

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-ICF
CURSO DE BACHAREL EM FARMÁCIA

ANDRESSA DA SILVA JANÔR TENÓRIO

**A RELAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E A DEPRESSÃO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Maceió
2022

ANDRESSA DA SILVA JANÔR TENÓRIO

**A RELAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E A DEPRESSÃO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas.

Orientadora: Profa.º Dra.º Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

Maceió

2022

**Catálogo na Fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

T312r Tenório, Andessa da Silva Janôr.
A relação da deficiência de vitamina D e a depressão em crianças e adolescentes :
uma revisão da literatura / Andessa da Silva Janôr Tenório. – 2022.
35 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 32-35.

1. Depressão. 2. Vitamina D. 3. Deficiência de vitamina D. I. Título.

CDU: 663.16

RESUMO

A depressão se trata de uma patologia mental que desencadeia alterações comportamentais, psíquicas e físicas em um indivíduo. É considerada a síndrome psiquiátrica com mais alta prevalência em todo o mundo, acometendo indivíduos de diversas faixas etárias, inclusive crianças e adolescentes que tem se destacado como um grupo com alta prevalência da patologia. Tem sido relatado que pacientes com depressão possuem deficiência de diversos nutrientes, entre eles a Vitamina D. Tal vitamina tem sido correlacionada com transtornos depressivos e diversos estudos tem investigado se sua deficiência esta associada a depressão, como também se suplementação pode beneficiar o tratamento da depressão. Com isso, o objeto do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura nos estudos que analisam a relação da deficiência de Vitamina D em crianças e adolescentes. Para tal, foi realizada busca no Pubmed considerando os artigos publicados nos últimos 10 anos. Foram encontrados 12 artigos, entre eles estudos observacionais e clínicos. Os resultados mostraram dados conflitantes, no qual alguns estudos atestam haver correlação entre a deficiência de Vitamina D e depressão, enquanto em outros isso não se verificou. Outra tendência observada foi que o efeito da Vitamina D fosse mais pronunciado em manifestações mais graves da depressão. Mais estudos clínicos randomizados e controlados são necessários para verificar a associação da deficiência de Vitamina D e depressão em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Depressão, Vitamina D, deficiência.

ABSTRACT

Depression is a mental pathology that triggers behavioral, psychological and physical changes in an individual. It is considered the psychiatric syndrome with the highest prevalence worldwide, affecting individuals of different age groups, including children and adolescents, which has stood out as a group with a high prevalence of the pathology. It has been reported that patients with depression are deficient in several nutrients, including Vitamin D. This vitamin has been correlated with depressive disorders and several studies have investigated whether its deficiency is associated with depression, as well as whether supplementation can benefit the treatment of depression. . With that, the object of the present work was to carry out a review of the literature in the studies that analyze the relationship of Vitamin D deficiency in children and adolescents. To this end, a search was carried out on Pubmed, considering the articles published in the last 10 years. Twelve articles were found, including observational and clinical studies. The results showed conflicting data, in which some studies attest to a correlation between Vitamin D deficiency and depression, while in others this was not verified. Another trend observed was that the effect of Vitamin D was more pronounced in more severe manifestations of depression. More randomized and controlled clinical studies are needed to verify the association of Vitamin D deficiency and depression in children and adolescents.

Keywords: Depression, Vitamin D, deficiency.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo geral	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Vitamina D: Estrutura química e formas de obtenção	8
3.2 Metabolismo da Vitamina D.....	9
3.3 Definição da hipovitaminose D e tratamento	10
3.4 Transtorno depressivo maior	13
3.4.1 Inventário de Depressão de Beck (BDI)	14
3.4.2 Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HRSD)	15
3.5 Subtipagem da depressão.....	16
3.6 Fisiopatologia da depressão.....	17
3.7 Tratamento da depressão	18
3.7.1 Terapia eletroconvulsiva (TEC).....	18
3.7.2 Inibidores da enzima monoamino-oxidase (IMAO).....	19
3.7.3 Antidepressivos tricíclicos - ATC	20
3.7.4 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)	20
3.7.5 Planejamento do tratamento antidepressivo	21
4 METODOLOGIA	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	23
6 CONCLUSÃO	31
7 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A depressão consiste em uma patologia mental que desencadeia alterações comportamentais, psíquicas e físicas em um indivíduo. Caracteriza-se por um estado depressivo ou perda de interesse ou prazer na maior parte das atividades diárias e quase todos os dias por pelo menos duas semanas (SANTOS; BRITO; PEREIRA, 2016; DSM-5, 2014).

A patologia é considerada a síndrome psiquiátrica com mais alta prevalência em todo o mundo, acometendo mais de 5% da população. Apesar, de pessoas de todas as idades sofrerem com essa doença, a depressão em crianças e adolescentes passou a ser vista como uma preocupação entre os profissionais de saúde devido aos comprometimentos que acarreta no desenvolvimento social, emocional e cognitivo do indivíduo (GOMES, 2013).

No Brasil, segundo o relatório global da Organização Mundial de Saúde, as estatísticas evidenciam que a depressão atinge 5,8% de sua população. De acordo com o mesmo relatório, nas complicações mais graves, a depressão pode levar ao suicídio e cerca de 800 mil pessoas morrem a cada ano sendo a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade de 15 a 29 anos, acometendo grande parte dos adolescentes (WHO, 2016).

Com o avançar da ciência nos últimos séculos formulou-se a hipótese de que a depressão é causada em face de uma disfunção dos neurotransmissores, resultando em alterações químicas que ocorrem no cérebro, como a diminuição de alguns neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e a dopamina (BASTOS SVB, 2020). Em decorrência dessas alterações químicas, ocorrem comprometimentos no estado físico e psicológico do indivíduo, tais como mudança de humor, irritabilidade, tristeza crônica, ansiedade, fadiga, perda ou ganho de peso, redução da concentração, ideias de morte e suicídio, entre outros sintomas associados (SEZINI AM e GIL CSG, 2014).

Os fármacos mais utilizados no tratamento da depressão são os antidepressivos de primeira geração, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs). Os ADTs inibem a recaptação de serotonina e noradrenalina, elevando sua quantidade. Alguns exemplos são a clomipramina, amipritilina e trimipamina. Já os IMAOs inibem a enzima monoaminoxidase, que tem como função destruir neurotransmissores. Ao inibi-la, a quantidade de

neurotransmissores disponíveis para realizar sinapses aumenta, diminuindo então o quadro depressivo (SEZINI AM e GIL CSG, 2014; SOUZA PHD, et al. 2017).

É bastante comum em pacientes diagnosticados com depressão a deficiência de certos nutrientes precursores de neurotransmissores. A suplementação desses nutrientes pode ser feita como tratamento alternativo ou complementar, sem nenhum efeito colateral (SEZINI AM e GIL CGS, 2014).

Entre tais suplementos, está a Vitamina D. Segundo Porto et al. (2019) a deficiência de vitamina D pode estar correlacionada com transtornos depressivos, visto que o receptor da vitamina D e as enzimas metabolizadoras da vitamina D são expressos em várias regiões do cérebro, onde essa vitamina tem potencial de aumentar as concentrações de serotonina, e sua deficiência pode diminuir a concentração desse neurotransmissor. Assim, supõe-se que a suplementação desta vitamina pode beneficiar o tratamento da depressão e diversos estudos ao longo dos anos vem estudando essa associação (SEZINI AM e GIL CSG, 2014).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar a relação entre a deficiência de vitamina D e a depressão em crianças e adolescentes, através de uma revisão da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar na literatura as evidências acerca da relação da deficiência de Vitamina D e a depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar se a suplementação da Vitamina D traz benefícios ao tratamento da depressão nos estudos revisados.
- Verificar quais doses de suplementação de Vitamina D são utilizadas nos estudos que realizam intervenção.
- Compreensão do mecanismo pelo qual a Vitamina D pode beneficiar o tratamento da depressão.

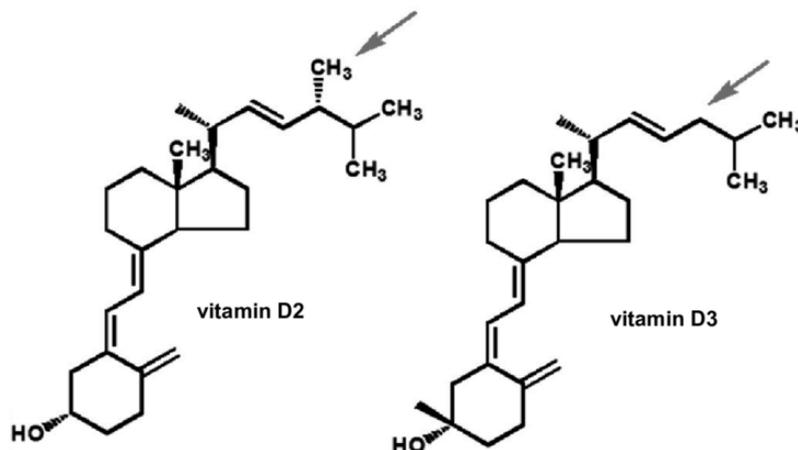
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Vitamina D: Estrutura química e formas de obtenção

A vitamina D pode ser encontrada sob duas formas, Ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3). A Vitamina D2-Ergocalciferol é encontrada em plantas e utilizada para fins terapêuticos (SILVA, 2007). A Vitamina D3-Colecalciferol é uma vitamina produzida no tecido animal por meio da luz ultravioleta no 7-deidrocolesterol da pele, tendo a principal função biológica e nutricional (CÂMARA, 2021).

Comparando as estruturas observa-se que as duas são quase iguais visivelmente falando, no entanto, se diferenciam na cadeia lateral, exatamente no carbono 17, em que a vitamina D2 contém uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados na cadeia lateral (JORGE *et al.*, 2018). A Figura 1 abaixo apresenta a estrutura química das duas formas e as setas explicitam essas diferenças:

Figura 1 - Estrutura química do Ergocalciferol (Vitamina d2) e do Colecalciferol (Vitamina D3)



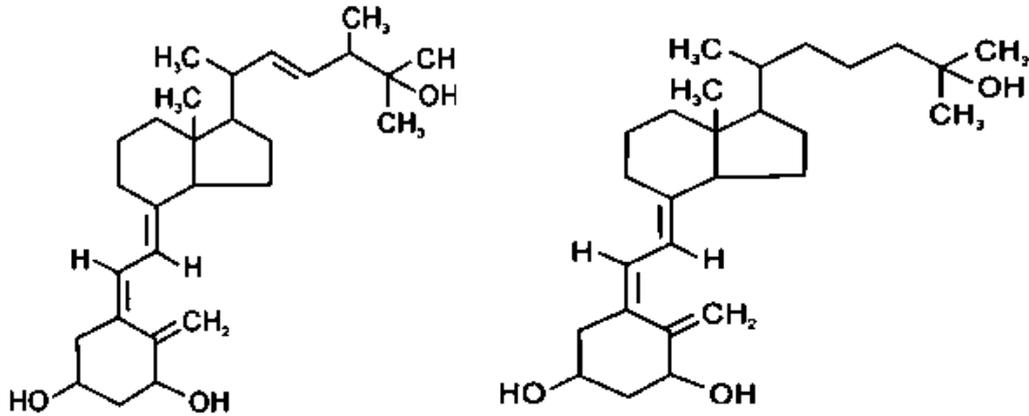
Fonte: Jorge et al., 2018.

Existem dois modos principais de se obter a vitamina D: pelo consumo de alimentos ricos nesta vitamina ou por meio de raios solares que sintetizarão a vitamina D na pele. Através dessas duas formas, a vitamina D é um composto inativo, isto é, para se tornar ativa, precisa ser metabolizada para então desempenhar suas inúmeras funções no organismo (LISSE E HEWISON, 2011).

Para que as vitaminas D₂ e D₃ tornem-se ativas no organismo, é necessário ativá-las no fígado e no rim, convertendo-as para sua forma hormonal e obtendo-se respectivamente o 1,25-hidróxiergocalciferol e 1,25-dihidroxicolecalciferol ou

calcitriol. (BARRAL; BARROS; ARAÚJO, 2007). Tal processo será descrito com detalhes em seguida. A Figura 2 apresenta as estruturas das formas hormonais.

Figura 2 - Estrutura química das formas hormonais das Vitaminas D₂ e D₃

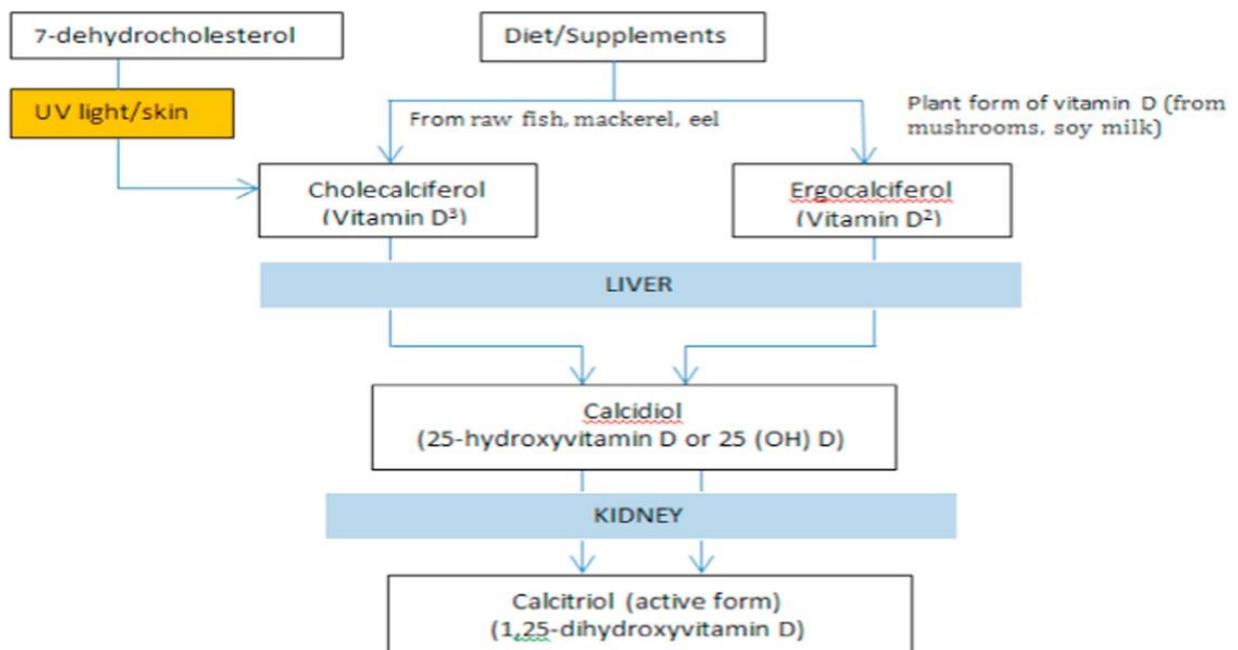


Fonte: Champe; Harvey; Ferrier, 2006.

3.2 Metabolismo da Vitamina D

A síntese in vivo dos dois metabólitos predominantemente biologicamente ativos da vitamina D ocorre em duas etapas. A primeira hidroxilação da vitamina D₃ ou D₂ ocorre no fígado para produzir 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), enquanto a segunda hidroxilação ocorre nos rins para originar 1, 25-di-hidroxivitamina D. Esse processo é ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - O metabolismo da vitamina D para sua forma ativa.



Fonte: PARKER; BROTHIE; GRAHAM, 2017.

Em seguida, ela se liga aos receptores de vitamina D nos tecidos-alvo para regular a transcrição gênica e às estruturas dentro das membranas celulares para mediar uma série de respostas não genômicas. Os níveis sanguíneos de 25(OH)D são usados para determinar se um indivíduo tem níveis adequados de vitamina D. Os valores debatidos na literatura médica se baseiam em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea pois os metabólitos da vitamina D facilitam a absorção ativa de cálcio e fósforo no intestino delgado, servindo para aumentar os níveis séricos de cálcio e fosfato o suficiente para permitir a mineralização óssea. Por outro lado, também auxiliam na mobilização de cálcio e fosfato do osso e, provavelmente, aumentar a reabsorção de cálcio e talvez também de fosfato através dos túbulos renais. (DINOOUR et al. 2015; PLUDOWSKI et al. 2018).

3.3 Definição da hipovitaminose D e tratamento

Não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D”, apenas que o metabólito 25(OH)D é o metabólito mais abundante e melhor indicador para a avaliação do status de dessa vitamina. Vários especialistas concordam que em se tratando da correção do hiperparatireoidismo secundário, diminuição do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D é de 30 ng/mL (75 nmol/L)(MAEDA *et al.*, 2014).

Como apresentado no quadro abaixo, concentrações séricas inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência (MAEDA *et al.*, 2014). Assim, entende-se que concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas como hipovitaminose D. Esses valores foram reconhecidos pela diretriz da *Endocrine Society*(HOLICK *et al.*, 2011), entretanto diferem daqueles aceitos (20 ng/mL) pelo *Institute of Medicine* (IOM) (DEL VALLE et al., 2011).

Quadro 1 – Classificação das concentrações de 25(OH)D

Classificação	Concentração sérica (ng/mL)
Deficiência	> 20
Insuficiência	20 - 29
Suficiência	30 e 100

Fonte: MAEDA et al., 2014

As recomendações do *Institute of Medicine of the National Academies* para níveis diários adequados de vitamina D são de 400 UI/dia para crianças até 1 ano, 600 UI para crianças e adultos até 70 anos e 800 para adultos acima de 70 anos (DEL VALLE et al., 2011).

Estima-se que aproximadamente um bilhão de pessoas têm níveis insuficientes de vitamina D ou são deficientes em vitamina D. As evidências que se tem até o momento não suportam uma recomendação de suplementação generalizada da população. A complementação das necessidades diárias, bem como o tratamento da deficiência, deve ser feita para indivíduos com risco para hipovitaminose D e naqueles com contraindicação clínica para exposição solar, como por exemplo câncer de pele, transplantados ou no lúpus eritematoso sistêmico (MAEDA et al., 2014).

Atualmente, a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D3, sendo esse o metabólito que tem se mostrado mais efetivo. O ergocalciferol ou vitamina D2 também pode ser utilizado como suplemento, no entanto os estudos demonstram que, por sua meia-vida ser um pouco menor que a do D3, a posologia tenha que ser preferencialmente diária. Somado a isso, tem-se que alguns métodos laboratoriais que dosam 25(OH)D reconhecem somente a 25(OH)D3, o que pode acarretar problemas no controle dos níveis plasmáticos quando se realiza a suplementação com vitamina D2. Assim, ainda que a suplementação e o tratamento possam ser feitos com os dois metabólitos da vitamina D, deve-se dar preferência para a vitamina D3 pelas vantagens mencionadas (MAEDA et al., 2014).

As doses recomendadas para tratamento mudam segundo o grau de deficiência e meta a ser atingida. Ao que parece, concentrações de 25(OH)D superiores a 12 ng/mL seriam suficientes para se evitar o raquitismo e a osteomalácia, bem como para normalizar a absorção intestinal de cálcio. No entanto, para reduzir fraturas, concentrações acima de 24 ng/mL são requeridas, enquanto, para evitar o hiperparatireoidismo secundário, concentrações acima de 30 ng/mL são desejáveis. Desse modo, sobretudo durante o tratamento da osteoporose, recomenda-se que a 25(OH)D plasmática esteja acima de 30 ng/mL. Como regra prática pode se dizer que, para cada 100 UI suplementadas, ocorre um aumento de 0,7 a 1,0 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D (HOLICK et al., 2011).

De modo geral, quando a 25(OH)D está muito inferior ao desejado (abaixo de 20 ng/mL), é necessário o chamado “esquema de ataque” para repor os estoques corporais. O esquema mais usual é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D durante 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido alcançada, um novo ciclo pode ser feito. Como pode ocorrer uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo é ideal, principalmente nos casos de deficiências mais graves. Passado esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia segundo a faixa etária e com as condições concomitantes (Quadro 2). Para adultos, doses de manutenção estão na faixa de 400 e 2.000 UI/dia. Para idosos, as doses recomendadas estão na faixa de 1.000 a 2.000 UI/dia. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou que fazem uso de anticonvulsivantes podem requerer doses duas a três vezes maiores (HOLICK et al., 2011).

Quadro 3 – Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência

Faixas etárias	População geral (UI)	População de risco (UI)
0 – 12 meses	400	400 – 1.000
1 – 8 anos	400	600 – 1.000
9 – 18 anos	600	600 – 1.000
19 – 70 anos	600	1.500 – 2.000
> 70 anos	800	1.500 – 2.000
Gestantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000
Gestantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000
Lactantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000
Lactantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000

Fonte: Adaptada com base nas tabelas nutricionais do Institute of Medicine e da Endocrine Society

HOLICK et al., 2011 .

É importante destacar que os níveis de síntese de vitamina D após a exposição solar são fortemente influenciados por diversos fatores, incluindo pigmentação da pele, uso de protetor solar, latitude, estação do ano e idade. Por outro lado, a contribuição da ingestão de dieta e suplementação para os níveis séricos de 25(OH)D parece não linear e também pode ser influenciada por vários fatores, incluindo níveis basais de vitamina D, índice de massa corporal e porcentagem de gordura corporal, idade e ingestão de cálcio, entre outros (CASSEB et al., 2019).

Os efeitos potenciais da deficiência prolongada de vitamina D no corpo humano são vastos e variados e se espalham pela maior parte da vida. No útero e durante a infância, a deficiência de vitamina D pode causar retardo de crescimento e deformidades esqueléticas, e pode aumentar o risco de fratura de quadril na idade adulta. A vitamina D é considerada essencial para a saúde óssea, e com deficiência potencialmente levando à deficiência de cálcio e redução da densidade óssea que pode levar a condições como osteopenia e osteoporose (PARKER; BROTHIE; GRAHAM, 2017).

A vitamina D também desempenha um papel importante na imunidade e na destruição de vários agentes infecciosos e acredita-se que tenha o potencial de prevenir certos tipos de câncer (por exemplo, mama, cólon e próstata). Também pode ter efeitos na pressão arterial, circulação corporal e controle do açúcar no sangue (HOLICK, 2007).

3.4 Transtorno depressivo maior

O Transtorno depressivo maior (TDM), mais conhecido como depressão, é a principal causa de incapacidade em todo o mundo com mais de 300 milhões de pessoas sofrendo desse distúrbio comum (OMS, 2018). A apresentação clínica dos transtornos depressivos varia muito entre os pacientes. A avaliação diagnóstica de pacientes com transtornos depressivos é baseada em um conjunto de sinais e sintomas que são definidos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5). Com base nos critérios do DSM-5, o TDM é caracterizado pela presença de pelo menos cinco sintomas por duas semanas consecutivas (MAJD *et al.*, 2020).

No DSM-5, o TDM é caracterizado por nove sintomas: 1. humor deprimido; 2. interesse ou prazer acentuadamente diminuídos; 3. aumento ou diminuição do peso ou do apetite; 4. insônia ou hipersonia; 5. agitação ou retardo psicomotor; 6. fadiga ou perda de energia; 7. sentimentos de inutilidade ou culpa inadequada; 8. capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão; e 9. pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida recorrente. Para se qualificar para o diagnóstico, um indivíduo deve apresentar cinco ou mais sintomas, um dos quais deve ser humor deprimido ou anedonia (FRIED; NESSE, 2015).

É importante notar que todos os sintomas, exceto o primeiro, contêm subsintomas (por exemplo, diminuição do interesse ou prazer). Além disso, três

sintomas – problemas de sono, problemas de peso/apetite e problemas psicomotores – englobam características opostas (insônia versus hipersonia; ganho de peso/apetite vs. perda; retardo psicomotor vs. agitação). Para atender aos critérios diagnósticos, os sintomas devem causar prejuízo significativo nas atividades normais da vida e nas relações sociais, e a evidência de mania, psicose ou depressão induzida por substâncias deve ser descartada (FRIED; NESSE, 2015).

A gravidade do TDM é rotineiramente estimada pela soma dos escores de gravidade de muitos sintomas díspares para criar um escore de soma, e os valores limite para esses escores de soma são comumente usados para classificar os indivíduos como deprimidos ou não deprimidos. Como exemplos de escalas de avaliação tem-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HRSD).

3.4.1 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) é um questionário de autorrelato de 21 itens para avaliar a gravidade da depressão em populações normais e psiquiátricas. Desenvolvido por Beck et al. (1961), baseou-se na teoria das distorções cognitivas negativas como central para a depressão. Passou por revisões em 1978: o BDI-IA e 1996 e o BDI-II, ambos protegidos por direitos autorais. O BDI-II não se baseia em nenhuma teoria particular da depressão e o questionário foi traduzido para vários idiomas.

O questionário foi desenvolvido a partir de observações clínicas de atitudes e sintomas que ocorrem frequentemente em pacientes psiquiátricos deprimidos e raramente em pacientes psiquiátricos não deprimidos. Vinte e um itens foram consolidados a partir dessas observações e classificados de 0 a 3 para gravidade. O questionário é comumente auto-administrado, embora inicialmente projetado para ser administrado por entrevistadores treinados. A autoadministração leva de 5 a 10 minutos. O período de recuperação para o BDI-II é de 2 semanas para (sintomas depressivos maiores), conforme operacionalizado na quarta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico* (DSM-IV) (JACKSON-KOKU, 2016).

O BDI-II contém 21 itens em uma escala de 4 pontos de 0 (ausência de sintomas) a 3 (sintomas graves). Os sintomas de ansiedade não são avaliados, mas os sintomas afetivos, cognitivos, somáticos e vegetativos são cobertos, refletindo os critérios do DSM-IV para depressão maior. A pontuação é obtida adicionando as

classificações mais altas para todos os 21 itens. A pontuação mínima é 0 e a máxima é 63. Pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas. Em populações não clínicas, pontuações acima de 20 indicam depressão. Naqueles diagnosticados com depressão, pontuações de 0 a 13 indicam depressão mínima, 14 a 19 (depressão leve), 20 a 28 (depressão moderada) e 29 a 63 (depressão grave) (JACKSON-KOKU, 2016).

A validade de conteúdo do BDI-II melhorou após as substituições de itens e reformulação para refletir os critérios do DSM-IV para transtornos depressivos maiores. Coeficientes de correlação médios de 0,72 e 0,60 foram encontrados entre as classificações clínicas de depressão e o BDI para populações psiquiátricas e não psiquiátricas (BECK; STEER; CARBIN, 1988).

3.4.2 Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HRSD)

A Escala de Classificação de Hamilton para Depressão (muitas vezes abreviada para HRSD, HDRS ou Ham-D) foi escrita no final da década de 1950 por Max Hamilton, um psiquiatra da Universidade de Leeds e originalmente projetada para avaliar o desempenho do primeiro grupo de antidepressivos. A escala ainda é amplamente utilizada para medir a eficácia da medicação antidepressiva em ensaios clínicos. Por mais de 40 anos, foi considerado o 'padrão ouro', mas na década de 1990, seu uso começou a ser questionado (BAGBY *et al.*, 2004).

A escala está amplamente disponível e tem duas versões comuns com 17 ou 21 itens e pontua entre 0 e 4 pontos. Os primeiros 17 itens medem a gravidade dos sintomas depressivos e, como exemplos, o entrevistador classifica o nível de agitação clinicamente observado durante a entrevista ou como o humor está afetando o trabalho ou lazer de um indivíduo. Os quatro itens extras na escala estendida de 21 pontos medem fatores que podem estar relacionados à depressão, mas não são considerados medidas de gravidade, como paranóia ou sintomas obsessivos e compulsivos. A pontuação é baseada na escala de 17 itens e pontuações de 0 a 7 são consideradas normais, 8 a 16 sugerem depressão leve, 17 a 23 depressão moderada e pontuações acima de 24 são indicativas de depressão grave; a pontuação máxima é 52 na escala de 17 pontos (SHARP, 2015).

3.5 Subtipagem da depressão

De acordo com *DSM-IV-TR*, o quadro clínico da depressão é o mesmo para todos os transtornos de humor. O *DSM-IV-TR* divide a depressão em duas categorias básicas: depressão bipolar e transtornos depressivos (unipolares). Os subtipos de depressão bipolar são depressão bipolar I (história de mania), depressão bipolar II (história de hipomania) e depressão ciclotímica (frequentemente alternando episódios hipomaniacos e depressões curtas que não satisfazem todos os critérios para um episódio depressivo maior, com duração de pelo menos 2 anos).

Os subtipos de depressão unipolar são transtorno depressivo maior e transtorno distímico (que não preenche todos os critérios para um episódio depressivo maior e deve durar pelo menos 2 anos). A depressão é classificada por gravidade em leve, moderada, grave e psicótica. *DSM-IV-TR* lista uma série de especificadores transversais do episódio depressivo maior (catatônico, melancólico, atípico, pós-parto) e especificadores de curso longitudinal (crônico, ou seja, critérios completos para um episódio depressivo maior atendidos por pelo menos 2 anos; recuperação completa entre os episódios presente ou ausente; sazonal; ciclagem rápida).

Ressalta-se que O quadro clínico da depressão bipolar foi definido, até recentemente, pelo da depressão bipolar I. Tem sido repetidamente demonstrado que a depressão bipolar I, comparada com o transtorno depressivo maior, é mais provável de envolver hipersonia e retardo psicomotor, enquanto o transtorno depressivo maior tem mais probabilidade de envolver insônia e agitação psicomotora.

Evidências têm apoiado uma distinção entre transtorno bipolar I e transtorno bipolar II, com base nas diferenças de gênero (mulheres tão comuns quanto homens no transtorno bipolar I, mulheres mais comuns do que homens no transtorno bipolar II), diferenças de histórico familiar (parentes do transtorno bipolar I os probandos de transtorno bipolar têm mais transtorno bipolar I do que transtorno bipolar II, enquanto parentes de probandos de transtorno bipolar II têm mais transtorno bipolar II do que transtorno bipolar I) e alta estabilidade diagnóstica.

Descobriu-se que o quadro clínico da depressão bipolar II, versus transtorno depressivo maior, apresenta mais sintomas atípicos (hipersônia, comer demais) e mais sintomas hipomaniacos concomitantes (incluindo agitação psicomotora). A frequência diferente de agitação psicomotora na depressão bipolar I (menor) versus

a depressão bipolar II (maior) pode ter impacto no tratamento, pois os antidepressivos isoladamente podem aumentar a gravidade da agitação psicomotora. Como o diagnóstico de transtorno bipolar tipo II é muitas vezes esquecido, a depressão bipolar II pode ser diagnosticada erroneamente como transtorno depressivo maior, e os sintomas hipomaniacos muitas vezes concomitantes podem não ser detectados, levando ao uso de antidepressivos não protegidos por agentes estabilizadores do humor.

3.6 Fisiopatologia da depressão

Acerca dos potenciais fatores genéticos e epigenéticos da depressão, duas hipóteses principais tem sido foco de estudos. A primeira refere-se que a depressão tem sido intimamente ligada à disponibilidade e função dos neurotransmissores monoaminas no cérebro (ou seja, a hipótese da deficiência de monoaminas). Das monoaminas, a serotonina e a norepinefrina foram estudadas com maior detalhe. A maior evidência implicando monoaminas na depressão venha de observações da eficácia de medicamentos antidepressivos. As três principais classes de antidepressivos, inibidores da monoaminoxidase, tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs)/inibidores seletivos da recaptção da norepinefrina (IRSNs), agem através de uma variedade de mecanismos para aumentar os níveis de serotonina e norepinefrina nas sinapses e para aumentar o disparo de neurônios pós-sinápticos. Embora poucos estudos tenham demonstrado que os níveis de metabólitos de serotonina e norepinefrina são mais baixos em pacientes deprimidos do que em controles saudáveis, resultados de uma variedade de fontes sugerem que deficiências na síntese, liberação, recaptção e/ou ligação ao receptor de monoaminas podem estar relacionadas à depressão (BELMAKER & AGAM, 2008).

Uma segunda hipótese relacionada ao desenvolvimento da depressão envolve o impacto do estresse no funcionamento psicológico. Em resposta ao estresse, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise a liberar corticotropinas, que por sua vez estimulam as supra-renais a liberar cortisol. O comprometimento no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pode estar diretamente envolvido na depressão e na ansiedade, mas, assim como com as monoaminas, a relação é complexa. A eficácia dos antidepressivos também apoia o estresse como contribuinte para a depressão,

pois as monoaminas afetam a ação do eixo HPA em resposta ao estresse, e os antidepressivos podem melhorar o humor ao combater os efeitos do estresse, talvez aumentando a neurogênese (BELMAKER & AGAM, 2008).

Embora ganhos impressionantes tenham sido obtidos em nossa compreensão da fisiopatologia da depressão, as inconsistências nos resultados de estudos clínicos ressaltam o fato de que a depressão é um distúrbio complexo que provavelmente tem vários subtipos e múltiplas causas, incluindo um possível papel para a deficiência de alguns nutrientes, entre eles a vitamina D (BERTONE-JOHNSON, 2009).

3.7 Tratamento da depressão

Três tipos de terapia para o transtorno depressivo maior têm eficácia comprovada: farmacoterapia, psicoterapia e eletroconvulsoterapia. Destas, a farmacoterapia é a terapia mais frequentemente administrada, na qual tem-se os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), os inibidores da recaptação de aminas biogênicas como antidepressivos tricíclicos (ATC), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), norepinefrina (ISRN), os inibidores duais de 5-HT e NE (IRSN) e atípicos que agem como antagonistas de 5-HT e os inibidores de sua recaptação (AIRS) (ROMERO; FRAGA; NETO, 2003; WILLIAMS et al., 2000).

3.7.1 Terapia eletroconvulsiva (TEC)

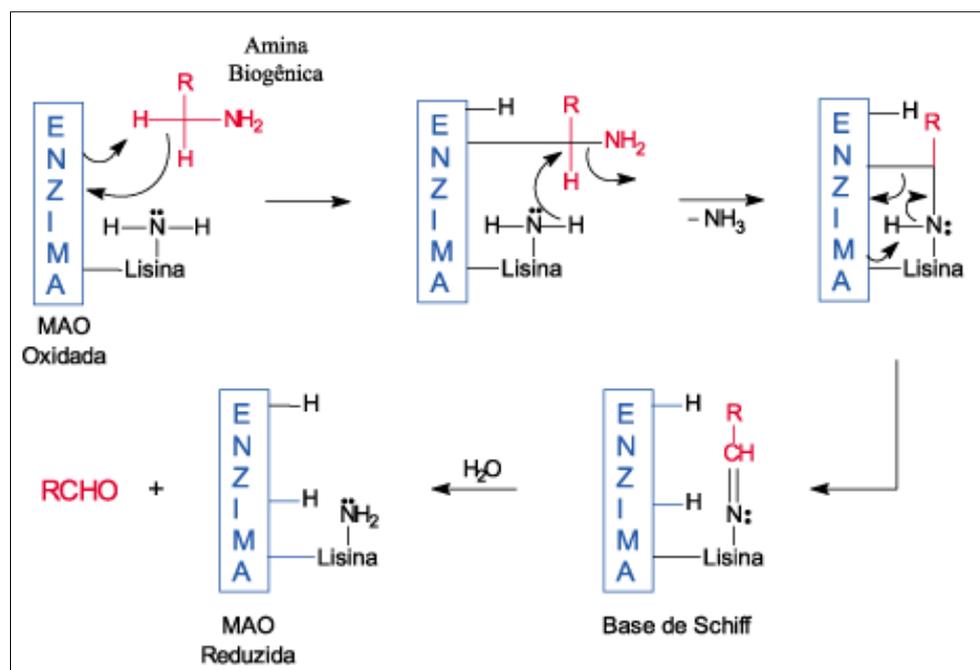
Antes do desenvolvimento de fármacos antidepressivos, pacientes diagnosticados com depressão eram tratados somente pela TEC, surgida em 1938. A técnica se tratada aplicação de uma corrente elétrica durante 0,1-1 segundos, conduzindo o paciente a um estado convulsivo com duração de 1 min, em intervalos de 10-15 min, perfazendo um total de 5-20 exposições. O mecanismo de ação associado a esta terapia envolve a liberação de norepinefrina e serotonina, atuando como analgésico e relaxante muscular de curta ação. Tal procedimento terapêutico é considerado como rápido e eficaz, sobretudo para pacientes com depressão aguda (reincidência de 85%) e cardiopatas agitados ou psicóticos (ROMERO; FRAGA; NETO, 2003).

3.7.2 Inibidores da enzima monoamino-oxidase (IMAO)

Os inibidores de MAO (IMAO) estão entre os primeiros fármacos empregados no tratamento do transtorno depressivo. A maioria destes agentes inibe não apenas a monoamino-oxidase, mas também outras enzimas e interfere com o metabolismo hepático de diversos fármacos (FLECK et al., 2009).

A MAO é uma enzima portadora de flavina, situada primariamente na membrana externa das mitocôndrias e encontrada no fígado, nos terminais nervosos e outros órgãos. Essa enzima oxidativa inativa as aminas biogênicas, como por exemplo NE, 5-HT, triptamina e tiramina, convertendo-as aos aldeídos correspondentes (Figura 4). A MAO existe em duas formas: MAO-A e MAO-B, ambas encontradas em proporções distintas e em diferentes regiões do cérebro, tendo a MAO-A preferência por 5-HT e NE, como substratos. Enquanto, a MAO-B encontra-se preferencialmente nas plaquetas humanas e possui maior afinidade por aminas mais hidrofóbicas. No cérebro humano, a dopamina é o substrato predominante da MAO-B12, localizada nas células gliais (FLECK et al., 2009).

Figura 4—Mecanismo de metabolização de aminas biogênicas pela MAO



Fonte: ROMERO; FRAGA; NETO, 2003

Os primeiros inibidores da MAO usados no tratamento da depressão foram a fenelzina e a tranilcipromina. Vários destes agentes possuíam relação estrutural com as anfetaminas e foram sintetizados com vistas a aumentar suas propriedades

estimuladoras centrais. Estes inibidores ligam-se de forma irreversível e não-seletiva às isoenzimas MAO-A e MAO-B. Baseado na diferença de especificidade por substrato e localização celular das isoformas da MAO, inibidores seletivos foram desenvolvidos visando diferentes perfis terapêuticos. Neste contexto, insere-se a segunda geração de inibidores de MAO, representados pela clorgilina, e selegilina (6). Ameclobemida e RO-19-6327 compuseram a terceira geração de inibidores, reversíveis e seletivos (WILLIAMS et al., 2000).

3.7.3 Antidepressivos tricíclicos - ATC

Os ATCs, representados pela imipramina e amitriptilina, são de modo relativo não-seletivos em suas ações, sendo de maneira predominante caracterizados como inibidores da recaptação de NE e 5-HT. Há indícios de que a habilidade dos fármacos tricíclicos agirem como inibidores do mecanismo de recaptação neuronal está associada às suas similaridades conformacionais com a NE (ROMERO; FRAGA; NETO, 2003).

Após 1980, foram introduzidos novos antidepressivos de segunda geração, como a amoxapina e maprotilina, os quais foram estruturalmente relacionados aos tricíclicos clássicos, além da trazodona e nefazodona que, por possuírem neurofarmacologia menos definida, são considerados atípicos. Os novos tricíclicos e seus análogos tem maior seletividade, tendo efeito primário sobre a recaptação de NE, 5-HT, ou DA. Todavia, não diferem notavelmente dos agentes clássicos em termos de potência (ROMERO; FRAGA; NETO, 2003).

3.7.4 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Uma das principais desvantagens de muitos agentes antidepressivos tem sido a multiplicidade de ações farmacológicas, advinda dos fármacos antipsicóticos fenotiazínicos. Com isso, as ações antimuscarínicas, anti-histamínicas e bloqueadora dos receptores α adrenérgicos atribuídas aos ATCs contribuem, exclusivamente, para a toxicidade destes fármacos. Assim, o surgimento da fluoxetina, que se mostrou um antidepressivo altamente seletivo para inibição da recaptação de 5-HT, além de apresentar toxicidade mínima, fundou uma nova classe de antidepressivos denominados *inibidores seletivos da recaptação de serotonina* (ISRS) (WILLIAMS et al., 2000).

Os ISRS atuam no aumento da neurotransmissão serotoninérgica em algumas áreas do cérebro, por meio do aumento da liberação de 5-HT, como resultado da dessensibilização dos autoreceptores 5-HT somatodendríticos e terminais, os quais, em condições normais, exercem efeito negativo sobre os neurônios serotoninérgicos (WILLIAMS et al., 2000).

Fármacos como paroxetina, fluvoxamina, sertralina e citalopram têm transformado a psiquiatria não apenas devido a sua eficácia no tratamento da depressão, com reduzidos efeitos adversos, mas também em virtude da sua capacidade de aliviar outras desordens associadas a disfunções serotoninérgicas, entre elas ansiedade, obesidade, bulimia, agressão, síndromes obsessiva-compulsiva e pré-menstrual, ejaculação precoce e distúrbios do estresse pós-traumático. Entretanto, ainda é relatado que o retardo no orgasmo e a impotência orgásmica (anorgasmia), descritos em homens e mulheres, tratam-se de queixas comuns de pacientes usuários de fármacos ISRS, assim como de ATCs. Estes efeitos adversos têm sido uma das maiores causas para o abandono dessa terapia (FLECK et al., 2009).

3.7.5 Planejamento do tratamento antidepressivo

Segundo as Diretrizes da associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão, o planejamento de um tratamento antidepressivo envolve a fase aguda, de continuação e de manutenção, cada uma com objetivos específicos. O modelo predominante na literatura para o planejamento do tratamento antidepressivo (FLECK et al., 2009).

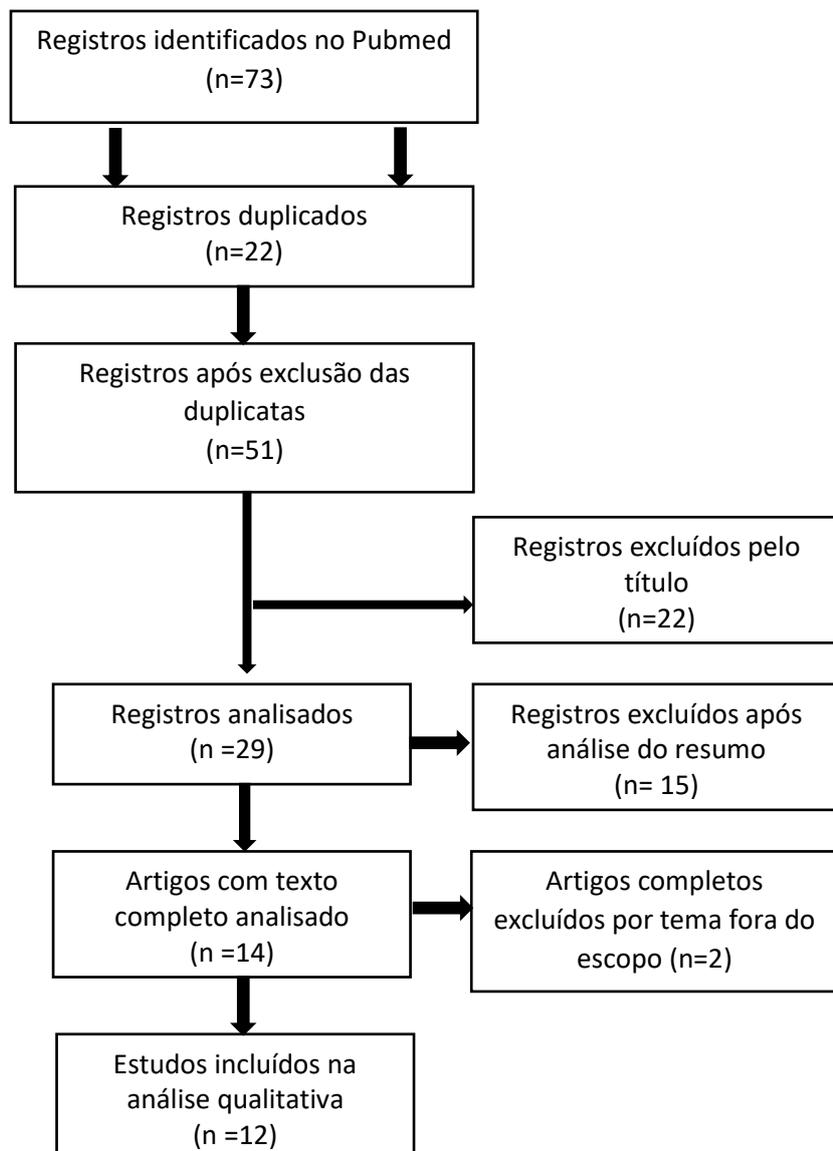
A fase aguda inclui dois a três primeiros meses e objetiva a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou de maneira ideal ao esbatimento completo com o retorno do nível de funcionamento pré-mórbido (remissão). A fase de continuação trata-se dos quatro a seis meses que seguem ao tratamento agudo e tem como finalidade manter a melhoria obtida, impedindo as recaídas dentro de um mesmo episódio depressivo. Ao fim da fase de continuação, o paciente que continua com a melhora inicial é considerado recuperado do episódio índice. A fase de manutenção tem como intuito evitar que novos episódios ocorram (recorrência). A fase de manutenção, portanto, é recomendada naqueles pacientes com probabilidade de recorrência (FLECK et al., 2009).

Os fatores parecem que podem estar associados a um maior risco de recorrência são número de episódios prévios, sintomas residuais, gravidade de sintomas depressivos, duração mais longa do episódio, psicose, nível de resistência a tratamento, sexo feminino, estresse social/pouco ajustamento social e eventos de vida (DOTOLI et al., 2006).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste numa revisão de literatura no qual foram realizadas buscas na plataforma Pubmed nos meses de março a maio de 2022 utilizando os descritores “depressão vitamina D deficiência crianças”, “depressão vitamina D deficiência adolescentes”, em português e inglês. Os estudos observacionais e clínicos centrados na patologia da depressão publicados nos últimos 10 anos foram selecionados. A Figura 1 abaixo detalha o procedimento realizado

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram selecionados, ao final da pesquisa, 12 estudos publicados entre os anos de 2012 e 2022, de acordo com os critérios anteriormente mencionados. A Tabela 1 abaixo contém uma síntese das principais informações de tais trabalhos.

Tabela 1 – Informações dos artigos selecionados

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	DOSE DE VITAMINA D	EFEITO
AL-SABAH et al., 2022	Estudo observacional	Investigar a associação entre Vitamina D e sintomas de depressão em adolescentes do Kuwait, um país com alta prevalência de deficiência de vitamina D.	-.	O status de vitamina D não parece estar associado a sintomas de depressão entre adolescentes.
ATAIE-JAFARI et al., 2015	Estudo observacional	Investigar a associação do status de vitamina D com depressão.	-	A depressão estava associada a hipovitaminose D em adolescentes.
BAHRAMI et al., 2017	Ensaio clínico	Avaliar a eficácia da suplementação de altas doses de vitamina D nos escores de depressão em meninas adolescentes.	50.000 UI/semana durante 9 semanas.	Os suplementos de vitamina D podem melhorar os escores de depressão em meninas adolescentes.
BAHRAMY et al., 2020	Estudo observacional	Determinar os níveis séricos de vitamina D, e suas relação com depressão em adolescentes grávidas.	-	Não houve correlações estatisticamente significativas entre os níveis séricos de vitamina D e a depressão.

(continua)

(continuação)

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	DOSE DE VITAMINA D	RESULTADO
DOUGHERTY <i>et al.</i> , 2020	Ensaio Clínico	Verificar o efeito da suplementação de Vitamina D em sintomas depressivos em crianças saudáveis e com anemia falciforme	4.000 ou 7.000 UI/dia de vitamina D3 por 12 semanas.	Foram observadas reduções significativas nos sintomas depressivos nos indivíduos com anemia falciforme.
FÖCKER <i>et al.</i> , 2021	Ensaio Clínico	Analisar a relação entre os níveis séricos de Vitamina D em pacientes adolescentes com anorexia nervosa e sintomas depressivos ao longo do tratamento.	-	O estudo não confirmou que os níveis de 25(OH)D estão associados a sintomas depressivos em pacientes com AN.
GRACIOUS <i>et al.</i> , 2012	Estudo observacional	Avaliar o status de vitamina D e sua relação com gravidade de doenças mentais.	-	A deficiência e a insuficiência de vitamina D são altamente prevalentes em adolescentes com doença mental grave.
HÖGBERG <i>et al.</i> , 2012	Estudo observacional	Avaliar a relação entre depressão em adolescentes e vitamina D.	4000 UI/dia durante 1 mês e 2000 UI/dia por 2 meses	Correlação positiva entre vitamina D e bem-estar e melhora dos sintomas relacionados à depressão.

(continua)

(continuação)

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	DOSE DE VITAMINA D	RESULTADO
KELLEY et al., 2016	Estudo observacional	Determinar se a disponibilidade de vitamina D está relacionada a marcadores comportamentais de risco para o desenvolvimento de psicose.	-	A insuficiência de vitamina D pode estar relacionada a níveis mais altos de ansiedade e depressão, contribuindo para o risco elevado de psicose nessa população.
LIBUDA <i>et al.</i> , 2020	Ensaio Clínico	Examinar o efeito de uma deficiência de Vit. D não tratada em comparação com uma suplementação imediata na depressão.	2640 UI/dia por 28 dias.	Não houve diferença significativa na redução dos sintomas depressivos.
SMITH; COGSWELL; GARCIA, 2014	Estudo observacional	Explorar a relação entre Vit. D e a presença de sintomas depressivos em jovens com Fibrose cística.	-	A insuficiência de Vit. D foi associada a sintomas depressivos nesta coorte de jovens com Fibrose cística.
WANG <i>et al.</i> , 2020	Estudo observacional	Verificar a associação entre o status materno de vitamina D durante a gravidez e a depressão da prole durante a infância e adolescência.	-.	O status materno de vitamina D durante a gravidez não afeta o risco da prole para depressão precoce.

Fonte: Autora, 2022.

No estudo feito por Al-Sabah e colaboradores (2022) foi utilizado o Inventário de Depressão Infantil (CDI) para coletar sintomas de depressão em estudantes de 11 a 16 anos do Kuwait e amostras de sangue foram retiradas para obtenção dos níveis de 25(OH)D. A prevalência de sintomas de depressão em estudantes foi de 13,35% e não foi encontrada associação entre 25(OH)D e o escore de depressão do CDI. Ao contrastar seus dados com os de estudos realizados em outros países, os autores sugerem que nem o status nem os níveis de vitamina D estão associados a sintomas de depressão em adolescentes em ambientes do Oriente Médio.

Em trabalho, avaliando os níveis séricos de vitamina D e sua relação com depressão em adolescentes grávidas, na qual utilizou-se a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS), os resultados também sugeriram não haver correlações estatisticamente significativas entre os níveis séricos de vitamina D e as dimensões da saúde mental, de um modo geral (BAHRAMY et al., 2020). Os resultados do ensaio clínico feito por Föcker et al. (2021) também estão alinhados com esses achados. Nele, 93 adolescentes do sexo feminino com idade entre 14 e 16 anos, tiveram seus níveis de 25(OH)D medidos e sintomas depressivos pelo BDI-II avaliados na admissão clínica, alta e 1 ano de acompanhamento, durante seu tratamento de anorexia nervosa. Os resultados obtidos também não confirmaram que os níveis de 25(OH)D estão associados a sintomas depressivos em pacientes com Anorexia nervosa. O mesmo se verifica no trabalho de Wang et al. (2020) que faz um estudo longitudinal que permitiu investigar prospectivamente os efeitos da 25(OH)D materna na depressão da prole medida durante a infância e a adolescência e também não mostrou evidência de uma associação entre o estado materno de vitamina D durante a gravidez e a depressão da prole na infância ou adolescência. Isso sugere que as intervenções destinadas a aumentar os níveis de 25(OH)D durante a gravidez podem não reduzir substancialmente o risco de depressão da prole durante a infância ou adolescência, ainda que tais esforços ainda possam ser benéficos para outros resultados de saúde infantil.

Tais resultados podem refletir de fato a falta de associação entre 25(OH)D e sintomas de depressão pois estudos de randomização mendeliana realizados por Libuda et al. (2019) e Michaëlsson; Melhus; Larsson, (2018) também não indicaram uma relação causal entre as concentrações de 25(OH)D e depressão. No entanto, alguns aspectos metodológicos no caso do estudo de Al-Sabah et al. (2022) devem ser considerados: sua amostra continha maioria (80%) dos participantes deficientes

em vitamina D, as crianças com sintomas de depressão graves podem estar ausentes da escola, e isso é razoável porque supõe-se que a vitamina D é benéfica apenas entre aqueles com sintomas de depressão clinicamente significativos, mas não em participantes saudáveis e que os supostos efeitos antidepressivos da vitamina D podem ser particularmente aparentes em estágios mais graves de depressão (LIBUDA et al., 2020). Há boas evidências de que a deficiência de vitamina D tem um papel pelo menos nos casos com sintomas depressivos relevantes. Potenciais mecanismos neuroendócrinos e neurobiológicos têm sido sugeridos para esta ligação, incluindo um papel fundamental da vitamina D em áreas que processam o humor depressivo do cérebro, na função dopaminérgica e serotoninérgica e na inflamação sistêmica relacionada à depressão (PATRICK; AMES, 2014; BERK et al., 2013). Outro aspecto a ser ressaltado é que o BDI-II é uma ferramenta de autoavaliação, comumente usada em pesquisas sobre depressão, porém, o uso exclusivo de autorrelatos é discutido criticamente para avaliação de sintomas depressivos em adolescentes. Com isso, entende-se que avaliações clínicas independentes podem ser mais confiáveis para a avaliação dos efeitos da dieta na saúde mental em amostras clínicas de adolescentes em geral (VAN DER ENDE; VERHULST; TIEMEIER, 2012).

Ataie-Jafari et al. (2015) realizou trabalho no qual utilizou dados de estudantes iranianos com idade entre 12 e 16 anos para investigar a associação do status de vitamina D com saúde mental. Neste estudo, o questionário do Global School-based Student Health Survey (GSHS) foi utilizado para avaliar o estado de saúde mental autorreferido, questões de violência e saúde geral dos estudantes. Os resultados mostraram que a prevalência de depressão foi significativamente menor em participantes com vitamina D suficiente. Esse estudo tem pontos fortes como o grande tamanho da amostra, porém ressalta-se que pelo seu desenho transversal, não demonstra a causalidade da associação entre sofrimento psiquiátrico e deficiência de vitamina D. Os autores ressaltam que uma causação reversa poderia ser assumida, significando que o sofrimento psiquiátrico resultou em menos atividade ao ar livre e, portanto, reduziu as concentrações de vitamina 25(OH)D. Entretanto, atividade física ao ar livre e comportamentos sedentários, como assistir TV, utilizar computador e duração do sono, foram semelhantes em crianças deficientes e suficientes em vitamina D. Os resultados do trabalho realizado por Gracious et al. (2012) também demonstraram haver prevalência de deficiência de

vitamina D em uma amostra de 140 adolescentes com transtornos mentais e dentre eles, depressão. Ao avaliar as diferenças raciais que os resultados continham, esse estudo concluiu como aspecto clínico chave que adolescentes de pele escura hospitalizados psiquiatricamente, incluindo afro-americanos, asiáticos e mulheres muçulmanas em trajes tradicionais cobertos, devem ser suplementados rotineiramente com vitamina D. Outros estudos observacionais também mostraram essa correlação inversa entre níveis de vitamina D e sintomas depressivos (HÖGBERG et al., 2012; KELLEY et al., 2016; SMITH; COGSWELL; GARCIA, 2014).

No ensaio clínico realizado por Bahrami et al. (2017) no qual 940 adolescentes do sexo feminino receberam vitamina D na dose de 50.000 UI/semana durante 9 semanas. Parâmetros antropométricos e pressão arterial foram medidos usando protocolos padrão na linha de base e no final do estudo. O escore de depressão foi avaliado por meio do Inventário de Depressão de Beck-II. A comparação entre as quatro categorias de pontuação de depressão (normal, leve, moderada e grave) não revelou diferenças significativas nos parâmetros demográficos e antropométricos no início do estudo. Após 9 semanas de suplementação de vitamina D, houve uma redução significativa no escore de depressão leve, moderada e grave. Além disso, tem-se que a análise de subgrupo apoia o efeito benéfico da suplementação de vitamina D em meninas adolescentes com depressão leve, moderada e grave. No entanto, esses resultados não mostraram efeitos benéficos para a vitamina D em meninas adolescentes não deprimidas, o que está de acordo, com os achados, anteriormente comentados, de Libuda et al., (2019), Patrick e Ames (2014) e Berk et al. (2013).

Em ensaio clínico feito por Dougherty et al. (2020), indivíduos saudáveis e com anemia falciforme, de etnia afro-americanos e idade de 5 a 20 anos, foram randomizados na primavera (abril-maio), verão (junho-agosto) ou outono/inverno (setembro-janeiro) para doses diárias orais (4.000 vs. 7.000 UI) de colecalciferol (vitamina D3) usando um desenho duplo-cego e avaliados na linha de base, 6 e 12 semanas. Os sintomas depressivos foram avaliados por meio da escala pediátrica Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), que possui confiabilidade e validade comprovadas e foi desenvolvido e apoiado pelos Institutos Nacionais de Saúde. Após 12 semanas de suplementação de vitamina D, crianças com anemia falciforme mostraram declínios significativos nos sintomas depressivos

escores, entretanto, isso não se verificou nos indivíduos saudáveis. O mecanismo pelo qual a vitamina D desempenha um papel na saúde mental não é totalmente compreendido. A vitamina D é um hormônio neuroesteróide que regula o metabolismo de neurotransmissores no sistema nervoso central. A função de neurotransmissores monoaminas, como serotonina e norepinefrina, é conhecida na fisiopatologia da depressão e dos transtornos de humor. Além disso, a serotonina regula o estresse, raiva, depressão, agressividade, apetite e comportamento. Como resultado, a associação entre vitamina D e sofrimento psiquiátrico pode ser mediada pelos níveis de serotonina. Alguns outros mecanismos também foram propostos para a influência potencial da vitamina D na função cerebral. Receptores de vitamina D (VDRs), 25(OH)D 1- α -hidroxilase e o citocromo P-450 que catalisa a hidroxilação do calcidiol para a forma ativa da vitamina D (calcitriol) foram encontrados em todo o sistema nervoso central .

O ensaio clínico randomizado e controlado por placebo que faz esse recorte de interesse ao presente estudo, isto é, crianças e adolescentes, de forma mais abrangente, considerou as diversas limitações discutidas em ensaios clínicos anteriores e se concentrou apenas em participantes com deficiência de vitamina D e pelo menos levemente deprimido (BDI-II > 13) na linha de base. Assim, 113 participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber suplemento de vitamina D (2640 UI /d) ou placebo de forma duplo-cega durante 28 dias. O principal achado deste trabalho foi que uma suplementação imediata de vitamina D3 em pacientes psiquiátricos deprimidos de crianças e adolescentes com deficiência de vitamina D não resultou em uma diminuição significativa dos sintomas depressivos autorrelatados, mas em uma diminuição significativa dos sintomas depressivos relatados pelos pais após 4 semanas de tratamento hospitalar ou diurno em comparação com placebo. Isso corrobora com a necessidade anteriormente mencionada, de que futuros estudos incluam uma classificação clínica, como o resultado primário, como de costume em ensaios de farmacoterapia, para responder à pergunta se a suplementação de vitamina D tem efeitos antidepressivos (LIBUDA et al., 2020).

É válido ressaltar que no caso de adultos, os ensaios clínicos randomizados mostram a eficácia da suplementação de vitamina D mas segundo uma revisão sistemática e metanálise feita por Spedding (2014) esses resultados são inconsistentes. Por fim, entende-se que o mecanismo pelo qual a vitamina D

desempenha um papel na saúde mental não é totalmente compreendido. Sabe-se que a vitamina D é um hormônio neuroesteróide que regula o metabolismo de neurotransmissores no sistema nervoso central e a função de neurotransmissores monoaminas, como serotonina e norepinefrina, é conhecida na fisiopatologia da depressão e dos transtornos de humor. Além disso, a serotonina regula o estresse, raiva, depressão, agressividade, apetite e comportamento. Como resultado, a associação entre vitamina D e sofrimento psiquiátrico pode ser mediada pelos níveis de serotonina. Alguns outros mecanismos também foram propostos para a influência potencial da vitamina D na função cerebral. Receptores de vitamina D (VDRs), 25(OH)D 1- α -hidroxilase e o citocromo P-450 que catalisa a hidroxilação do calcidiol para a forma ativa da vitamina D (calcitriol) foram encontrados em todo o sistema nervoso central. Os receptores específicos da vitamina D e a enzima chave na ativação da vitamina D foram detectados em muitas áreas do sistema nervoso central humano, como o sistema límbico, que tem um papel fundamental no controle do comportamento, emoções e memória. Portanto, entende-se que há uma plausibilidade biológica apoiando um papel causal da vitamina D no controle do humor e do comportamento.

Não é possível fazer um resumo significativo dos estudos revisados pois há uma grande heterogeneidade nos aspectos metodológicos. Isso inclui diferentes populações de estudo (crianças saudáveis ou crianças com doenças como anemia falciforme, anorexia, outros distúrbios mentais), diferentes métodos de medição do nível de 25(OH)D, diferentes medidas do resultado (Inventário de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão Infantil e Questionário de Humor e Sentimentos), regimes de dosagem, entre outros fatores. Entende-se com isso, que são necessários estudos maiores e controlados randomizados para melhor verificar essa associação.

6 CONCLUSÃO

Foram obtidos resultados conflitantes na associação entre a deficiência de Vitamina D e depressão em crianças e adolescentes nos estudos revisados. Os achados dividem-se entre aqueles trabalhos nos quais não foi constatado nenhuma associação, aqueles nos quais houve associação e alguns que sugerem que os efeitos da Vitamina D são aparentes apenas em estágios mais graves da depressão. Apesar desse aspecto inconclusivo nos estudos observacionais e clínicos, entende-se que a vitamina D exerce um papel na saúde mental que ainda não fora totalmente elucidado, mas que regula a função de neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da depressão e dos transtornos do humor. Por fim, ressalta-se que a heterogeneidade metodológica dos estudos não possibilita uma comparação entre eles, de modo que mais ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários para verificar melhor essa associação.

7 REFERÊNCIAS

- AL-SABAH, Reem *et al.* Vitamin D level in relation to depression symptoms during adolescence. **Child And Adolescent Psychiatry And Mental Health**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-11, 27 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13034-022-00489-4>.
- ATAIE-JAFARI, Asal *et al.* The association of vitamin D deficiency with psychiatric distress and violence behaviors in Iranian adolescents: the caspian-iii study. **Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 1-11, 22 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40200-015-0191-9>.
- BAGBY, R. Michael *et al.* The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight?. **American Journal of Psychiatry**, v. 161, n. 12, p. 2163-2177, 2004.
- BAHRAMI, Afsane *et al.* High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: a nine-week follow-up study. **Journal Of Dietary Supplements**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 173-182, 31 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19390211.2017.1334736>.
- BAHRAMY, Parishan *et al.* Serum Level of Vitamin D, Calcium, Magnesium, and Copper, and their Relations with Mental Health and Sexual Function in Pregnant Iranian Adolescents. **Biological Trace Element Research**, [S.L.], v. 198, n. 2, p. 440-448, 12 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-020-02109-8>.
- BARRAL, Danilo; BARROS, Adna Conceição; DE ARAÚJO, Roberto Paulo Correia. Vitamina D: uma abordagem molecular. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 7, n. 3, p. 309-315, 2007.
- BASTOS SVB. Neuroquímica da depressão: uma revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade Nova Esperança de Mossoró. 2020.
- BECK, Aaron T. *et al.* An inventory for measuring depression. **Archives of general psychiatry**, v. 4, n. 6, p. 561-571, 1961.
- BECK, Aaron T.; STEER, Robert A.; CARBIN, Margery G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. **Clinical psychology review**, v. 8, n. 1, p. 77-100, 1988.
- BERK, Michael *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **Bmc Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 12 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>.
- BELMAKER, Robert H.; AGAM, Galila. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008.

CÂMARA, Janaína Lopes et al. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021.

BERTONE-JOHNSON, Elizabeth R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence?. **Nutrition reviews**, v. 67, n. 8, p. 481-492, 2009.

CASSEB, Gleicilaine A. S. *et al.* Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. **Cns Drugs**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 619-637, 15 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-019-00640-4>.

CHAMPE, Pamela C.; HARVEY, Richard A.; FERRIER, Denise R. **Bioquímica ilustrada**. Editora Artmed, 2006.

DEL VALLE, Heather B. et al. (Ed.). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011.

DINOUR, Dganit et al. Maternal and infantile hypercalcemia caused by vitamin-D-hydroxylase mutations and vitamin D intake. **Pediatric nephrology**, v. 30, n. 1, p. 145-152, 2015.

DOTOLI, Danilo et al. Relapse during a 6-month continuation treatment with fluvoxamine in an Italian population: the role of clinical, psychosocial and genetic variables. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 442-448, 2006.

DOUGHERTY, Kelly A. *et al.* Vitamin D Supplementation Improves Health-Related Quality of Life and Physical Performance in Children with Sickle Cell Disease and in Healthy Children. **Journal of Pediatric Health Care**, [S.L.], v. 34, n. 5, p. 424-434, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.04.007>.

FÖCKER, Manuel *et al.* Vitamin D Level Trajectories of Adolescent Patients with Anorexia Nervosa at Inpatient Admission, during Treatment, and at One Year Follow Up: association with depressive symptoms. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 2356, 9 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13072356>.

FRIED, Eiko I.; NESSE, Randolph M. Depression is not a consistent syndrome: an investigation of unique symptom patterns in the STAR* D study. **Journal of affective disorders**, v. 172, p. 96-102, 2015.

GRACIOUS, Barbara L *et al.* Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: a cross-sectional study. **Bmc Psychiatry**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-9, 9 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-244x-12-38>.

GOMES, H. Transtornos do Humor. **Porto Alegre: Artmed**, 2013.

HÖGBERG, Göran *et al.* Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. **Acta Paediatrica**,

[S.L.], v. 101, n. 7, p. 779-783, 27 mar. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02655.x>.

HOLICK, Michael F. Vitamin D deficiency. **New England journal of medicine**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

JACKSON-KOKU, Gordon. Beck depression inventory. **Occupational Medicine**, v. 66, n. 2, p. 174-175, 2016.

JORGE, Antonio José Lagoeiro et al. Deficiência da vitamina D e doenças cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 422-432, 2018.

KELLEY, L. *et al.* Vitamin D deficiency, behavioral atypicality, anxiety and depression in children with chromosome 22q11.2 deletions syndrome. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 616-625, 28 jul. 2016. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s2040174416000428>.

LIBUDA, Lars et al. Vitamin D and the risk of depression: a causal relationship? Findings from a Mendelian randomization study. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1085, 2019.

LIBUDA, Lars *et al.* Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. **European Journal of Nutrition**, [S.L.], v. 59, n. 8, p. 3415-3424, 27 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02176-6>

LISSE, Thomas S.; HEWISON, Martin. Vitamin D: a new player in the world of mTOR signaling. **Cell cycle**, v. 10, n. 12, p. 937-947, 2011.

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**, v. 58, p. 411-433, 2014.

MICHAËLSSON, Karl; MELHUS, Håkan; LARSSON, Susanna C. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and major depression: a Mendelian randomization study. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1987, 2018.

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

PATRICK, Rhonda P.; AMES, Bruce N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. **The FASEB Journal**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 2398-2413, 20 fev. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.13-246546>.

PLUDOWSKI, Pawel et al. Vitamin D supplementation guidelines. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 175, p. 125-135, 2018.

ROMEIRO, Luiz Antonio Soares; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. **Química Nova**, v. 26, p. 347-358, 2003.

SANTOS, E. C.; BRITO, A.; PEREIRA, I. R. O. Deficiência de vitamina B12: um fator que induz à depressão? *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, v.16, n.2 p. 33-46, 2016.

SEZINI, A. M.; GIL, C. S. G. C. Nutrientes e depressão. *Vita et Sanitas*, Trindade: n.08, 2014.

SHARP, Rachel. The Hamilton rating scale for depression. **Occupational Medicine**, v. 65, n. 4, p. 340-340, 2015.

SMITH, Beth A.; COGSWELL, Alex; GARCIA, Georgina. Vitamin D and Depressive Symptoms in Children with Cystic Fibrosis. **Psychosomatics**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 76-81, jan. 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2013.01.012>.

SOUZA PHD. Depressão em idosos: revisão sistemática. X Encontro Internacional de produção científica. 2017.

SPEEDING, Simon. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. **Nutrients**, v. 6, n. 4, p. 1501-1518, 2014.

VAN DER ENDE, Jan; VERHULST, Frank C.; TIEMEIER, Henning. Agreement of informant on emotional and behavioral problems from childhood to adulthood. *Psychological assessment*, v. 24, n. 2, p. 293, 2012.

WANG, Min-Jung *et al.* Maternal vitamin D status during pregnancy and offspring risk of childhood/adolescent depression: results from the avon longitudinal study of parents and children (alspac). *Journal Of Affective Disorders*, [S.L.], v. 265, p. 255-262, mar. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.005>.

WILLIAMS JR, John W. et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary: clinical guideline, part 2. *Annals of internal medicine*, v. 132, n. 9, p. 743-756, 2000.

World Health Organization. Preventing suicide: A resource for media professionals. Geneva: World Health Organization, 2016. (Em Inglês)