



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Estudo do Efeito Ansiolítico e Antidepressivo da Vitamina D

Gleicilaine Aparecida Sena Casseb

Florianópolis, 2018.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Estudo do Efeito Ansiolítico e Antidepressivo da Vitamina D

Aluna: Gleicilaine Aparecida Sena Casseb

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Neurociências, Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do
Grau de Doutor em Neurociências.

Orientadora: Profa Dra. Ana Lúcia Severo
Rodrigues

Co-orientadora: Profa Dra. Manuella Pinto
Kaster

Florianópolis, 2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

casseb, gleicielaine
estudo do efeito ansiolítico e antidepressivo da
vitamina b : estudo do efeito ansiolítico e
antidepressivo da vitamina b / gleicielaine casseb ;
orientador, ana rodrigues, coorientador, manuella
kaster , 2018.
169 p.

tese (doutorado) - universidade federal de santa
catarina, centro de ciências da saúde, programa de
pós-graduação em neurociências, Florianópolis, 2018.

inclui referências.


1. neurociências. 2. depressão. 3. ansiedade.
4. vitamina b. 5. estudos clínicos. i. rodrigues,
ana. ii. kaster, manuella. iii. universidade
federal de santa catarina. programa de pós-graduação
em neurociências. iv. título.

"Estudo do efeito ansiolítico e antidepressivo da vitamina D"

Por


Gleidiane Aparecida Sena Casseb

Tese julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da banca Examinadora (050/2018/PGM) do Programa de Pós-Graduação em Neurociências - UFSC,


Prof.(a) Dr.(a) Adair Roberto Soares dos Santos
Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Neurociências

Banca examinadora:


Dr.(a) Ana Lúcia Severo Rodrigues (Universidade Federal de Santa Catarina)
Orientador(a)


Dr.(a) Francis Leonardo Pazini (Sociedade Educacional de Santa Catarina - UNISOCIESC)


Dr.(a) Eduardo Luiz Garbhar Moreira (Universidade Federal de Santa Catarina)


Dr.(a) Débora Kunle Rieger Weirka (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 14 de dezembro de 2018.

AGRADECIMENTOS

Ao Poderoso Deus, que durante todo esse período da minha formação acadêmica, me capacitou, me guiou, me protegeu, me consolou, me cuidou e me deu muitas vitórias.

A minha família por me encorajar a persistir em todos os momentos e por me dar apoio.

Ao meu marido por me incentivar e me auxiliar em vários aspectos.

A professora Ana Lúcia Severo Rodrigues pela orientação, pelas correções e ensinamentos. Pela gentileza, bondade e amizade que me ofereceu. Por me ensinar a ser professora e orientadora. Pela incansável ajuda. Agradeço por ser um exemplo de profissional e de pessoa para mim.

Agradeço a professora Manuella Pinto Kaster, pela co-orientação, pela forma carinhosa como sempre me tratou, sempre disposta a ajudar de uma forma positiva e encorajadora.

Agradeço aos camundongos, esses seres vivos doadores de suas preciosas vidas em favor de amenizar as mazelas humanas.

Agradeço aos professores Eduardo Luiz Gasnhar Moreira e a professora Patrícia de Souza Brocardo, por dar apoio e por compreender minhas dificuldades durante o decorrer da pós-graduação, por serem exemplo como profissionais e pela contribuição acadêmica.

Agradeço a professora Débora Venske, por contribuir com o aprimoramento da tese e pela sua ajuda e simpatia.

Agradeço a turma do LANED, Francis Pazini, Anderson Camargo e Priscila Costa, Daiane Fraga, Aline Siteneski, Júlia Macedo, Morgana Moretti, Vivian Neis, por me auxiliarem em uma variedade de situações nas quais eu necessitei de ajuda.

Agradeço aos amigos que fiz durante essa jornada, sem os quais esse período seria menos feliz e bem mais difícil, Jhenifer Karvat, Larissa May Bepler, Tassiane Servare, Gislaine Olescowiz, Fernanada Neutzling, Larissa Castro, Marcos Lisboa, Rosane Aquino, Aledson Torres e Cris Torres, Scheila Kraus, Thaísa Melzer, Daiane Fraga, Igor Coelho. Tanta gente que em algum momento me ensinou e caminhou comigo.

Agradeço aos mestres do curso de pós-graduação! A cada disciplina, eu fui me enchendo de admiração por esta maravilhosa equipe de professores da UFSC.

Agradeço aos funcionários da UFSC, especialmente ao Sr. Nivaldo, Dona Vilma e Sr. Carlos pelo eficiente e afetuoso tratamento oferecido.

Agradeço ao CNPq e CAPES pela ajuda financeira.

Agradeço enfim, a todos aqueles que, direta ou indiretamente, tornaram esta tese de doutorado possível.

***“Cada vez que um
obstáculo te parece insuperável,
olha para trás para ver o que já
superaste”***

(Autor desconhecido)

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de Tese do PPG Neurociências foi dividido dois capítulos. O Capítulo I constituiu um referencial teórico com informações sobre metabolismo e funções fisiológicas da vitamina D no sistema nervoso central e seu possível papel na fisiopatologia da depressão e da ansiedade. Neste capítulo estão descritos os principais resultados e conclusões encontrados a partir de artigos contendo estudos pré-clínicos em modelos animais de depressão e ansiedade, bem como estudos clínicos envolvendo a suplementação de vitamina D em pacientes com sintomas de depressão e ansiedade. O capítulo II aborda a relação entre níveis séricos de 25(OH)D3 e avaliação de sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos saudáveis, bem como parâmetros bioquímicos relacionados principalmente à homeostasia da glicose.

RESUMO

Dados clínicos e pré-clínicos têm demonstrado o papel promissor da vitamina D nos transtornos de humor. O primeiro capítulo desta tese revisou a literatura no que concerne aos efeitos da vitamina D no SNC e a eficácia antidepressiva e ansiolítica da vitamina D em estudos de intervenção clínica com suplementação de vitamina D. Entre os estudos encontrados, 65,5% apontaram melhora de sintomas de depressão e 67% mostraram melhora de sintomas de ansiedade. O capítulo II aborda a relação entre níveis séricos de 25(OH)D3 e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos saudáveis, bem como parâmetros bioquímicos relacionados principalmente à homeostasia da glicose e perfil lipídico. Um total de 36 jovens com média de idade $36,39 \pm 9,72$ anos (75% do sexo feminino e 25% do sexo masculino) foram incluídos no estudo. O índice de massa corporal (IMC) dos participantes foi $26,57 \pm 3,92$ kg/m² e a gordura corporal $27,95 \pm 7,50\%$. Quanto ao uso de substâncias abusivas, apenas 6 sujeitos (13,9%) eram fumantes habituais e nenhum dos indivíduos usou qualquer medicação. Os níveis séricos de 25(OH)D3 foram determinados em 34 participantes, os quais foram divididos naqueles com níveis de 25(OH)D3 suficientes (<40 ng/mL; média $28,16 \pm 7,07$) e insuficientes (≥ 40 ng mL; média $53,19 \pm 6,32$). Em relação ao hemograma, níveis de PCR e cortisol, não foram encontradas diferenças entre os grupos. No entanto, indivíduos com níveis de 25(OH)D3 <40 ng/mL apresentaram maiores níveis de triglicerídeos e maior razão lipoproteína de alta densidade/triglicerídeos, maior glicemia e modelo homeostático do índice de resistência à insulina

(HOMA-IR) elevado, mas não mostraram alterações nos níveis de colesterol total, HDL e lipoproteína de baixa densidade (LDL) e na avaliação do modelo homeostático da função das células beta (HOMA-B) quando comparados com indivíduos com maiores níveis de 25(OH)D3 \geq 40 ng/mL). A respeito de avaliação comportamental, os escores de IDB, IDATE estado ou IDATE traço não foram significativamente diferentes entre os indivíduos com níveis mais baixos ou mais altos de 25(OH)D3. Os níveis de 25(OH)D3 foram inversamente associados a níveis de glicose, mas não foi encontrada associação entre os níveis de glicose e triglicérides. Adicionalmente, os níveis de 25(OH)D3 foram inversamente associados com índice HOMA-IR, mas não HOMA-B. Os níveis de 25(OH)D3 não foram associados a escores comportamentais: IDB, IDATE - estado e IDATE - traço. Os resultados sugerem que a deficiência de vitamina D está associada a um perfil bioquímico compatível com o quadro de resistência à insulina e alteração de perfil lipídico, mas não com sintomas de depressão e ansiedade.

Palavra-chave: Vitamina D, ansiedade, depressão, glicose, perfil lipídico.

ABSTRACT

Clinical and preclinical data have demonstrated the promising role of vitamin D in mood disorders. The first chapter of this PhD thesis revised literature data regarding the effects of vitamin D in the CNS and the antidepressant and anxiolytic effects afforded by the supplementation with this vitamin in clinical studies. Among these literature studies, 65,5% and 67% showed improvement of depressive and anxiety symptoms, respectively. Chapter II addresses the relationship between serum 25(OH)D3 levels and assessment of symptoms of depression and anxiety in healthy individuals, as well as hematological and biochemical parameters related mainly to glucose homeostasis and lipid profile. A total of 36 youths (36.39 ± 9.72 years old; 75% women and 25% men) were included in the study. The body mass index of the participants was 26.57 ± 3.92 kg/m² and the body fat was $27.95 \pm 7.50\%$. Regarding the use of abusive substances, only 6 subjects (13.9%) were habitual smokers and none of the individuals used any medication. Serum levels of 25(OH)D3 were determined in 34 participants who were divided into those with sufficient (<40 ng/mL; medium 28.16 ± 7.07), and insufficient 25(OH) D3 levels (≥ 40 ng /mL; medium 53.19 ± 6.32). Regarding the blood count, the levels of CRP and cortisol, no differences were found between the groups. However, individuals with levels of 25(OH)D3 <40 ng/mL presented higher triglyceride and glucose levels and triglyceride/ HDL ratio, higher homeostatic model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) but did not show changes in total cholesterol, HDL and low density lipoprotein (LDL) levels and homeostatic model of beta cell function (HOMA-B) as compared with individual with 25(OH)D3 ≥ 40 ng/mL. Regarding behavioral assessment, BDI

scores, STAI state and STAI trait were not significantly different between subjects with 25(OH) D3 lower and higher levels. Levels of 25(OH)D3 were inversely associated with glucose levels, but no association was found between glucose and triglyceride levels. In addition, 25(OH)D3 levels were inversely associated with HOMA-IR index, but not HOMA-B. Levels of 25(OH)D3 were not associated with the behavioral scores of BDI, STAI state and STAI trait. The results data suggest that vitamin D deficiency is associated with a biochemical profile compatible with insulin resistance and alteration on lipid profile, but not with symptoms of depression and anxiety.

Key words: Vitamin D, anxiety, depression, glucose, lipid profile.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1. Metabolismo da vitamina D	25
Figura 2. Expressão de receptores VDR e CYP27B1 em estruturas do sistema límbico cerebral e possíveis mecanismos relacionados a transtornos de depressão e ansiedade.....	87

Capítulo II

Figura 1. Correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D3 e os níveis de glicose (A), triglicérides (B), HOMA-IR (C) e HOMA-B (D).....	109
Figura 2. Proposta de mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da vitamina D para a homeostase da glicose e metabolismo lipídico.....	118

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1. Doses de manutenção diária de vitamina D recomendadas para a população geral	32
Tabela 2. Estudos de ensaios pré-clínicos que associam a vitamina D e comportamento do tipo depressivo.....	39
Tabela 3. Estudos de ensaios clínicos que associam a suplementação de vitamina D e sintomas depressivos.....	44
Tabela 4. Estudos de ensaios pré-clínicos que associam a vitamina D e comportamento de ansiedade.....	73
Tabela 5. Estudos de ensaios clínicos que associam a suplementação de vitamina D e sintomas de ansiedade	78

Capítulo II

Tabela 1. Informações sociodemográficas e composição corporal de acordo com os níveis de 25(OH)D3	105
Tabela 2. Informações clínicas de acordo com os níveis de 25(OH)D3	107

LISTA DE ABREVIATURAS

17-bE2 – 17-betaestradiol
1,25(OH)D3- Colecalciferol
25(OH)D2- Ergocalciferol
25(OH)D3 – Calcidiol
AI- Ingestão adequada
ATP- Adenosina-trifosfato
BPAQ- Questionário de Agressão de Buss-Perry
CA- Campo aberto
CCE- Caixa clara-escura
CES-D- Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos
CYP- Citocromo P
CYP24A1- Citocromo P-24A1
CYP2R1- Citocromo P-2R1
CYP27B1- Citocromo P-27B1
DAC- Doença cardiovascular
DBP – Proteína de ligação a vitamina D
DP- Desvio-padrão
DRI- Ingestão dietética de referência
DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
– Quarta edição
DM2- Diabetes *mellitus* do tipo 2
EAR- Necessidade média estimada
EDSS- Escala expandida de estado de incapacidade
EPDS- Escala de depressão pós-natal
ER- Receptor de estrogênio
IAB – Inventário de ansiedade de Beck
IDATE – Inventário de depressão e ansiedade traço-estado
IDB – Inventário de depressão de Beck
IDB-II – Inventário de depressão de Beck – segunda edição
IDS- Ingestão de diferentes saborizantes
ICR – Camundongos endogamicos ICR
IJ- Insulinemia de jejum
IQSP- Índice de qualidade de sono de Pittsburg
IOM- Instituto de Medicina
IMC – Índice de massa corporal
FIQ- Questionário de diagnóstico de fibromialgia
FNB- Conselho de Alimentação e Nutrição
GDS – Escala de Depressão Geriátrica
GDS-15 – Escala de Depressão Geriátrica com 15 itens

GDNF- Fator neurotrófico derivado da glia
GHQ- Questionário geral de saúde
GJ- Glicemia de jejum
HAc1- Hemoglobina glicosilada A1
HADS- Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar
HADS-D- Subescala de Depressão Hospitalar
HAMD-17- Escala de Depressão de Hamilton com 17 ítems
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HDRS- Escala de depressão e ansiedade
HOMA-IR – Índice de avaliação homeostática de resistência à insulina
HOMA-B - Índice de avaliação homeostática da função de células beta
HPA- Hipotálamo-hipófise-adrenal
HRQOL- Qualidade de vida relacionada à saúde
LCE- Labirinto em cruz elevado
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LPL- Lipase lipoprotéica
LPS- Lipopolissacarídeo
MFQ- Questionário de humor e sentimentos
NO- Óxido nítrico
OMS- Organização Mundial da Saúde
PCR- Proteína C reativa
PTH- Hormônio paratireóideo
RDA- Ingestão dietética recomendada
RXR- Receptor retinóide X
SAD- Escala de sintomas de transtorno afetivo
SNC – Sistema nervoso central
SNPs- Polimorfismo de nucleotídeo simples
SPAQ- Escala de avaliação de padrão sazonal
SPSS- Programa estatístico para ciências sociais
TAF- Teste do alimento familiar
TBS- Teste de borrifagem de sacarose
TG- Triglicerídeos
TDM – Transtorno de depressão maior
TNA- Teste do novo alimento
TNF- Teste do nado forçado
TSC- Teste de suspensão pela cauda
TH – Enzima tirosina-hidroxilase
WHO-5- Índice de bem-estar da Organização Mundial da Saúde – quinta edição
WT- Linhagem selvagem de camundongos

UI – Unidades internacionais

UL- Nível superior tolerável de ingestão

UVB – Radiação ultra-violeta do tipo B

VDR – Receptor de vitamina D

VDR-Ko – Linhagem de camundongos sem o receptor de vitamina D

VDRE – Elemento de ligação à vitamina D

VLDL- Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	14
Capítulo I	20
1. INTRODUÇÃO	20
1. 1. Vitamina D: estrutura química e fontes nutricionais	20
1.2. Vitamina D: metabolismo e ações biológicas.....	20
1.3 Vitamina D no Sistema Nervoso Central (SNC)	26
1.4. Níveis de Vitamina D recomendados a população geral.	30
1.5. Intoxicação por Vitamina D	33
1.6 Vitamina D e transtorno depressivo maior (TDM).....	34
1.6.1. Estudos com Modelos Animais Envolvendo Vitamina D e Comportamento tipo-Depressivo	35
1.6.2. Estudos Clínicos Envolvendo Vitamina D	42
1.7 Vitamina D e Transtornos de Ansiedade.....	67
1.7.1. Estudos com Modelos Animais Envolvendo Vitamina D e Transtornos de Ansiedade.....	69
1.7.2. Estudos Clínicos Envolvendo Vitamina D e Transtornos de Ansiedade.....	77
Suplementação da Vitamina D e Transtornos de Ansiedade.	82
Suplementação da Vitamina D e Sintomas de Ansiedade	82
Suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas de ansiedade e comorbidades	84
Capítulo II	90
1. INTRODUÇÃO	90

1.1 Concentrações de 25(OH)D3, parâmetros bioquímicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos saudáveis.....	90
2. OBJETIVOS	94
2.1. Objetivo geral.....	94
2.2. Objetivos específicos.....	95
3. MÉTODOS.....	95
3.1. Delineamento do estudo e amostra	95
3.2. Casuística.....	96
3.2.1. Critérios de inclusão.....	96
3.2.2. Critérios de exclusão	96
3.3. Aspectos éticos.....	96
3.4. Avaliações bioquímicas glicêmicas.....	96
3.5. Critérios de avaliação psicométrica	98
3.5.1. Inventário de Depressão de Beck (IDB).....	99
3.5.2. Inventário de ansiedade Traço - Estado (IDATE).....	100
3.6. Índice de Massa Corporal (IMC).....	101
3.7. Escala de Bristol.....	102
3.8. Análise estatística.....	103
4. RESULTADOS	104
5. DISCUSSÃO	110
6. CONCLUSÕES.....	125
7. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	126
REFERÊNCIAS.....	129

Trinko JR., Land BB, Solecki WB, Wickham RJ, Tellez LA, Maldonado-Aviles J, Araujo IE, Addy NA, DiLeone RJ. Vitamin D3: A Role in Dopamine Circuit Regulation, Diet-Induced Obesity, and Drug Consumption. eNeuro 2016; 3 (3):0122-15.....	152
8. ANEXOS	157
8.1 Anamnese Clínica Nutricional	157
8.2 Inventário de Ansiedade Traço – Estado.....	158
8.3 Inventário de Depressão de Beck (IDB).....	160
8.4 Parecer Consubstanciado do CEP.....	164
8.5 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	168

Capítulo I

1. INTRODUÇÃO

1.1. Vitamina D: estrutura química e fontes nutricionais

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel que pode ser obtido na dieta sob forma de ergocalciferol (vitamina D2) através do consumo de alguns alimentos de origem vegetal como cogumelos, especialmente se expostos a luz solar e/ou pode ser obtida em alimentos de origem animal, tais como peixes de água salgada e leite suplementado com esta vitamina. Nos alimentos de origem animal a vitamina D está presente na forma de colecalciferol (vitamina D3) (Hossein-nezhad e Holick, 2013). A vitamina D3 também pode ser obtida em suplementos alimentares (Food Standards Agency, 2002; Holick, 2008). As estruturas químicas da vitamina D2 e vitamina D3 encontram-se na Figura 1. As formas D2 e D3 da vitamina D são distintas pela presença de uma dupla ligação adicional, entre os carbonos 22 e 23 e, um grupo metil agregada à longa cadeia lateral na vitamina D2 (Armas *et al.*, 2004).

1.2. Vitamina D: metabolismo e ações biológicas

A vitamina D é produzida através do desdobramento fotoquímico desencadeado pela exposição à luz ultravioleta B em uma faixa de comprimento de onda mantido no intervalo de 290 a 315 nm. A irradiação da luz solar é importante para a transformação espontânea do 7-deidrocolesterol, presente na camada de Malpighi

da epiderme em pré-vitamina D3. A pré-vitamina D3, por sua vez, é convertida em vitamina D3 (colecalfiferol) por isomerização térmica (Armas *et al.*, 2004; Horst *et al.*, 2005). A síntese endógena da vitamina D depende de fatores como a intensidade de irradiação solar, estação do ano, latitude, quantidade de melanina e frequência de uso de cosméticos com filtro solar. Esta síntese endógena de vitamina D contribui mais do que a ingesta para o status da vitamina D no organismo humano (Webb *et al.*, 1998; Holick, 2006).

A vitamina D3 é transportada na circulação, principalmente ligada à proteína de transporte de vitamina D (DBP) e chega ao fígado, onde sofre uma primeira hidroxilação no carbono 25, reação catalisada pela enzima 25-hidroxilase hepática (CYP2R1 principalmente). Posteriormente, a 25(OH)D3 sofre a segunda hidroxilação no carbono 1 pela atividade da enzima 1 α -hidroxilase (CYP27B1), expressa nos rins, mas também em outros tecidos como a pele, músculos esqueléticos e cérebro. Desta forma, a 25(OH)D3 é convertida no hormônio calcitriol ou 1,25(OH)D3, a qual corresponde à forma ativa de vitamina D, conforme mostrado na Figura 1 (Courbebaisse *et al.*, 2010).

O nível sérico de 25(OH)D3 é o principal marcador bioquímico utilizado para definir níveis satisfatórios ou deficientes desta vitamina (Holick, 2007; Christackos *et al.*, 2016). Pesquisas têm demonstrado que está havendo uma verdadeira pandemia populacional de hipovitaminose (Manson *et al.*, 2016; Cashman *et al.*, 2016). Em países como a Austrália, Índia e Arábia Saudita, por exemplo, 30-50% das crianças e adultos apresentam níveis de 25(OH)D3 abaixo de 50 nmol /L ou 30 ng/mL, o qual é estabelecido como um nível mínimo satisfatório desta vitamina (Sachan *et al.*,

2005; Holick, 2007; Mithal *et al.*, 2009). Na Europa, foi encontrada uma variação nos níveis de 25(OH)D3 em relação aos países das regiões norte e sul, sugerindo diferenças de comportamento da população em relação à exposição à luz solar e o grau de pigmentação da pele. A mesma exposição à radiação solar resulta em menos vitamina D na pele de indivíduos da população no sul da Europa, onde a pigmentação da pele é mais acentuada em relação à população proveniente da região norte, sugerindo que muitos fatores endógenos e exógenos podem interferir com os níveis séricos de vitamina D (Wicherts *et al.*, 2007).

O calcitriol interage com receptores de localização intranuclear chamados receptores de vitamina D (VDRs). Estes receptores, uma vez ativados, se unem a elementos de resposta da vitamina D (VDRE) em regiões promotoras de genes-alvo que levam ao desencadeamento de uma cascata de interações moleculares para síntese de RNAs e proteínas específicas (Prié *et al.*, 2009). Essa sucessão de eventos moleculares envolve uma proporção estimada entre 0,5 a 5% de todo o genoma humano (Yu e Cantorna, 2011). Assim, a vitamina D age como um hormônio capaz de regular a expressão gênica e a função de muitos tecidos. A ação pleiotrópica da vitamina D se relaciona com a ampla distribuição de receptores VDR, de numerosas proteínas co-reguladoras, isoformas enzimáticas do citocromo P-450 (CYPs) e da enzima 25-hidroxilase (Prosser e Jones, 2004).

Além de ser responsável pela homeostase de cálcio e fosfato, a vitamina D participa na manutenção da integridade física e funcional do sistema músculo esquelético e crescimento ósseo, controle do ciclo celular, diferenciação e apoptose. A 1,25(OH)D3 apresenta outras

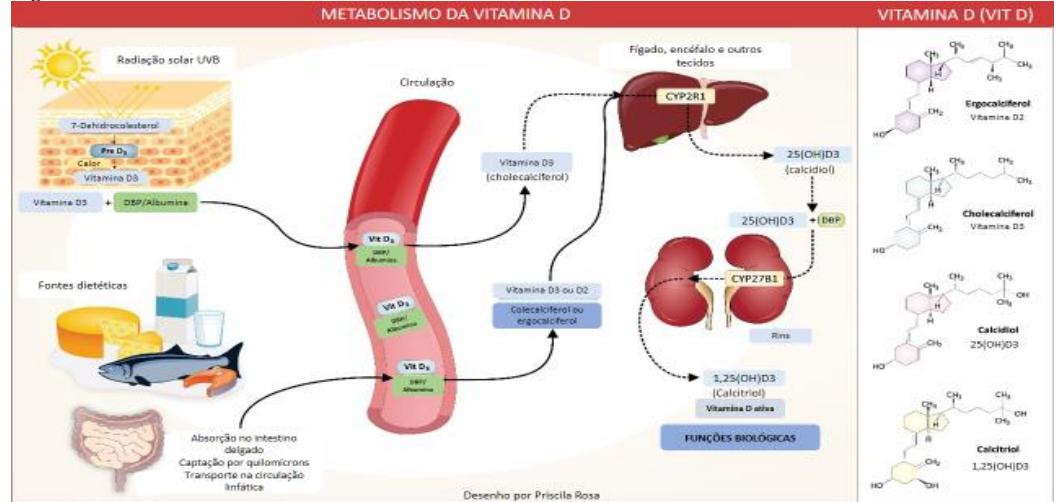
funções abrangentes que incluem a regulação de respostas imunes inatas e adaptativas e controle de infecções e redução do risco da ocorrência de doenças inflamatórias (Christakos *et al.*, 2016). Somando-se a isto, baixas concentrações séricas de vitamina D estão associadas com várias doenças relacionadas à idade, tais como o câncer (Ferrer-Mayorga *et al.*, 2018; Ruoxu, 2016), doenças cardíacas (Wang *et al.*, 2008; Rejnmark *et al.*, 2017), síndrome metabólica (Maki, *et al.*, 2012; Al-Dabhani *et al.*, 2017), diabetes mellitus tipo 2 (Penckofer *et al.*, 2017), acidente vascular cerebral (Kojima *et al.*, 2012), doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas (Lam *et al.*, 2015; Landel *et al.*, 2016) e doenças relacionadas à disfunção do sistema imunológico, como a psoríase (Suárez-Varela *et al.*, 2014; Barrea *et al.*, 2017) e a doença inflamatória intestinal (Ardesia *et al.*, 2015).

Metabolismo da Vitamina D em Roedores

Os estudos sobre o metabolismo da vitamina D em roedores forneceram apenas poucas informações referentes ao metabolismo desta vitamina em animais. Os estudos a esse respeito são bastante limitados e apresentam divergências entre as diferentes linhagens de animais. Há evidências que 25(OH)D₃ e seus metabólitos são produzidos em ratos recém-nascidos (Halloran *et al.*, 1979). Em um estudo, camundongos de ambos os sexos com 4 semanas e linhagens C57BL/6 e Biozzi, foram submetidos a determinação das concentrações séricas de 25(OH)D₃. Os níveis de vitamina D foram comparados e descobriu-se que as fêmeas apresentaram concentrações de 25(OH)D₃ séricas superiores que as concentrações encontradas nos machos, nas duas linhagens (Bolton *et al.*, 2013). Experimentos com

intestino de ratos evidenciaram uma taxa superior de absorção da vitamina D na borda em escova nos enterócitos do jejuno e íleo (Hollander e Truscott, 1976; Hollander *et al.*, 1978). Estudos mais recentes mostraram que o excesso de colesterol e fatores que modificam o funcionamento de transportadores de colesterol na membrana atuam como fatores limitantes para a absorção intestinal de vitamina D em camundongos (Reboul *et al.*, 2011; Gonçalves *et al.*, 2011; Goncalves *et al.*, 2013).

Figura 1. Metabolismo da vitamina D



A vitamina D é produzida por síntese cutânea (vitamina D3 ou colecalciferol) ou pode ser obtida pela ingestão de dieta (vitamina D2 ou ergocalciferol de origem vegetal e D3 ou colecalciferol de origem animal). A vitamina D dietética é absorvida no intestino delgado e envolvida por partículas de quilomícrons para alcançar a circulação sistêmica. Na circulação, a vitamina D2 e D3 são transportadas por DBP ou albumina. A vitamina D é transportada para o fígado, onde é submetida à hidroxilação em C25 principalmente pela enzima CYP2R1, formando 25(OH)D3 (calcidiol). Este metabólito é transportado por DBP aos rins para outra hidroxilação, catalisada pela enzima CYP27B1, formando 1,25(OH)D3 (calcitriol), a forma ativa da vitamina D. O metabólito ativo 1,25(OH)D3 circula através do corpo para produzir diferentes funções biológicas. Abreviaturas: CYP: isoformas enzimáticas do citocromo P-450; DBP: Proteína de ligação à vitamina D; Vit D: vitamina D; UVB: radiação ultravioleta.

1.3 Vitamina D no Sistema Nervoso Central (SNC)

As atividades funcionais de 1,25(OH)D₃ têm sido desvendadas e se revelam bastante interessantes uma vez que se trata de um pluripotente secoesteróide com atividade tanto no encéfalo em desenvolvimento (Eyles *et al.*, 2003) quanto no cérebro adulto (Garcion *et al.*, 2002; Xue *et al.*, 2015). A 1,25(OH)D₃ pode ser captada pelo tecido nervoso ou ser sintetizada por ação da enzima 1 α -hidroxilase a partir de seu precursor 25(OH)D₃, sugerindo mecanismo alternativo de manutenção das atividades de 1,25(OH)D₃ no encéfalo (Zhnder e Hewison, 1999).

Em estudos experimentais foram encontradas evidências de que os metabólitos da vitamina D tem condições de atravessar a barreira hematoencefálica, embora a captação de 25(OH)D₃ seja presumivelmente baixa e a captação de 1,25(OH)D₃ seja limitada no SNC (Pardridge *et al.*, 1985). A expressão de receptores VDR e da enzima 1 α -hidroxilase foi identificada em várias estruturas anatômicas do encéfalo humano, tanto em neurônios quanto em células gliais, no córtex pré-frontal, no giro do cíngulo, no hipocampo, tálamo, substância nigra, núcleo geniculado lateral e hipotálamo, diferindo o grau de imunoreatividade entre as células distribuídas nas diversas regiões de cada uma das estruturas (Eyles *et al.*, 2005). A distribuição de VDR e da enzima 1 α -hidroxilase em humanos e roedores é bastante semelhante. Contudo, estruturas como o prosencéfalo basal e cerebelo parecem apresentar apenas a expressão da enzima 1 α -hidroxilase (Eyles *et al.*, 2005).

Na substância nigra, o VDR e a enzima 1 α -hidroxilase podem ter papel semelhante ao que ocorre na medula adrenal, regulando a expressão do gene da enzima tirosina hidroxilase em neurônios dopaminérgicos, onde a própria dopamina é capaz de levar a ativação de receptores VDR na ausência de ligante (Matkovitis e Christakos, 1995; Puchacz *et al.*, 1996, Eyles *et al.*, 2005). Estudos com animais sugerem que tratamentos repetidos com 1,25(OH)D3 associado ao receptor VDR, pode atuar com fator de proteção em neurônios dopaminérgicos contra doses tóxicas de anfetamina e como aumentar as concentrações de dopamina no estriado (Cass *et al.*, 2006, 2012). VDR é expresso em neurônios dopaminérgicos (Cui *et al.*, 2013) e pode levar ao aumento da síntese de dopamina após lesão (Cass *et al.*, 2014), fornecendo evidências de que a vitamina D pode ser responsável por regular circuitos neuronais dopaminérgicos em situações de respostas como a da drogadição, ingestão de alimentos supra-calóricos e o consequente estabelecimento da obesidade, sugerindo que a elevação de sinais estimulatórios provocam efeitos anorexígenos sob condições experimentais nas quais os animais apresentam estado de resistência à leptina (Trinko *et al.*, 2016).

Estudos em animais demonstraram que as vias dopaminérgicas respondem ao consumo de alimentos saborosos e também respondem a sinais metabólicos periféricos. Estes estudos sugerem que a manipulação do circuito dopaminérgico altera a ingestão de alimentos (Fulton *et al.*, 2006; Hommel *et al.*, 2006; Johnson e Kenny, 2010; Vucetic e Reyes, 2010, Volkow *et al.*, 2013). Além disso, dietas à base de anfetaminas, bem como drogas de abuso,

também têm como alvo esses mesmos circuitos (Ersner, 1940; Volkow et al., 2013). O receptor da vitamina D3 (VDR), que funciona como um fator de transcrição após a ativação pelo calcitriol, é bem estudado no contexto do metabolismo ósseo e absorção / homeostase do cálcio (Nicolaysen, 1937; Carlsson, 1952; DeLuca, 1974; McDonnell et al. 1989), mas só recentemente foi estudado quanto aos seus papéis adicionais no sistema nervoso.

A 1,25(OH)D3 tem sido atribuída a qualidade de esteroide neuroativo, pois afeta o desenvolvimento e a função do cérebro e demonstrou-se também que 1,25(OH)D3 pode modular diversos neurotransmissores e aumentar a expressão de genes que codificam a enzima tirosina hidroxilase (TH) em animais, enzima limitante da velocidade na síntese de catecolaminas e fornecer neuroproteção contra toxinas dopaminérgicas pela hiperregulação do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) (Wang *et al.*, 2001; Orme *et al.*, 2013). Alguns autores admitem a existência de mecanismos complexos de indução dopaminérgica mediada pela sinalização do receptor VDR na ausência de ligante, pois VDR e dopamina estão colocalizados no encéfalo e a dopamina pode ativar receptores de hormônios esteroides VDR e o receptor retinóide X (RXR) através de fosforilação (Matkovits e Christakos, 1995).

Os receptores de vitamina D são abundantes e distribuem-se em neurônios serotoninérgicos, insulínérgicos e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (Huang, 2014). Além disso, foi demonstrado que a neurotransmissão GABAérgica é influenciada pelos níveis de vitamina D, uma vez que ela é capaz de modificar a expressão gênica

de receptores GABA-A (Jiang *et al.*, 2013). Adicionalmente, a 1,25(OH)D3 inibe a atividade da enzima óxido nítrico sintase induzível em macrófagos ativados e em células da micrógliia em até 24 horas após estímulo pró-inflamatório induzido por injeção intra-hipocampal de lipopolissacarídeo (LPS) e reduz em 6 vezes no número de macrófagos periféricos a lesão, provocando consequentemente, diminuição na quantidade de células apoptóticas locais. Sugere-se que o NO sintetizado pelos macrófagos estimula a formação metabólica endógena de 1,25(OH)D3 durante as reações inflamatórias no SNC (Garcion *et al.*, 1998).

Assim, a presença de receptores VDRs e da enzima α 1-hidroxiase em regiões encefálicas como o hipocampo e córtex pré-frontal sugere um possível papel para a vitamina D na regulação de diferentes aspectos comportamentais, incluindo modulação do humor, ansiedade e cognição (Eyles *et al.*, 2013; Eyles *et al.*, 2014).

Diversas evidências indicam que a 1,25(OH)D3 é uma molécula que além de atuar na homeostase do cálcio e do fosfato e de contribuir no processo de mineralização óssea (Khundmiri *et al.*, 2016), também participa na homeostasia do cálcio no SNC controlando o influxo de cálcio para o interior de neurônios e regulando o crescimento nervoso, sendo importante na neuroproteção através de efeitos como a modulação da síntese do fator de crescimento do nervo (Neveu *et al.*, 1994). Ela também reduz a toxicidade das espécies reativas de oxigênio (Ibi *et al.*, 2001). Estudos sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar associada à ocorrência de doenças neurodegenerativas, tais como esclerose

múltipla, Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson (Wu *et al.*, 2016). A vitamina D melhora a fosforilação oxidativa e a respiração mitocondrial por meio de receptores VDR nucleares que aumentam a expressão de proteínas responsáveis por funções importantes no metabolismo energético mitocondrial, conseqüentemente, aumenta os níveis de ATP. Na deficiência de vitamina D ocorre aumento do estresse oxidativo celular devido à disfunção na síntese de ATP e desregulação na homeostase do cálcio (Berridge, 2017).

1.4. Níveis de Vitamina D recomendados a população geral

A Food and Nutrition Board (FNB), do Institute of Medicine (IOM) dos EUA, estabeleceu em 1997 a ingestão adequada (AI) em unidades de μg de vitamina D capaz de promover a manutenção das concentrações séricas de 25(OH)D₃ para a população com características de exposição solar insuficiente (Institute of Medicine, 1997). Até este momento, as recomendações para a ingestão de vitamina D se baseavam na manutenção da calcemia e o metabolismo ósseo normais, porém, a partir daí, surgiu a preocupação em atender as necessidades relacionadas aos benefícios não-calcêmicos da ingestão de vitamina D. Neste contexto, surgiu pela primeira vez, recomendações que indicavam a ingestão de vitamina D de 125 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (5.000 UI/dia) para os indivíduos com 25(OH)D₃ que apresentassem concentrações séricas abaixo de 55 nmol/L (22 ng/mL) (Alóia *et al.*, 2008), pois as estimativas de requisitos médios (DRIs) discutidas e publicadas para a vitamina D até aquele momento, não atendiam concentrações séricas suficientes para manter o PTH em níveis

fisiológicos e prevenir patologias de curso crônico (Merke *et al.*, 1989). Em 2007, a dose de 10.000 UI/dia, equivalente a 250 µg/dia, foi recomendada pelo American Journal Clinical Nutrition, sob a alegação de não ocasionar intoxicação (Hathcock *et al.*, 2007). Em 2008, foi sugerido que as recomendações diárias de vitamina D fossem alterados para 17,5 a 25 µg/dia (700 a 1.000 UI/dia), doses consideradas suficientes para manter níveis plasmáticos de 25(OH)D3 entre 75 e 100 nmol/L (30 e 40 ng/mL) (Mosekilde, 2008). Finalmente, em 2010, o Instituto de Medicina (IOM), com ajuda de um comitê de peritos concluiu que os dados gerados como produto de conhecimento científico analisados como referência das ações não esqueléticas da vitamina D e do cálcio, como as doenças cardiovasculares (DAC), hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, diabetes e síndrome metabólica, câncer, resposta imune, desempenho físico e quedas, foram julgados incoerentes e não conclusivos para se estabelecer orientações nutricionais, sendo então substituídas por novas orientações para a vitamina D com valores fixos estratificados por faixas etárias (Tabela 1)(Institute of Medicine, 2010). A Sociedade Americana de Endocrinologia, diverge deste pensamento, alegando ser mais adequado estabelecer recomendações entre dois valores de doses, mínimas e máximas, específicas por idade em vez de utilizar uma dose com um valor exato, como recomendado pelo IOM, alegando ser mais correto imaginar que a população não irá absorver a mesma quantidade de vitamina D todos os dias, mas sim uma quantidade que varia a cada dia de acordo com a sua dieta e fatores interferentes (Holick *et al.*, 2011).

Tabela 1. Doses de manutenção diária de vitamina D recomendadas para a população geral

Estágio da Vida	EAR UI/dia (µg/dia)	RDA UI/dia (µg/dia)	UL UI/dia (µg/dia)
0-6 anos	*	*	1000 (25)
6-12	*	*	1500 (37.5)
1-3	400 (10)	600 (15)	2500 (62.5)
4-8	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-13	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14-18	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 anos	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-18 (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-50 (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

Fonte: Instituto de Medicina. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D – November 30, (2010).

Para lactentes AI de vitamina D é de 400UI/dia para 0-6 meses de idade e 400UI/dia para 6-12 meses de idade.

EAR- Necessidade média estimada

RDA- Ingestão dietética recomendada

UL- Nível superior tolerável de ingestão

1.5. Intoxicação por Vitamina D

A intoxicação pela vitamina D é considerada rara, porém o seu uso indiscriminado pode levar ao risco potencial de toxicidade causada pelo excesso de vitamina D no organismo. A ingestão crônica de suplementos alimentares em dosagens altas e alimentos enriquecidos, a ocorrência de falhas na formulação de medicamentos contendo a vitamina D em quantidade excessiva, o abuso da ingestão de suplementos são algumas causas de intoxicação por vitamina D (Pludowski *et al.*, 2013). Guerra e colaboradores (2016), em um relato de caso, demonstraram evidências clínicas de toxicidade causada por vitamina D em um paciente diabético de 70 anos com doença renal crônica (creatinina sérica de 1,6 mg/dL). O paciente recebeu suplementos de colecalciferol e calcitriol na dose de 2000UI/dia para recomposição dos níveis de 25(OH)D3 de 16 ng/mL. O quadro clínico evoluiu em um período de 45 dias para hipercalcemia e hipercalcúria associada a elevação das concentrações séricas de vitamina D e calcitriol. Com a suspensão da administração de vitamina D e calcitriol, os níveis de 25(OH)D3 voltaram ao normal em 14 meses e os níveis de creatinina voltaram ao nível anterior 24 meses após a suspensão da terapia com suplementos. Hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia, rarefação de densidade óssea, urolitíase, calcificação distrófica e metastática são sinais clínicos de toxicidade por vitamina D e os principais sintomas relatados são constipação intestinal, anorexia, náuseas e vômitos, perda ponderal, poliúria e polidipsia que pode evoluir para insuficiência renal (Guerra *et al.*, 2016). A hipercalcemia e hiperfosfatemia são alterações bioquímicas

importantes na toxicidade por vitamina D que ocorrem quando as concentrações séricas de vitamina D excedem a 200 ng/mL (500 nmol/L) (Araki *et al.*, 2011; Guerra *et al.*, 2016).

1.6 Vitamina D e transtorno depressivo maior (TDM)

O TDM caracteriza-se por um distúrbio psiquiátrico debilitante e prevalente que engloba um somatório de sintomas, incluindo humor deprimido, anedonia (perda de interesse por situações consideradas anteriormente prazerosas), sentimentos de baixa auto-estima e fadiga (Otte *et al.*, 2016). A prevalência deste transtorno é em torno de 20% da população ao longo da vida e acomete cerca de duas vezes mais mulheres do que homens (Otte *et al.*, 2016; Rainville *et al.*, 2018).

A fisiopatologia do TDM é complexa e incompletamente compreendida, porém, sabe-se que o estresse crônico é um fator desencadeante por ativar macrófagos periféricos e células microgliais no SNC e causar aumento do cortisol plasmático (D'Elia *et al.*, 2018). Em condições fisiológicas o estresse e a consequente ativação do eixo HPA levam a supressão da transcrição de genes pró-inflamatórios. Como resultado, a ocorre a liberação do glicocorticoide cortisol, um potente hormônio anti-inflamatório em concentrações de atividade anti-inflamatórias não excedentes a níveis que seriam considerados como de risco para o organismo (Sapolsky *et al.*, 1987, Irwin e Cole, 2011; Slavich e Irwin, 2014). No entanto, em condições adversas que induzem ao estresse agudo ou crônico, com exposição a um perigo real ou persistente, ocorre a ativação do eixo HPA em oposição ao

perfil anti-inflamatório inicial (Miller *et al.*, 2002; Duman e Aghajanian, 2012). Em decorrência deste evento observa-se o aumento aberrante e persistente da secreção de glicocorticóides e resistência ou insensibilidade aos glicocorticóides em células imunitárias (Schleimer, 1993; Slavich e Irwin, 2014). Esses fatores contribuem para provocar o comprometimento do suporte neurotrófico, prejudicando a ramificação dendrítica e a transmissão sináptica. Desta forma há um comprometimento da neurogênese hipocampal adulta, neuroinflamação, prejuízo na sinalização bioenergética, estresse oxidativo e excitotoxicidade (Kim *et al.*, 2016; Price *et al.*, 2018; Dey *et al.*, 2018).

A eficácia limitada dos fármacos antidepressivos associada, muitas vezes, a efeitos adversos (Artigas *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018) dificultam o tratamento do TDM e motivam pesquisadores e clínicos a buscar outras alternativas terapêuticas para o manejo do TDM, como os nutracêuticos (Manosso *et al.*, 2013), incluindo a vitamina D.

1.6.1. Estudos com Modelos Animais Envolvendo Vitamina D e Comportamento tipo-Depressivo

Pesquisas envolvendo tratamento com a vitamina D em modelos animais de depressão ainda não elucidam totalmente os mecanismos biológicos pelos quais modificações bioquímicas e moleculares ocorrem nas regiões de circuitos cerebrais responsivos a interações com receptores VDR. Apesar disso, os estudos já

realizados, indicam que a vitamina D é relevante em modular respostas comportamentais relacionadas à depressão. Na maioria dos estudos, há evidências de que a sinalização VDR é importante para reverter comportamentos tipo-depressivo em animais (Burne *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2014). A Tabela 2 apresenta uma síntese dos estudos disponíveis na literatura sobre os efeitos da vitamina D em modelos animais de depressão ou os efeitos de modelos de depressão sobre o metabolismo da vitamina D.

O estresse crônico imprevisível em ratos levou a um aumento na expressão de VDR, juntamente com os níveis de 1,25(OH)D3 no hipocampo associado a um comportamento tipo-depressivo (Jiang *et al.*, 2013). Também foi relatado comportamento tipo depressivo em ratos submetidos a repetidas administrações de doses elevadas de dexametasona, com consequente expressão diminuída de VDR e CYP27B1 e CYP24A1 (envolvida no catabolismo da vitamina D) no córtex pré-frontal e hipocampo. Neste estudo uma baixa dose de dexametasona causou aumento na expressão de VDR no córtex pré-frontal e diminuiu a expressão de CYP27B1 e CYP24A1/VDR no hipocampo de animais expostos (Jiang *et al.*, 2014). Tais resultados sugerem que o estresse pode ser regulado pela sinalização intracelular induzida pela vitamina D no cérebro, sendo um mecanismo protetor relevante, pois o estresse é um fator ambiental fortemente associado a etiologia do TDM.

A redução no tempo de imobilidade no teste do nado forçado e a atividade locomotora inalterada em camundongos após a administração de vitamina D relatada em um estudo levou a conclusão

de que a vitamina D apresenta um consistente efeito antidepressivo (Kawaura *et al.*, 2017). Em um outro estudo, ratas ovariectomizadas exibiram comportamento tipo- antidepressivo mediante administração crônica de vitamina D durante 14 dias (Fedotova *et al.*, 2016). A co-administração de 5 mg/kg/dia (200.000 UI/kg), s.c. de vitamina D com 17beta-estradiol causou um efeito antidepressivo sinérgico em ratas ovariectomizadas (Eyles, Burne, McGrath, 2013). A deficiência de vitamina D em camundongos fêmeas desde o período anterior ao acasalamento até o nascimento e amamentação dos filhotes é um modelo animal usado para indução de comportamento do tipo depressivo na prole e produziu anedonia, ansiedade e comprometimento cognitivo em filhotes machos, reforçando resultados dos demais estudos indicativos de que a vitamina D tem propriedade antidepressiva (Fu *et al.*, 2017). Ainda vale ressaltar que recentemente foi demonstrado que a administração repetida de vitamina D3 por 7 dias levou a diminuição do comportamento tipo-depressivo e do estresse oxidativo cerebral induzida por uma administração crônica (21 dias) de corticosterona em camundongos, apesar de a administração aguda de vitamina D não ter sido capaz de levar a resultados significativos no teste de nado forçado bem como no teste de suspensão de cauda. Esses resultados sugerem que o efeito tipo antidepressivo da vitamina D pode estar relacionado a sua capacidade de modular o estresse oxidativo uma vez que a vitamina D não foi efetiva em respostas agudas nos testes de suspensão pela cauda e nado forçado (Camargo *et al.*, 2018).

Embora os estudos mencionados anteriormente sugiram a possibilidade da vitamina D apresentar propriedades antidepressivas, alguns resultados contraditórios existem na literatura. Um estudo com ratos Sprague-Dawley machos deficientes em vitamina D3, investigou a resposta comportamental dos animais com 6 semanas de exposição à dieta deficiente em vitamina D e não observou alteração no teste de nado forçado em relação aos ratos controle (Byrne *et al.*, 2013). Em um outro estudo com camundongos C57B/6J e BALB/c submetidos ao teste de nado forçado e dieta deficiente em vitamina D durante um período de 10 semanas, não foi possível demonstrar diferenças estatísticas significativas no comportamentos destes animais no teste (Groves *et al.*, 2013), sugerindo a necessidade da realização de mais estudos para obtenção de informações que possam melhorar nossa compreensão sobre as possíveis relações entre a vitamina D e o comportamento depressivo.

Tabela 2. Estudos de ensaios pré-clínicos que associam a vitamina D e comportamento do tipo depressivo

Referencias	Testes	Animais	Tratamento	Resultados
Jiang <i>et al.</i> , 2013	CA, TSC, TNF	Ratos Sprague-Dawley adultos	Não houve, foi aplicado modelo de estresse	Os resultados sugeriram regulação do metabolismo da vitamina D pelo estresse crônico imprevisível no hipocampo.
Eyles, Byrne, McGrath, 2013	TNF, TCA	Ratas Wistar adultas ovariectomizadas	Co-administração de 5 mg/kg/dia, s.c. de vitamina D3 com 17-bE	Houve efeito antidepressivo sinérgico da vitamina D com 17-bE em ratas ovariectomizadas.
Birne <i>et al.</i> , 2013	TNF, TCA	Ratos Sprague-Dawley adultos	Dieta livre em vitamina D e normocalcêmica por 10 semanas	Ausência de diferenças significativas no comportamento tipo antidepressivo teste do nado forçado entre os grupos testados.
Groves <i>et al.</i> , 2013	TNF, TCA	Camundongos C57BL/6J e BALB/c	Dieta deficiente em vitamina D; grupo controle recebeu dieta com 1000 UI/kg 10 semanas antes do teste	Não houve diferenças no comportamento entre os grupos deficiente e não deficiente.
Jiang <i>et al.</i> , 2014	TPS, TNF	Ratos Sprague-Dawley	Sem tratamento com vitamina D; tratamento com dexametasona 0,2 e 2 mg/kg por 10 dias	O tratamento induziu estado tipo depressivo e diminuiu a expressão de VDR e CYP27B1 e CYP24A1 no córtex pré-frontal e hipocampo

Fedotova <i>et al</i> , 2016	TNF	Ratas Wistar adultas ovariectimizadas	1,0, 2,5 ou 5,0 mg/kg/dia, s.c, vitamina D por 14 dias, isoladamente ou combinada a 17b-E2 5,0 mg/rat, s.c.	Comportamento tipo antidepressivo em animais tratados com doses mais altas de vitamina D isoladamente ou combinadas com 17-bE.
Fu <i>et al</i> , 2017	TPS	Camundongos ICR adultos	Mães deficientes em vitamina D foram submetidas a dieta com <25 UI de vitamina D/kg, começando 4 semanas antes do acasalamento ao longo do período gestacional e período de amamentação. No grupo controle, as mães e seus filhotes machos receberam alimentação padrão com 1000 UI de vitamina D/kg.	Comportamento anedônico em filhotes de mães deficientes em vitamina D.
Kawaura <i>et al</i> , 2017	TNF, TCA	Camundongos ICR adultos	0,5, 1,0 e 2,0 µg/kg, i.g. de vitamina D	A vitamina D apresentou efeito do tipo antidepressivo.
Camargo <i>et al</i> , 2018	TSC, TNF, TCA, TBS	Camundongos Swiss adultos	2,5 µg/kg, 7,5 µg/kg, 25 µg/kg de vitamina D por 7 dias	A Vitamina D reverteu comportamento tipo-depressivo e alterações bioquímicas (níveis de proteína carboniladas e nitrito) induzidas pela administração crônica de

corticosterona. Não afetou TNF
e TSC após administração
aguda.

TCA - teste do campo aberto; TSC - teste de suspensão pela cauda; TNF - teste do nado forçado; 17-βE -17-betaestradiol; TPS - teste de preferência por sacarose; TBS - teste de borrifagem de sacarose.

1.6.2. Estudos Clínicos Envolvendo Vitamina D

Muitas evidências têm demonstrado uma relação importante entre a ocorrência de sintomas depressivos e níveis diminuídos de vitamina D (Wilkins *et al.*, 2006; May *et al.*, 2010; Kjaergaard *et al.*, 2012; Milaneschi *et al.*, 2014; Sherchand *et al.*, 2018). Além dos estudos acima mencionados, há relatos de melhora em escalas que avaliam bem-estar após suplementação com vitamina D (Lansdowne *et al.*, 1998; Högberg *et al.*, 2012; Narula *et al.*, 2017). Os dados obtidos nestes estudos estão mostrados em ordem cronológica na Tabela 3. Nestes estudos, os participantes foram submetidos a uma avaliação da severidade de sintomas depressivos através da aplicação de várias escalas.

As escalas de sintomas para transtornos de humor são instrumentos autoaplicáveis de pesquisa com utilidade para triagem de sintomas de distúrbios psiquiátricos, como depressão e ansiedade, que muitas vezes são usadas para contextualização dos sintomas (Salle *et al.*, 2012), como por exemplo, os Instrumentos de Avaliação de Qualidade de Vida (WHOQOL) 1998 da Organização Mundial de Saúde (OMS)(Fleck, 2000). As escalas de avaliação apresentam uma configuração básica composta por um número restrito de questões com opções de respostas rápidas e de fácil entendimento por parte dos entrevistados e podem ser aplicadas na identificação de sintomas psiquiátricos (Marcolino *et al.*, 2007) em pacientes de hospitais clínicos não-psiquiátricos (Keller *et al.*, 2004; Muszbek *et al.*, 2006) a pacientes de atendimento ambulatorial (Vage *et al.*, 2003; Al-

Ruzzeh *et al.*, 2004) e em indivíduos não doentes (Weigl *et al.*, 2005; Andrews *et al.*, 2006). Os instrumentos de avaliação de saúde mental compreendem muitas escalas e uma variedade de roteiros de entrevista que servem para objetivo de avaliar aspectos emocionais, cognitivos e psicopatológicos (Barroso, 2016). Características distintas entre as escalas de sintomas referem-se a presença de sintomas físicos de doenças como perda de peso, anorexia, insônia, fadiga, encontrados em escalas como a escala de sintomas IDB (Sharifi *et al.*, 2018) ou ausência de sintomas físicos, excluídos na escala de sintomas HADS (Marcolino *et al.*, 2007). Os instrumentos de avaliação de transtornos de depressão e ansiedade são considerados instrumentos simples e eficazes para facilitar o diagnóstico de transtornos de humor. Tais instrumentos tem por objetivo evitar que sintomas de depressão ou de ansiedade passem despercebidos ou sejam camuflados por um espectro muito grande fatores de confusão presentes em distúrbios clínicos, comumente co-existent com problemas de saúde mental em condições subclínicas e clínicas.

Tabela 3. Estudos de ensaios clínicos que associam a suplementação de vitamina D e sintomas depressivos

Referencias	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escalas de avaliação	Resultados
Lansdowne <i>et al.</i> , 1998	Estudo controlado por placebo	Indivíduos saudáveis	44	Homens e mulheres	400 e 800 UI/d, 5 dias no final do inverno	Auto-relato de sintomas	Houve melhora pois a vitamina D3 aumentou significativamente o afeto positivo e houve alguma evidência de redução no afeto negativo.
Jorde <i>et al.</i> , 2008	Estudo controlado por placebo	População ambulatorial de Indivíduos obesos, com idade entre 21 a 70 anos.	440	Homens e mulheres	Suplementação de vitamina D3 20.000 UI por um ano	BDI	Houve melhora na relação inversa entre níveis séricos de 25(OH)D3 e sintomas de depressão. Suplementação melhorou os sintomas depressivos.

Arvold <i>et al.</i> , 2009	Ensaio randomizado controlado por placebo	População de adultos com deficiência de vitamina D leve a moderada. Média de idade 59.7 ± 14.0	100	Homens e mulheres	50.000 UI/semana por 8 semanas	Humor depressivo e humor deprimido sazonal avaliado por FIQ	Não houve melhora de sintomas de humor após a suplementação de vitamina D.
Zanetidou <i>et al.</i> , 2011	Estudo clínico	População de mulheres com diagnóstico de TDM, fazendo uso de antidepressivos com ≥65 anos	39	Mulheres	300.000 UI de vitamina D3 por via oral	HDRS	Houve melhora nos sintomas de humor, após 4 semanas os escores HDRS foram significativamente menores.
Dean <i>et al.</i> , 2011	Estudo randomizado controlado por placebo	Voluntários saudáveis maiores de 18 anos	128	Homens e mulheres	5000 UI/dia por 6 semanas	BDI	Não houve melhora após suplementação de vitamina D3, que não influenciou a função emocional e cognitiva.

Sanders <i>et al.</i> , 2011	Estudo duplo-cego, randomizado controlado por placebo-	População não clínica de participantes idosos (70 anos ou mais)	102	Mulheres	Vitamina D3 500.000 UI ou placebo uma vez por ano, durante 3-5 anos (no outono/inverno)	GHQ WHO-5	Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos de vitamina D3 e placebo em nenhum dos desfechos medidos de saúde mental, como ansiedade e depressão.
Bertone-Johnson <i>et al.</i> , 2011	Estudo de análise prospectiva e análise transversal	População de mulheres na pós menopausa com idade entre 50 a 79 anos	81.189	Mulheres	Ingesta de Vitamina D a partir de alimentos ou suplementos (grupos: <100 UI/d; 200 a <400 UI/d; 400 a <800 UI/d; >800 UI) + 1000mg de carbonato de cálcio	Escala de Burnam	Houve melhora através do menor risco de sintomas depressivos no terceiro ano em mulheres não depressivas que tinham ingestão de doses maiores de vitamina D3 na alimentação.
Bertone <i>et al.</i> , 2012	Estudo randomizado	Mulheres na pós	2263	Mulheres	400 UI/dia, durante 2 anos	Escala de Burnam	Não houve melhora na relação entre a

controlado por placebo menopausa (50-79 anos)

suplementação de vitamina D3 e depressão em mulheres mais velhas.

Referencias	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escalas de avaliação	Resultados
Kjaergaard <i>et al.</i> , 2012	Estudo randomizado controlado por placebo	Adultos (30-75 anos)	237	Homens e mulheres	40 000 UI/semanas, 6 meses	BDI HADS-A SPAQ SAD	Não foi encontrado efeito com a suplementação de vitamina D3. Baixos níveis séricos de 25(OH)D3 foram associados com sintomas depressivos
Högberg <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico	Adolescentes suecos com idade entre 10 a 19 anos	48	Homens e mulheres	4000 UI por 1 mês seguida de 20000 UI por 2 meses.	WHO-5 MFQ-S	Houve melhora entre concentrações séricas de 25(OH)D3 e melhora de

							sintomas de depressão.
Yalamanchili <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	População de mulheres na pós-menopausa com idade entre 65 a 77 anos	489	Mulheres	2 milhões de UI/36 meses	GDS	Não houve melhora na suplementação de vitamina D3 sobre sintomas depressivos. Os polimorfismos do receptor de vitamina D3 não foram associados à depressão ou à resposta a intervenção em mulheres na pós-menopausa.
Khoraminy <i>et al.</i> , 2013	Estudo controlado por placebo	Adultos com idade entre 18 e 65 anos e diagnóstico de TDM. (Critérios DSM-IV)	42	Homens e mulheres	1500 UI/dia, 8 semanas	HDRS IDB	Houve melhora dos sintomas depressivos no grupo que recebeu a combinação de Vitamina D3 e fluoxetina e foi superior ao

Mozaffari-Khosravi <i>et al.</i> , 2013	Estudo clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	Pacientes com IDB > 17	120	Homens e mulheres	Única dose de 150.000UI e 300.000 UI de vitamina D3	IDB-II	grupo que recebeu fluoxetina sozinha. Houve melhora do estado depressivo, sendo a dose mais alta mais efetiva.
Xiang <i>et al.</i> , 2015	Relato de caso	Mulher com 24 anos e com a síndrome dos ovários policísticos	1	Mulheres	Suplementação de vitamina D3	IDB-II	Houve melhora na redução da avaliação HOMA-IR e diminuição significativa nos os sintomas depressivos
Wang <i>et al.</i> , 2016	Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego	Pacientes em diálise, maiores de 18 anos, com depressão tratados em 3 hospitais no sudeste da China.	726	Homens	52 semanas de tratamento oral de 50.000 UI/semana de vitamina D3	IDB- II, Versão chinesa do IDB	Não houve melhora pois a suplementação não reduziu os sintomas depressivos, mas houve um efeito benéfico

na depressão vascular.

Referencias	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escalas de avaliação	Resultados
Sepehrmanesh <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes com diagnóstico de TDM (18 e 65 anos)	40	Homens e mulheres	50 000 UI vitamina D3 /semana (n = 20) ou placebo (n = 20) por 8 semanas.	IDB	Houve melhora sobre o IDB, indicadores de homeostase da glicose e estresse oxidativo.
Stokes <i>et al.</i> , 2016	Análise transversal	Pacientes com doença crônica do fígado, com média de idade de 55 anos	111	Mulheres	77 pacientes com concentrações inadequadas de vitamina D receberam 20.000 UI de vitamina D3/ semana por seis meses.	IDB-II	Houve melhora após reposição de vitamina D3 sobre sintomas depressivos. Os níveis de vitamina D3 se correlacionaram com os escores do IDB-II.
Vaziri <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico	Gestantes nulíparas e	169	Mulheres	O grupo da vitamina D	EPDS	Houve melhora de sintomas

	Controlado por placebo	multíparas com 18 anos ou mais			recebeu 2000 UI de vitamina D3 diariamente de 26 a 28 semanas de gestação até o parto		perinatais de depressão nas gestantes após suplementação.
Rolf <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado	Pacientes idade entre 18 e 55 anos, com esclerose múltipla	40	Homens e mulheres	Suplementação de vitamina D3 (n = 20, 14.000 UI) ou placebo (n = 20) durante 48 semanas	HADS HADS-D	Não houve nenhuma evidência para uma redução de sintomas depressivos.
Narula <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo	Pacientes com idade entre 18 a 70 anos, com doença de Crohn	34	Mulheres	10.000 UI de Vitamina D3/dia (n = 18) comparado a 1000 UI por dia (n = 16) por 12 meses	HADS	Houve melhora nos escores de depressão em ambos os grupos tratados com vitamina D3.
Ghaderi <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes com idade entre 25 a 70 anos, em tratamento de manutenção com metadona	68	Homens e mulheres	50.000 UI de suplemento de vitamina D a cada duas semanas por 12 semanas em pacientes	IQSP IDB	Houve melhora no IQSP e IDB em comparação com placebo. A suplementação teve poucos efeitos sobre os perfis metabólicos.

Penckofer <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico. Estudo aberto, de prova de conceito	Pacientes com 18 anos ou mais e com diabetes mellitus do tipo 2 e sintomatologia depressiva	50	Mulheres	50.000 UI de vitamina D2 por seis meses.	CES-D PHQ-9 EDSS	Houve melhora nos desfechos de depressão, ansiedade e saúde mental.
Hongell <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico de fase 3 do medicamento com Fingolimod	Pacientes com esclerose múltipla de 3 países; EUA, n = 731; Canadá, n=74; Austrália, n =24 categorizados em três grupos: "não usuários" (n = 562), "usuários casuais" (n = 157) e "usuários diários" (n = 110).	829	Mulheres	Dose não acessível	EDSS	Houve uma tendência de menos depressão nos "usuários diários" de suplemento de vitamina D3

Referencias	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escalas de avaliação	Resultados
Sharifi <i>et al.</i> , 2018	Estudo transversal analítico	Pacientes (18 a 50 anos), portadores de colite ulcerativa	90	Homens e mulheres	300.000 UI de vitamina D3 por 3 meses	IDB	Houve melhora na redução dos escores IDB após administração de vitamina D3
Bahrami <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Adolescentes com sintomas depressivos	940	Mulheres	Vitamina D 50.000 UI/semana por 9 semanas	IDB-II BPAQ	Houve melhora após suplementação com vitamina D3 nos sintomas depressivos avaliados por IDB-II.
Raygan <i>et al.</i> , 2018	Ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes diabéticos (45 e 85 anos)	60	Homens e mulheres	Vitamina D 50.000 UI a cada duas semanas mais probióticos (n = 30) ou placebo (n = 30) por 12 semanas	IDB	Houve melhora nos escores de depressão após combinação de vitamina D3 com co-suplementação probiótica.
Choukri <i>et al.</i> , 2018	Ensaio randomizado duplo-	Mulheres saudáveis em pós	152	Mulheres	Vitamina D 50.000 UI/mês durante 6 meses	HADS-D	Não houve melhora na suplementação

	cego, controlado por placebo	menopausa com idade entre 18 a 40 anos						de vitamina D3 sobre resultados relacionados ao humor.
Alavi <i>et al.</i> , 2018	Ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo	Idosos com mais de 60 anos com depressão moderada a grave	80	Homens e mulheres	Vitamina D 50.000 UI na hora das refeições, durante 8 semanas	GDS		Houve melhora nos escores de depressão após suplementação de vitamina D3.
Jorde e Kubiak, 2018	Ensaio randomizado controlado por placebo	206 participantes em uso de vitamina D e 202 em uso de placebo	408	Homens e mulheres	100.000 UI de vitamina D em dose única seguida de 20.000 UI por semana durante 4 meses	IDB-II		Nenhum efeito significativo da suplementação de vitamina D foi encontrado sobre sintomas depressivos.

Abreviaturas: BPAQ - Questionário de Agressão de Buss-Perry; CES-D - Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos; EDSS - Escala Expandida de Status de Incapacidade; EPDS - Escala de Depressão Pós-Natal; FIQ - Questionário de diagnóstico de fibromialgia; 15-GDS - escala de depressão geriátrica de 15 itens; GHQ - Questionário Geral de Saúde; HADS - Escala de Depressão e Ansiedade; HADS-D - subescala de depressão hospitalar; HAMD-17 - Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens; HDRS - Escala de depressão de Hamilton; HRQOL - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde; HOMA-IR - Índice de Resistência Insulínica; IDB - Inventário de Depressão de Beck; IDB-II - Inventário de Depressão de Beck segunda edição; IQSP -

índice de Qualidade de Sono de Pittsburg; MFQ-S - Questionário de Humor e Sentimentos; PHQ9 - Questionário de Saúde do Paciente com 9 itens; SAD – Escala de sintomas de transtorno afetivo; SPAQ - Escala de avaliação de padrão sazonal; WHO-5 - Índice de Bem-Estar da Organização Mundial da Saúde.

Conforme pode ser observado nos estudos listados na Tabela 3, foram realizadas uma série de tentativas para estabelecer protocolos terapêuticos de suplementação com vitamina D que possam auxiliar pacientes com sintomas de depressão. Esta vitamina está sendo investigada como uma possibilidade para melhorar sintomas depressivos seja no seu uso isolado ou combinado a outras terapias. Concentrações séricas de vitamina D e escalas para detecção de sintomas são ferramentas atualmente utilizadas para verificação da eficácia terapêutica em várias situações clínicas associadas à depressão ou mesmo em indivíduos sem diagnóstico clínico. A seguir serão descritos os principais resultados dos estudos mencionados na Tabela 3, organizados em três sub-grupos de acordo com as condições clínicas dos participantes da seguinte forma: a) sub-grupo de suplementação com vitamina D em pacientes com diagnóstico de depressão; b) sub-grupo de suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas depressivos; c) sub-grupo de suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas de depressão e comorbidades

Suplementação com vitamina D em pacientes com diagnóstico de depressão

Em um estudo que objetivou associar a eficácia da suplementação com vitamina D como terapia adjuvante aos antidepressivos a população-alvo foram mulheres idosas com TDM e a deficiência leve de vitamina D foi definida pelos níveis entre 16 e 30 ng/mL, e grave por níveis abaixo de 16 ng/mL. Os resultados deste

estudo sugeriram que a associação de vitamina D e antidepressivos pode melhorar sintomas de depressão em pessoas idosas, particularmente resistentes ao tratamento com antidepressivos usuais (Zanetidou *et al.*, 2011). Khoraminy e colaboradores (2013) incluíram uma população de indivíduos com diagnóstico clínico de TDM que foi submetida à suplementação de vitamina D3 associada ao tratamento com o antidepressivo fluoxetina. A grande maioria dos pacientes (95%) iniciaram o estudo com concentrações séricas de 25(OH)D3 < 30 ng/mL e depressão moderada a severa. Após término do esquema terapêutico, houve aumento de 25(OH)D3 sérico e redução dos escores de depressão nos indivíduos que receberam o tratamento combinado de fluoxetina e vitamina D, resultado superior ao encontrado nos pacientes tratados isoladamente com fluoxetina (Khoraminy *et al.*, 2013). Um outro grupo de pesquisadores realizou um estudo objetivando avaliar o efeito da suplementação de vitamina D em altas doses no estado clínico e metabólico de pacientes com TDM. A população de participantes do estudo envolveu adultos com TDM diagnosticados com base no DSM-IV e pontuação de ≥ 15 na Escala Hamilton de Avaliação de Depressão. A suplementação de vitamina D3 por via oral diminuiu os escores totais do IDB e houve aumento dos níveis séricos de 25(OH)D3 após 8 semanas de intervenção terapêutica (Sepehrmanesh *et al.*, 2016).

Suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas depressivos

A síndrome clínica do transtorno afetivo sazonal (TAS) é caracterizada por desejo por carboidratos, alterações nos ritmos circadianos, sonolência exagerada e letargia, e está associada também à sintomas de ansiedade e depressão, principalmente nas estações de outono e inverno, assim como baixos níveis séricos de 25(OH)D3. Esta relação ficou evidenciada por Lansdowne e Provost (1998) em um estudo que mostrou aumento no afeto positivo e alguma redução nos escores de afeto negativo após suplementação de vitamina D em uma população de estudantes. Alguns autores têm se dedicado a estudar a melhora de sintomas de depressão em indivíduos sem diagnóstico clínico deste transtorno.

Em um estudo que incluiu voluntários jovens de ambos os sexos recrutados através de publicidade as concentrações médias de 25(OH)D3 no início foram 76,6 nmol/L e a suplementação por 6 meses com 5000 UI resultou em mudanças clinicamente significativas no humor e no desempenho cognitivo (Dean *et al.*, 2011). Outro estudo envolvendo mulheres idosas avaliou se a suplementação de vitamina D3 teria efeito benéfico sobre sintomas de depressão. Também investigou-se a associação entre níveis séricos de 25(OH)D3 e alterações nos estados de humor e bem-estar e não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo suplementado com vitamina D e placebo nos desfechos de saúde mental avaliados por escalas de medidas de sintomas de depressão nas linhas de tempo basal, 12 meses e 15 meses, apesar de que níveis séricos de 41% da população já terem se elevado para aproximadamente 70 nmol/l antes

da administração da segunda dose anual de vitamina D (Sanders *et al.*, 2011).

Em outro estudo, mulheres em fase de pós menopausa receberam suplementos de vitamina D ou alimentos. Houve uma relação inversa entre sintomas de depressão e ingestão de vitamina D, além de demonstrar que as mulheres que ingeriram alimentos que contém vitamina D apresentaram menor prevalência de escores de sintomas depressivos em comparação a mulheres que relataram baixa ingestão desses alimentos (Bertone-Johnson *et al.*, 2011). O mesmo grupo de pesquisadores publicou outro estudo com mulheres idosas na pós menopausa que receberam suplementação de vitamina D e carbonato de cálcio, porém neste estudo não foi encontrada qualquer relação entre os níveis séricos de vitamina D obtidos e o risco de sintomas de depressão (Bertone-Johnson *et al.*, 2011). Em outro estudo, adultos com depressão (foram suplementados com vitamina D e subdivididos em dois grupos de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D3: um grupo apresentava níveis séricos inferiores à 55 nmol/L, enquanto outro grupo apresentava níveis superiores a 70 nmol/L. Os participantes com níveis de 25(OH)D3 inferiores à 55 nmol/L (média 47,4 nmol/L) receberam a suplementação por um período de 6 meses. Os resultados deste estudo indicaram que a suplementação não promoveu melhora nos escores de depressão em comparação ao grupo placebo (Kjaergaard *et al.*, 2012).

Adolescentes com depressão moderada a severa foram a população de escolha em um estudo que teve por objetivo reverter sintomas depressivos com a suplementação de vitamina D. Neste

estudo, indivíduos com depressão severa apresentaram ideação suicida e tentativas de suicídio em seu histórico clínico. Os adolescentes apresentaram níveis basais entre 13 e 15 nmol/L de 25(OH)D₃, em seguida receberam suplementação com vitamina D. Não houve indícios de transtorno de depressão sazonal verificável entre as estações nos intervalos que compreenderam os meses de maio a outubro e novembro a abril. Os resultados mostraram melhora de sintomas de depressão após a suplementação de vitamina D e correlação de escores de bem-estar com níveis mais elevados de 25(OH)D₃ no sangue dos participantes (Högberg *et al.*, 2012). Em outro estudo 489 mulheres na pós-menopausa foram submetidas à administração de vitamina D somente ou combinada a terapia hormonal com acetato de medroxiprogesterona e estrogênios equinos em mulheres com útero intacto ou ainda, a estrogênios em mulheres histerectomizadas no tratamento de perda óssea relacionada a idade. Além da suplementação com a vitamina D, foi feita a codificação genotípica para sítios de restrição ER-alfa foram Pp para enzima de restrição PvuII e Xx para enzima de restrição XbaI, para os SNPs do VDR. Os resultados deste estudo mostraram não haver qualquer relação entre depressão e polimorfismos ER- α (receptor de estrogênio) e VDR bem como em resposta as intervenções terapêuticas na população-alvo (Yalamanchili *et al.*, 2012).

Suplementos injetáveis de vitamina D foram usados em um estudo na intenção de relacionar deficiência de 25(OH)D₃ e depressão, bem como possível melhora dos sintomas com a suplementação. Os participantes deste estudo eram indivíduos adultos

com sintomas de depressão há pelo menos duas semanas avaliado pelo IDB (escores superiores a 17) por médico psiquiatra. Os sintomas depressivos e a deficiência de vitamina D (caracterizada como níveis séricos de 25(OH)D3 inferiores a 40 nmol/L) melhoraram após 3 meses de suplementação com uma única dose injetável de 150.000 UI ou 300.000 UI de vitamina D3, sendo que a dose mais alta foi mais efetiva e não mostrou sinais de toxicidade (Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2013).

Gestantes em acompanhamento pré-natal receberam vitamina D3 diariamente entre a 26 a 28 semanas de gravidez e o parto e os escores de sintomas de depressão foram aplicados a esta população até 8 semanas após o parto. O nível de 25(OH)D3 sérico de 30 ng/mL foi considerado como ponto de corte neste estudo e pontos de <9 e 9-13 na escala EPDS foram usados como risco baixo e moderado para depressão. Os resultados mostraram redução progressiva dos escores de sintomas de depressão em paralelo com o aumento dos níveis 25(OH)D3 séricos nas gestantes nulíparas e multíparas em comparação com o grupo controle. Esses resultados foram mantidos até 8 semanas após o parto (Vaziri *et al.*, 2016). Meninas adolescentes sedentárias, com sintomas de depressão receberam suplementos de vitamina D e foram avaliadas em um estudo clínico. Neste estudo os níveis de 25(OH)D3 basais resultaram em 6,7 ng /mL e 35,5 ng /mL após a intervenção. Adicionalmente, após a intervenção ficou evidente que a suplementação com vitamina D apresentou um efeito benéfico na redução do escore total de

sintomas de depressão obtido usando o inventário IDB-II com ponto de corte de 0 a 13 para indivíduos não deprimidos, escore de depressão leve 14 a 19, escore de depressão moderada 20 a 28, escore de depressão grave 29 a 63. Neste estudo houve uma melhora significativa nos sintomas de depressão após intervenção com vitamina D em adolescentes com escores depressão moderada a severa (Bahrami *et al.*, 2018).

Alavi e colaboradores (2018) estudaram o efeito de suplementos de vitamina D em indivíduos idosos. Escores da escala GDS-15 foram divididos em normal (pontuação 0 a 5), depressão leve a moderada (pontuação 5 a 10) e depressão severa (pontuação > que 10). Os resultados mostraram que os escores de depressão foram reduzidos no grupo de intervenção com a vitamina D. Grupos intervenção e placebo não apresentaram diferenças significativas nos escores de depressão basais porém, após a administração de suplemento de vitamina D, 25,6% dos pacientes classificados com depressão severa pela escala GDS-15 reduziram significativamente os escores de depressão, sugerindo que a suplementação é benéfica para melhorar sintomas de depressão em pessoas com idade avançada. Nenhum efeito adverso foi relatado durante este estudo. Outro trabalho investigou o efeito da suplementação com vitamina D em mulheres saudáveis em pós menopausa. Neste estudo não foram encontradas quaisquer evidências de um efeito benéfico da intervenção com suplementos de vitamina D na população estudada (Choukri *et al.*, 2018). Finalmente em 2018, Jorde e Kubiak,

realizaram um estudo que associou a deficiência de 25(OH)D3 e sintomas de depressão em indivíduos de ambos os sexos com idade média variável entre 51,4 a 52,5 anos. As concentrações médias de 25(OH)D3 basal foram de 32,5 nmol/L para o grupo de suplementação de vitamina D e 35,1 nmol/L para o grupo placebo. De um total de 408 participantes, 43 apresentaram escores de IDB-II > 13 e desses, apenas 23 estavam fazendo uso de medicamentos antidepressivos e drogas estabilizadoras de humor, o que foi responsável pelo provável insucesso deste estudo em demonstrar diferenças significativas nos escores de IDB-II após 4 meses de intervenção com suplementos de vitamina D.

Suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas de depressão e comorbidades

Jorde e colaboradores em 2008 estudaram a relação entre os baixos níveis séricos de 25(OH)D3 e o excesso de peso e ficou evidente que indivíduos com sobrepeso e obesos com níveis séricos de 25(OH)D3 <40 nmol/L tiveram escores de sintomas de depressão mais altos (IDB total e também no intervalo de 1 a 13 da subescala IDB) em comparação com os indivíduos com 25(OH)D3 sérica > 40 nmol/L, mostrando que a suplementação de vitamina D pode ser vantajosa no manejo de sintomas de depressão em pessoas que estão acima dos índices fisiológicos de peso corporal. A associação de sintomas depressivos com o estado deficiente de vitamina D foi avaliada em indivíduos adultos levemente e moderadamente

deficientes em vitamina D (10-25 ng/mL). Em uma população de pacientes com diagnóstico clínico de fibromialgia associadas à TAS não foram relatadas evidências de melhora nos escores de depressão após a suplementação de vitamina D, apesar da relação inicial da deficiência severa de vitamina D e sintomas de depressão (Arvold *et al*, 2009).

Em um relato de caso, Xiang e colaboradores (2015) apresentaram o quadro clínico de uma paciente portadora da síndrome dos ovários policísticos com deficiência de vitamina D e sintomas depressivos apoiados por escores de IDB. A suplementação de vitamina D elevou o nível 25(OH)D3 de 15,6 ng/mL basal para 42,8 ng/mL e reduziu escores dos sintomas de depressão. Em outro estudo, pacientes com mais de 18 anos, em hemodiálise ou diálise peritoneal, com sintomas depressivos diagnosticados pelo DSM-IV e níveis de 25(OH)D3 plasmáticos na faixa de 15 a 30 ng/mL receberam suplementos semanais de vitamina D. Os resultados da pesquisa mostraram melhora na depressão vascular supostamente secundária aos efeitos protetores cardiovasculares da vitamina D, mas não houve melhora dos escores de depressão na população total de pacientes em hemodiálise (Wang *et al.*, 2016). Em outro estudo que incluiu mulheres com doença crônica do fígado, investigou-se a possibilidade de vitamina D melhorar sintomas de depressão. Neste estudo, o nível plasmático de 25(OH)D3 < 30 ng/mL foi considerado como estado basal de deficiência, enquanto escores ≥ 14 foi a pontuação de escolha na escala de depressão de Beck para determinação de estado de depressão. Ficou evidente que os o nível plasmático de 25(OH)D3 de

<30ng/mL apresentaram-se correlacionados a sintomas de depressão. Os escores da escala IDBI-II foram significativamente reduzidos em 3 e 6 meses de suplementação de vitamina D e esse efeito não foi atribuído à medicação anti-depressiva, uma vez que 77% dos pacientes beneficiados não estavam em tratamento com anti-depressivos no período da suplementação (Stokes *et al.*, 2016).

Pacientes com esclerose múltipla foram submetidos a suplementação terapêutica com vitamina D em uma dose elevada para avaliar se a suplementação seria capaz de reduzir o risco de depressão nesta condição clínica, mas não foram observados escores significativamente inferiores de sintomas depressivos no grupo que recebeu suplementação de vitamina D em relação ao grupo placebo, nem redução nos biomarcadores inflamatórios relacionados à esclerose múltipla (Rolf *et al.*, 2017). A suplementação de vitamina D foi realizada em um estudo clínico que incluiu pacientes com esclerose múltipla fazendo uso do medicamento fingolimod. Entre os usuários diários de vitamina D, houve redução de lesões vistas por exames de ressonância magnética e melhora nos escores de sintomas de depressão e saúde mental (Hongell *et al.*, 2018).

Um grupo de pacientes com doença de Crohn participaram de um estudo clínico para avaliar a tolerabilidade e eficácia da administração de altas doses de vitamina D. Escores de sintomas de depressão na escala HADS foram divididos em valores de pontuação igual a ≥ 7 como escore de humor normal e >10 foi consistente com estado de depressão ativa. Níveis séricos de 25(OH)D3 de 36 ng/mL (90 nmol/L) obtidos através da suplementação foram considerados

como valores suficientes para tratar a depressão relacionada a doença de Crohn's. Como resultados, houve melhora nos níveis séricos de vitamina D associados a melhora no desfecho de depressão e boa tolerabilidade nas doses suplementadas (Narula *et al.*, 2017).

Pacientes em tratamento com metadona, associada a resistência à insulina e diabetes, foram avaliados quanto aos efeitos da ingestão de vitamina D em relação ao perfil metabólico em comparação com o grupo placebo. O estudo revelou que o uso do suplemento promoveu melhora nos escores de sintomas de depressão na escala IDB, bem como o controle da glicemia e do lipidograma, capacidade antioxidante total, proteína C reativa e concentrações de glutatona total. Em 12 semanas de intervenção houve aumento nas concentrações séricas de vitamina D acompanhado de uma melhora nos sintomas depressivos em comparação ao grupo placebo (Ghaderi *et al.*, 2017). A suplementação com vitamina D foi realizada em um outro estudo que incluiu mulheres com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e sintomas depressivos. Os resultados mostraram evidências de melhora no humor e estado de saúde e uma tendência para melhorar a resposta ao uso de suplementos nas mulheres que não estavam submetendo-se à administração de medicamentos antidepressivos (Penckofer *et al.*, 2017). Em outro estudo participantes com colite ulcerativa leve a moderada receberam suplementos de vitamina D injetável por 3 meses. Escores basais do inventário de ansiedade de Beck (IAB) não se mostraram diferentes entre os grupos placebo e suplementação, porém, após a intervenção, os escores do grupo de

intervenção com vitamina D foram estatisticamente diferentes. Somente os indivíduos com níveis séricos basais de 25(OH)D3 \geq 30 ng/mL se beneficiaram do esquema de suplementação da vitamina D (Sharifi *et al.*, 2018). Pacientes diabéticos adultos receberam suplementos de vitamina D associada à suplementação com probióticos. A co-suplementação após 12 semanas em indivíduos diabéticos com doença coronariana mostrou melhora sobre sintomas de depressão, proteína C reativa, níveis séricos de óxido nítrico, capacidade antioxidante total, controle glicêmico e HDL-colesterol (Raygan *et al.*, 2018).

1.7 Vitamina D e Transtornos de Ansiedade

A ansiedade é definida como a manifestação de antecipação de ameaça futura, sendo uma emoção normal e fundamental para a sobrevivência das espécies ao longo de sua evolução e permite a execução de uma resposta rápida e a evitação de lugares e situações de ameaça ambiental. Ansiedade é uma resposta fisiológica adaptativa (Crocq, 2015). O transtorno de ansiedade é caracterizado por um processo mal adaptativo relativos ao julgamento inadequado de respostas antecipatórias proporcionais a probabilidade e possibilidade de consequências nefastas. Frequência e intensidade de reações de medo frente à ameaça física ou psicológica repentina é uma possível causa para os diferentes transtornos de ansiedade (Rosen e Schulkin, 1998). A ansiedade faz parte de um grupo de distúrbios diagnosticáveis e um qualificador que pode ser conjugado ao diagnóstico de TDM segundo o Manual de Transtornos Mentais

(DSM-5). Além de ser difícil fazer um diagnóstico preciso de imediato, a ansiedade pode tornar-se refratária ao tratamento (Roy-Byrne, 2015).

O transtorno de ansiedade generalizada caracteriza-se por preocupação exagerada e difícil de controlar, em um período de pelo menos 6 meses e relaciona-se com atividades cotidianas, eventos atuais e futuros, que desencadeiam sofrimento crônico e prejudicial a vida dos pacientes. Este transtorno é acompanhado de sintomas físicos como distúrbios do sono, irritabilidade, tensão muscular, dificuldade de concentração, fadiga, inquietação ou constante estado de alerta, excluídos outros fatores orgânicos ou psiquiátricos (Locke *et al.*, 2015).

Dados da Organização Mundial da Saúde (WHO) mostraram em seu relatório global que 264 milhões de pessoas são afetadas por transtorno de ansiedade, incluindo os casos contabilizados entre 2005 e 2015. As taxas de prevalência de ansiedade são maiores no sexo feminino. Na região das Américas as estimativas apontam que cerca de 52 milhões de indivíduos sofrem de transtornos de ansiedade (WHO, 2017).

Não existe até o momento um tratamento universal para todas as classificações de ansiedade e os tratamentos existentes para o controle desses transtornos podem apresentar limitações como o potencial risco de causar abuso ou dependência química, especialmente com uso de benzodiazepínicos (American Psychiatric Association, 2015), resultando em desconfiança por meio de pesquisadores, clínicos e usuários (Lader, 1998; Galle e Oakley-

Brown, 2000). Outra limitação é a ocorrência de resultados inconsistentes ou negativos no perfil farmacológico após análise em modelos experimentais validados para benzodiazepínicos, como é o caso do ansiolítico buspirona (Martin, 1998; Broekkamp *et al.*, 1998). Neste contexto é imprescindível a realização de pesquisas pré-clínicas e clínicas para obtenção de alternativas terapêuticas que possam aliar eficácia e redução de efeitos colaterais.

1.7.1. Estudos com Modelos Animais Envolvendo Vitamina D e Transtornos de Ansiedade

Apesar de escassos, estudos experimentais com modelos animais indicam uma relação entre o comportamento relacionado à ansiedade e a interação entre a vitamina D e receptores VDR. Os dados disponíveis na literatura estão sumarizados na Tabela 4. Em um estudo experimental envolvendo ratas ovariectomizadas tratadas com 17 β -estradiol, o tratamento crônico com colecalciferol levou ao comportamento ansiolítico em animais expostos aos testes de labirinto em cruz elevado e caixa claro-escuro (Fedotova *et al.*, 2017a; Fedotova *et al.*, 2017b), associado ao aumento dos neurotransmissores dopamina e serotonina no hipocampo dos animais (Fedotova *et al.*, 2017a). A deleção genética de receptores da vitamina D em camundongos causou comportamento tipo-ansioso em estudo experimental (Kalueff *et al.*, 2004a). Além disso, a mutação do VDR em camundongos demonstrou um conjunto de respostas consistentes com comportamento tipo-ansioso, mas não tipo-depressivo ou em

processos cognitivos, comprovando assim que a ausência deste receptor apresenta uma íntima relação com a ansiedade. Este estudo revelou que camundongos knockout para VDR apresentaram respostas neofóbicas, sem alterar resposta olfativas, gustativas, respostas hedônicas basais e memória espacial (Minasyan *et al.*, 2007). Outros autores demonstraram que camundongos knockout para VDR apresentaram comportamentos tipo-ansiosos comparados com animais selvagens, mas não apresentaram comportamentos tipo-depressivo no teste da suspensão pela cauda (Kalueff *et al.*, 2006). Além disso, um comportamento tipo-ansiolítico caracterizado por maior número de visitas na área iluminada da caixa clara-escuro bem como um maior número de entradas no centro do campo aberto foi demonstrado em camundongos com concentrações de 1,25(OH)D₃ elevadas na circulação, efeitos revertidos por uma dieta com baixos níveis de vitamina D (Leibrock *et al.*, 2016). Contudo, quando a vitamina D foi administrada nas doses 18,75-37,5 µg/kg pela via intraperitoneal não foi observado efeito ansiolítico no teste do labirinto em cruz elevado em camundongos (Borowicz *et al.*, 2015).

Camundongos com uma dieta deficiente em vitamina D por 10 semanas e submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado apresentaram resposta comportamental de permanência maior nos braços abertos do labirinto em cruz elevado e concomitantemente níveis mais altos de GABA, sugerindo comportamento ansiolítico no grupo experimental de animais (Groves *et al.*, 2013). Por outro lado, quando foi oferecida uma dieta deficiente em vitamina D a um grupo experimental de camundongos, foi encontrado comportamento

ansio gênico no teste do labirinto em cruz elevado, evidenciado pelo aumento da latência da primeira entrada nos braços abertos do labirinto, causado provavelmente pela redução dos níveis séricos de vitamina D nos animais do estudo (Fu *et al.*, 2017). No entanto, em outro estudo com camundongos expostos a dieta deficiente em vitamina D não foram relatadas alterações no comportamento relacionado à ansiedade no teste do labirinto em cruz elevado (Burne *et al.*, 2004; Brouwer-Brolsma *et al.*, 2014).

Camundongos *knockout* para o receptor VDR apresentaram prejuízo musculoesquelético, sugerindo que esta abordagem metodológica pode causar interpretações equivocadas em relação à interpretação de um fenótipo do tipo ansioso nestes animais (Burne *et al.*, 2005), sugerido previamente (Kalueff *et al.*, 2004a). Contudo, um outro estudo relatou aumento de *grooming* em camundongos *knockout* para VDR, resultado não acompanhado de qualquer alteração no nível de atividade geral, sugerindo comportamento do tipo ansioso nos animais deficientes de VDR (Kalueff *et al.*, 2004b).

Um recente estudo que avaliou os efeitos causados pela deficiência de vitamina D pós-natal mostrou que esta condição nutricional causou comprometimento na aprendizagem e memória em animais adultos, mas não afetou comportamentos relacionados à depressão avaliados pelos testes de suspensão de cauda e de nado forçado e à ansiedade avaliados no campo aberto e no teste claro-escuro (Liang *et al.*, 2018).

Baseado nesses resultados concluímos que a vitamina D tenha efeito ansiolítico considerável em roedores, embora alguns

trabalhos não tenham mostrado evidências em correlacionar comportamentos de ansiedade em testes experimentais e a atividade biológica da vitamina D. Novos estudos com esta abordagem devem ser realizados com intuito de melhorar a compreensão do papel biológico da vitamina D em modelos animais de ansiedade, bem como elucidar os mecanismos que envolvem a sua participação no transtorno de ansiedade.

Tabela 4. Estudos de ensaios pré-clínicos que associam a vitamina D no comportamento de ansiedade

Referência	Testes	Animais	Sexo	Tratamento	Resultados
Kalueff <i>et al.</i> , 2004a	CCE, LCE, Teste de holeboard (placa de furos), CA, Teste do actômetro.	Camundongos adultos homozigotos VDR <i>knockout</i> VDRko (- / -), (+ / +) WT 129 / S1 e heterozigotos (+ / -).	Machos	Não houve	Os resultados ligam diretamente a deficiência de VDR ao aumento dos sintomas do comportamento de ansiedade.
Kalueff <i>et al.</i> , 2004b	Actômetro, CA, LCE, placa de furos e testes de haste horizontal	Camundongos adultos homozigotos VDR <i>knockout</i> VDRko (- / -) e (+ / +) WT 129 / S1.	Machos	Não houve	Houve aumento de comportamento de <i>grooming</i> (comportamento ansioso) nos camundongos VDR <i>knockout</i> em todos os testes aplicados.
Kalueff <i>et al.</i> , 2006	Teste do ninho, comportamento de barbearamento	Camundongos adultos homozigotos VDR <i>knockout</i> VDRko (- / -), (+ / +) WT 129 / S1 e heterozigotos (+ / -).	Machos	Os camundongos VDR KO foram alimentados com uma dieta especial contendo 2% Ca, 1,25% P e 20% lactose	Houve redução do comportamento de barbearia nos animais VDR não-funcionais. As alterações comportamentais são consistentes com o fenótipo geral de alta ansiedade.
Burne <i>et al.</i> , 2004	Teste holeboard, CCE, Interação	Ratos adultos Sprague-Dawley	Machos	Dieta deficiente em vitamina D (<10 nM) por 10 semanas.	Ratos deficientes em vitamina D não exibiram comprometimento em

		social, Evitação ativa.				nenhum dos domínios comportamentais testados.
Minasyan <i>et al</i> , 2007	Labirinto em “Y”, TAF, TNA, IDS	Camundongos adultos homozigotos VDR <i>knockout</i> VDRko (- / -) e (+ / +) WT 129 / S1.	Machos	Camundongos VDR receberam uma dieta especial contendo 2% de Ca, 1,25% de P e 20% de lactose suplementado com 2,2 UI de vitamina D / g.		Camundongos <i>knockout</i> para VDR apresentaram um conjunto de respostas de comportamento do tipo ansioso e neofóbico.
Groves <i>et al</i> , 2013	LCE	Camundongos adultos C57BL / 6J e BALB / c	Machos	Dieta deficiente em vitamina D; ou dieta padrão (grupo controle)		Camundongos BALB/c, mas não os C57BL/6J apresentaram efeito ansiolítico no LCE.
Borowicz <i>et al</i> , 2015	LCE	Camundongos adultos da linhagem Swiss	Machos	37.5 -75 mg/kg, i.p. de vitamina D3		Os animais tratados com vitamina D mostraram comportamento ansiolítico.
Leibrock <i>et al</i> , 2016	CCE, LCE	Camundongos adultos da linhagem Klotho	Machos	Não houve tratamento		Os animais apresentaram comportamento ansiolítico nos testes aplicados.
Fedotova <i>et al.</i> , 2017a	LCE, CCE	Ratas Wistar adultas	Fêmeas	1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg de vitamina D3		A vitamina D3 nas doses de 1,0 e 2,5 mg/kg tem efeito ansiolítico no modelo experimental de deficiência de longo prazo de estrogênio.

Referência	Testes	Animais	Sexo	Tratamento	Resultados
Fedotova <i>et al</i> , 2017b	LCE, CCE	Ratas Wistar adultas	Fêmeas	1,0, 2,5 ou 5,0 mg/kg/dia, s.c., por 14 dias, isoladamente ou combinada a 17b-E2 5,0 mg/rato, s.c.	Comportamento tipo ansiolítico em animais tratados com doses mais altas de vitamina D isoladamente ou combinadas com 17-bE.
Fu <i>et al</i> , 2017	LCE, CCE	Camundongos adultos	ICR Machos	Deficiência de Vitamina D foi induzida por dieta com <25 UI de vitamina D3/kg, começando 4 semanas antes do acasalamento persistindo até o período de amamentação. No grupo controle, as mães e seus filhotes machos receberam alimentação padrão com 1000 UI de vitamina D3/kg	Comportamento ansiogênico em filhotes e mães deficientes em vitamina D
Liang <i>et al</i> , 2018	CCE	Camundongos C57BL/6 adultos	Fêmeas	01 UI, 1000 UI, 10.000 UI de vitamina D3 por 21 dias	O tratamento não afetou o comportamento dos animais.

LCE – Labirinto em cruz elevado, CA – teste do campo aberto, CCE -teste da caixa claro-escura, 17-bE2 – 17-betaestradiol, TAF – Teste de alimento familiar, TNA- Teste de novo alimento, IDS- Ingestão de diferentes saborizantes.

1.7.2. Estudos Clínicos Envolvendo Vitamina D e Transtornos de Ansiedade

Os efeitos da suplementação de vitamina D nos escores de sintomas de ansiedade, até o momento, são poucos, pois as investigações sobre este assunto são iniciais. Porém, um total de sete estudos sobre suplementação de vitamina D e sintomas de ansiedade foram publicados e encontram-se na Tabela 5. A maioria dos estudos realizados até a presente data investigaram uma associação entre sintomas de ansiedade associados a uma variedade de condições clínicas, ou seja, não se trataram de ensaios clínicos com participantes clinicamente diagnosticados com transtornos de ansiedade, tais como, transtorno de ansiedade generalizada, fobia, transtorno do pânico, entre outros. Dentre os estudos envolvendo a suplementação de vitamina D e sintomas de ansiedade incluídos na Tabela 5, cerca de 67% mostraram melhora nos sintomas após a suplementação.

Tabela 5. Estudos de ensaios clínicos que associam a suplementação de vitamina D e sintomas de ansiedade

Referência	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escala de avaliação	Resultados
Kjaergaard <i>et al.</i> , 2012	Estudo randomizado controlado por placebo	Adultos (30-75 anos)	237	Homens e mulheres	40 000 UI/semanas, 6 meses	HADS-A	Não houve melhora em sintomas de ansiedade após suplementação de vitamina D3. Baixos níveis séricos de 25(OH)D3 estão associados a sintomas de ansiedade.
Slow <i>et al.</i> , 2014	Estudo clínico randomizado	Adultos saudáveis (18 a 67 anos)	322 (241 mulheres ; 81 homens)	Homens e mulheres	200.000 UI/dois meses e 100.000 UI/mês	Auto-relato de efeitos adversos	Não houve melhora nos sintomas de ansiedade associados aos impactos adversos relacionados a terremotos.
Hansen <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico	Participantes com idade média de 41 anos (infratores)	95	Homens e mulheres	Indivíduos alimentados com uma dieta contendo salmão (3x por	IDATE	Houve melhora na ansiedade-estado após o consumo de salmão

		sexuais residindo em uma internação forense nos EUA).			semana) e grupo controle. Nenhuma avaliação dos níveis de 25(OH)D3		suplementado na dieta.
Tartagni <i>et al.</i> , 2015	Estudo clínico	Participantes (15-21 anos de idade) com severos sintomas dos domínios emocional e cognitivo e nível sérico 25(OH)D3 (≤ 10 ng/mL)	158	Mulheres	Suplementação de vitamina D3 (200.000 UI inicial, seguido por 25.000 UI a cada 2 semanas por 4 meses	Relato de presença de severidade de sintomas	Houve melhora na qualidade de com redução de escores de ansiedade.
Wepner <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com fibromialgia	30	Mulheres	Suplementação oral de 2.400 UI e 1200 UI/dia ou veículo.	HADS	Não foram observadas diferenças nos sintomas de ansiedade entre os grupos ou ao longo do tempo.
Narula <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico	Pacientes idade entre	34	Mulheres	10.000 UI de Vitamina	HADS	Houve melhora nos escores de

randomiza-
do, duplo-
cego
controlado
por
placebo

18 e 70
anos e com
doença de
Crohn

D3/dia (n = 18)
comparado a
1000 UI por dia
(n = 16) por 12
meses

depressão em
ambos os grupos
tratados com
vitamina D3.

Referência	Desenho do estudo	População do estudo	N	Sexo	Suplementação de Vitamina D	Escalas de avaliação	Resultados
Penckofer <i>et al.</i> , 2017	Estudo clínico. Estudo aberto, de prova de conceito	Pacientes com 18 anos ou mais e diabetes mellitus do tipo 2 e sintomatologia depressiva	50	Mulheres	50.000 UI de vitamina D2 por seis meses.	IDATE	Houve melhora nos sintomas de ansiedade.
Raygan <i>et al.</i> , 2018	Ensaio randomiza do duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes diabéticos (45 e 85 anos)	60	Homens e mulheres	Vitamina D3 50.000 UI a cada duas semanas mais probióticos (n = 30) ou placebo (n = 30) por 12 semanas	IAB	Houve melhora nos escores de ansiedade após a suplementação de vitamina D3 e a co-suplementação probiótica.
Alavi <i>et al.</i> , 2018	Ensaio randomiza do duplo-	Idosos com mais de 60 anos com	80	Homens e mulheres	Vitamina D3 50.000 UI por 8 semanas	GDS	Houve melhora dos escores de ansiedade após

cego,
controlado
por
placebo

depressão
moderada a
grave

suplementação
de vitamina D3.

Abreviaturas: IAB- Inventário de Ansiedade Beck; GDS – Escala de Depressão Geriátrica; HADS - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; HADS-A – Escala de Ansiedade Hospitalar; HAM-A- Hamilton Anxiety Rating Scale; IDATE-Inventário de Depressão e Ansiedade traço-estado; MINI - Escala mini-internacional de entrevista psiquiátrica.

Suplementação da Vitamina D e Transtornos de Ansiedade

Voluntários de uma instalação forense foram a população-alvo para a suplementação de vitamina D3 de um estudo. Neste estudo 76% dos participantes apresentaram transtornos da personalidade como transtorno de personalidade anti-social, transtorno de personalidade limítrofe ou transtorno de personalidade com características anti-sociais, enquanto 31% foram diagnosticados com algum tipo de transtorno de ansiedade (transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático ou transtorno do pânico). Os participantes foram aleatoriamente agrupados em dois grupos, grupo de intervenção dietética com peixe (150 – 300 g, 3 vezes/semana durante 23 semanas) ou grupo controle. O inventário IDATE foi instrumento para avaliar sintomas de ansiedade. Os resultados mostraram níveis mais baixos de ansiedade-estado após o consumo da dieta do grupo intervenção ao qual não foram observados no grupo controle. Não foram encontrados resultados significativos para ansiedade-traço (Hansen *et al.*, 2014).

Suplementação da Vitamina D e Sintomas de Ansiedade

Participantes adultos de um estudo clínico que testou o efeito da suplementação com vitamina D3 sobre os sintomas de ansiedade foram divididos em dois sub-grupos: os indivíduos com nível sérico de 25(OH)D3 abaixo de 55 nmol/L e outro grupo que apresentava níveis superiores a 70 nmol/L. Os sintomas de ansiedade foram avaliados por duas escalas de ansiedade, HADS-A e SPAQ, sendo que as escalas são pontuadas com valores que indicam menores graus de

ansiedade ou maiores graus de ansiedade. A suplementação com a vitamina D não promoveu nenhuma evidência de melhora nos sintomas de ansiedade entre os participantes deste estudo (Kjaergaard *et al.*, 2012). Em outro estudo, a suplementação de vitamina D3 foi realizada em adultos saudáveis que vivenciaram terremotos e avaliou com a intenção de verificar o efeito da suplementação sobre sintomas de ansiedade nestes indivíduos. Os participantes eram funcionários ou estudantes do Conselho de Saúde do Distrito de Canterbury ou da Universidade de Otago, Christchurch. A escala do impacto adverso geral foi avaliada em uma escala que varia de 1 a 7, sendo 1 sem impacto e 7 de alto impacto. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis 25(OH)D3 entre os grupos após a intervenção, nem declínio de impactos adversos causados por abalos sísmicos (Slow *et al.*, 2014). Sintomas graves dos domínios emocional e cognitivo e baixos níveis de 25(OH)D3, ≤ 10 ng/mL em meninas adolescentes foram os critérios usados por um grupo de pesquisadores para realizar um estudo com objetivo de reduzir os sintomas com suplementos de vitamina D3 ou placebo. Como resultado, níveis de 25(OH)D3 atingiram concentrações séricas de 35 ng/mL a 60 ng/mL ao final do primeiro mês de tratamento e foram mantidos até o término do estudo. No fim do tratamento, a pontuação dos relatos da presença de severidade de sintomas regrediu de 51 basal para 20 na conclusão do estudo (Tartagni *et al.*, 2015). Mulheres saudáveis em pré menopausa receberam suplementos de vitamina D durante 6 meses a partir do final do verão/outono e início da primavera, em um estudo recente. O nível sérico de 25(OH)D3 de 50 nmol/L foi usado como

critério de suficiência de vitamina D e a média da subescala de ansiedade da HADS no início do estudo foi 13 (extremo superior de ansiedade porém com características ainda não clínicas neste patamar). Os resultados não mostraram melhora de sintomas de ansiedade após a suplementação com a vitamina D3 e medidas de humor positivo e negativo em tempo real, durante a estação de inverno em comparação ao grupo placebo. O esquema terapêutico de suplemento mensal utilizado neste estudo mostrou-se eficaz na manutenção das concentrações séricas de vitamina D durante o inverno (Choukri *et al.*, 2018).

Suplementação com vitamina D em indivíduos com sintomas de ansiedade e comorbidades

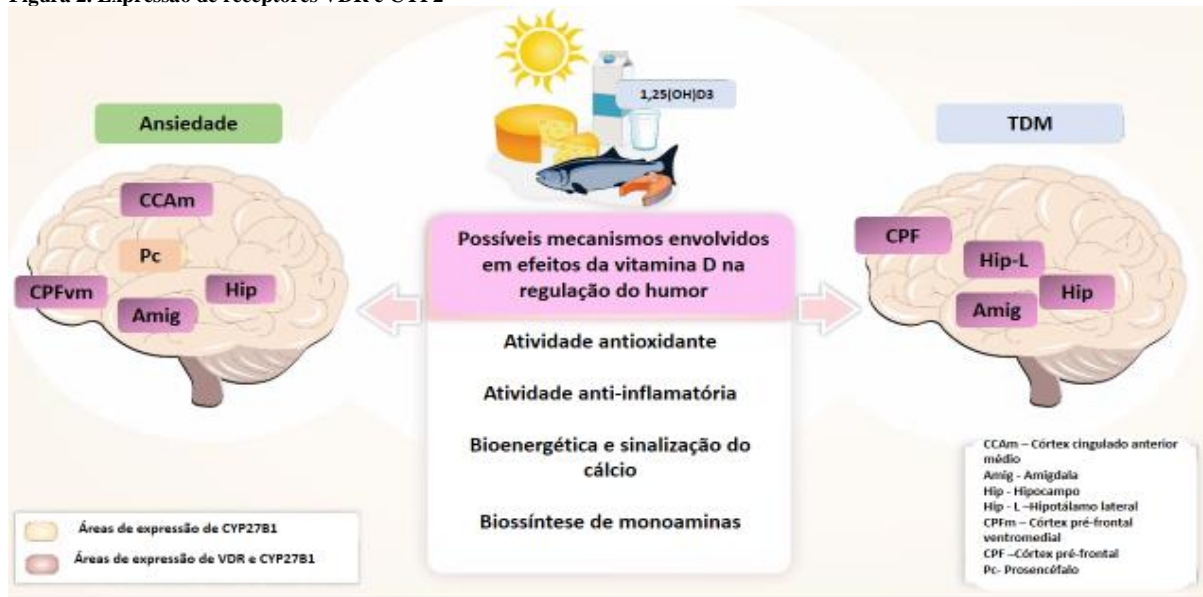
A administração de vitamina D em pacientes com fibromialgia foi realizada em um estudo clínico com o objetivo de promover melhora em sintomas de ansiedade associados a fibromialgia. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos escores de ansiedade entre os grupos placebo e de suplementação (Wepner *et al.*, 2014). Subsequentemente, foi realizado outro estudo anunciado como “estudo do sol” envolvendo suplementação de vitamina D2 e níveis de vitamina D ≤ 32 ng / ml em pacientes do sexo feminino com diabetes *mellitus* tipo 2 e sintomas de ansiedade, sendo que os níveis de vitamina D foram avaliados no início, 3 e 6 meses após o tratamento. Houve melhora na ansiedade estado e traço, bem como melhora progressiva nos níveis de 25(OH)D2 após a suplementação de vitamina D (Penckofer *et al.*,

2017). A suplementação de vitamina D3 também foi realizada em um estudo envolvendo pacientes em tratamento de manutenção para controle da doença de Crohn por 3 meses e remissão clínica por pelo menos 28 dias. O seguimento clínico foi realizado por 3, 6, 9 e 12 meses. Níveis de 25(OH)D3 foram analisados no início e no final do estudo e houve aumento significativo das concentrações séricas de 25(OH)D3 nos indivíduos tratados com a dose de 10.000 UI/dia ao final do estudo. Escores HADS ≤ 7 foram considerados normais, enquanto > 10 foram consistentes como ansiedade, sendo que tanto a dose de 10.000 UI/dia quanto a dose de 1000 UI/dia foram clinicamente significativos. Indivíduos com HADS basal compatível com ansiedade tiveram seus escores reduzidos (4 em 7 indivíduos que foram tratados com dose mais alta de vitamina D3 (57%) e 1 em 4 indivíduos tratados com a dose mais baixa dose (25%) (Narula *et al.*, 2017). Em um estudo recente envolvendo participantes com diabetes *mellitus* tipo 2, a suplementação com vitamina D3 combinada com probióticos por 12 semanas foi a estratégia terapêutica adotada. A vitamina D3 e probióticos co-suplementados resultou em melhora nos escores de IAB, níveis séricos de insulina e 25(OH)D3, HOMA-IR, HDL-colesterol, óxido nítrico plasmático, proteína C reativa e capacidade antioxidante total (Raygan *et al.*, 2018).

Em síntese, estudos pré-clínicos e clínicos indicam os possíveis benefícios da vitamina D para o tratamento de transtornos que afetam a saúde mental. Apesar desta constatação, ainda são necessárias pesquisas pré-clínicas com objetivo de alcançar uma melhor compreensão dos prováveis mecanismos responsáveis pelas

ações extraesqueléticas da vitamina D como um fator de neuroproteção capaz de amenizar ou até mesmo reverter sintomas de ansiedade e depressão. Já nos estudos clínicos, o enfoque está ligado principalmente ao manejo dos sintomas de depressão e ansiedade através da suplementação de vitamina D para obtenção de resultados que possam se mostrar benéficos, inclusive quando os transtornos de humor são comórbidos com outras condições clínicas. Adicionalmente, mais estudos sobre polimorfismos genéticos em populações e etnias distintas devem ser feitas nos próximos anos, para melhor compreensão sobre o impacto que a heterogeneidade produzida por esses polimorfismos pode causar sobre o metabolismo da vitamina D. Aliado a isso, fatores como sexo, idade, gravidade dos sintomas psiquiátricos e a influência de uma variedade de patologias associadas também necessitam de estudos adicionais que comprovem os efeitos promissores da vitamina D, uma vez que os relatos da literatura têm sinalizado a suplementação de vitamina D como tratamento profilático único de escolha para redução dos riscos de sintomas de depressão e ansiedade ou em terapia adjuvante nesses transtornos de humor. A Figura 2 sumariza os possíveis mecanismos através dos quais a vitamina D pode exercer um papel na modulação do humor: atividade antioxidante e anti-inflamatória, produção de fatores neurotróficos, produção de energia e homeostasia do cálcio e biossíntese de monoaminas. Futuros estudos em modelos animais são necessários para confirmar a importância destes alvos moleculares para os efeitos na vitamina D no TDM e ansiedade.

Figura 2. Expressão de receptores VDR e CYP2



7B1 em estruturas do sistema límbico cerebral e possíveis mecanismos relacionados a transtornos de depressão e ansiedade

Os efeitos da vitamina D na regulação do humor podem estar relacionados à presença dos receptores VDR e expressão da enzima CYP27B1 em diferentes regiões encefálicas do sistema límbico e podem envolver algumas propriedades da vitamina D, principalmente sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória e a modulação exercida sobre a bioenergética e o metabolismo do cálcio e síntese de monoaminas. Figura por Priscila Rosa.

As dificuldades de interpretar a soma dos resultados encontrados nos ensaios clínicos se deve a pesquisas com ausência de um padrão único de protocolos de suplementação e variações nas condições clínicas nas quais os estudos são realizados e nas escalas para avaliação de transtornos de saúde mental. Somando-se a isto, até o momento, pouco se sabe sobre os mecanismos biológicos de ação da vitamina D no encéfalo, em que regiões seu efeito apresenta maior magnitude de importância e, se seu efeito é direto ou indireto em locais e vias específicas. Estudos clínicos envolvendo suplementação de vitamina D em uma diversidade de condições clínicas ou ainda em indivíduos saudáveis apresentam evidências de melhora de sintomas de depressão e ansiedade. As evidências mostram o papel proeminente da suplementação de vitamina D para a melhora da saúde mental. Entre os estudos encontrados envolvendo protocolos clínicos de suplementação da vitamina D, 65,5% dos estudos apontaram melhora de sintomas de depressão e 67% mostraram melhora de sintomas de ansiedade. É ainda importante ressaltar que a suplementação da vitamina D pode produzir melhora geral da saúde em seus usuários pois, sua capacidade terapêutica não se restringe somente a benefícios neurológicos, mas também pode levar a inúmeros benefícios de natureza sistêmica. Desta forma, destaca-se que a vitamina D é recomendada como forma profilática na prevenção de doenças metabólicas comuns comórbidas com transtornos de humor e representa uma promessa considerável para a economia em cifras de milhões com gastos aos cofres públicos com saúde populacional. Concluindo, estudos futuros devem priorizar a busca de

conhecimentos adicionais, com a intenção de rastrear novas descobertas científicas que irão promover inovações na forma de tratar uma variedade de condições patológicas e aprimorar o manejo de condições clínicas usando a suplementação de vitamina D como uma alternativa promissora nos próximos anos.

Capítulo II

1. INTRODUÇÃO

1.1 Concentrações de 25(OH)D3, parâmetros bioquímicos e sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos saudáveis

O capítulo II teve como objetivo abordar a relação entre níveis séricos de 25(OH)D3 e avaliação de sintomas de depressão e ansiedade em participantes saudáveis (sem diagnóstico de doença ou transtorno psiquiátrico) de uma amostra de conveniência, além de avaliar as relações de níveis séricos de 25(OH)D3 e parâmetros bioquímicos relacionados principalmente à homeostasia da glicose e metabolismo de lipídeos. A deficiência de vitamina D tem sido considerada como mais um problema de saúde pública que preocupa as autoridades de saúde por estar frequentemente relacionada à ocorrência de uma variedade de doenças crônicas (Wakay *et al.*, 2016). A compreensão das funções da vitamina D foram ampliadas nas últimas décadas em virtude de evidências científicas obtidas *in vivo* e *in vitro* que mostraram sua importância em mecanismos de sinalização envolvendo processos biológicos implicados na homeostase da glicose e o metabolismo pancreático, metabolismo do tecido adiposo e lipídios, contribuindo, desta forma para a gênese dos processos envolvidos na obesidade e sobrepeso (Reis *et al.*, 2009; Delvin *et al.*, 2010).

Até mesmo em países ensolarados como é o exemplo da Austrália, há uma alarmante e crescente prevalência de hipovitaminose D ocasionada por fatores ligados pelo menos em parte ao estilo de vida da população tais como o hábito de trabalhar por muitas horas em ambientes protegidos da luz solar e ingestão insuficiente de vitamina D na dieta. O papel da vitamina D para a mineralização óssea é bem conhecida, no entanto, o conhecimento sobre o seu papel na proteção contra doenças crônicas, tais como diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (DCV) é menos compreendido (de Courten *et al.*, 2015).

Relatos associando a deficiência de vitamina D e diabetes tem ocorrido com frequência e sugerem que a deficiência de 25(OH)D3 pode estar biologicamente ligada ao mau funcionamento do metabolismo da glicose. As evidências mostram que pacientes com a deficiência desta vitamina podem apresentar resistência à insulina, progressão do diabetes, hiperglicemia, aumento sérico da hemoglobina glicosilada (HA1c), hipertensão arterial e DCV (Penckofer *et al.*, 2017; Penckofer *et al.*, 2008). Estudos transversais tem mostrado associação entre que baixas concentrações plasmáticas 25(OH)D3 e aumento da secreção de insulina de primeira e segunda fase (Chiu *et al.*, 2004; Ou *et al.*, 2011), elevação de pressão arterial (Gannage-Yared *et al.*, 2009; Burgaz *et al.*, 2011), concentrações mais elevadas de triglicerídeos e reduzidas de HDL (Jorde e Grimnes, 2011).

Mecanismos sugeridos para o papel regulador da vitamina D sobre o perfil lipídico inclui a função da vitamina D sobre a calcemia

uma vez que foi proposto que concentrações fisiológicas de cálcio sérico contribuem para reduzir a síntese e a secreção de triglicerídeos (Jorde e Grimnes, 2011). Receptores VDR tem um papel importante na captação de moléculas de colesterol e reduz a forma acetilada de LDL (Al-Daghri *et al.*, 2012). A vitamina D também teria efeito direto sobre a regulação das concentrações séricas de apolipoproteína A-1 e de HDL, ambos contribuindo para melhorar perfis lipídicos e facilitar o transporte do colesterol na circulação sanguínea (Al- Wehmeier *et al.*, 2008; Daghri *et al.*, 2012;).

Existem evidências de associação clínica entre o estabelecimento de condições de inflamação de baixo grau e aumento da adiposidade como fatores de risco ao desenvolvimento de doenças metabólicas crônicas como DAC e diabetes *mellitus* do tipo 2 (Vozarova *et al.*, 2002; Eizirik *et al.*, 2008). Também existem evidências da atividade anti-inflamatória da vitamina D (Palomer *et al.*, 2008; Shaw e Tanama, 2012), como fator importante na regulação do sistema imune, no entanto, esta atividade necessita ser mais bem estudada (Palomer *et al.*, 2008).

O TDM ocupa o primeiro lugar na classificação de doenças incapacitantes a nível mundial (Friedrich, 2017). Como mencionado no Capítulo I algumas evidências têm apontado para o risco aumentado de ocorrência de transtorno depressivo e ansiedade com baixos níveis de 25(OH)D3 no sangue. Alguns autores têm investigado associações entre a deficiência de 25(OH)D3, sintomas de depressão e o excesso de peso, por considerar a frequência da deficiência em indivíduos com aumento da massa corporal (Mousa *et*

al., 2018). Sendo assim, objetivo deste capítulo foi avaliar a possível associação entre perfil metabólico e hematológico e suas relações com modificações comportamentais de humor e ansiedade em uma amostra de indivíduos saudáveis.

A deficiência de 25(OH)D3 está ligada ao risco elevado de desenvolvimento de TDM Hoogendijk *et al.*, 2008; Jorde *et al.*, 2008). Suplementos de vitamina D estão sendo vislumbrados como um possível alvo para a terapêutica que objetiva produzir eficácia na melhora de sintomas de humor e, se possível, melhorar concomitantemente doenças metabólicas com o diabetes *mellitus* do tipo 2. Alguns estudos foram estabelecidos para examinar o impacto das concentrações séricas da vitamina D na depressão e no diabetes, mas poucos estudos relacionam transtornos de humor e comorbidades. Esses estudos sugeriram que a intervenção clínica por suplementação sobre as concentrações séricas de 25(OH)D3 pode induzir a uma melhora considerável da TDM e da qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas (Penckofer *et al.*, 2010). Concentrações séricas de 25(OH)D3 e o risco de depressão foram examinados em um estudo de meta-análise de estudos transversais e de coorte e ambos mostraram que o risco de desenvolvimento de depressão foi reduzido com um aumento de 10ng/ml nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D3 (Ju *et al.*, 2013). Penckofer e colaboradores (2017), em um estudo de prova de conceito administrou 50.000 UI/semana de vitamina D2 em mulheres com diabetes *mellitus* do tipo 2 com sintomas de depressão e baixas concentrações basais de 25(OH)D3 no sangue. Neste estudo houve um resultado positivo para depressão e ansiedade, mas a dose

suplementada ou o tempo de suplementação não foi suficiente para obter bons resultados na reversão do quadro glicêmico, uma vez que não houve melhorias significativas observadas nas taxas de HbA1c dos participantes do estudo. Este estudo propiciou evidências preliminares de que a intervenção com suplementos de vitamina D tem condições de melhorar alterações de humor, na depressão e na ansiedade em pacientes do sexo feminino com DM2. Este estudo também encontrou uma resposta diferencial potencial à suplementação de vitamina D para pessoas que fazem uso de medicamentos psicoativos. De forma geral, esses estudos fornecem evidências de que a vitamina D exerce funções que são fundamentais para estabelecer a homeostase e manter o metabolismo da glicemia e da insulinemia em condições fisiológicas além de manter o cérebro em bom estado de saúde mental.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O presente estudo objetivou avaliar a relação entre níveis sanguíneos de 25(OH)D3 com parâmetros glicêmicos, lipídicos e hematológicos e com sintomas de depressão e de ansiedade em uma amostra de conveniência de indivíduos adultos saudáveis.

2.2. Objetivos específicos

a) Avaliar a relação entre concentrações de 25(OH)D3 e parâmetros bioquímicos relacionados à homeostasia da glicose e perfil lipídico, bem como parâmetros hematológicos.

b) Avaliar a relação entre concentrações de 25(OH)D3 e sintomas de depressão e ansiedade.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do estudo e amostra

O estudo seguiu um delineamento do tipo transversal em uma amostra de conveniência de adultos (20 - 60 anos) em acompanhamento no consultório de nutrição da nutricionista Gabriela Ambrósio Zanoní no município de Garopaba-SC, Brasil. Foram selecionados 36 indivíduos que preencherem os critérios de inclusão do estudo e que procuraram atendimento e avaliação nutricional no período de 01 de novembro de 2016 até 01 de dezembro de 2017.

Na primeira avaliação foi aplicado o questionário sóciodemográfico dos participantes, os quais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 8.5). Os demais procedimentos, incluindo rastreamento metabólico, solicitação de exames laboratoriais e avaliação antropométrica foram feitos de acordo com a rotina normal de atendimento clínico local. O retorno do paciente foi marcado para 15 dias após o primeiro encontro. Na

segunda avaliação ocorreram a aplicação das escalas de avaliação comportamental e foram realizados os exames bioquímicos.

3.2. Casuística

3.2.1. Critérios de inclusão

- Ter entre 19 e 60 anos;
- Aceitar participar do estudo (Amostragem não probabilística ou de conveniência);

3.2.2. Critérios de exclusão

- Diagnóstico psiquiátrico com uso de medicamentos;
- Uso crônico de glicocorticoides ou anti-inflamatórios;

3.3. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC (protocolo 56227816.0.0000.0121) e segue as disposições da Declaração de Helsinki. Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução CNS nº 466/2012 de 12 de dezembro de 2012. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de “Consentimento livre e esclarecido” em duas vias. Foi assegurado o direito à confidencialidade e o cuidado na utilização das informações.

3.4. Avaliações bioquímicas glicêmicas

O *status* da vitamina D foi medido pela avaliação das concentrações circulantes de 25(OH)D3, o qual é o principal

metabólito circulante e é considerado como o principal biomarcador da vitamina D3 (Caprio *et al.*, 2017). A avaliação bioquímica foi realizada em amostras de jejum no Laboratório Trindade, na cidade de Garopaba, Brasil. Níveis séricos de 25(OH)D3, insulina e cortisol foram medidos por imunoenensaio de quimiluminescência, enquanto a proteína C reativa (PCR) e o hemograma completo foram determinados por analisadores automáticos e a glicose foi medida pelo método da hexoquinase.

O perfil lipídico foi determinado por métodos enzimáticos. Matthews e colaboradores (1985) desenvolveram um cálculo matemático de avaliação para medir o grau de resistência à insulina usando uma fórmula simples: $[\text{glicemia (mM)} \times \text{insulina } (\mu\text{UI/mL}) \div 22,5]$. Esta fórmula ficou conhecida como HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*). O índice de corte para calcular a resistência insulínica ficou fixado com valores $> 4,65$ e é uma ferramenta clínica e epidemiológica robusta na avaliação de resistência à insulina, importante para monitorar pacientes com alterações no metabolismo da glicose (Wallace *et al.*, 2004; Stern *et al.*, 2005; Geloneze *et al.*, 2009). O índice HOMA-IR se constitui em um preditor confiável de diabetes *mellitus* do tipo 2. Adicionalmente, o índice HOMA-BETA (*Homeostasis Model Assessment β -Cell Function*) que é calculado através da equação matemática $\text{HOMA1-}\beta = (20 \times \text{IJ}) / (\text{GJ} - 3,5)$, onde IJ corresponde à insulinemia de jejum em mU/L, e GJ, à glicemia de jejum em mmol/L (Matthews *et al.*, 1985) é usado como marcador complementar da avaliação da capacidade funcional das células beta pancreáticas (Martin *et al.*,

1992). Ambos são conhecidos como métodos que representam padrão-ouro para avaliar a sensibilidade à insulina (Matthews *et al.*, 1985). Muitos relatos apontam o diabetes *mellitus* do tipo 2 como uma doença metabólica frequentemente associada à depressão. Este transtorno psiquiátrico chega a afetar 25% dos indivíduos com diabetes (Anderson *et al.*, 2001). A comorbidade depressão/diabetes causa complicações que dificultam o manejo do diabetes e produz um acréscimo nas taxas de morbidade e mortalidade (Anderson *et al.*, 2001; Pan *et al.*, 2011) e no custo financeiro usado nos esforços terapêuticos (Bhattacharya *et al.*, 2016). Os índices HOMA-IR e HOMA- β foram calculados usando o HOMA *calculator* © desenvolvido por a Universidade de Oxford em 2013 e com base nos níveis de glicose e insulina. Os valores de referência para as avaliação dos cálculos HOMA-IR e HOMA- β são 2,15 e 167-175%, respectivamente, embora que os valores de referência para HOMA-IR não apresentem consenso na literatura científica, resultando em valores que variam de 2,7 a 8,2 dependendo de fatores como a etnia, idade e IMC a população em estudo (Tamega *et al.*, 2010). Não há consenso formal também sobre os níveis ótimos de 25(OH)D3, níveis séricos de 25(OH)D3 <40 ng/ml foram considerados insuficiência de vitamina D e valores > 40 ng/ml foram considerados níveis adequados, de acordo com um estudo anterior (Jorde *et al.*, 2008).

3.5. Critérios de avaliação psicométrica

As características da amostra foram determinadas através do questionário sócio-demográfico, incluindo avaliação

socioeconômica e medidas antropométricas (peso, altura e dobras cutâneas, incluindo a circunferência do quadril, dobra cutânea abdominal, dobra cutânea axilar-média, dobra cutânea do bíceps, dobra cutânea da coxa, dobra cutânea peitoral, dobra cutânea da panturrilha, dobra cutânea subescapular, dobra cutânea supra-ílica, dobra cutânea tricipital e medida da circunferência abdominal). As aferições das medidas antropométricas seguiram o padrão proposto pelo protocolo de Certificação Internacional em Antropometria Nível I – ISAK (STEWART *et al.*, 2011). A partir destas medidas calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), a razão cintura/quadril e a definição da composição corporal.

Com o objetivo de caracterizar os aspectos comportamentais de maneira dimensional, foram aplicadas as seguintes medidas psicométricas:

3.5.1. Inventário de Depressão de Beck (IDB)

O IDB foi utilizado para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos. Este instrumento foi aplicado inicialmente em pacientes psiquiátricos, passando a ser amplamente utilizado na área clínica como também na de pesquisa, em pacientes não psiquiátricos e na população em geral (Cunha, 2001). Consiste em uma escala de auto-aplicada com 21 itens, cada um com quatro alternativas, às quais são atribuídos escores de 0 a 3, subentendendo graus crescentes de depressão. A soma dos itens fornece um escore total, correspondente à intensidade da depressão. Neste estudo, a escala está classificada de

forma dicotômica considerando positivo para depressão escores ≥ 13 pontos, mas também foi avaliada como um desfecho contínuo para correlacionar a presença e severidade de sintomas com as demais variáveis (ANEXO 8.3). O IDB, portanto, é um instrumento auto-relatado que avalia os principais sintomas de depressão incluindo mudanças no humor, anedonia, pessimismo, sensação de fracasso, auto-insatisfação, culpa, idéias suicidas, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança de imagem corporal, dificuldade de trabalho, insônia, fadigabilidade, alterações no apetite e no peso e perda da libido. A pontuação total varia de 0 a 63, sendo que pontuações de 0 a 9 são consideradas como ausência de sintomas a sintomas depressivos mínimos; 10 a 18 sintomas depressivos leves; 19 a 29, moderados sintomas depressivos; e 30 - 63, sintomas depressivos graves (Beck *et al.*, 1988).

3.5.2. Inventário de ansiedade Traço - Estado (IDATE)

Este inventário consiste em um questionário auto-aplicado de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) amplamente usado na monitorização de estados ansiosos e componentes subjetivos relacionados à ansiedade. Enquanto o estado de ansiedade reflete uma reação transitória relacionada a uma situação de adversidade que se apresenta em um dado momento, o traço de ansiedade refere-se a um aspecto relacionado à propensão do indivíduo lidar com maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida (Cattell e Scheier, 1961). Cada escala consiste em 20 perguntas para as quais os indivíduos indicam a intensidade naquele momento (IDATE- Estado) ou a frequência com

que ocorrem (IDATE - traço) através de uma escala de 4 pontos (1 a 4). O escore total de cada escala varia de 20 a 80, sendo que os valores mais altos indicam níveis maiores de ansiedade (ANEXO 8.5). A ansiedade Traço está relacionado a forma como a pessoa se sente a maior parte do tempo e estado de ansiedade (ansiedade S) relaciona-se à forma como a pessoa se sente no momento da avaliação (Spielberger et al., 1970). O questionário foi adaptado e validado no Brasil (Biaggio *et al.*, 1977; Gorenstein e Andrade, 1996).

3.6. Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC é obtido através de um cálculo onde a relação entre o peso atual em quilogramas é dividido pela altura em metros elevada ao quadrado. O resultado é expresso em kg/m^2 . O diagnóstico do estado nutricional é realizado conforme a classificação preconizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007), conforme pode ser observado no Quadro 1. Neste estudo os participantes com sobrepeso/obesidade foram aqueles com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Quadro 1: Classificação de adultos de acordo com o IMC (WHO, 2007)

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de comorbidades
Baixo peso	$\leq 18,5$	Baixo (risco aumentado de outros problemas clínicos)
Eutrófico	18,5 – 24,99	Usual

Sobrepeso	25 – 29,99	Moderado
Obeso grau 1	30 – 34,99	Aumentado
Obeso grau 2	35 – 39,99	Grave
Obeso grau 3	≥ 40	Muito Grave

3.7. Escala de Bristol

A escala de Bristol foi usada para analisar os hábitos intestinais e a consistência das fezes (Martinez e Azevedo, 2012). A escala é referida no Reino Unido como a "Escala de Meyers", publicada pelo Dr. Ken Heaton na Universidade de Bristol e publicado no *Scandinavian Journal of Gastroenterology* em 1997. A escala de Bristol para consistência de fezes consiste em subtipos que são interpretados como 1 e 2: constipação, 3 e 4: fezes normais, 5, 6 e 7: diarreia (Lewis e Heaton, 1997). A escala é descritiva e visual, e consta de sete tipos de fezes, como demonstrados a seguir:

Quadro 2: Classificação da Escala de Bristol de Consistência de Fezes (Zaslavsky e Guerra, 2016).

<i>Escala de Bristol de Consistência de Fezes</i>	
	Tipo 1: Pequenas bolinhas duras, separadas como coquinhos (difícil para sair).
	Tipo 2: Formato de língua encaroçada, com pequenas bolinhas grudadas.
	Tipo 3: Formato de língua com rachaduras na superfície.
	Tipo 4: Alongada com formato de salsicha ou cobra, lisa e macia.
	Tipo 5: Pedaços macios e separados, com bordas bem definidas (fáceis de sair).
	Tipo 6: Massa pastosa e fofa, com bordas irregulares.
	Tipo 7: Totalmente líquida, sem pedaços sólidos.

3.8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o Programa Estatístico para Ciências Sociais (SPSS) 21.0. A normalidade foi testada usando o teste de Shapiro-Wilk. Todos os sociodemográficos e variáveis clínicas incluindo níveis de vitamina D ($p = 0,73$), glicose ($p = 0,716$), HDL ($p = 0,127$) e níveis de LDL ($p = 0,843$), humor ($p = 0,539$) e traço de ansiedade ($p = 0,264$) e os escores do estado de ansiedade ($p = 0,599$) foram distribuídos normalmente, com exceção dos

triglicerídeos (0,010), HOMA-IR ($p = 0,005$) e índice HOMA- β ($p = 0,008$). As características sociodemográficas de acordo com os níveis de 25(OH)D3 foram analisadas através do Teste t de Student (para variáveis paramétricas) ou teste U de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP) para variáveis contínuas. Para variáveis categóricas, os resultados foram expressos em número e % e comparados com o teste χ^2 . Análises comparativas foram realizadas utilizando a correlação de Pearson (para variáveis paramétricas) ou correlação de Spearman (para triglicerídeos, HOMA-IR e HOMA- β). Regressão multilinear foi utilizada para ajuste das variáveis de confusão. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4. RESULTADOS

Um total de 36 jovens foram incluídos neste estudo. A distribuição de gênero foi 27 (75%) do sexo feminino e 9 (25%) do sexo masculino. A média de idade entre os indivíduos foi $36,39 \pm 9,72$ anos, índice de massa corporal (IMC) de $26,57 \pm 3,92$ kg /m² e 27.95 ± 7.50 % de gordura corporal. Quanto ao uso de substâncias abusivas, apenas 6 sujeitos (13,9%) eram fumantes habituais e nenhum dos indivíduos usou qualquer medicação. Os níveis séricos de 25(OH)D3 foram determinados em 34 participantes, os quais foram divididos naqueles com níveis de 25(OH)D3 suficientes e insuficientes (<40 vs.

≥ 40 ng/mL). As concentrações de 25(OH)D3 foram $28,16 \pm 7,07$ no grupo com <40 ng/mL (n = 27) e $53,19 \pm 6,32$ no grupo ≥ 40 ng/ L (n = 07). A Tabela 1 mostra a distribuição dos dados sociodemográficos e medidas de composição corporal da amostra de acordo com os níveis de 25(OH)D3. Não foram observadas diferenças de acordo com a idade, sexo, IMC, % de gordura corporal, gordura visceral, massa magra, razão cintura-saliva, escala de Bristol, atividade física auto-referida ou uso de tabaco entre grupos com baixos e altos níveis de 25(OH)D3.

Tabela 1. Informações sociodemográficas e composição corporal de acordo com os níveis de 25(OH)D3

Parâmetros	25(OH)D3 <40ng/mL	25(OH)D3 ≥ 40ng/mL	Valor de P
Idade (anos)	34.52±8.55	38.86±10.88	0.266
25(OH)D3 (ng/mL)	28.16±7.07	53.19±6.32	0.000*
Sexo			
Feminino	20 (74.11%)	6 (85.7%)	-
Masculino	7 (25%)	1 (14.3%)	-
Uso de Tabaco			
Não	23(46.7%)	7 (23.3%)	0.670
Sim	4 (100%)	0 (0%)	-

IMC (kg/m ²)	27.37±3.75	24.19±4.14	0.059
Gordura corporal (%)	29.21±7.32	23.52±7.84	0.080
Gordura corporal (%)	24.26±2.50	19.99±2.37	0.079
Massa magra (kg)	51.46±1.83	47.97±9.69	0.355
Relação cintura-quadril	0.77±0.014	0.75±0.011	0.443
Escala de Bristol	3.37±0.152	3.71±0.184	0.284
Total	27	07	-----

Os resultados são expressos em médias \pm DP ou n (%) e analisados por teste T de Student para variáveis contínuas ou F2-teste para variáveis categóricas. $p < 0,05$ foi considerado significativo. IMC: Índice de massa corporal.

A Tabela 2 mostra os parâmetros metabólicos e sintomas relacionados ao humor de acordo com as concentrações de 25(OH)D3. Em relação ao hemograma, os níveis de PCR e de cortisol, não foram encontradas diferenças entre os grupos. No entanto, indivíduos com níveis de 25(OH)D3 < 40 ng/mL tiveram algumas alterações no perfil lipídico, caracterizadas por maiores níveis de triglicerídeos ($p = 0,015$) e elevada razão triglicerídeos/HDL ($p = 0,015$), mas sem alterações nas concentrações de colesterol total, HDL e lipoproteína de baixa densidade (LDL). Além disso, participantes com níveis de 25(OH)D3 < 40 ng/mL tiveram alterações significativas na homeostase da glicose,

com maiores concentrações de glicose ($p = 0,019$) e HOMA-IR ($p = 0,004$), mas não HOMA- β ($p = 0,191$) quando comparado com indivíduos com maiores níveis de 25(OH)D3 (≥ 40 ng/mL). A respeito de avaliação comportamental, os escores no IDB ($p = 0,375$), IDATE estado ($p = 0,996$) ou IDATE traço ($p = 0,610$) não foram significativamente diferentes quando comparados indivíduos com as concentrações de 25(OH)D3 inferiores e superiores.

Tabela 2. Informações clínicas de acordo com as concentrações séricas de 25(OH)D3

Parâmetros	25(OH)D3 <40ng/mL	25(OH)D3 \geq 40ng/mL	Valor de P
Marcadores			
Imunes			
PCR (mg/L)	3.03 \pm 4.84	1.60 \pm 2.58	0.460
Hematócrito (%)	40.08 \pm 2.80	39.28 \pm 4.17	0.551
Leucócitos (mm ³)	6345.41 \pm 1991.65	5360.28 \pm 1339.40	0.227
Neutrófilos (mm ³)	3358.75 \pm 1163.25	2649.00 \pm 1050.78	0.153
Eosinófilos (mm ³)	2018.14 \pm 187.07	121.00 \pm 41.49	0.186
Basófilos (mm ³)	28.74 \pm 28.78	36.45 \pm 23.42	0.518
Linfócitos (mm ³)	2364.27 \pm 577.08	2105.00 \pm 672.72	0.313
Monócitos (mm ³)	405.14 \pm 109.62	443.71 \pm 123.58	0.430
Plaquetas (mm ³)	246.14 \pm 62.31	221.71 \pm 26.17	0.322
Perfil lipídico			
Colesterol (mg/dL)	188.36 \pm 31.70	173.710 \pm 36.53	0.298
HDL (mg/dL)	55.04 \pm 12.29	55.57 \pm 9.36	0.917
LDL (mg/dL)	115.59 \pm 27.84	108.77 \pm 30.69	0.575

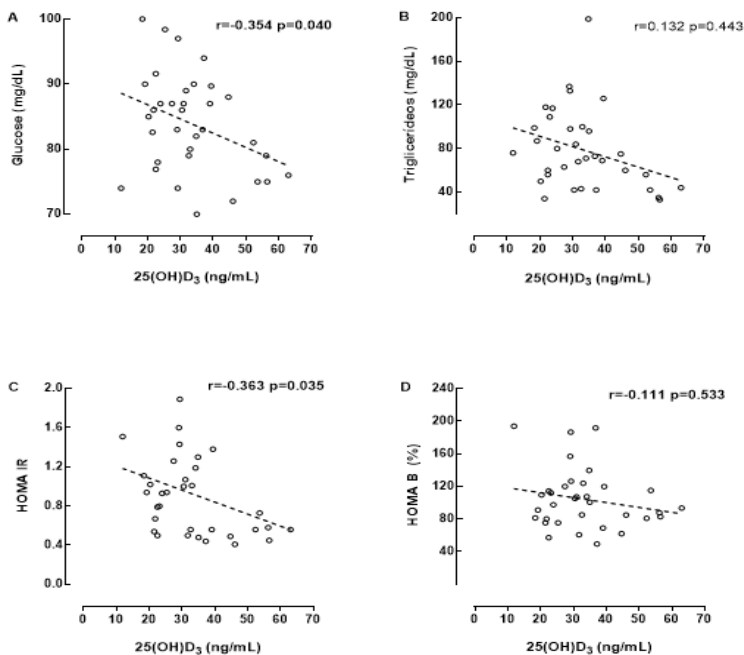
TG (mg/dL)	86.29±36.86	49.28±15.11	0.015*
TG/HDL	1,59±0.64	0.93±0.41	0.015*
Cortisol (ug/dL)	16.06±62.42	15.83±5.15	0.930
25(OH)D3 (ng/mL)	28.16±7.07	53.19±6.32	<0.001
Metabolismo			
Glicose			
Glicose (mg/dL)	85.45±7.43	78.00±5.29	0.019*
HOMA-IR	1.02±0.44	0.54±0.10	0.08*
HOMA-β (%)	108.85±38.87	86.78±15.86	0.155
Sintomas de Humor			
Escore de IDB	10.04±5.05	7.86±7.98	0.375
IDATE traço	40.56±8.26	40.57±5.85	0.996
IDATE estado	39.67±8.91	41.57±7.87	0.610
Total	27	07	-----

Os resultados são expressos como média ± DP e analisados pelo teste t de *Student* (para variáveis paramétricas) ou o teste U de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas). $p < 0,05$ foi considerado significativo. IMC - Índice de massa corporal (kg/m^2); PCR - Proteína C reativa (mg/L); HDL - Lipoproteína de alta densidade (mg/dL); LDL- Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL); Triglicerídeos/HDL - razão entre triglicerídeos e HDL; 25(OH)D3 (ng/mL); HOMA-IR- Cálculo do índice HOMA-IR (*Homeostatic model assessment*); HOMA-β - Cálculo do índice HOMA-β (%); IDB- Inventário de Depressão de Beck; IDATE-T traço - (Inventário de ansiedade - traço); IDATE-E estado - (Inventário de ansiedade - estado), TG- Triglicerídeos.

Os resultados apresentados na Figura 1 mostram que as concentrações de 25(OH)D3 foram inversamente associados a concentrações de glicose ($r = -0,354$, $p = 0,040$) usando a correlação de Pearson. Esta associação manteve-se significativa após ajuste por idade, sexo, uso de tabaco, atividade, IMC e níveis de triglicerídeos ($B = -0,268$, $p = 0,024$) utilizando regressão multilinear. Não foi

encontrada associação entre as concentrações de glicose e triglicerídeos ($r = 0,132$, $p = 0,443$) usando a correlação de Spearman. Adicionalmente, os níveis de 25(OH)D₃ foram inversamente associados com índice HOMA-IR ($r = -0,363$, $p = 0,035$), mas não HOMA- β ($r = -0,111$, $p = 0,533$) usando correlação de Spearman. Os níveis de 25(OH)D₃ não foram associados a escores comportamentais avaliados pelo IDB ($r = -0,199$, $p = 0,259$), IDATE - estado ($r = 0,227$, $p = 0,197$) e IDATE - traço ($r = 0,103$, $p = 0,561$) usando a correlação de Pearson.

Figura 1. Correlação entre as concentrações séricas de 25(OH)D₃ e concentrações de glicose (A), triglicerídeos (B), HOMA-IR (C) e HOMA-B (D)



Cada ponto representa um indivíduo e a correlação foi calculada usando o coeficiente de correlação de Pearson para glicose ou Spearman para a correlação dos valores de triglicerídeos e HOMA IR e HOMA- β . $p < 0,05$ foi considerado significativo ($n = 34$). A) Correlação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D3 (ng/ml) e glicemia (mg/dl); B) correlação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D3 (ng/ml) e triglicerídeos (mg/dl); C) correlação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D3 (ng/ml) e o cálculo HOMA-IR. Em A, B e C, indivíduos com concentrações séricas de < 40 ng/ml de 25(OH)D3 apresentaram maiores concentrações de glicose, triglicerídeos e valores de HOMA-IR. D) % de HOMA- β e 25(OH)D3 (ng/ml) não apresentaram diferenças estatísticas significativas de correlação.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo transversal encontramos que concentrações mais baixas de 25(OH)D3 foram significativamente associados a efeitos prejudiciais no perfil bioquímico, incluindo aumento das concentrações de glicose, aumento do índice HOMA-IR, triglicerídeos e relação triglicerídeos/HDL. No entanto, mudanças nesses parâmetros bioquímicos não se relacionaram significativamente a sintomas de depressão ou ansiedade em indivíduos jovens e saudáveis.

Evidências crescentes sugerem que a deficiência de vitamina D associa-se ao risco de DCV (Wang *et al.*, 2008; Maki, *et al.*, 2012; Vacek *et al.*, 2012), resistência à insulina e diabetes tipo 2 (Kayaniyil *et al.*, 2010; Song *et al.*, 2013). No presente estudo demonstramos que os níveis mais baixos de 25(OH)D3 foram significativamente associados com fatores cardiovasculares e metabólicos indesejáveis, incluindo maior glicemia de jejum e maior HOMA IR, mas não houve associação significativa para o índice HOMA B. As associações se mantiveram robustas após o ajuste para idade, sexo, IMC, % de gordura corporal, nível de exercício e tabagismo. Nossos resultados estão de acordo com os dados da literatura, que mostram que concentrações circulantes mais elevadas de 25(OH)D3 são inversamente proporcionais ao risco de glicemia plasmática em jejum (Pittas *et al.*, 2007). Vários estudos de intervenção mostraram uma redução estatisticamente significativa nos índices de resistência à insulina, avaliada pelo HOMA-IR em indivíduos saudáveis ou indivíduos com tolerância à glicose diminuída após a suplementação com vitamina D (Pittas *et al.*, 2007; Nikooyeh *et al.*, 2011; Kampmann *et al.*, 2014).

Os mecanismos envolvidos na relação entre o 25(OH)D3 e o metabolismo da glicose não estão totalmente esclarecidos. No entanto, vários estudos apresentam evidências de efeitos da vitamina D na homeostase da glicose, mostrando-se independentes das taxas de adiposidade ou do IMC, mas relacionados ao seu efeito no controle das concentrações de cálcio e na regulação positiva do gene do receptor de insulina, além da regulação da secreção de insulina pelas

células beta e manutenção da viabilidade das ilhotas, prevenindo a resistência à insulina, como mostrado na Figura 2 (Liu *et al.*, 2009; Barchetta *et al.*, 2013). Tais efeitos devem-se, provavelmente, ao efeito da sinalização intracelular mediada pela ligação de receptores VDR e 1,25(OH)D3 em células β do pâncreas após a entrega do precursor 25(OH)D3 nestas células (Sung *et al.*, 2012). O gene VDR, localizado no cromossomo 12q13.1 codifica o receptor VDR e está distribuído em 38 tecidos, exerce múltiplas funções sobre o controle de genes vitais relacionados a sua função clássica no metabolismo ósseo, prejuízos causados pelo estresse oxidativo, controle de doenças crônicas e processos inflamatórios (Hausler *et al.*, 2008). Uma vez ligado a 1,25(OH)D3, VDR se liga ao receptor RXR que em heterodimerização, atuam em conjunto para modular a transcrição gênica de VDRE nas regiões de genes promotores-alvo da vitamina D (Jones *et al.*, 1998) e tem se relatado a possível existência de VDR da membrana plasmática (mVDR) das células beta pancreáticas que expressam tanto o VDR citosólico quanto o nuclear (Nemere *et al.*, 1998; Sung *et al.*, 2012). Considerando que a insulina inibe a gliconeogênese e a glicogenólise e estimula a captação de glicose pelos músculos esqueléticos, a capacidade da vitamina D em aumentar os níveis da insulina e a sensibilidade a este hormônio pode contribuir para seus efeitos benéficos na homeostasia da glicose regulados pela sinalização VDR, como ilustrado na Figura 2.

Nossos resultados reforçam a ideia de que concentrações plasmáticas de vitamina D baixos estão associados a um perfil lipídico prejudicial, envolvendo concentrações de triglicerídeos e razão

triglicerídeos/HDL elevados. Em 2011, uma revisão que incluiu 22 estudos transversais, envolvendo baixas concentrações séricas de 25(OH)D3 mostrou associações entre concentrações de triglicerídeos elevados e baixas concentrações de HDL, o que possivelmente explica a relação entre 25(OH)D3 e doenças cardiovasculares (Jorde e Grimnes, 2011). Os efeitos biológicos da vitamina D no controle do metabolismo que regula o perfil lipídico não são totalmente compreendidos. A vitamina D pode promover melhora tanto do perfil lipídico como da sensibilidade à insulina, como indicado na Figura 2, reduzindo a secreção do paratormônio (PTH) e aumentando a absorção de cálcio, o qual pode resultar no aumento da absorção de lipídeos (Maestro *et al.*, 2002; Reid, 2004). Porém, dados pré-clínicos mostraram tanto efeitos negativos como positivos da ação da vitamina D sobre o perfil bioquímico de lipídeos séricos (Wong *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2012). Em um estudo no qual camundongos *knockout* para receptores VDR e camundongos selvagens receberam dieta rica em gorduras, os resultados mostraram resposta de associação entre menores índices de gordura corporal e reduzidas concentrações de triglicerídeos séricos nos camundongos do tipo selvagem, mas não nos camundongos *knockout* para receptores VDR, sugerindo a importância desses receptores no metabolismo de lipídeos (Ross *et al.*, 2011). A lipase lipoprotéica (LPL) é um membro da superfamília de enzimas sintetizadas em vários locais do organismo, incluindo as células parenquimatosas dos tecidos adiposo, muscular e esquelético e células endoteliais, onde a enzima tem a finalidade de catalisar a lipólise de triglicerídeos (TG) (Hide *et al.*, 1992; Goldberg e Merkel,

2001). Nas últimas décadas surgiram evidências de que a vitamina D e a enzima LPL têm influência relevante na modulação das dislipidemias associadas à resistência à insulina e diabetes *mellitus* do tipo 2 (Huang *et al.*, 2013). Existem relatos de um efeito estimulador da 1,25(OH)D₃ sobre a expressão de LPL (Figura 2) e de uma associação inversa entre as concentrações séricas de 25(OH)D₃ e concentrações séricas de triglicérides (Vu *et al.*, 1996; Mathieu *et al.*, 1999).

Sob o ponto de vista de estudos clínicos, ainda não está claro se a suplementação de vitamina D é eficaz na redução do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, embora existam evidências cada vez maiores que sugerem que os concentrações sanguíneas suficientes de vitamina D exercem efeito negativo sobre o perfil lipídico aterogênico (Manson e Bassuk, 2015). Existe a possibilidade da deficiência de vitamina D não estar diretamente relacionada ao desfecho mórbido de DCV, mas sim atuar como um fator de risco indireto causando desfechos fatais da doença devido ao perfil de resposta imunossupressora e aumento de marcadores inflamatórios (pela redução da disponibilidade de vitamina D), com a consequente elevação das taxas de mortalidade populacional (Afzal *et al.*, 2014; Schottker e Brenner, 2015). Receptores VDR atenuam a instalação da aterogênese através da regulação positiva a favor da atividade de fatores anti-inflamatórios e a regulação negativa contra a atividade de fatores pró-inflamatórios ocasionando a preservação da arquitetura da parede vascular arterial (Andre's, 2014; Oh *et al.*, 2015). A vitamina D exerce sua influência biológica benéfica sobre diversas

condições clínicas que podem coexistir com a aterosclerose, constituindo-se fatores de confusão, tais como hipertensão, hiperglicemia, hiperlipidemia, resistência à insulina e obesidade e síndrome metabólica (Menezes *et al.*, 2014; Mozos e Marginean, 2015). Mortalidade e DCV são independentemente associados a reduzidas concentrações de 25(OH)D3 plasmáticos após ajuste de fatores de confusão, tais como pressão arterial elevada, tabagismo, o índice de massa corporal (IMC), diabetes, hiperlipidemia e histórico de infarto do miocárdio (Kienreich *et al.*, 2013; Theodoratou *et al.*, 2014). Adicionalmente, outros relatos mostraram que concentrações sanguíneas de 25(OH)D3 com valores <20 ng/mL e <30 ng/mL apresentam-se associados a elevadas concentrações sanguíneas de LDL, VLDL, triglicerídeos e HDL diminuídos quando comparado a pacientes com concentrações sanguíneas de 25(OH)D3 <30 ng/mL no grupo controle (Ponda *et al.*, 2012; Vacek *et al.*, 2012).

Depressão e ansiedade são considerados fatores etiológicos de DCV. Um estudo realizado com pacientes de países baixos, envolvendo 2510 participantes diagnosticados com depressão e ansiedade segundo critérios do DSM-IV, apresentou 102 participantes (4,2%) com DCV após 6 anos de acompanhamento e a gravidade dos sintomas de depressão foi associada ao aumento de sintomas de DCV (Seldenrijk *et al.*, 2014). Associações entre DCV e TDM são bastante comuns e apresenta maiores taxas de mortalidade em comparação à população geral e maior risco de mortalidade por DCV, quanto mais severa for a depressão. Além disso, pacientes portadores de DCV são mais deprimidos e têm um pior desfecho que pacientes com DCV sem

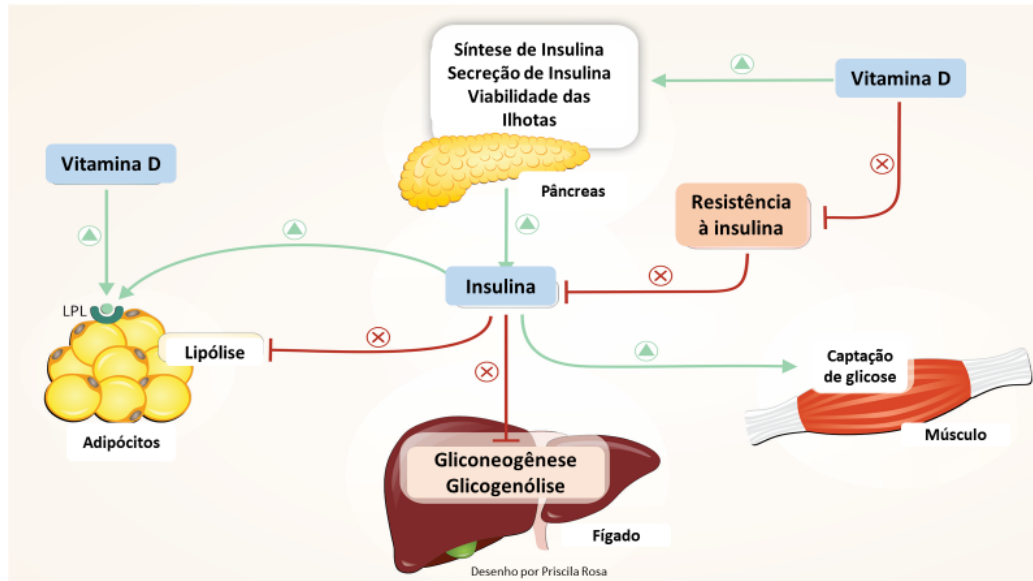
a depressão. Os mecanismos patogénéticos possíveis envolvem a participação de citocinas pró-inflamatórias, obesidade, disfunção endotelial, ativação excessiva do sistema nervoso autónomo e resposta mal adaptativa ao estresse, entre outras causas (Hare *et al.*, 2014).

Existem muitos mecanismos patogénéticos possíveis que foram descritos que são plausíveis e que podem ser importantes. No entanto, independentemente de haver ou não uma relação causal, a depressão é o principal impulsionador da qualidade de vida e requer prevenção, deteção e gerenciamento por si só.

Apesar do potencial funcional benéfico da vitamina D na regulação da homeostase da glicose e das concentrações de lipídeos plasmáticos circulantes, estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D mostraram resultados controversos com relação a proteção da vitamina D contra doenças metabólicas e cardiovasculares (Altay *et al.*, 2012) e pancreáticas (Sergeev e Rhoten, 1995; Maestro *et al.*, 2002). Em nosso estudo, os participantes com concentrações sanguíneas de 25(OH)D3 <40 ng/mL apresentaram valores significativamente maiores de glicose do que aqueles com concentrações sanguíneas de 25(OH)D3 >40 ng/mL, embora ambos tenham apresentado uma glicemia dentro dos valores considerados normais. Também foi observado um índice HOMA-IR mais elevado nos indivíduos com menores concentrações séricas de vitamina D, sugerindo que as concentrações de 25(OH)D3 <40 ng/mL poderiam estar interferindo com a sensibilidade à insulina nesses indivíduos, apesar desse distúrbio estar se apresentando em sua fase inicial, quando ainda não havia se manifestado a intolerância à glicose. Há

evidências de que a vitamina D é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, conforme indicado na Figura 2, proporcionando assim proteção contra distúrbios metabólicos como o diabetes mellitus e a síndrome metabólica (Binkley, 2006; Sung *et al.*, 2012). É interessante observar que uma meta-análise incluindo um total de 21 estudos prospectivos envolvendo 76.220 participantes e 4.996 casos de diabetes tipo 2 mostrou associação inversa e estatisticamente significativa entre os níveis circulantes de 25(OH)D3 e o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 em diversas populações (Song *et al.*, 2013).

Figura 2. Proposta de mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da vitamina D para a homeostase da glicose e metabolismo lipídico



A vitamina D é capaz de promover a síntese e secreção de insulina e regula a viabilidade de ilhotas pancreáticas através de sua ligação ao VDR em células β pancreáticas. A vitamina D também pode reduzir a resistência à insulina, contribuindo para a manutenção dos efeitos da insulina no metabolismo glicídico e lipídico, inibindo a gliconeogênese e glicogenólise (conseqüentemente diminuindo a produção de glicose hepática e liberando a circulação sanguínea), estimulando a captação de glicose muscular e inibindo a lipólise nos adipócitos. Ainda, tanto a vitamina D como a insulina estimulam a lipase lipoproteica (LPL), enzima localizada no leito vascular do tecido adiposo que é responsável pela hidrólise de triglicerídeos presentes na lipoproteína VLDL (Adaptado de Van Belle et al., 2013). Os triângulos verdes indicam ativação, enquanto os X vermelhos indicam inibição.

As relações entre concentrações séricas de 25(OH)D3, o IMC e o metabolismo da glicose foi avaliado em uma população de 320 mulheres na faixa etária de 40 a 52 anos, moradoras do noroeste da Rússia e mostrou alta prevalência do estado de insuficiência de 25(OH)D3 nas mulheres. Neste estudo houve correlação entre IMC elevado e hiperglicemia acompanhada de sensibilidade à insulina reduzida, evidenciando a importância de concentrações suficientes de 25(OH)D3 como um fator de proteção contra ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* do tipo 2 (Grineva *et al.*, 2013). Outro estudo, realizado na mesma região geográfica, envolveu uma população de 1.544 adultos entre 18 e 75 anos de idade e 120 crianças/adolescentes de 3-17 anos. A análise dos concentrações séricas de 25(OH)D3 neste estudo revelou elevada prevalência de estados de insuficiência e deficiência de vitamina D na população. Este estudo mostrou associação entre baixas concentrações de vitamina D no sangue de adultos e adolescentes com associação ao sexo feminino, obesidade e dieta insuficiente em consumo de peixe (Karonova *et al.*, 2016). Porém, embora evidências crescentes apontem para a associação entre o perfil das reservas de vitamina D no organismo e o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas como o diabetes *mellitus* do tipo 2 e a resistência à insulina, nem todos os estudos conseguiram comprovar esta relação. Em um dos maiores estudos de coorte prospectivos já realizados, envolvendo 6733 participantes suíços, foi analisado o efeito preditivo de 25(OH)D3 e do metabólito 3-epi-25(OH)D3 e a razão de sua relação com a resistência à insulina usando os índices HOMA-IR como parâmetro de verificação. Neste estudo, o risco de resistência à insulina dos participantes foi acompanhado por monitoramento clínico adequado por um período correspondente a 5,5 anos e resultou em não demonstração de associação de concentrações séricas de 25(OH)D3 e 25(OH)D3 total e incidência de resistência à insulina nos adultos saudáveis da amostra

(Marques-Vidal *et al.*, 2015). Contrapondo-se a este resultado, Forouhi *et al* (2012) em um estudo prospectivo associada a um meta-análise que incluiu um total de 25.639 homens e mulheres com idade entre 40 a 75 anos mostrou associação inversa de 25(OH)D3 circulante e a incidência de diabetes do tipo 2 quando as concentrações plasmáticas de 25(OH)D3 atingiram valores maiores que 33 ng/ml, proporcionando redução de 48% do risco de desenvolver diabetes.

A associação entre diabetes e depressão está relacionada a um prognóstico ruim, pois propicia piora no controle glicêmico, ganho de peso e complicações vasculares de longo prazo (Lustman *et al.*, 2000; Ciechanowski *et al.*, 2000; Black *et al.*, 2003). As chances de desenvolvimento de depressão em pacientes diabéticos mostraram-se aumentadas em duas vezes em comparação com indivíduos não diabéticos em um estudo de meta-análise. Neste estudo, não houve qualquer diferença relacionada ao tipo de diabetes, sexo e método de avaliação (Anderson *et al.*, 2001). Além disso, vem sido mostrado que a depressão bem como os sintomas depressivos aumentam o risco de resistência insulínica progressiva (Shomaker *et al.*, 2011) e também os riscos de desenvolvimento de diabetes (Hasan *et al.*, 2014).

A obesidade está sendo tratada na atualidade como uma preocupação crescente, pois representa um problema de saúde pública associado ao aumento do risco de morbidade e mortalidade (Jiang *et al.*, 2014), especialmente em países de baixa e média renda onde o sobrepeso está se tornando prevalente (Campbell e Campbell, 2007). O aumento de peso corporal tem proporcionado modificações na prevalência de obesidade em países do Oriente Médio (Al-Ghamdi, 2013), da Ásia (Mistry e Puthussery, 2015) e África (Peltzer *et al.*, 2011; Navti *et al.*, 2014). Mudanças no perfil socioeconômico populacional é um dos possíveis fatores relacionados ao sobrepeso e obesidade nos países em desenvolvimento e o rápido

crescimento populacional é relatado como um dos fatores mais importantes (Fezeu *et al.*, 2005). Nossos resultados demonstram concentrações de 25(OH)D3 inferiores a 40 nmol/L associados aos indivíduos com IMC correspondente à faixa de sobrepeso, mas não encontramos associação com escores de ansiedade e depressão. Relatos da literatura apontam uma associação entre as concentrações de 25(OH)D3 deficientes e a adiposidade em pessoas obesas e com sobrepeso. A interpretação desses dados pode ser difícil, mas, pode estar, pelo menos em parte, embasada no sequestro da vitamina D pelo tecido adiposo e o seu desvio da rota hepática onde ocorre a primeira hidroxilação (Looker, 2007). Pessoas com sobrepeso e obesidade, relatam fazer uso, com menor frequência, de suplementos alimentares em comparação a pessoas mais magras com o mesmo sexo e idade (Radiměř *et al.*, 2004; Picciano *et al.*, 2007). Por outro lado, perda de peso modesta tem sido encontrada em indivíduos com concentrações 25(OH)D3 séricas em elevação, na ausência de modificações comportamentais que justifiquem o aumento da vitamina D no sangue, pois nestes estudos, os participantes não apresentaram registro de aumento de ingestão de vitamina D ou mesmo de exposição à radiação solar (Riedt *et al.*, 2005; Reinehr *et al.*, 2007; Zittermann *et al.*, 2009; Tzotzas *et al.*, 2010). Jorde e colaboradores (2008), em um ensaio controlado por placebo, incluindo homens e mulheres obesos em atendimento ambulatorial, realizaram protocolo de suplementação de vitamina D durante o período de 24 meses e observaram uma relação inversa entre os sintomas de depressão apresentados pelos participantes da pesquisa e suas concentrações de 25(OH)D3 no sangue, evidenciando assim, que a deficiência de vitamina D pode ter impacto em transtornos de humor relacionados a adiposidade. A coexistência de obesidade e alterações no sistema endócrino da vitamina D está documentada em vários estudos (Wortsman *et al.*, 2000; Snijder *et al.*, 2005; Bolland *et al.*, 2006;

Blum *et al.*, 2008; Shirazi *et al.*, 2013). O excesso de gordura nos tecidos vem sido descrito em associação inversa aos níveis séricos de 25(OH)D3 e direta aos níveis séricos de PTH (Wortsman *et al.*, 2000; Snijder *et al.*, 2005; Shirazi *et al.*, 2013). O aumento da retenção de 25(OH)D3 pelo tecido adiposo em excesso seria, então a causa para a diminuída biodisponibilidade da vitamina D para a absorção do cálcio no intestino, bem como a diminuição de vitamina D no soro, resultando em ativação das glândulas paratireoides para secreção de PTH (Wortsman *et al.*, 2000; Bolland *et al.*, 2006; Blum *et al.*, 2008). A literatura vem demonstrado também uma relação entre o TDM, risco de suicídio e obesidade (Polanka *et al.*, 2017). Tem sido reportado que a obesidade, TDM e/ou ansiedade são distúrbios patológicos de ocorrência frequente com caráter bidirecional (Afari *et al.*, 2010; de Wit *et al.*, 2010; Luppino *et al.*, 2010).

Diversos estudos também demonstraram evidências de correlações de índices de gordura corporal e concentrações séricas baixas de 25(OH)D3, o que nos leva a acreditar em um possível desenvolvimento de distúrbios metabólicos associados a resistência à insulina influenciado pelo perfil deficiente da vitamina D no sangue. Em nosso estudo, os participantes com níveis de concentrações séricas baixas de 25(OH)D3, abaixo de 40ng/ml, apresentaram-se com maior sobrepeso e maior percentual de gordura corporal, sugerindo associação entre a vitamina D deficiente e a adiposidade da população. Houve também associação concentrações séricas baixas de 25(OH)D3 e a glicemia, índice HOMA-IR.

Em nosso estudo, sintomas de ansiedade foram avaliados e divididos em ansiedade-traço e ansiedade-estado. A ansiedade-traço é por definição como uma predisposição para experimentar a ansiedade como resposta ao estresse e ameaças psicológicas, caracterizando uma má adaptação sob circunstâncias de conflito (Reiss, 1997; Endler e Kocovski, 2001), enquanto a ansiedade estado mede

sintomas percebidos pelo indivíduo no momento da avaliação (Moritz *et al.*, 2017). Não houve correlação entre concentrações séricas de 25(OH)D3 com os escores IDB e IDATE como parâmetros para determinação da possível presença de ansiedade e depressão. O papel da vitamina D no controle da ansiedade e depressão ainda necessita mais investigações, uma vez que não está totalmente esclarecida a participação de 25(OH)D3 nos transtornos de humor e alguns estudos mostram dados controversos. Em um grande estudo que recrutou 7.358 participantes com doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, ou doença vascular periférica, foi encontrada uma associação entre sintomas de depressão e baixas concentrações de vitamina D (May *et al.*, 2010). A suplementação de 50.000 UI de ergocalciferol/semana administrado em um grupo de 46 mulheres com *diabetes mellitus* e sintomas depressivos durante o período de 6 meses resultou em melhora da saúde mental e reduziu significativamente sintomas de depressão e ansiedade, observados após ajuste de fatores de confusão (Penckofer *et al.*, 2017). Entretanto, em outro estudo incluindo 3105 participantes australianos, os dados encontrados não confirmaram um papel consistente de associação entre concentrações séricas de vitamina D e sintomas de depressão (Almeida *et al.*, 2015). Nossos dados estão em concordância com um estudo transversal recente, no qual se objetivou examinar se as concentrações de 25(OH)D3 estavam associadas a sintomas de depressão em uma amostra de 48 indivíduos adultos (maioria homens) sem depressão clínica com sobrepeso ou obesidade. Os participantes receberam suplementação de 100.000 UI/dia ou 4000 UI/dia de colecalciferol durante um período de 16 semanas. Os sintomas depressivos foram evidenciados usando o IDB antes e depois da intervenção. Os resultados deste estudo não mostraram associação significativa no escore total de

IDB após a suplementação de vitamina D entre o grupo tratado com 25(OH)D3 e o grupo placebo, o que sugere que a deficiência de vitamina D pode não estar fortemente relacionada ao risco aumentado de TDM em indivíduos sem diagnóstico de depressão clínica (Mousa *et al.*, 2018). Vários autores não conseguiram encontrar uma associação entre a deficiência de vitamina D, sintomas de depressão e a associação com sintomas psiquiátricos e concentrações séricas de 1,25(OH)D3 ou de seu metabólito 25(OH)D3. Os resultados mostraram-se divergentes na literatura. (Khoraminy *et al.*, 2012; Williams *et al.*, 2016). Outro estudo que incluiu 40 idosos com sintomas leves de doença de Alzheimer e 40 controles, mostrou maior prevalência de sintomas de depressão nos pacientes com concentrações de 25(OH)D3 abaixo que 20 ng/mL (Jorde *et al.*, 2006). Corroborando estes resultados, concentrações séricas de 25(OH)D3 elevados foram correlacionados com baixos escores do IDB (Hoogendijk *et al.*, 2008, Milaneschi *et al.*, 2014). Além disso, 89 mulheres na pré-menopausa com depressão tiveram concentrações significativamente menores de 25(OH)D3 em comparação aos 44 pacientes do grupo controle (Hoogendijk *et al.*, 2008). Concentrações plasmáticas de 25(OH)D3 e depressão foram avaliadas em participantes idosos de ambos os sexos e observou-se que houve associação significativa na gravidade de sintomas depressivos naqueles indivíduos que mostraram as concentrações mais baixas de 25(OH)D3 (Hoogendijk *et al.*, 2008).

Até o presente momento, os ensaios clínicos publicados apresentam as seguintes limitações: vários estudos que tiveram como alvo o TDM não relataram redução significativa nos sintomas depressivos após a suplementação de vitamina D, no entanto, a maioria deles incluiu em sua amostra, participantes com sintomas depressivos subclínicos e concentrações séricas de vitamina D suficientes. Estudos envolvendo concentrações séricas de vitamina D e ansiedade são escassos e

incluiram apenas pacientes portadores de sintomas de ansiedade associados a condições clínicas de origem inflamatória, de modo que ainda permanece a carência de estudos clínicos que possam incluir participantes com diagnóstico de transtornos de ansiedade como distúrbio primário de humor.

6. CONCLUSÕES

A suplementação de vitamina D pode ser benéfica para a homeostase glicêmica e insulínica em indivíduos com deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Baixas concentrações de 25(OH)D3 estão associados à disfunção no metabolismo da glicose e perfil lipídico, mas não com depressão e ansiedade em indivíduos saudáveis.

7. CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

A vitamina D é conhecida há bastante tempo por sua capacidade de promover a homeostase do cálcio e do fosfato e na proteção contra desmineralização óssea (Wimalawansa, Razzaque, Al-Daghri, 2018; Goltzman, 2018). Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que a vitamina D também pode ter efeitos benéficos contra transtornos de humor e na saúde mental, conforme abordado no Capítulo I. Contudo são necessários mais estudos experimentais que estabeleçam os mecanismos subjacentes aos efeitos benéficos da vitamina D em relação ao desenvolvimento de sintomas de depressão e ansiedade. No momento estudos usando modelos animais para este fim ainda são bastante carentes na literatura científica e não trazem informações suficientes sobre os possíveis mecanismos subjacentes ao possível efeito antidepressivo e ansiolítico da vitamina D. Já os estudos clínicos são focados principalmente no possível papel da vitamina D para atenuar sintomas de depressão e ansiedade em indivíduos que apresentam estes sintomas associado a outras condições clínicas, porém não com o diagnóstico primário de TDM e ansiedade, o que pode comprometer a compreensão sobre o real papel da vitamina D nestes transtornos psiquiátricos. Além disso, a falta de conhecimento sobre as alterações metabólicas da vitamina D relacionadas a ocorrência de polimorfismos genéticos possivelmente capazes de alterar sua disponibilidade biológica pode ocasionar um certo grau de heterogeneidade nos resultados apresentados em estudos clínicos. Outros fatores como sexo, idade, gravidade dos sintomas psiquiátricos e presença de sintomas psiquiátricos associados a diferentes doenças clínicas também precisam ser explorados em relação aos efeitos da vitamina D. Em estudos futuros, a suplementação da vitamina D pode se constituir em uma importante estratégia terapêutica para

reduzir a incidência e atenuar os riscos de episódios de depressão e ansiedade, assim como atuar de forma eficaz como adjuvante nesses transtornos. Adicionalmente, a suplementação de vitamina D tem sido amplamente demonstrada como uma alternativa terapêutica segura uma vez que a hipervitaminose é raramente alcançada e os níveis de toxicidade são incomuns de se atingir (Van Belle *et al.*, 2013).

Os resultados do nosso estudo mostraram uma robusta e independente associação entre as concentrações séricas de vitamina D e alterações metabólicas envolvendo a hiperglicemia e os elevados níveis de triacilgliceróis ou ainda, a razão triacilglicerol/HDL, sugerindo que a suplementação com vitamina D pode atuar de forma profilática contra a progressão de alterações metabólicas iniciais ou, até mesmo, o desenvolvimento do diabetes tipo 2 e síndrome metabólica.

Como perspectivas futuras podemos apontar a necessidade estabelecimento de estratégias de manejo do transtornos clínicos psiquiátricos e níveis de vitamina D visando atender a características específicas de cada população no que diz respeito a condições tais como sexo, idade, condições socioeconômicas, comorbidades, estado nutricional, área geográfica do globo terrestre, estilo de vida, etnia e gravidade da depressão, entre outros. Esses fatores devem ser cientificamente e clinicamente investigados no sentido de incrementar a base de evidências disponíveis e promover estratégias preventivas que pode levar a redução de tratamentos inacessíveis ou ineficazes. Estudos adicionais irão contribuir para a formulação de políticas e regulamentos para o uso adequado da vitamina D como nutriente antidepressivo e/ou ansiolítico e reduzir o impacto e a carga da doença, bem como os custos para a saúde pública onerados pelas prevalentes doenças psiquiátricas. Futuros estudos clínicos e estudos de intervenção devem propor opções alimentares como estratégias de recomendações

dietéticas clínicas e protocolos de intervenção para suplementação de vitamina D com recomendações dose-específicas associadas ou não aos tratamentos convencionais com o objetivo de auxiliar na prevenção e recuperação de doenças que afetam a saúde mental.

No que diz respeito a estudos experimentais e aos mecanismos de ação direta ou indireta da vitamina D em relação em diversas vias bioquímicas, estudos envolvendo modelos animais de estresse serão úteis para desvendar incógnitas que envolvem ações da vitamina D e seus metabólitos no SNC, mecanismos de regulação de receptores VDR e expressão de 1α -hidroxilase em neurônios em situações fisiológicas e em situações de estresse emocional, assim como mecanismos de ativação de receptores VDR e vias metabólicas afetadas em variadas situações biológicas responsáveis pela ativação desses receptores.

REFERÊNCIAS

Afari N, Noonan C, Goldberg J, Roy-Byrne P, Schur E, Golnari G, Buchwald D. Depression and obesity: do shared genes explain the relationship? *Depress Anxiety* 2010; 27:799–806.

Afzal S., Brondum-Jacobsen P., Bojesen S. E., Nordestgaard B. G. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *Br Med J* 2014; 349.

Al-Dabhani K, Tsilidis KK, Murphy N, Ward HA, Elliott P, Riboli E, Gunter M, Tzoulaki I. Prevalence of vitamin D deficiency and association with metabolic syndrome in a Qatari population. *Nutr Diabetes* 2017; 7(4): e263.

Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Al-Othman A, et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. *Metab Clin Exp.* 2012;61(5):661–6.

Al-Ghamdi SH. The association between watching television and obesity in children of school-age in Saudi Arabia. *J Fam Community Med* 2013; 20:83–89.

Al-Ruzzeh S, Mazrani W, Wray J, Modine T, Nakamura K, George S, Ilsley C, Amrani M. The clinical outcome and quality of life following minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Card Surg.* 2004; 19:12-16.

Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Vitamin D concentration and its association with past, current and future depression in older men: The Health In Men Study. *Maturitas* 2015; 81(1):36-41.

Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6):1952-1958.

Altay H, Zorlu A, Kocum HT, Demircan S, Yilmaz N, Yilmaz MB. Relationship between Parathyroid Hormone and Depression in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99: 915-923.

American Psychiatric Association (APA). Task Force on Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse, Washington (DC): 1991.

American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. 5th.ed. Washington: Associação Americana de Psiquiatria, 2013.

American Psychological Association (APA). A suplement to American Psychologist 2015; (10):5.

Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069–1078.

Andrés V. Vitamin D puts the brakes on angiotensin II-induced oxidative stress and vascular smooth muscle cell senescence. *Atherosclerosis* 2014; 236(2):444–447.

Andrews B, Hejdenberg J, Wilding J - Student anxiety and depression: Comparison of questionnaire and interview assessments. *J Affect Disord* 2006; 95(1-3):29-34.

Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, Newman LG. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12):3603-3608.

Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2015; 1-16.

Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387–5391.

Artigas F, Bortolozzi A, Celada P. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: General aspects and monoamine-based strategies. *Eur J Neuropsychopharmacol* 2018; 28(4):445-456.

Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, Mast DJ, Sanford PB, Sjoberg RJ. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endoc Pract* 2009; 15(3):203-212.

Bahrami A, Mazloum SR, Maghsoudi S, Soleimani D, Khayatzadeh SS, Arekhi S, Arya A, Mirmoosavi SJ, Ferns GA, Bahrami-Taghanaki H, Ghayour-Mobarhan M. High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *J Diet Suppl.* 2018; 4, 15(2):173-182.

- Barchetta I, Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli S, Morini S, Leonetti F, Cavall MG. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One* 2013; 8(7): e68689.
- Barrea,L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao AM, Savastano S. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 195–205.
- Barroso, SM. Instrumentos de avaliação em saúde mental. *J Bras Psiquiatr* 2016; 65(3):.304-305.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: 25 years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8:77-100.
- Berridge MJ. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev* 2017; 69:80–92.
- Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, Millen AE, Bueche MN, Salmoirago-Blotcher E, Liu S, Wassertheil-Smoller S, Ockene JK, Ockene I, Manson JE. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(4):1104-1112.
- Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Larson J, Michael YL, Millen AE, et al. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am J Epidemiol.* 2012; 1;176(1):1-13.
- Bhattacharya R., Shen C., Wachholtz A. B., Dwibedi N., Sambamoorthi U. Depression treatment decreases healthcare expenditures among working age patients with comorbid conditions and type 2 diabetes mellitus along with newly diagnosed depression. *BMC Psychiatry* 2016; 16(1): 247.
- Biaggio AM, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psic Apl* 1977; 29:31–41.
- Binkley, N. Vitamin D: clinical measurement and use. *J Musculoskelet Neuronal Interact [S.I.]* 2006; 6(4):338-340.
- Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2822.

- Blum M., Dolnikowski G., Seyoum E., Harris S.S., Booth S.L., Peterson J., Saltzman E., Dawson-Hughes B. Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33:90–94.
- Bolland M.J., Grey A.B., Ames R.W., Horne A.M., Gamble G.D., Reid I.R. Fat mass is an important predictor of parathyroid hormone levels in postmenopausal women. *Bone* 2006; 38:317–321.
- Bolton C, Gates J, Giovannoni G. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in normal Biozzi and C57BL/6 mice and during the course of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CR EAE). *Inflamm Res* 2013; 62(7):659-667.
- Borowicz KK, Morawska D, Morawska M. Effect of cholecalciferol on the anticonvulsant action of some second generation antiepileptic drugs in the mouse model of maximal electroshock. *Pharmacol Rep* 2015; 67(5):875-880.
- Broekkamp CLE, Berendsen HHG, Jenck F, van Delft AML. Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychophatology* 1989; 22(Suppl 1):2-12.
- Brouwer-Brolsma EM, Schuurman Holick MF. Vitamin D: a health perspective. *D-Lightful. Nutr Rev* 2008; 66 (10 Suppl 2): S182-194.
- Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, Orsini N, Hakansson N, Arnlov J, Sundström J, Lind L, Melhus H, Michaëlsson K, Wolk A. Burgaz A. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med* 2011;269(2):211–218.
- Burne TH, Becker A, Brown J, Eyles DW, Mackay-Sim A, McGrath JJ. Transient prenatal Vitamin D deficiency is associated with hyperlocomotion in adult rats. *Behav Brain Res* 2004; 5;154(2):549-555.
- Byrne JH, Voogt M, Turner KM, Eyles DW, McGrath JJ, Burne TH. The impact of adult vitamin D deficiency on behaviour and brain function in male Sprague-Dawley rats. *PLoS one* 2013; 8(8):e71593.
- Camargo A, Dalmagro AP, Rikel L, da Silva EB, Simao da Silva KAB, Zeni ALB. Cholecalciferol counteracts depressive-like behavior and oxidative stress induced by repeated corticosterone treatment in mice *Eur J Pharmacol* 2018; 833:451-461.
- Campbell T, Campbell A. Emerging Disease Burdens and the Poor in Cities of the Developing World. *J Urban Health* 2007;84: i54–i64.

Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects. *Eat Weight Disord*. 2017 Mar;22(1):27-41.

Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103(4):1033-1044.

Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1074:261-271.

Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012; 60:186-191.

Cattel RB, Scheier IH. The Meaning and Measurement of Neuroticism and Anxiety. *Journal of Nervous & Mental Disease* 135(4), 1961.

Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820–825.

Choukri MA, Conner TS, Haszard JJ, Harper MJ, Houghton LA. Effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms and psychological wellbeing in healthy adult women: a double-blind randomised controlled clinical trial. *J Nutr Sci* 2018; 23;7:e23.

Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016; 96(1): 365–408.

Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* 2016; 96(1):365-408.

Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000; 160:3278.

- Courbebaisse, M. ; Souberbielle, J-C. ; Prié, É.D. Effets non osseux de la vitamine D. *Med Sci* 2010; 4(26): 417-421.
- de Courten B, Mousa A, Naderpoor N, Teede H de Courten, Maximilian P J, Scragg R. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16(335): 2-12.
- Crocq A. History of anxiety: from Hippocrates to DSM M-A . A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17(3): 319–325.
- Cunha J. 2001. Manual em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGruth JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PloS one* 2011; 6(11):e25966.
- D'Elia ATD, Matsuzaka CT, Neto JBB, Mello MF, Juruena MF, Mello AF. Childhood Sexual Abuse and Indicators of Immune Activity: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2018; 6(9):354.
- Delvin EE, Lambert M, Levy E, O'Loughlin J, Mark S, Gray-Donald K, Paradis G. Vitamin D Status Is Modestly Associated with Glycemia and Indicators of Lipid Metabolism in French-Canadian Children and Adolescents. *J Nutr* 2010; 140:987–991.
- Dey A, Hankey Giblin PA. Insights into Macrophage Heterogeneity and Cytokine-Induced Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Pharmaceuticals* 2018; 11(3): 1-17.
- Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* 2012; 5, 338 (6103):68-72.
- Dusi N, Barlati S, Vita A, Brambilla P. Brain Structural Effects of Antidepressant Treatment in Major Depression. *Curr Neuropharmacol* 2015;13(4):458-65.
- Endler NS, Kocovski NL. State and trait anxiety revisited. *J Anxiety Disord* 2001; 15, 231-245.
- Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29(1):42–61.

- Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, Féron F. Vitamin D and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-653.
- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Chem Neuroanat* 2005; 29(1):21-30.
- Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 47–64.
- Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: Comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience* 2014; 268:1–9.
- Fedotova J, Dudnichenko T, Kruzliak P, Puchavskaya Z. Different effects of vitamin D hormone treatment on depression-like behavior in the adult ovariectomized female rats. *Biomed Pharmacother* 2016; 84:1865-1872.
- Fedotova J, Zarembo D, Dragasek J, Caprnda M, Kruzliak P, Dudnichenko T. Modulating Effects of Cholecalciferol Treatment on Estrogen Deficiency-Induced Anxiety-Like Behavior of Adult Female Rats. *Folia Med* 2017b; 1;59(2):139-158.
- Fedotova J, Pivina S, Sushko A. Effects of Chronic Vitamin D(3) Hormone Administration on Anxiety-Like Behavior in Adult Female Rats after Long-Term Ovariectomy. *Nutrients* 2017a; 3, 9(1).
- Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Munoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 1-4.
- Fezeu L, Minkoulou E, Balkau B, Kengne AP, Awah P, Unwin N, Alberti GKMM, Mbanya JC. Association between socioeconomic status and adiposity in urban Cameroon. *Int J Epidemiol* 2005; 35:105–111.
- Fleck MPA. The World Health Organization instrument to evaluate quality of life (WHOQOL-100): characteristics and perspectives. *Ciênc. saúde coletiva* 2000; 5(1):33-38.
- Food Standards Agency. McCance & Widdowson's. *The Composition of Foods*. 6th edição abreviada, Cambridge: Royal Soc Chem 2002.
- Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One* 2014;9:e90311.

- Fried E. I., Nesse RM, Guille C, Sen S. The differential influence of life stress on individual symptoms of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131: 465–471.
- Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world. *JAMA*, 2017; 317(15): 1517-1517.
- Fu L, Chen YH, Chen X, Xu S, Yu Z, Xu DX. Vitamin D deficiency impairs neurobehavioral development in male mice. *Physiol Behav* 2017; 1;179:333-339.
- Gale C, Oakley-Browne M. Anxiety disorder. *BMJ* 2000;321:1204-7.
- Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):965–971.
- Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia* 1998; 22(3):282-294.
- Garcion E, Wion-Barbot M, Monteiro-Menei LA, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D function in nervous systems. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:100-105.
- Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareia JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA. Índices HOMA1-IR e HOMA2IR para identificação de resistência à insulina e síndrome metabólica - Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS), *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(2):281-287.
- Ghaderi A, Banafshe HR, Motmaen M, Rasouli-Azad M, Bahmani F, Asemi Z. Clinical trial of the effects of vitamin D supplementation on psychological symptoms and metabolic profiles in maintenance methadone treatment patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 3,79(Pt B):84-89.
- Goldberg IJ, Merkel M: Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Front Biosci* 2001; 6:D388–D405.
- Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res.* 2018;50:1-13.
- Goncalves A, Gleize B, Roi S, Nowicki M, Dhaussy A, Huertas A, Amiot MJ, Reboul E. Fatty acids affect micellar properties and modulate vitamin D uptake and basolateral efflux in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem* 2013; 24:1751-1757.

- Goncalves A, Gleize B, Roi S, Nowicki M, Dhaussy A, Huertas A, Amiot MJ, Reboul E. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Mol Nutr Food Res* 2011;55 Suppl 2:S303-11.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian Subjects. *Braz. J. Med Biol Res* 1996; 29:453-457.
- Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)* 2013; 5(7):575-581.
- Groves NJ, Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne TH. Adult vitamin D deficiency leads to behavioural and brain neurochemical alterations in C57BL/6J and BALB/c mice. *Behav Brain Res* 2013; 15, 241:120-131.
- Guerra V, Neto OMV, Laurindo AF, de Paula FJA, Neto MM. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. *J Bras Nefrol* 2016; 38(4):466-469.
- Halloran BP, Barthel EN, Deluca HF. Vitamin D metabolism during pregnancy and lactation in the rat. *Natl Acad Sci USA* 1979; 76(11):5549-5553.
- Hansen AL, Olson G, Dahl L, Thornton D, Grung B, Graff IE, Froyland L, Thayer JF. Reduced anxiety in forensic inpatients after a long-term intervention with Atlantic salmon. *Nutrients* 2014; 26, 6(12):5405-5418.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014; 1-35(21):1365-1372.
- Härter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 313–332.
- Hasan SS, Clavarino AM, Mamun AA, Kairuz T. Incidence and risk of diabetes mellitus associated with depressive symptoms in adults: Evidence from longitudinal studies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2014; 8:82–87.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1):6-18.

Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, Jurutka PW. "Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention," *Nutr Ver* 2008; 66(2): S98–S112.

Hide WA, Chan L, Li WH: Structure and evolution of the lipase superfamily. *J Lipid Res* 1992; 33(2):167–178. 2.

Hogberg G, Gustafsson SA, Hallstrom T, Gustafsson T, Klawitter B, Petersson M. Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr* 2012;101(7):779-783.

Hoogendijk WJG, Lips P, Dik, MG, Beekman AT, Penninx BW. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5):508-512.

Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-281.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062– 2072.

Holick MF. Vitamin D: a health perspective. *D-Lightful. Nutr Rev.* 2008; 66 (10 Suppl 2): S182-194.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-1930.

Hollander D, Truscott TC. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D3 in pharmacological concentrations. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:970-975.

Hollander D, Muralidhara KS, Zimmerman A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. *Gut* 1978; 19:267-72.

Hongell K, Silva DG, Ritter S, Meier DP, Soilu-Hanninen M. Efficacy and safety outcomes in vitamin D supplement users in the fingolimod phase 3 trials. *J Neurol* 2018; 265(2):348-355.

Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.

- Huang JY, Arnold D, Qiu C, Miller RS, Williams MA, Enquobahrie DA. Association of Serum Vitamin D with Symptoms of Depression and Anxiety in Early Pregnancy. *J Women's Health* 2014; 23(7):588-595.
- Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, Lima A, Li Y, Sun C. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12:1-17.
- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, et al. Protective effects of 1 alpha, 25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40(6):761-771.
- Institute of Medicine. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010.
- Ionescu, D.F. et al. Pharmacologic treatment of dimensional anxious depression: a review. *Prim Care Companion CNS Disor* 2014; 3 (16): 16-21.
- Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9):625-632.
- Jang KL, Livesley WJ, Taylor S, Stein MB, Moon EC. Heritability of individual depressive symptoms. *J Affect Disord* 2004;80:125-133.
- Jiang P, Xue Y, Li HD, Liu YP, Cai HL, Tang MM, Zhang LH. Dysregulation of vitamin D metabolism in the brain and myocardium of rats following prolonged exposure to dexamethasone. *Psychopharmacology* 2014; 231(17):3445-3451.
- Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Liu YP, Chen LY. Stress and vitamin D: altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38(10):2091-2098.
- Jiang XX, Hardy LL, Baur LA, Ding D, Wang L, Shi HJ. High prevalence of overweight and obesity among inner city Chinese children in Shanghai, 2011. *Ann Hum Biol* 2014; 41:469-472.
- Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Xue Y. Repeated haloperidol administration has no effect on vitamin D signaling but increase retinoid X receptors and Nur77 expression in rat prefrontal cortex. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33: 309-312.
- Jonathan Y. Huang, MPH, Dodie Arnold, PhD, Chun-fang Qiu, MD, MS, Raymond S. Miller, BA,Michelle A. Williams, ScD, and Daniel A.

- Enquobahrie, MD. Association of Serum Vitamin D with Symptoms of Depression and Anxiety in Early Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23(7): 588–595.
- Jorde R, Grimnes, G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50, 303-312.
- Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Int Med* 2008; 264(6):599-609.
- Jorde R, Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. *J Nutr Sci* 2018;7:e30.
- Jones G, Strugnell AS, DeLuca H. F. “Current understanding of the molecular actions of vitamin D”. *Physiol Ver* 1998; 78(4): 1193–1231.
- Ju S. Y., Lee Y. J., Jeong S. N. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2013;17(5):447–455.
- Kalueff AV, Lou Y-R; Ilkka L, Pentti T. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *NeuroReport* 2004a; 15(8):1271-1274.
- Kalueff AV, Lou YR, Laaksi I, Tuohimaa P. Increased grooming behavior in mice lacking vitamin D receptors. *Physiol Behav* 2004b; 15;82(2-3):405-409.
- Kalueff AV, Keisala T, Minasyan A, Kuuslahti M. Behavioural anomalies in mice evoked by “Tokyo” disruption of the Vitamin D receptor gene. *Neurosci Research* 2006; 54(4) 254-260.
- Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, Moller N, Christensen B, Reinmark L, Wamberg L, Orskov L. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2014; 63:1115-1124.
- Karonova AT, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, Vasilyeva E, Grineva E. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: a cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 1-14.
- Kawaura A, Kitamura Y, Tanida N, Akiyama J, Mizutani M, Harada K, Morishita M, Inoue S, Kano T, Okano T, Takeda E. Antidepressant-Like Effect of 1alpha-

Hydroxyvitamin D3 on Mice in the Forced Swimming Test. *J Nutr Sci Vitaminol* 2017; 63(1):81-84.

Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, Perkins BA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diab Care* 2010; 33: 1379–1381.

Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C et al - Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Ann Oncol* 2004; 15:1243-1249.

Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 2010;40(2):225-37.

Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen HU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012; 21(3): 169-184.

Khoraminy N, Tehrani-Doost M, Jazayeri HA, Djazayeri A. Australian & Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *N Z J Psychiatry* 2012; 47:271–275.

Khoraminy N1, Tehrani-Doost M, Jazayeri S, Hosseini A, Djazayeri A. Aust.NZJ.Psychiatry.Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with majordepressive disorder.2013 Mar;47(3):271-275.

Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol* 2016; 15, 6(2):561-601.

Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grubler MR, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013; 5(8):3005–3021.

Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC, Young LT, Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia: A hypothetical model and review. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; (3)67:51-57.

Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. 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. *British J Psychiatry*. 2012;201(5):360-368.

- Kojima G, Bell C, Abbott RD, Launer L, Chen R, Motonaga H, G Ross W, Curb JD, Masaki K. Low Dietary Vitamin D Predicts 34-Year Incident Stroke: The Honolulu Heart Program. *Stroke* 2012; 43(8): 2163–2167.
- Lader M. The nature and duration of treatment for GAD. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98 (suppl 393):109-117.
- Lam V, Takechi R, Pallabage-Gamarallage M, Giles C, Mamo JCL. The Vitamin D, Ionised Calcium and Parathyroid Hormone Axis of Cerebral Capillary Function: Therapeutic Considerations for Vascular-Based Neurodegenerative Disorders. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125504.
- Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis* 2016; 53(2): 419–444.
- Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology* 1998;135(4):319-323.
- Leibrock CB, Voelkl J, Kuro-O M, Lang F, Lang UE. 1,25(OH)2D3 dependent overt hyperactivity phenotype in klotho-hypomorphic mice. *Sci Rep* 2016; 25(6):24879.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stoll form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(9): 920-924.
- Liang Q, Cai C, Duan D, Hu X, Hua W, Jiang P, Zhang L, Xu J, Gao Z. Postnatal Vitamin D Intake Modulates Hippocampal Learning and Memory in Adult Mice. *Front in neurosc* 2018; 12:141.
- Liu, E., Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr [S.I.]*, 2009; 139(2): 329-334.
- Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults AMY B. *Am Fam Physician* 2015; 91(9):627-624.
- Looker AC. Do body fat and exercise modulate vitamin D status? *Nutr Rev* 2007; 65(8 Pt 2):S124–126.
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:220–229.

- Lustman PJ, Anderson RJ, Freekland KE, Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23:934.
- Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Biochem Function* 2002; 20: 227–232.
- Maki KC, Fulgoni VL, Keast DR, Rains TM. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003–2006. *Metab Syndr. Relat. Disord* 2012; 10, 363–372.
- Manosso LM, Moretti M, Rodrigues AL. Nutritional strategies for dealing with depression. *Food Funct* 2013; 4(12):1776-1793.
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med* 2016; 10;375(19):1817-1820.
- Manson JE, Bassuk SS. Vitamin D research and clinical practice: At a crossroads. *JAMA* 2015 2015;313(13):1311-1312.
- Marcolino JAM, Mathias LATS, Filho LP, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC. Hospital Anxiety and Depression Scale: A Study on the Validation of the Criteria and Reliability on Preoperative Patients *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: 1: 52-62.
- Marques-Vidal P, Vollenweider P, Guessous I, Henry H, Boulat O, Waeber G and Jornayvaz FR. Serum Vitamin D Concentrations Are Not Associated with Insulin Resistance in Swiss Adults. *J Nutr* 2015; 145: 2117-2122.
- Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340:925–929.
- Martin P. Animal models sensitive to anti-anxiety agents. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(suppl 393):74-80.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R: Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005, 48(7):1247–1257.
- Matkovits T, Christakos S. Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinology* 1995; 9(2): 232–242.

- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetology* 1985; 28:412–419.
- May HT, Bair TL, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Muhlestein JB. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *Am Heart J* 2010; 159:1037–1043.
- Martinez AP, Azevedo GR. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* 2012; 20:583–589.
- Menezes A. R., Lamb M. C., Lavie C. J., DiNicolantonio J. J. Vitamin D and atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology*. 2014; 29(6):571–577.
- Merke J, Milde P, Lewicka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Rauterberg EW, Ritz E. Identification and regulation of 1,25-dihydroxivitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxivitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 1989;83(6):1903-1915.
- Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, Beekma AT, Smit JH, Penninx BW. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry* 2014; 19:444-451.
- Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol* 2002; 21(6):531-541.
- Minasyan A, Keisala T, Lou YR, Kalueff AV, Tuohimaa P. Neophobia, sensory and cognitive functions, and hedonic responses in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochemistry & Molecular Biol* 2007; 104:274–280
- Mistry SK, Puthussery S. Risk factors of overweight and obesity in childhood and adolescence in South Asian countries: A systematic review of the evidence. *Public Health* 2015; 129:200–209.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleinhan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int* 2009; 20 (11):1807–1820.

Moritz B, Schwarzbald ML, Guarnieri R, Diaz AP, Rodrigues ALS, Dafre AL. Effects of ascorbic acid on anxiety state and affect in a non-clinical sample. *Acta Neurobiol Exp* 2017; 77: 362–372.

Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutr Rev* 2008; 66(suppl2):S170-S177.

Mousa A, Naderpoor N, Courten MPJ, Courten B. Vitamin D and symptoms of depression in overweight or obese adults: a cross-sectional study and randomized placebo-controlled trial. *J of Steroid Biochem Mol Biol*, 2017.

Mozaffari-Khosravi H, Nabizade L, Yassini-Ardakani SM, Hadinedoushan H, Barzegar K. The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. *J Clin Psychoph* 2013; 33(3):378-385.

Mozos I, Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int* 2015; 2015:12.

Muszbek K, Szekely A, Balogh EM et al - Validation of the Hungarian translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res* 2006; 15:761-766.

Nagpal S, Na, Rathnachalam, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26(5):662–687.

Narula N, Cooray M, Anglin R, Muqtadir Z, Narula A, Marshall JK. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. *Dig Dis Sci* 2017;62(2):448-455.

Navti LK, Ferrari U, Tange E, Pozza SB.-D, Parhofer KG. Contribution of socioeconomic status, stature and birth weight to obesity in Sub-Saharan Africa: Cross-sectional data from primary school-age children in Cameroon. *BMC Public Health* 2014.

Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD., Boyan BD., “Identification of a membrane receptor for 1,25-Dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C”. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9):1353–1359.

Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24(1–4):70–76.

Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Gharavi A, Herevifard S, Tayebinejad N, Salekzamani S, Zahedirad M. Daily consumption of vita-min D or vitamin D + calcium fortified yogurt drink improvedglycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinicaltrial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:764-771.

Oh J , Riek AE, Darwech I, Katsuhiko F, Shao JS , Chin K, Sierra OL, Carmeliet G , Ostlund Jr, Bernal-Mizrachi C. Deletion of Macrophage Vitamin D Receptor Promotes Insulin Resistance and Monocyte Cholesterol Transport to Accelerate Atherosclerosis in Mice. *Cell Rep* 2015; 24, 10(11): 1872–1886.

Orme RP; Bhangal MS, Fricker RA. Calcitriol imparts neuroprotection in vitro to midbrain dopaminergic neurons by upregulating GDNF expression. *PLoS One* 2013, 8:1-9.

Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Disease Primers* 2016; (15)2:16065.

Ou HY, Karnchanasorn R, Lee LZ, Chiu KC. Interaction of BMI with vitamin D and insulin sensitivity. *Eur J Clin Investig* 2011;41(11):1195–1201

Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185–97

Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Willett JE, Manson JE, Rexrode KM, Ascherio A, Hu FB. Increased mortality risk in women with depression and diabetes mellitus. *Arch of Gen Psychiatry* 2011;68(1):42–50.

Pardridge WM., Sakiyama R, and Coty WA. Restricted Transport of Vitamin D and A Derivatives Through the Rat Blood-Brain Barrier. *Neurochem* 1985; 44(4) 198.

Peltzer K, Pengpid S. Overweight and Obesity and Associated Factors among School-Aged Adolescents in Ghana and Uganda. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8:3859–3870.

Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuele MA. Vitamin D and diabetes: let the sunshine in. *Diabetes Educ* 2008; 34(6):939-40, 942-944.

Penckofer S., Kouba J., Byrn M., Estwing Ferran C. Vitamin D and depression: where is all the sunshine? *Issues in Mental Health Nursing* 2010;31(6):385–393.

- Penckofer S, Byrn M, Adams W, Emanuele MA, Mumby P, Kouba J, Wallis DE. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2017; 8232863.
- Penckofer S, Byrn M, Adams W, Emanuele MA, Mumby P, Kouba J, Wallis DE. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2017:8232863.
- Picciano MF, Dwyer JT, Radimer KL, Wilson DH, Fisher KD, Thomas PR, Yetley EA, Moshfegh AJ, Levy PS, Nielsen SJ, Marriott BM. Dietary supplement use among infants, children, and adolescents in the United States, 1999-2002. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2007; 161(10):978–985.
- Pittas AG, Stark PC, Harris SS, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-986.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2017-2029.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12(10):976-989.
- Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: A serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126(3):270–277.
- Prosser DE. , Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in Biochem Sci* 2004; 29 (12):664–673.
- Polanka BM, Vransky EA, Patel J, Stewart JC. Depressive Disorder Subtypes as Predictor Incident Obesity in US Adults. *Am J Epidemiol* 2017;185(9):734–742.
- Price JB, Bronars C, Erhardt S, Cullen KR, Schwieler L, Berk M, Walder K, McGree SL, Mark AF, Tye SJ. Bioenergetics and synaptic plasticity as potential targets for individualizing treatment for depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 90:212-220.

- Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Le facteur de croissance des fibroblastes 23 et son récepteur Klotho: un nouvel axe de régulation du bilan du phosphate. *Med Sci (Paris)* 2009; 25: 489-495.
- Prosser DE , Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29 (12):664–673.
- Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Mol Brain Res* 1996; 36:193- 196.
- Radimer K, Bindewald B, Hughes J, Ervin B, Swanson C, Picciano MF. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol* 2004; 160(4):339–349.
- Rainville JR, Tsyglakova M, Hodes GE. Deciphering Sex Differences in the Immune System and Depression. *Front in Neuroendocrinol* 2018; S0091-3022(17)30101-30102.
- Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;8,84(Pt A):50-55.
- Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bott R, Nowicki M, Landrier JF, Jourdeuil-Rahmani D, Dufour C, Collet X, Borel P. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:691-702.
- Reid IR. Effects of Calcium Supplementation on Circulating Lipids. *Drugs Aging* 2004; 21:7-17.
- Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2007;157(2):225–232.
- Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel L.J. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the US Adolescent Population. *Pediatrics* 2009;124: 371–379.
- Reiss S. Trait anxiety: It's not what you think it is. *J Anxiety Disord* 1997; 11, 201-214.

Rejnmark Lars, Bislev LS, Kevin D. Eiríksdóttir CG, Gaksch M, Grübler M, Grimnes G, Gudnason V, Lips P, Pilz S, Natasja M. van Schoor, Kiely M, Rolf Jorde. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017; 12(7): 1-39.

Riedt CS, Cifuentes M, Stahl T, Chowdhury HA, Schlüssel Y, Shapses SA. Overweight postmenopausal women lose bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake. *J Bone Miner Res* 2005; 20(3):455–463.

Rolf L, Muris AH, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. *J Neurol Sci* 2017;15(378):30-35.

Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev* 1998; 105:325–350.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Aryzu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53–58.

Roy-Byrne PP, Davidson KW, Kessler RC, Asmundson GJ, Goodwin RD, Kubzansky L, Lydiard RB, Massie MJ, Katon W, Laden SK, Stein MB. Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 208–225.

Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17 (2):191-204.

Ruoxu D, Kimmie Ng, Edward L. Giovannucci, JE. Manson, Zhi Rong Qian, Shuji Ogino. Vitamin D and Colorectal Cancer: Molecular, Epidemiological, and Clinical Evidence. *Br J Nutr* 2016; 115(9): 1643–1660.

Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1060-1064.

Salle E, Rocha NS, Rocha TS, Nunes C, Chaves MLF. Depression rating scales as screening tools for depression in high school students. *Rev Psiq Clín* 2012; 39(1):24-27.

Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, Berg M. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Brit J Psychiatry* 2011;198(5):357-364.

Sapolsky R, Rivier C, Yamamoto G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987; 23, 238(4826):522-4.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Schleimer RP. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45 Suppl 1:S3-7.

Schöttker B., Brenner H. Vitamin D as a resilience factor, helpful for survival of potentially fatal conditions: a hypothesis emerging from recent findings of the ESTHER cohort study and the CHANCES consortium. *Nutrients* 2015; 7(5):3264–3278.

Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, Wieman I, van Schaik DJ, Penninx BJ. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2015;78(2):123-9.

Sepehrmanesh Z, Kolehdoz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, Esmailzadeh. 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* 2016;146(2):243-248.

Sergeev IN, Rhoten B. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinol* 1995; 136, 2852–2861.

Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, Mohamadkhani A, Hosseinzadeh Attar MJ. Vitamin D Decreases Beck Depression Inventory Score in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Dietary Suppl* 2018; 29:1-9.

Shaw J, Tanama S. *Diabetes: the silent pandemic and its impact on Australia*. Canberra: Diabetes Australia; 2012.

Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Stern EA, Miller R, Field SE, Hubbard VS, Yanovski JA. Longitudinal Study of Depressive Symptoms and Progression of

Insulin Resistance in Youth at Risk for Adult Obesity. *Diabetes Care* 2011; 34:2458–2463.

Sherchand O, Sapkota N, Chaudhari RK, Khan SA, Baranwal JK, Pokhrel T, Das BKL, Lamsal M. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psych Res* 2018; 15(267): 266-271.

Shirazi L., Almquist M., Malm J., Wirfält E., Manjer J. Determinants of serum levels of vitamin D: A study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Women's Health* 2013;13:33.

Slacich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull* 2014; 140(3): 774–815.

Slow S, Florkowski CM, Chambers ST, Priest PC, Stewart AW, Jennings LC, Livesey JH, Camargo CA Jr, Scragg R, Murdoch DR. Effect of monthly vitamin D3 supplementation in healthy adults on adverse effects of earthquakes: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 349:1-8.

Smith Kerri. Mental health: a world of depression. *Nature* 2014;13,515(7526):181.

Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J., Dekker J.M., Bouter L.M., Seidell J.C., Lips P. Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4119–4123.

Song Y, Wang L, Pittas AG, Gobbo D, Zhang LC, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36, 1422–1428.

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes (DRI) for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997; 250-287

Stern SE, Willians K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stem MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-339.

Stokes CS, Grunhage F, Baus C, Volmer DA, Wagenpfeil S, Riemenschneider, Lammert F. Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease. *Clin Nutr* 2016;35(4):950-957.

Stewart A, Marfell-Jones M. International standards for anthropometric assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). Lower Hutt, New Zealand, 2011.

Sung C-C, Liao M-T, Lu K-C, Wu C-C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biom Biotech* 2012, 1-11.

Suárez-Varela MM, Reguera-Leal P, William B. Grant N, Rubio-López N, Llopis-González A. Vitamin D and Psoriasis Pathology in the Mediterranean Region, Valencia (Spain). *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(12): 12108–12117.

Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:634195.

Tamega AA, Aranha AMP, Guiotoku MM, Miot LDB, Miot HA. Association between skin tags and insulin resistance. *An Bras Dermatol.* 2010;85(1):25-31

Tartagni M, Cicinelli MV, Tartagni MV, Alrasheed H, Matteo M, Baldini D, De Salvia M, Loverro G, Montagnan M. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related Mood Disorders in Adolescents with Severe Hypovitaminosis D. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29(4):357-361.

Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014; 348:g2035.

Trinko JR., Land BB, Solecki WB, Wickham RJ, Tellez LA, Maldonado-Aviles J, Araujo IE, Addy NA, DiLeone RJ. Vitamin D3: A Role in Dopamine Circuit Regulation, Diet-Induced Obesity, and Drug Consumption. *eNeuro* 2016; 3 (3):0122-15

Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, Krassas GE. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4251–4257.

- Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012; 109:359–363.
- Vage V, Solhaug JH, Viste A et al – Anxiety, depression and healthrelated quality of life after jejunoileal bypass: a 25-year followup study of 20 female patients. *Obes Surg* 2003; 13:706-713.
- Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. *Trends Endocrinol Metab* 2013; 24(11):561-568.
- Vaziri F, Nasiri S, Tavana Z, Dabbaghmanesh MH, Sharif F, Jafari P. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. *BMC pregnancy and childbirth* 2016; 20(16)239: 2-12.
- Veerman JL, Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, Dunn G, Barendregt JJ. Population prevalence of depression and mean Beck Depression Inventory score. *Br J Psychiatry* 2009; 195(6):516-519.
- Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Ver* 2013;14:2-18.
- Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(2):455–461.
- Vu D, Ong JM, Clemens TL, Kern PA: 1,25-dihydroxyvitamin D induces lipoprotein lipase expression in 3 T3-L1 cells in association with adipocyte differentiation. *Endocrinology* 1996, 137(5):1540–1544.
- Vucetic Z, Reyes, TM. Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010; 2:577-593.
- Wakay T, Whiting SJ, and Belachew T. Vitamin D Deficiency is Associated with Overweight and/or Obesity among Schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2016; 8(4): 190.
- Walker ER, Mcgee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(4): 33441.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1497–1495.

Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y. Vitamin D3 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2001; 904:67–75.

Wang Y, Liu Y, Lian Y, Li N, Liu H, Li G. Efficacy of High-Dose Supplementation With Oral Vitamin D3 on Depressive Symptoms in Dialysis Patients With Vitamin D3 Insufficiency: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Psychoph* 2016;36(3):229-235.

Wang TJ, Pencina, MJ, Booth, SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasani RS. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 117, 503-511-controlled trial. *Metabolism* 2008; 63:1115-1124.

Wang H, Xia NY, Peng D-Q. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lip Health Disease* 2012; 11(42):2-9.

Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam medical J* 2018;54(2):101-112.

Webb AR, Kline L, Holick M. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:373–378.

Wehmeier KR, Mazza A, Hachem S, Ligaray K, Mooradian AD, Wong NC, et al. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1780(2):264–73

Weigl V, Rudolph M, Eysholdt U et al - Anxiety, depression, and quality of life in mothers of children with cleft lip/palate. *Folia Phoniatr Logop*, 2005; 57:20-27.

Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, Hahne J, Friedrich M. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014; 155(2):261-268.

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2058–2065.

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:1032–1040.

Williams JA, Romero VC, Clinton CM, Vazquez DM, Marcus SM, Chilimigras JL, Hamilton SE, Albaugh JL, Vahratian AM, Schrader RM, Mozukerwich E. Vitamin D levels and perinatal depressive symptoms in women at risk: a secondary analysis of the mothers, omega-3, and mental health study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016; 16(203):1-9.

de Wit LM, Fokkema M, van Straten A, Lamers F, Cuijpers P, Penninx BW. Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depress Anxiety* 2010; 27:1057–1065.

Wong KE, Szeto F, Zhang W, Kong J, Zhang Z, Sun XL, Li YC. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296, E820–E828.

World Health Organization 2007; 85(9):660-667.

World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. Geneva 2017 Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, Kaleta B, Lulaszkiewicz J, Matsumoto H, Brower K, Nowicka G, Wojnar M. Association between Fok I vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism and impulsivity in alcohol-dependent patients. *Mol Biol Rep* 2014; 41:7223–7228.

Wortsman J., Matsuoka L., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690–693.

Wu C, Ren W, Cheng J, Zhu B, Jin Q, Wang L, Chen C, Zhu L, Chang Y, Gu Y, Zhao J, Lv D, Shao B, Zhang S, He J. Association Between Serum Levels of Vitamin D and the Risk of Post-Stroke Anxiety. *Medicine* 2016; 95(18):1-5.

Xiang S, Wu Y, Wang L, Hua F. Vitamin D supplementation for depression in women with polycystic ovary syndrome: killing two birds with one stone? *Arch Womens Health Ment* 2015; 18(5):743-744.

Xue Y, He X, Li HD, Deng Y, Yan M, Cai HL, Tang MM, Dang RL, Jiang P. Simultaneous Quantification of 25-Hydroxyvitamin D3 and 24,25-Dihydroxyvitamin D3 in Rats Shows Strong Correlations between Serum and Brain Tissue Levels. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:296531.

Yalamanchili V, Gallagher JC. Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms. *Menopause* 2012;19(6):697-703.

Ying Xin He, Huan-De Li, Yang Deng, Miao Yan, Hua-Lin Cai, Mi-Mi Tang, Rui-Li Dang and Pei Jiang. Simultaneous Quantification of 25-Hydroxyvitamin D3 and 24,25-Dihydroxyvitamin D3 in Rats Shows Strong Correlations between Serum and Brain Tissue Levels. *Int J Endocrinol Metab* 2015, 1-10.

Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in variant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *J Immunol* 2011; 186, (3):1384-1390.

Zanetidou S, Belvederi Murri M, Buffa A, Malavolta N, Anzivino F, Bertakis K. Vitamin D supplements in geriatric major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(11):1209-1210.


Zaslavsky, C.; Guerra, T. C. Bristol fecal scale in clinical diagnosis of childhood constipation. *Revista da AMRIGS*, v. 60, n. 2, p. 129-133, 2016.

Zhnder D, Hewison M. The renal function de 25-Hidroxyvitamin D3- 1 alpha hydroxylase. *Mol Cel Endocrinol* 1999;151: 213-220.

Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, Stehle P, Koertke H, Koerfer R. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1321-1327.

8. ANEXOS

8.1 Anamnese Clínica Nutricional

	ANAMNESE CLÍNICA NUTRICIONAL	DATA: ____/____/____
---	-------------------------------------	----------------------

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____ D. N.: ____/____/____

Idade: _____

Escolaridade: _____ Profissão: _____

2. CRITÉRIOS PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Ter entre 19 e 60 anos	Não aceitar participar do estudo
Aceitar participar do estudo (assinar termo)	Diagnóstico psiquiátrico com uso de medicamento
	Uso crônico de glicocorticoide ou anti-inflamatório

3. INDICADORES DE SAÚDE

Antecedentes familiares (doenças):	
Doença progressiva:	Cirurgia:
Fumante: () Sim () Nunca () Ex	Álcool: () Sim () Nunca () Às vezes
Uso de Suplementos:	
Uso de Medicamentos (dosagem e tempo de uso):	
Atividade Física (frequência):	
Intensidade: () Baixa () Média () Alta	
Já fez algum tipo de dieta?	

4. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICO

EXAMES	Data		EXAMES	Data	
Hemograma completo			Colesterol total		
Hemácias			HDL		
Hemoglobina			Triglicédeos		
Hematócrito			Proteína C reativa		
VCM			Cortisol matinal		
HCM			Glicemia em jejum		
CHCM			Insulina basal		
IDW			Índice HOMA IR		
Leucócitos			Índice HOMA B		
Segmentados					
Eosinófilos					
Basófilos					
Linfócitos					
Monócitos					
Plaquetas					

5. AVALIAÇÃO FÍSICA

	Data		EXAMES	Data	
Peso			Dobra peitoral		
Altura			Dobra coxa		
IMC			Dobra bíceps		
Gordura Abdominal			Dobra panturrilha		
Massa Magra			Circunferência Braço		
% Gordura			Circunferência abdominal		
Dobra Tricipital			Circunferência cintura		
Dobra Subescapular			Circunferência quadril		
Dobra Axilar Média			RCQ		
Dobra Supra Iliaca					
Dobra abdominal					

8.2 Inventário de Ansiedade Traço – Estado

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO

Nome: _____ Projeto: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

IDATE – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO

QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

IDATE (PARTES I e II)

Idade: ____ a ____ m Data de nascimento: ____/____/____

Naturalidade: _____ Sexo: _____

Estado civil: _____ Nível de instrução: _____

Profissão: _____ Ocupação atual: _____

INSTRUÇÕES:

Nas páginas seguintes há dois questionários para você responder. Trata-se de algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Não há respostas certas ou erradas. Leia com toda atenção cada uma das perguntas da parte I e assinale com um círculo um dos números (1, 2, 3 ou 4), à direita.

PARTE I – IDATE ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

AVALIAÇÃO	
Muitíssimo ---- 4	Um pouco ---- 2
Bastante ---- 3	Absolutamente não ---- 1
1 – Sinto-me calmo	1 2 3 4
2 – Sinto-me seguro	1 2 3 4
5 – Sinto-me à vontade	1 2 3 4
6 – Sinto-me perturbado	1 2 3 4
7 – Estou perturbado com possíveis infortúnios	1 2 3 4
8 – Sinto-me descansado	1 2 3 4
11 – Sinto-me confiante	1 2 3 4
13 – Estou agitado	1 2 3 4
14 – Sinto-me uma pilha de nervos	1 2 3 4
16 – Sinto-me satisfeito	1 2 3 4
17 – Estou preocupado	1 2 3 4
18 – Sinto-me confuso	1 2 3 4
19 – Sinto-me alegre	1 2 3 4

Os itens em negrito são as perguntas de caráter positivo do IDATE-estado
Para as questões 6, 7 e 18 : 1=1 2 e 3 = 2 e 4=4.

PARTE II – IDATE TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente.

Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxima de como você se sente geralmente.

AVALIAÇÃO				
		Quase sempre --- 4	Às vezes --- 2	
		Frequentemente --- 3	Quase nunca --- 1	
1	- Sinto-me bem		1	2 3 4
2	- Canso-me facilmente		1	2 3 4
5	- Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.....		1	2 3 4
7	- Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo		1	2 3 4
8	- Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver.....		1	2 3 4
9	- Preocupo-me demais com as coisas sem importância		1	2 3 4
10	- Sou feliz		1	2 3 4
12	- Não tenho muita confiança em mim mesmo		1	2 3 4
16	- Estou satisfeito		1	2 3 4
17	- Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.....		1	2 3 4
18	- Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça ...		1	2 3 4
20	- Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento...		1	2 3 4
Os itens em negrito são as perguntas de caráter positivo do IDATE-traço				
Para as questões 1, 10 e 16: 1=1 2=2 e 3=2 e 4=4				

8.3 Inventário de Depressão de Beck (IDB)

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, a que melhor descrever o modo como você tem se sentido **nas duas últimas semanas, incluindo o dia de hoje**. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3) correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha o número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo o item 16 (alterações no padrão de sono) e no item 18 (alterações no apetite).

1. Tristeza

- (0) Não me sinto triste.
- (1) Eu me sinto triste grande parte do tempo.
- (2) Estou triste o tempo todo.
- (3) Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.

bdi1 __

2. Pessimismo

- (0) Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.
- (1) Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.
- (2) Não espero que as coisas dêem certo para mim.
- (3) Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.

bdi2 __

3. Fracasso passado

- (0) Não me sinto um(a) fracassado(a).
- (1) Tenho fracassado mais do que deveria.
- (2) Quando penso no passado vejo muitos fracassos.
- (3) Sinto que como pessoa sou um fracasso total.

bdi3 __

4. Perda de prazer

- (0) Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas que eu gosto.
- (1) Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.
- (2) Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.
- (3) Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.

bdi4 __

5. Sentimentos de culpa

- (0) Não me sinto particularmente culpado(a).
- (1) Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que eu fiz e/ou que deveria ter feito.
- (2) Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.

bdi5 __

12. Perda de Interesse

- (0) Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
- (1) Estou menos interessado(a) pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
- (2) Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.

6. Sentimentos de punição

- (0) Não sinto que estou sendo punido(a).
- (1) Sinto que posso ser punido(a).
- (2) Eu acho que serei punido(a).
- (3) Sinto que estou sendo punido(a).

7. Auto-estima

- (0) Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).
- (1) Perdi a confiança em mim mesmo(a).
- (2) Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).
- (3) Não gosto de mim.

8. Autocrítica

- (0) Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.
- (1) Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.
- (2) Eu me critico por todas as minhas erros.
- (3) Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.

9. Pensamentos ou desejos suicidas

- (0) Não tenho nenhum pensamento de me matar.
- (1) Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.
- (2) Gostaria de me matar.
- (3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. Choro

- (0) Não choro mais do que chorava antes.
- (1) Choro mais agora do que costumava chorar.
- (2) Choro por qualquer coisinha.
- (3) Sinto vontade de chorar, mas não consigo.

11. Agitação

- (0) Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- (1) Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.
- (2) Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).
- (3) Estão tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.

bdi12 _

-

bdi6 _

bdi7 _

bdi8 _

bdi9 _

bdi10 _

-

bdi11 _

-

12. Perda de Interesse

- (0) Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.
(1) Estou menos interessado(a) pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.
(2) Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.

|(3) É difícil me interessar por alguma coisa.

13. Indecisão

- (0) Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
(1) Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
(2) Tenho muito mais dificuldades em tomar decisões agora do que antes.
(3) Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

bdi13 __

14. Desvalorização

- (0) Não me sinto sem valor.
(1) Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
(2) Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
(3) Eu me sinto completamente sem valor.

bdi14 __

15. Falta de energia

- (0) Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
(1) Tenho menos energia do que costumava ter.
(2) Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
(3) Não tenho energia suficiente para nada.

bdi15 __

16. Alterações no padrão de sono

- (0) Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
(1a) Durmo um pouco mais do que o habitual.
(1b) Durmo um pouco menos do que o habitual.
(2a) Durmo muito mais do que o habitual.
(2b) Durmo muito menos do que o habitual.
(3a) Durmo a maior parte do dia
(3b) Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

bdi16 __

17. Irritabilidade

- (0) Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
(1) Estou mais irritado(a) do que o habitual.
(2) Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
(3) Fico irritado(a) o tempo todo.

bdi17 __

18. Alterações de apetite

- (0) Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- (1a) Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- (1b) Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- (2a) Meu apetite está muito menor do que antes.

(2b) Meu apetite está muito maior do que antes.

- (3a) Não tenho nenhum apetite.
- (3b) Quero comer o tempo todo.

19. Dificuldade de concentração

- (0) Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- (1) Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- (2) É muito difícil para mim manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- (3) Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

20. Cansaço ou fadiga

- (0) Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual.
- (1) Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- (2) Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer as muitas das coisas que costuma fazer.
- (3) Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

21. Perda de interesse por sexo

- (0) Não notei nenhuma mudança recente no meu interesse por sexo.
- (1) Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- (2) Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- (3) Perdi completamente o interesse por sexo.

bdi19__

bdi20__

bdi21__

8.4 Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações comportamentais relacionadas aos transtornos de humor e sua relação com perfil metabólico em indivíduos com sobrepeso e obesos

Pesquisador: Manuella Pinto Kaster

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56227816.0.0000.0121

Instituição Proponente: Departamento de Bioquímica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.659.144

Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta a pendência de um estudo vinculado ao Laboratório de neurobiologia do Departamento de Bioquímica e que pretende ter como participantes 120 adultos entre 20 a 60 anos que são pacientes de um consultório de nutrição de uma das pesquisadoras no município de Garopaba/SC. Os pesquisadores pretendem investigar as "alterações comportamentais relacionadas aos transtornos de humor e sua relação com perfil metabólico em indivíduos com sobrepeso e obesos". Será utilizado para coleta de dados, além dos questionários/entrevistas, medidas antropométricas, prega cutânea entre outras, bem como exames laboratoriais

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Os transtornos de humor têm sido foco das políticas públicas de saúde, tendo em vista a elevada prevalência na população geral e os prejuízos à qualidade de vida e capacidade produtiva dos indivíduos. O presente projeto tem como objetivo avaliar a possível associação entre perfil metabólico e neuro-imune e sua relação com alterações comportamentais associadas aos transtornos de humor em uma amostra de indivíduos com sobrepeso e obesos.

Telefone: (48)3131-2004 E-mail: cep@ufsc.br
UFSC: SC Município: FLORENÓPOLIS CEP: 88.040-400
Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Pólo Fátima, Pq. Itacorubi, 10.138, Florianópolis, SC, 88.040-900

Continuação do Parecer: 1.659.144

- Avaliar os comportamentos de ansiedade, anedonia e a presença de transtornos de humor, eventos estressores e trauma na infância em uma amostra de indivíduos com sobrepeso e obesos;
- Avaliar a associação entre alterações bioquímicas como perfil lipídico, glicemia, níveis de PCR, cortisol, zinco eritrocitário e plasmático e vitamina D com a presença de eventos estressores, trauma e de transtornos de humor em uma amostra de indivíduos com sobrepeso e obesos; - Avaliar a associação entre alterações bioquímicas como perfil lipídico, glicemia, níveis de PCR, cortisol, zinco eritrocitário e plasmático e vitamina D com os níveis de anedonia, e ansiedade e presença de diagnóstico de transtornos de humor em uma amostra de indivíduos com sobrepeso e obesos;
- Avaliar a relação entre níveis de cortisol e contagem de leucócitos e monócitos como um índice de ativação neuro-endócrina e sua possível associação os comportamentos de ansiedade, anedonia e a presença de transtornos de humor;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O paciente irá responder uma série de questionários para avaliar sintomas e características comportamentais, a aplicação deste questionários irá demandar tempo, paciência e vontade/interesse dos participantes. Caso esse procedimento gere algum mal-estar psicológico a avaliação será interrompida e o paciente será atendido de acordo com a sua necessidade.

Benefícios:

Os resultados do presente estudo possibilitarão um avanço na compreensão dos mecanismos biológicos associados a algumas alterações comportamentais como a anedonia e ansiedade frequentemente associadas a transtornos de humor em indivíduos com sobrepeso e obesos, Esse conhecimento poderá contribuir para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e personalizadas para o tratamento da anedonia e dos sintomas de ansiedade associados a obesidade ou sobrepeso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

os pesquisadores enviaram carta de resposta às pendências explicitando a forma de recrutamento e os cuidados com os participantes do estudo, bem como as adequações no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Readequados conforme orienta a Resolução 466/2012.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.659.144

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

conclusão: aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_711253.pdf	27/06/2016 14:42:00		Aceito
Outros	Respostas.pdf	27/06/2016 14:41:31	Manuella Pinto Kaster	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	27/06/2016 14:40:45	Manuella Pinto Kaster	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	27/06/2016 14:39:54	Manuella Pinto Kaster	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Delaracao.pdf	18/05/2016 08:32:38	Manuella Pinto Kaster	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	16/05/2016 12:36:07	Manuella Pinto Kaster	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 02 de Agosto de 2016

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

8.5 Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: "Alterações comportamentais relacionadas aos transtornos de humor e sua relação com perfil metabólico em indivíduos com sobrepeso e obesos".

Informações sobre o estudo ao participante

Esta folha informativa (elaborada de acordo com a resolução No 466, de 12/12/2012 do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos) tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

A pesquisa para qual a estamos convidando a participar tem, como objetivo, avaliar a associação de alguns sintomas comportamentais frequentemente associados a transtornos psiquiátricos e sua relação com peso, índice de massa corporal e alguns exames bioquímicos como perfil lipídico, glicemia, hemograma nos pacientes em acompanhamento pela nutricionista Gabriela Ambrósio. Se você aceitar fazer parte deste estudo, terá de responder questionários aplicados pela nutricionista para avaliação comportamental e fazer os exames laboratoriais de rotina pedidos por ela. Os dados fornecidos por você durante a aplicação do questionário serão utilizados posteriormente para análise e produção científica, visando auxiliar no diagnóstico e melhor compreensão de sintomas associados a transtornos mentais e sobrepeso ou obesidade. As suas informações clínicas e identidade permanecerão em sigilo, tendo em vista a manutenção de sua privacidade e proteção contra qualquer tipo de discriminação.

É importante assinalar que esta pesquisa não vai alterar a conduta de tratamento da nutricionista. Você é livre para abandonar o estudo em qualquer momento e sem maiores prejuízos ou danos. Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com a pesquisadora coordenadora do projeto, Manuella Kaster pelos números (048)96750009 ou (048) 37215043.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é o órgão ligado ao Conselho Nacional de Saúde que regulamentação e examina os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Caso você necessite, o Comitê de Ética regional, que regulamenta a Pesquisa com Seres Humanos na UFSC (CEPSH-UFSC), fica localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis, prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado. Telefone para contato: 3721-6094

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar algumas alterações comportamentais associadas a transtornos psiquiátricos e sua relação com exames bioquímicos de perfil lipídico, glicemia e hemograma em indivíduos obesos ou com sobrepeso que procurarem acompanhamento nutricional. Assim, será possível entender melhor como o sobrepeso ou obesidade podem estar associadas a algumas alterações comportamentais frequentemente e levar à predisposição à depressão.

Como o estudo será realizado?

Se você aceitar fazer parte deste estudo, terá de responder vários questionário que serão aplicados por nossos pesquisadores para avaliar seus sintomas, seu estado mental e outras alterações comportamentais. Todos os indivíduos selecionados para o estudo serão avaliados em termos caracterização dos sintomas, não havendo grupo controle/experimental e não havendo nenhuma intervenção no tratamento adequado adotado pela nutricionista. Queremos também acesso à informação a respeito de alguns exames clínicos como avaliação do seu índice de massa corporal,

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

dobras cutâneas e exames laboratoriais pedidos de rotina pedidos pela nutricionista, incluindo seu hemograma completo, perfil lipídico, glicemia, vitamina D, zinco e cortisol.

Quais são os riscos em participar?

Você irá responder uma série de questionários para avaliar sintomas e características comportamentais, a aplicação deste questionários irá demandar tempo, paciência e vontade/interesse dos participantes. Caso esse procedimento gere algum mal-estar psicológico, vale lembrar que você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores biológicos relacionados a obesidade, sobrepeso e doenças psiquiátricas como a Depressão, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas.

Quais são os meus direitos?

A participação na pesquisa não representará nenhuma despesa ou custo para você, estando garantido o seu direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Você receberá uma via do presente termo com todas as informações do estudo e poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis a qualquer momento em caso de dúvidas. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE:

Eu, _____, declaro pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE:

Eu, _____, declaro pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

Fui, igualmente, informado:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- ter recebido uma via deste consentimento e que uma via assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:

Eu, _____, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei à disposição da paciente para esclarecer as suas dúvidas. A cliente compreendeu a explicação e deu seu consentimento.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Nome e assinatura do Paciente ou Voluntário

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso

Nome e assinatura do responsável pela obtenção do presente consentimento

Local: _____

Data: __/__/__