanto, é essencial investigar de maneira mais aprofundada a relação entre a suplementação de vitamina D e a melhoria dos sintomas do TDM, assim como entender os mecanismos subjacentes que possam explicar essa associação (Zhu *et al.*, 2019).

Esta revisão tem como objetivo avaliar se indivíduos com depressão, em tratamento com farmacoterapia padrão, podem apresentar uma melhora na resposta ao tratamento quando a suplementação de vitamina D é associada. Essa abordagem pode representar uma estratégia terapêutica promissora como complemento ao tratamento da depressão.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa. A questão norteadora foi definida seguindo a estratégia PICO: **P (Paciente, Problema ou População):** Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM); **I (Intervenção):** suplementação de vitamina D; **C (Comparação):** Adultos com níveis adequados de vitamina D ou sem deficiência de vitamina; **O (Desfecho):** Melhoria

dos sintomas de depressão ao utilizar vitamina D como adjuvante no tratamento.

Essa abordagem permite investigar se a deficiência de vitamina D está associada a um maior risco ou gravidade do transtorno depressivo maior em adultos. Com base em todos os passos adotados, a pergunta norteadora definida foi: A suplementação de vitamina D como adjuvante no tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) está associada à melhoria dos sintomas de depressão em comparação com adultos com níveis adequados de vitamina D? Para a realização deste estudo, foi realizada uma busca na base de dados National Library of Medicine (Medline) utilizando palavras-chave específicas relacionadas ao tema em questão. Foi realizada a busca em agosto de 2024 na base de dados National Library of Medicine (Medline). Foram considerados trabalhos em português, inglês e espanhol, sem restrição do ano. No processo de busca na MEDLINE por características dessa base de dados, utilizou-se somente os descritores em inglês de acordo com o quadro abaixo.

Critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: estudos originais, incluindo ensaios clínicos, publicados em inglês, espanhol ou português, que envolvessem pesquisas com seres humanos e abordassem a relação entre a deficiência e/ou suplementação de vitamina D e os sintomas depressivos. Além disso, foram incluídos apenas estudos com participantes maiores de 18 anos.

Critérios de exclusão: depressão perinatal, artigos de revisão de literatura, *guidelines*, resumos em anais de congressos, editoriais, artigos não disponíveis para acesso, artigos que não estivessem de acordo com o tema proposto.

Quadro 1: Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca
Medlin e (via Pubmed)	(((mental health[Title/Abstract] OR mental disorders[Title/Abstract] OR psychological distress[Title/Abstract] OR mood disorders[Title/Abstract] OR depression[Title/Abstract] OR suicidal[Title/Abstract] OR suicide[Title/Abstract] OR anxiety[Title/Abstract] OR well-being[Title/Abstract] OR wellbeing[Title/Abstract] OR quality of life[Title/Abstract] OR self esteem[Title/Abstract] OR self-esteem[Title/Abstract] OR self efficacy[Title/Abstract] OR self-efficacy[Title/Abstract] OR resilience[Title/Abstract] OR social participation[Title/Abstract] OR mental capital[Title/Abstract] OR life skills[Title/Abstract] OR emotional[Title/Abstract] OR psychology[Title/Abstract] OR psychosocial[Title/Abstract] OR psychiatry[Title/Abstract])) AND (vitamin D[Title/Abstract] OR vitamin

D2[Title/Abstract] OR vitamin D3[Title/Abstract] OR ergocalciferol[Title/Abstract] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR 25-hydroxyvitamin D[Title/Abstract] OR calcitriol[Title/Abstract] OR dihydroxycholecalciferol[Title/Abstract] supplementation AND VITAMIN D3 AND DEPRESSION))
--

Após a busca dos artigos, estes foram exportados para o programa excel, e o processo de seleção foi realizado em três etapas: 1) análise dos títulos e resumos dos artigos; 2) análise dos artigos completos cujos resumos foram previamente selecionados; 3) inclusão dos artigos no estudo. Os estudos foram selecionados de forma independente por três avaliadores (CCA, KRCC, VM).

Em caso de discordância, um terceiro revisor (CR) foi responsável por analisar e decidir sobre as discrepâncias. Qualquer divergência entre os revisores foi resolvida em uma reunião de consenso, com a participação do terceiro revisor. A seleção dos artigos ocorreu através da leitura completa dos textos conforme os critérios pré definidos. Inicialmente foram encontrados 59 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram considerados 31 artigos para serem lidos na íntegra. Ao final obteve-se uma amostra de 15 estudos para a revisão narrativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com estudos selecionados para compor a revisão narrativa, Elisa J. de Koning *et al.* (2019) concluíram que a suplementação de 1200 UI/dia de vitamina D por 12 meses não teve impacto significativo nos sintomas depressivos ou no funcionamento físico de idosos com níveis relativamente baixos de vitamina D. De maneira semelhante, Sabbir T. Rahman *et al.* (2023) observaram que a suplementação mensal com doses elevadas de vitamina D3 não beneficiou as medidas gerais de depressão, embora tenha havido algum efeito positivo em subgrupos específicos. Jens Peter Hansen *et al.* (2019) também relataram que a suplementação de vitamina D não trouxe benefícios significativos, destacando que o pequeno tamanho da amostra e o uso concomitante de tratamentos antidepressivos eficazes dificultam conclusões definitivas.

Da mesma forma, Sue Penckofer *et al.* (2022) não encontraram diferença no efeito da suplementação de vitamina D3 em mulheres com diabetes tipo 2 e sintomas depressivos relevantes. Fiona Gaughran *et al.* (2021) não encontraram associação entre a suplementação de vitamina D e resultados de saúde mental ou metabólicos em um acompanhamento de seis meses. No entanto, Li Chen *et al.* (2020) observaram uma correlação entre baixas concentrações de 25(OH)D e pior saúde mental e estresse psicossocial em jovens adultos. Estudos em populações específicas também trouxeram resultados mistos. Jisheng Zhang *et al.* (2014) relataram que a suplementação de calcitriol não melhorou significativamente os sintomas depressivos em pacientes em diálise, embora aqueles com níveis mais baixos de vitamina D estivessem mais deprimidos. Daniel Pietrzak *et al.* (2018) sugeriram uma possível associação entre altas concentrações de interleucina 18, baixas concentrações de vitamina D e a gravidade da depressão em homens com psoríase.

Alfa Muhihi *et al.* (2022) não encontrou impacto da suplementação de vitamina D sobre a progressão do HIV, a supressão viral ou os sintomas depressivos. Angela J. Dean *et al.* (2011) não encontraram influência da suplementação de vitamina D no funcionamento emocional ou cognitivo de adultos jovens saudáveis. Elizabeth R. Bertone-Johnson *et al.* (2012) também não observaram uma relação entre dois anos de suplementação com 400 UI de vitamina D e o estado depressivo. Em contraste, Elisa J. de Koning *et al.* (2015) notaram que a

deficiência de vitamina D é prevalente entre pacientes psiquiátricos internados, especialmente em indivíduos com esquizofrenia, sugerindo uma relevância potencial para os resultados de saúde física.

Por fim, Claudia Vollbracht *et al.* (2019) relataram deficiências significativas de vitaminas em pacientes psiquiátricos, enquanto Bistra I. Veleva *et al.* (2020) não encontraram benefícios em termos de bem-estar com a exposição de pacientes com demência à luz UVB, embora tenha havido algum impacto positivo em comportamentos associados à demência avançada. Com isso, a suplementação de vitamina D não demonstrou benefícios consistentes no tratamento de sintomas depressivos em diversas populações. Em idosos com níveis baixos de vitamina D e indivíduos com diabetes tipo 2, os resultados indicam que a suplementação não melhora significativamente o estado depressivo ou o funcionamento físico. Da mesma forma, em pacientes em tratamento para depressão ou em grupos mais específicos, como pessoas com psoríase ou em diálise, os efeitos da vitamina D foram inconclusivos ou limitados.

Embora alguns estudos tenham identificado correlações entre níveis baixos de vitamina D e pior saúde mental, especialmente em jovens adultos e indivíduos internados por problemas psiquiátricos, a suplementação isolada de vitamina D não foi suficiente para alterar esses desfechos. Além disso, as investigações sobre a exposição à luz UVB em pacientes com demência também não apresentaram benefícios claros para o bem-estar geral. Portanto, a evidência atual sugere que, apesar da prevalência de deficiência de vitamina D em certas populações, a suplementação de vitamina D, seja em doses diárias ou mensais, não parece ser uma intervenção eficaz para melhorar os sintomas depressivos na maioria dos casos. No entanto, mais pesquisas são necessárias, especialmente com amostras maiores e em populações que recebem tratamentos antidepressivos concomitantes, para elucidar melhor o papel da vitamina D na saúde mental.

4. CONCLUSÃO

Os dados disponíveis sugerem que, apesar da deficiência de vitamina D ser prevalente em várias populações e estar associada a piores condições de saúde mental e física, a suplementação não tem demonstrado benefícios consistentes na melhora dos sintomas depressivos ou do funcionamento físico. Mais estudos são necessários para entender melhor as condições em que a suplementação de vitamina D poderia ser eficaz, assim como para identificar subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar de maneira mais significativa dessa intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Larson J, Michael YL, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Wassertheil-Smoller S, Brunner RL, Ockene I, Ockene JK, Liu S, Manson JE. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol.* 2012 Jul 1;176(1):1-13.

Boulkrane, M. S., Fedotova, J., Kolodyaznaya, V., Micale, V., Drago, F., van den Tol, A. J. M., & Baranenko, D. (2019). Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Current Neuropharmacology*, 18(4), 288–300.

Chen L, Zhu H, Harshfield GA, Treiber FA, Pollock JS, Pollock D, Okereke OI, Su S, Dong Y. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Mental Health and Psychosocial Stress in Young Adults. *Nutrients.* 2020 Jun 30;12(7):1938.

Cuijpers, P., Quero, S., Dowrick, C., & Arroll, B. (2019a). Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. In *Current Psychiatry Reports* (Vol. 21, Issue 12).

Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2011;6(11):e25966.

De Koning, E. J., Lips, P., Penninx, B. W. J. H., Elders, P. J. M., Heijboer, A. C., Den Heijer, M., Bet, P. M., Van Marwijk, H. W. J., & Van Schoor, N. M. (2019). Vitamin D supplementation for the prevention of depression and poor physical function in older persons: The D-Vitaal study, a randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 110(5), 1119–1130.

De Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW, Elders PJ, Heijboer AC, Smit JH, Bet PM, van Tulder MW, den Heijer M, van Marwijk HW, Lips P. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-Vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr*. 2015 Nov 19;15:151.

Gammoh, O., Akasheh, R. T., Qnais, E., Al-Taber, S., Athamneh, R. Y., Hafiz, A. A., Alqudah, A., Aljabali, A. A. A., & Tambuwala, M. M. (2024). Unraveling the potential of vitamins C and D as adjuvants in depression treatment with escitalopram in an LPS animal model. *Inflammopharmacology*, 32(2), 1147–1157.

Gaughran F, Stringer D, Wojewodka G, Landau S, Smith S, Gardner-Sood P, Taylor D, Jordan H, Whiskey E, Krivoy A, Ciufolini S, Stubbs B, Casetta C, Williams J, Moore S, Allen L, Rathod S, Boardman A, Khalifa R, Firdosi M, McGuire P, Berk M, McGrath J. Effect of Vitamin D Supplementation on Outcomes in People With Early Psychosis: The DFEND Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2140858. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40858.

Hansen JP, Pareek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, Nielsen CT. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *BMC Res Notes*. 2019 Apr 3;12(1):203. doi: 10.1186/s13104-019-4218-z.

Hsieh KL, Speiser JL, Neiberg RH, Marsh AP, Tooze JA, Houston DK. Factors associated with falls in older adults: A secondary analysis of a 12-month randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023 May;108:104940. doi: 10.1016/j.archger.2023.104940. Epub 2023 Jan 20.

Ma, J., & Li, K. (2023). Negative Association between Serum Vitamin D Levels and Depression in a Young Adult US Population: A Cross-Sectional Study of NHANES 2007–2018 †. *Nutrients*, 15(13).

Muhihi A, Fawzi WW, Aboud S, Nagu TJ, Ulenga N, Wang M, Mugusi F, Sudfeld CR. Cholecalciferol Supplementation Does Not Affect the Risk of HIV Progression, Viral Suppression, Comorbidities, Weight Loss, and Depression among Tanzanian Adults Initiating Antiretroviral Therapy: Secondary Outcomes of a Randomized Trial. *J Nutr*. 2022 Aug 9;152(8):1983-1990.

Okereke OI, Vyas CM, Mischoulon D, Chang G, Cook NR, Weinberg A, Bubes V, Copeland T, Friedenberg G, Lee IM, Buring JE, Reynolds CF 3rd, Manson JE. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Dec 21;326(23):2385-2394.

Oliveira-Maia, A. J., Bobrowska, A., Constant, E., Ito, T., Kambarov, Y., Luedke, H., Mulhern-Haughey, S., & von Holt, C. (2024). Treatment-Resistant Depression in Real-World Clinical Practice: A Systematic Literature Review of Data from 2012 to 2022. In *Advances in Therapy* (Vol. 41, Issue 1, pp. 34–64). Adis.

Penckofer S, Ridosh M, Adams W, Grzesiak M, Woo J, Byrn M, Kouba J, Sheean P, Kordish C, Durazo-Arvizu R, Wallis D, Emanuele MA, Halaris A. Vitamin D Supplementation for the Treatment of Depressive Symptoms in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Diabetes Res*. 2022 Mar 3;2022:4090807. doi: 10.1155/2022/4090807.

Pietrzak D, Pietrzak A, Grywalska E, Kiciński P, Roliński J, Donica H, Franciszkiewicz-Pietrzak K, Borzęcki A, Socha M, Niedziałek J, Krasowska D. Serum concentrations of interleukin 18 and 25-hydroxyvitamin D3 correlate with depression severity in men with psoriasis. *PLoS One*. 2018 Aug 9;13(8):e0201589. doi: 10.1371/journal.pone.0201589.

Rahman ST, Waterhouse M, Romero BD, Baxter C, English DR, Almeida OP, Berk M, Ebeling PR, Armstrong BK, McLeod DSA, Hartel G, O'Connell RL, Pham H, Scott JG, van der Pols JC, Venn AJ, Webb PM, Whiteman DC, Neale RE. Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023 Jan;38(1):e5847. doi: 10.1002/gps.5847.

Taylor, B., Zhao, Y., Perez, N. B., Potts-Thompson, S., Crusto, C., Creber, R. M., & Taylor, J. Y. (2024). Epigenome-Wide Association Study of Depressive Symptoms in Black Women in the InterGEN Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14).

Veleva BI, Caljouw MAA, van der Steen JT, Mertens BJA, Chel VGM, Numans ME. The Effect of Ultraviolet B Irradiation Compared with Oral Vitamin D Supplementation on the Well-being of Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 5;17(5):1684.

Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019 Apr-Jun;65(2):74-80.

Vollbracht C, Gündling PW, Kraft K, Friesecke I. Blood concentrations of vitamins B1, B6, B12, C and D and folate in palliative care patients: Results of a cross-sectional study. *J Int Med Res*. 2019 Dec;47(12):6192-6205.

Zhang J, Zhang P, Ni X, Bao B, Huang C, Wu Y, Ni M, Duan J, Chen J. Vitamin D status in chronic dialysis patients with depression: a prospective study. *BMC Psychiatry*. 2014 Apr 28;14:125.

Zhou, B., Zhu, Z., Ransom, B. R., & Tong, X. (2021). Oligodendrocyte lineage cells and depression. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 26, Issue 1, pp. 103–117).

Zhu, D. M., Zhao, W., Zhang, B., Zhang, Y., Yang, Y., Zhang, C., Wang, Y., Zhu, J., & Yu, Y. (2019). The relationship between serum concentration of Vitamin D, total intracranial volume, and severity of depressive symptoms in patients with major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry, 10*(MAY).