

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O uso de vitamina D no tratamento da depressão

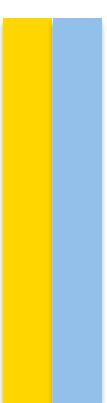
Patrícia Alexandra Domingues Batel

M

2024



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



O uso de vitamina D no tratamento da depressão

Artigo de Revisão Baseada na Evidência

Estudante

Patrícia Alexandra Domingues Batel

Endereço eletrónico: up201807587@up.pt

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora

Dr.ª Maria Raquel Peixoto Braga

Assistente Graduada Sénior de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Lagoa, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Coorientadora

Professora Doutora Joana da Costa Baptista Gomes Barrocas

Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Caravela, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

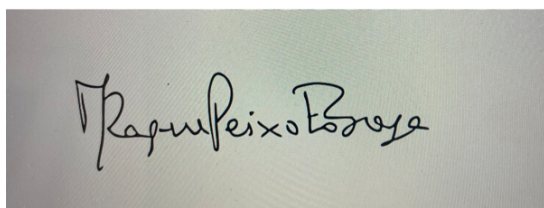
Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Maio, 2024

Estudante - Patrícia Alexandra Domingues Batel:

Patrícia Alexandra Domingues Batel

Orientadora - Dr.^a Maria Raquel Peixoto Braga:

A photograph of a handwritten signature in black ink on a light-colored surface. The signature is cursive and reads 'Maria Raquel Peixoto Braga'.

Coorientadora - Professora Doutora Joana da Costa Baptista Gomes Barrocas:

Assinado por: **JOANA DA COSTA BAPTISTA
GOMES BARROCAS**
Num. de Identificação: 12603702
Data: 2024.06.01 10:32:50+01'00'



Maio, 2024

DEDICATÓRIA

A realização deste projeto não teria sido possível sem a contribuição de várias pessoas que, indiretamente, apoiaram o seu desenvolvimento, e às quais não posso deixar de prestar uma palavra de profundo agradecimento.

À minha família, por todo o amor e paciência, por me ter dado bases para alcançar os meus objetivos e por me apoiar incondicionalmente em todos os meus projetos.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e motivação para nunca desistir ao longo deste percurso, sem eles não teria valido a pena.

Por fim, mas não menos importante, ao Bruno, por toda a paciência, compreensão e carinho e por nunca me deixar ir abaixo nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr.^a Raquel Braga, pela sua excelente orientação, constante disponibilidade, todos os conselhos, partilha de conhecimento e todo o apoio e motivação dados ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

À minha coorientadora, Professora Doutora Joana Costa Gomes, pela disponibilidade em apoiar e fazer parte desde projeto.

RESUMO

Palavras-chave: vitamina D, colecalciferol, ergocalciferol, depressão, perturbação depressiva, transtorno depressivo *major*.

Introdução | A depressão é uma condição de saúde mental muito prevalente, sendo classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a segunda principal causa de incapacidade e a principal causa de suicídio a nível mundial. Para além disso, é tratada de forma tardia, inclusive em Portugal, onde os doentes levam, em média, quatro anos após o surgimento dos primeiros sintomas para recorrer ao tratamento. Os principais métodos utilizados no tratamento desta patologia são a psicoterapia e os fármacos antidepressivos. Recentemente, a suplementação de vitamina D tem sido explorada como potencial intervenção para reduzir os sintomas depressivos. Estas pesquisas foram motivadas pelo surgimento de estudos que associam os baixos níveis de vitamina D e a depressão e outros que mostram evidências do papel desta na doença. No entanto, a eficácia da suplementação de vitamina D ainda permanece incerta.

Objetivos | O objetivo desta revisão é avaliar, analisando a melhor evidência científica disponível, se a suplementação de vitamina D é eficaz na melhoria ou remissão de sintomas depressivos em adultos.

Métodos | Foram pesquisadas fontes secundárias de informação, nomeadamente Normas de Orientação Clínica (NOC), revisões sistemáticas e meta-análises, e, posteriormente, fontes primárias de informação, nomeadamente ensaios clínicos aleatorizados, nas bases de dados *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Infobase*, *The Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Evidence Based Medicine Online*, *PubMed* e *Trip Database*, utilizando combinações dos termos MeSH: "vitamin D", "cholecalciferol", "ergocalciferol", "depression", "depressive disorder" e "major depressive disorder". Foram consideradas fontes secundárias de informação com data de publicação igual ou posterior a 2013 e fontes primárias de informação publicadas posteriormente a 2021, redigidas na língua portuguesa e inglesa. A aplicação posterior dos critérios de inclusão e exclusão definidos resultou na seleção de 10 artigos para análise. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos aleatorizados foi avaliada segundo os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*, e a força de recomendação das revisões sistemáticas e meta-análises foi determinada segundo a classificação SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*).

Resultados | A suplementação de vitamina D parece ser eficaz na redução dos sintomas depressivos em adultos, mas não na população idosa. Relativamente à gravidade dos sintomas, observou-se uma correlação entre esta e a eficácia da suplementação, com um efeito mais pronunciado em casos de depressão mais grave. Além disso, a eficácia da vitamina D parece ser superior quando administrada em doses elevadas (doses diárias superiores a pelo menos 2800 UI) e em intervenções de curta duração (inferiores a pelo menos 12 semanas). Em relação aos níveis séricos basais de vitamina D, os resultados não foram todos unânimes, mas penderam para um maior benefício da suplementação em indivíduos com deficiência desta vitamina. No entanto, a dosagem ideal e os

níveis séricos necessários para serem atingidos benefícios consistentes na depressão ainda não estão definidos.

Discussão e conclusões | Os resultados obtidos, baseados em evidência de elevada qualidade e força de recomendação A e B, sugerem um papel promissor da suplementação de vitamina D no tratamento da depressão em adultos. No entanto, as limitações e inconsistências observadas revelam a necessidade de estudos futuros de alta qualidade e maior consistência metodológica, para confirmar estes achados e permitir, de forma segura, que estes sejam aplicados na prática clínica.

ABSTRACT

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, depression, depressive disorder, major depressive disorder.

Introduction | Depression is a highly prevalent mental health condition, classified by the World Health Organization (WHO) as the second leading cause of disability and the primary cause of suicide worldwide. Moreover, it is often treated late, even in Portugal, where patients take an average of four years after the onset of symptoms to seek treatment. The main methods used in the treatment of this pathology are psychotherapy and antidepressant medications. Recently, vitamin D supplementation has been explored as a potential intervention to reduce depressive symptoms. These researches were motivated by studies associating low levels of vitamin D with depression and others showing evidence of its role in the disease. However, the efficacy of vitamin D supplementation remains uncertain.

Objectives | This review aims to evaluate, analyzing the available scientific evidence, whether vitamin D supplementation is effective in improving or remitting depressive symptoms in adults.

Methods | Secondary sources of information, namely clinical guidelines, systematic reviews, and meta-analyses, were searched, followed by primary sources of information, namely randomized controlled trials, in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Infobase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Evidence Based Medicine Online, PubMed, and Trip Database, using combinations of MeSH terms: "vitamin D," "cholecalciferol," "ergocalciferol," "depression," "depressive disorder," and "major depressive disorder." Secondary sources of information published in or after 2013 and primary sources of information published after 2021, written in Portuguese and English, were considered. The subsequent application of the defined inclusion and exclusion criteria resulted in the selection of 10 articles for analysis. The methodological quality of the randomized controlled trials was assessed according to the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool, and the strength of recommendation of the systematic reviews and meta-analyses was determined according to the SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) classification.

Results | Vitamin D supplementation appears to be effective in reducing depressive symptoms in adults, but not in the elderly population. Regarding symptom severity, a correlation was observed between it and the efficacy of supplementation, with a more pronounced effect in cases of more severe depression. Additionally, vitamin D's efficacy seems superior when administered in high doses (daily doses exceeding at least 2800 IU) and in short-term interventions (less than 12 weeks). Regarding baseline serum levels of vitamin D, the results were not all unanimous but tended toward greater benefit of supplementation in individuals with a deficiency of this vitamin. However, the ideal dosage and serum levels necessary to achieve consistent benefits in depression are not yet defined.

Discussion and conclusions | The results obtained, based on high-quality evidence and strength of recommendation A and B, suggest a promising role for vitamin D supplementation in treating depression in adults. However, the limitations and inconsistencies observed reveal the need for future studies of high quality and greater methodological consistency to confirm these findings and safely allow them to be applied in clinical practice.

LISTA DE ABREVIATURAS

25(OH)D | 25-hidroxivitamina D

AMSTAR 2 | *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews 2*

BDI | *Beck Depression Inventory*

CES-D | *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*

DASS-21 | *Depression Anxiety and Stress Scale* com 21 itens

DSM | *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EPDS | *Edinburgh Postnatal Depression Scale*

GDS | *Geriatric Depression Scale*

GHQ | *General Health Questionnaire*

GRADE | *Grading of Recommendations, Assessments, Development, and Evaluations*

HDRS ou HAM-D | *Hamilton Depression Rating Scale*

ICD | *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

MADRS | *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

MDI | *Major Depression Inventory*

NICE | *National Institute for Health and Care Excellence*

NOC | Normas de Orientação Clínica

OMS | Organização Mundial de Saúde

PHQ | *Patient Health Questionnaire*

SIGH-SAD | *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders*

SORT | *Strength of Recommendation Taxonomy*

SF-12 | *Short-Form Health Survey* com 12 itens

UI | Unidades Internacionais

WHO-5 | *World Health Organization-Five Well-Being Index*

YLDs | *Years Lived with Disability*

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA	5
RESULTADOS.....	7
A) REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES	7
B) ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS E CONTROLADOS.....	13
DISCUSSÃO/CONCLUSÕES	16
APÊNDICE	19
BIBLIOGRAFIA	26

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas nesta revisão.....	20
Tabela II - Resumo dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados analisados nesta revisão.	24
Tabela III - Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos aleatorizados.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão.	19
---	----

INTRODUÇÃO

A depressão é uma patologia do foro mental muito comum, associada ao aumento da incapacidade funcional e da mortalidade. Isto, aliado à falta de recursos em saúde mental, faz dela um problema de saúde pública que necessita de bastante atenção. Apesar de existir tratamento para esta patologia, mais de 75% das pessoas por ela afetadas não têm acesso a este, sendo isto mais notório em países mais pobres, mas também ocorre em países de rendimento elevado. Os fatores mais associados à falta de tratamento são o baixo rendimento familiar e o baixo nível de escolaridade. Para além da falta de recursos financeiros e humanos em cuidados de saúde mental, a reduzida taxa de tratamento também se deve ao estigma social associado às perturbações mentais e aos seus tratamentos.^{1,2}

Estima-se que aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão, o que equivale a 3,8% da população mundial, incluindo 5% dos adultos e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. Para além da diferença da prevalência com a idade, também há diferenças no que diz respeito ao sexo, sendo cerca de 50% mais prevalente no sexo feminino do que no sexo masculino.^{1,3,4} Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019, as perturbações depressivas são a segunda principal causa de incapacidade a nível mundial, sendo responsáveis por 5,6% dos anos vividos com incapacidade (YLDs - *Years Lived with Disability*).⁴ Adicionalmente, em 2015, a OMS classificou a depressão como a principal causa de suicídio, sendo responsável por aproximadamente 800 mil mortes por suicídio por ano.⁵

Em Portugal, estima-se que cerca de 10% da população manifesta sintomas depressivos e que cerca de 8% dos portugueses têm diagnóstico de depressão, sendo as perturbações depressivas a quarta principal causa que mais contribui para a incapacidade. No entanto, em Portugal, também se verificou a ocorrência de longos intervalos de tempo (em média cerca de 4 anos) entre o início dos primeiros sintomas depressivos com impacto clínico e o recurso a qualquer forma de tratamento adequado.^{6,7}

A depressão é uma perturbação afetiva que se caracteriza essencialmente pela presença de sentimentos de tristeza associados à perda de interesse por atividades que habitualmente eram prazerosas para a pessoa. Para o diagnóstico desta condição, devem ser utilizados critérios reconhecidos como os definidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) ou na *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD). Os critérios mais utilizados são os definidos no DSM-5. Nestes constam que para o diagnóstico de depressão é necessário que, durante pelo menos duas semanas, a pessoa apresente cinco ou mais sintomas característicos desta patologia, sendo pelo menos um deles humor deprimido ou diminuição significativa do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, e os restantes quatro um dos seguintes: mudanças significativas de peso, alterações do apetite, agitação ou lentificação psicomotora, diminuição da energia ou fadiga, insónia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, diminuição da capacidade de concentração ou decisão e ideação suicida recorrente, tentativa de suicídio prévia ou existência de um plano específico para cometer suicídio. Além disso, estes sintomas devem causar prejuízo clinicamente significativo a nível social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo e não ter outra possível causa associada, como o abuso de substâncias ou outra condição médica.⁸

Relativamente aos sintomas depressivos, a sua gravidade pode ser avaliada através de escalas. Estas são úteis numa fase inicial para definir a gravidade da depressão e auxiliar na seleção do tratamento mais adequado e, posteriormente, para monitorização da resposta ao tratamento, permitindo avaliar a necessidade de ajuste do mesmo. As escalas apresentam muitas vezes múltiplas versões, que diferem essencialmente no número de variáveis avaliadas e nas pontuações atribuídas a cada uma destas.⁹⁻¹¹ A escala mais utilizada é a Escala de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS ou HAM-D). Esta é aplicada por um profissional de saúde e é constituída por 17 itens, que incluem humor depressivo, sentimentos de culpa, ideação suicida, perturbações do sono, anedonia, lentificação e agitação psicomotora, ansiedade, hipocondria, vários sintomas somáticos, *insight*, variação circadiana, despersonalização e desrealização, sintomas paranoides e obsessivo-compulsivos.^{9,12} Outra escala muito utilizada, aplicada pelo próprio doente, é a *Beck Depression Inventory* (BDI), que avalia 21 itens, que incluem sintomas depressivos definidos pelo DSM-4 como tristeza, sentimento de culpa, anedonia, isolamento social e ideação suicida.^{9,13} Existem muitas outras escalas para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos, entre elas também frequentes são: a *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), aplicada pelo próprio doente avaliando 20 variáveis relacionadas com os sintomas depressivos experienciados durante a semana anterior; o *Patient Health Questionnaire* (PHQ), disponível em várias versões avaliando 2, 8 ou 9 itens para rastrear sintomas depressivos nas últimas duas semanas; a *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), uma adaptação da HDRS que avalia 10 itens baseando-se no relato do doente e na observação deste durante a entrevista; o *Major Depression Inventory* (MDI), baseado nos critérios de diagnóstico do DSM-4 e ICD-10; e a *Geriatric Depression Scale* (GDS), que foi criada especificamente para avaliar os sintomas depressivos em idosos, contendo perguntas adequadas a indivíduos com disfunção cognitiva.^{9,11}

Em relação ao tratamento desta patologia, os principais métodos utilizados são os fármacos antidepressivos, a psicoterapia e a associação destes, dependendo da gravidade da depressão. Isoladamente a psicoterapia está mais recomendada na depressão ligeira a moderada. Por outro lado, a farmacoterapia é considerada o tratamento de primeira linha em todos os tipos de depressão. A associação entre ambos está recomendada na depressão moderada a grave.¹⁴ Para a terapêutica farmacológica ser eficaz é muito importante uma boa adesão ao tratamento por parte dos doentes. O principal fator que prejudica esta adesão prende-se com os efeitos adversos que estes fármacos apresentam. Apesar de cada vez menores, representam uma grande preocupação para os doentes. Alguns dos efeitos laterais destes fármacos incluem sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), insónias, disfunção sexual, cefaleias, alterações do peso e do apetite, entre outros.¹⁵ Para além disso, também já foi demonstrado que uma percentagem significativa de indivíduos com perturbações depressivas não responde ou atinge a remissão com a terapêutica de primeira linha, sendo necessários múltiplos antidepressivos para atingir uma resposta adequada.^{16,17} Posto isto, torna-se importante explorar novas terapêuticas para esta doença.

Tem sido bastante discutido o papel do estilo de vida dos doentes na depressão. Uma medida com evidência comprovada para o tratamento da depressão é o exercício físico. As *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) apresentam, como opção de tratamento de primeira linha para a depressão ligeira a moderada, programas de exercício físico em grupo, desenvolvidos especificamente para pessoas com depressão, monitorizados por profissionais treinados. Relativamente à depressão grave, o mais recomendado é a combinação de

psicoterapia e farmacoterapia. No entanto, também são referidos os programas de exercício físico em grupo como possível medida coadjuvante.¹⁴

Para além disso, também tem sido estudado o papel da nutrição na depressão, incluindo dos suplementos alimentares. No entanto, ainda não há uma conclusão firme sobre este tema, não existindo Normas de Orientação Clínica (NOC) de relevo que abordem o seu uso no tratamento da depressão.¹⁸ Um dos suplementos mais abordados nesta área tem sido a vitamina D, uma vez que há vários estudos que sugerem que adultos deprimidos apresentam concentrações séricas de vitamina D mais baixas do que adultos saudáveis, sendo isto sugestivo de que a deficiência desta vitamina aumenta o risco de depressão.^{19–22} Para além disso, a suplementação com Vitamina D não parece apresentar efeitos colaterais graves.²³

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel crucial para a saúde do organismo humano. Esta pode ser obtida a partir da alimentação em alimentos de origem animal (colecalfiferol ou vitamina D3) ou em alimentos de origem vegetal (ergocalciferol ou vitamina D2) ou através da sua síntese na pele quando exposta a radiação solar (colecalfiferol), sendo esta última a principal fonte desta vitamina. Independentemente da sua fonte, para exercer a sua ação, a vitamina D necessita de passar por dois processos, um no fígado, que dá origem à 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), e outro no rim, que dá origem à sua forma ativa e circulante, a 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol). Para determinar os níveis séricos de vitamina D é doseada a 25(OH)D. A forma biologicamente ativa da vitamina D tem múltiplas funções no corpo humano, sendo a mais importante a regulação dos níveis de cálcio e fosfato no organismo, muito importante para a saúde óssea.^{24–27} Para além disto, pensa-se que esta vitamina participe também em múltiplos processos cerebrais inclusive relacionados com a regulação emocional, uma vez que foram descobertas várias áreas do cérebro que expressam o recetor da vitamina D, assim como a enzima capaz de realizar a sua conversão para a forma ativa. Pensa-se então que a vitamina D está envolvida em processos de neuroimunomodulação e regulação genética na síntese de neurotransmissores, nomeadamente a serotonina e a dopamina, sendo que o desequilíbrio destes neurotransmissores está intimamente relacionado com a depressão. Assim, parece que a deficiência de vitamina D pode levar à diminuição da produção destes neurotransmissores, contribuindo para o surgimento de sintomas depressivos.^{28,29} No entanto, apesar de existirem evidências do papel da vitamina D na depressão, a eficácia da suplementação de vitamina D ainda permanece incerta.

Deste modo, tendo em conta o aumento do uso de suplementação de vitamina D no nosso país, muitas vezes inserida em suplementos multivitamínicos usados inclusive em pacientes com alterações do humor e, uma vez que esta atitude terapêutica ainda apresenta alguma controvérsia, torna-se bastante relevante avaliar a sua eficácia.

Esta dissertação será redigida segundo a metodologia da Revisão Baseada na Evidência. Este tipo de revisões centra-se em dúvidas que surgem no decorrer da prática clínica e têm como objetivo melhorar a qualidade do exercício médico, de modo a prestar a cada doente os melhores cuidados, da forma mais individualizada possível. Para isto, procura-se obter a melhor evidência disponível através da análise de fontes secundárias, avaliando os seus níveis de evidência, e posteriormente de estudos originais, para colmatar, se existente, o hiato temporal entre os dados obtidos nas fontes secundárias e a atualidade.^{30,31}

O objetivo desta revisão é avaliar, analisando a melhor evidência científica disponível, se a suplementação de vitamina D tem eficácia na melhoria ou resolução de sintomas depressivos, comparando com o tratamento convencional com fármacos antidepressivos e/ou psicoterapia ou com a ausência de tratamento.

METODOLOGIA

Esta dissertação será realizada de acordo com a metodologia de Revisão Baseada na Evidência. Para isto, inicialmente serão pesquisadas fontes secundárias de informação, nomeadamente *Guidelines* ou NOC, revisões sistemáticas e meta-análises. Posteriormente, serão pesquisadas fontes primárias de informação, nomeadamente ensaios clínicos aleatorizados. Para esta pesquisa serão utilizadas as bases de dados NICE *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Infobase*, *The Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Evidence Based Medicine Online*, *PubMed* e *Trip Database*, utilizando combinações dos termos MeSH: "vitamin D", "cholecalciferol", "ergocalciferol", "depression", "depressive disorder" e "major depressive disorder". Considerar-se-ão fontes secundárias de informação com data de publicação igual ou posterior a 2013 e fontes primárias de informação publicadas posteriormente a 2021 (2 anos anteriores à data de publicação da fonte secundária de informação incluída mais recente), redigidas na língua portuguesa e inglesa.^{30,31}

A pergunta de investigação foi elaborada segundo a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome*). Na população foram incluídos adultos (com idade igual ou superior a 18 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico de perturbação depressiva de acordo com critérios validados, como o DSM ou ICD (em qualquer uma das suas versões), ou sem critérios de diagnóstico de transtorno depressivo, mas que apresentem sintomas depressivos medidos por escalas validadas de avaliação da gravidade de sintomas depressivos, como BDI, HDRS, MADRS, PHQ, entre outras (nas suas diversas versões), ou indivíduos saudáveis em que foi avaliada a presença de sintomas depressivos e a variação da sua gravidade pelas mesmas escalas. Foram excluídos artigos relativos exclusivamente à depressão na população pediátrica, na gravidez e pós-parto. Foram também excluídos estudos em que na população estivessem presentes outras patologias associadas, que pudessem ser potenciais confundidoras dos resultados (como por exemplo, a presença de outra comorbilidade psiquiátrica como foco de estudo). No entanto, foram incluídos estudos cujos participantes apresentavam patologias associadas, desde que o objetivo desses estudos explicitasse claramente a depressão ou a presença de sintomas depressivos como a patologia mais relevante. A intervenção consistiu na suplementação com vitamina D numa dose conhecida, administrada por via oral, parentérica, endovenosa ou intramuscular, durante um determinado período. Foram excluídos estudos cuja intervenção incluisse a administração conjunta de outros suplementos ou qualquer tratamento convencional da depressão. Contudo, não foram excluídos artigos cuja população se encontrasse sob terapêutica antidepressiva fora do âmbito do estudo. Como comparação, no grupo de controlo, consideraram-se estudos cujos participantes foram submetidos ao tratamento convencional com fármacos antidepressivos e/ou psicoterapia, tiveram ausência de tratamento com vitamina D, ou foi administrado placebo. Foram excluídos artigos cujo grupo de controlo recebesse também vitamina D, mas com posologia diferente. O *outcome* foi a melhoria ou resolução dos sintomas depressivos, avaliados por escalas de avaliação da gravidade de sintomas depressivos previamente referidas, comparando o grupo intervencionado e o grupo de controlo.

O método de seleção dos artigos encontra-se esquematizado na figura 1. Da pesquisa inicial com as combinações dos termos MeSH resultaram 3443 artigos. Estes foram inicialmente triados pela leitura do título, tendo sido excluídos artigos cujo título identificasse claramente que o tema em estudo não era abordado e, ainda, artigos que se encontrassem repetidos (3388 artigos). Dos

restantes 55 artigos, após leitura e análise do resumo ou do texto integral, foram excluídos 46 artigos. Todas as NOC foram excluídas, por não abordarem o tema em estudo (n=12) e por não serem da autoria de sociedades com relevância na área ou não estarem integradas em bons sites de medicina baseada na evidência (n=3). Relativamente às revisões sistemáticas e meta-análises, 17 foram excluídas por se desviarem do tema em estudo (n=7), por não serem elegíveis segundo os critérios de inclusão/exclusão definidos (n=1) e por todos os estudos incluídos já serem alvo de análise noutra revisão sistemática/meta-análise analisada na presente revisão (n=9). Por fim, em relação aos ensaios clínicos aleatorizados, 14 foram excluídos por se desviarem do objetivo desta revisão (n=2), por não serem elegíveis segundo os critérios de inclusão/exclusão definidos (n=3), por serem alvo de análise em revisões sistemáticas incluídas nesta revisão (n=2) e pela ausência de resultados publicados (n=7). Posteriormente, foram encontrados dois artigos (revisões sistemáticas/meta-análises) por pesquisa em cascata, através da leitura das referências de artigos analisados durante esta pesquisa. Um deles foi excluído, por já ser analisado noutra revisão sistemática/meta-análise incluída nesta revisão, e o outro foi incluído.³² Assim, obteve-se um número final de 10 artigos para análise nesta revisão, dos quais 8 revisões sistemáticas/meta-análises ³²⁻³⁹ e 2 ensaios clínicos aleatorizados.^{40,41} O processo de seleção dos artigos foi integralmente realizado por apenas um revisor.

Por fim, todas as revisões sistemáticas e meta-análises incluídas serão avaliadas quando à sua força de recomendação clínica pela escala SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*), que considera a qualidade, quantidade e consistência das evidências apresentadas pelos ensaios clínicos incluídos e o tipo de *outcome* avaliado (*Patient-Oriented ou Disease-Oriented*).⁴²

Quanto aos ensaios clínicos aleatorizados, a sua qualidade metodológica foi avaliada de acordo com os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*.⁴³

RESULTADOS

A) REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

Uma meta-análise de Wang *et al.*, publicada em 2023, teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na depressão em adultos. Esta incluiu 18 ensaios clínicos aleatorizados e um total de 23686 participantes adultos, de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 20 e 80 anos, com diagnóstico de depressão segundo critérios de diagnóstico reconhecidos ou presença de sintomas depressivos definida por escalas de avaliação de sintomas. A intervenção consistiu na administração de vitamina D por via oral, com frequência diária, semanal, quinzenal, mensal ou anual, numa dose diária correspondente variando entre 800 UI (Unidades Internacionais) e cerca de 7143 UI. Em todos os estudos, no grupo de controle foi administrado placebo. A duração dos ensaios clínicos incluídos variou entre 6 semanas e 5 anos, sendo que a maioria durou entre 8 e 12 semanas. Posteriormente, a avaliação da gravidade dos sintomas depressivos foi realizada com recurso às escalas BDI, MADRS, HDRS-17, CES-D, GDS-15, PHQ-8, *Short-Form Health Survey* com 12 itens (SF-12), *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale*, *Seasonal Affective Disorders* (SIGH-SAD) e *General Health Questionnaire* (GHQ). Com esta meta-análise, os autores concluíram que a suplementação de vitamina D teve um efeito significativo na redução geral dos *scores* das escalas de avaliação de sintomas depressivos. Para além disso, uma vez que a população deste estudo era bastante heterogênea, foram realizadas algumas análises de subgrupos com base nas concentrações séricas basais de 25(OH)D (≤ 50 nmol/L e > 50 nmol/L), na idade dos participantes (≤ 60 anos e > 60 anos), na presença de diagnóstico de depressão ou apenas apresentação de sintomas depressivos, na frequência da suplementação de vitamina D (diária, semanal ou com menor frequência) e nas regiões geográficas onde foi realizado o estudo (Europa, América, Oceânia e Sudoeste Asiático). A análise de subgrupos com base nas concentrações basais de 25(OH)D mostrou que a suplementação de vitamina D reduziu significativamente os sintomas depressivos em pacientes com níveis basais superiores a 50 nmol/L e nem tanto em indivíduos com níveis basais inferiores a 50 nmol/L. Em relação à idade, a intervenção foi mais eficaz quando a idade média do grupo estava compreendida entre 18 e 60 anos, do que em participantes com idade superior a 60 anos. No que diz respeito à presença ou ausência de diagnóstico de depressão, a suplementação de vitamina D teve efeitos positivos na redução de sintomas depressivos em indivíduos com diagnóstico de depressão, mas não impediu o aumento destes em indivíduos sem diagnóstico. Relativamente à frequência da suplementação, a mais eficaz na redução dos sintomas depressivos foi a administração semanal. Por fim, a população do Sudoeste Asiático foi a que apresentou uma melhoria mais significativa nos *scores* de avaliação de sintomas depressivos. Uma das principais conclusões deste estudo foi que a suplementação de vitamina D tem um efeito benéfico na melhoria dos sintomas depressivos em adultos com diagnóstico de depressão e níveis séricos basais de 25(OH)D superiores a 50 nmol/L, mas não tem um efeito óbvio em pacientes com níveis basais inferiores a 50 nmol/L. Isto pode indicar que serão necessários níveis séricos de 25(OH)D relativamente altos para existir um alívio dos sintomas depressivos. Para além disso, demonstrou-se que a suplementação de vitamina D não parece ser eficaz na prevenção do aparecimento de sintomas depressivos em pacientes sem diagnóstico de depressão, o que sugere que a suplementação de vitamina D não previne a sua ocorrência, mas alivia os sintomas de pacientes com depressão. Os autores apontam como limitações ao seu estudo o tamanho reduzido das amostras dos ensaios clínicos incluídos, assim como, o facto de os estudos terem sido desenhados e concluídos em diferentes épocas e países, a variabilidade na duração e na

dose da intervenção, o uso de diferentes escalas de avaliação dos sintomas depressivos e a diversidade da população estudada no que toca à idade, sexo e ao estado de saúde. Todos estes aspetos podem ter condicionado uma heterogeneidade significativa e influenciado os resultados do estudo. Considerando as limitações mencionadas, os autores concluem que são necessários ensaios clínicos aleatorizados mais bem desenhados e com amostras maiores para confirmar os presentes achados. A análise do risco de viés de cada ensaio clínico incluído pelos critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool* ⁴⁴, mostrou que, dos 18 artigos incluídos, dez apresentam um baixo risco de viés e oito um risco de viés incerto, devido à inadequada alocação cega e avaliação cega do *outcome*.³³

Outra meta-análise de Park *et al.*, publicada em 2023, teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos em idosos. Foram incluídos 7 ensaios clínicos aleatorizados, com uma amostra total de 4385 participantes. A população deste estudo incluiu adultos com idade superior a 60 anos (idade média variou entre 67,9 e 76,8 anos), com ou sem diagnóstico de depressão ou que apresentem sintomas depressivos medidos por escalas de avaliação validadas. A intervenção foi definida pela administração de suplementos de vitamina D por via oral. Na maioria dos estudos foi administrada vitamina D na forma de colecalciferol, com frequência diária, semanal ou anual, sendo que a dose diária correspondente variou entre 600 e 7143 UI. Apenas num dos ensaios clínicos, foi administrado calcitriol diariamente, numa dose correspondente de 20 milhões UI. No grupo de controlo, foi utilizado placebo. A duração do *follow-up* variou entre 8 semanas e 5 anos. O *outcome* definido foi a melhoria da pontuação das escalas de avaliação de sintomas depressivos CES-D, GDS, PHQ-9, SF-12 e *Depression Anxiety and Stress Scale* com 21 itens (DASS-21). Nesta meta-análise não foram detetadas diferenças significativas entre os grupos de intervenção e controlo, o que permitiu concluir que a suplementação de vitamina D em idosos não foi associada à melhoria dos sintomas depressivos. Os autores apontam algumas limitações ao seu estudo, nomeadamente a inclusão de um número reduzido de ensaios clínicos e a heterogeneidade metodológica dos mesmos. A heterogeneidade deve-se à variação do regime de suplementação de vitamina D utilizado, da duração da intervenção, dos níveis séricos basais de vitamina D dos participantes, do estado de depressão destes e das escalas de medição de sintomas depressivos utilizadas. Por outro lado, os níveis de vitamina D são influenciados por diversos fatores, como a estação do ano, a atividade física, os hábitos alimentares, a exposição solar, entre outros, sendo que a ausência de avaliação destes fatores também é apontada como uma limitação do estudo. Assim, os autores concluíram que são necessários mais estudos na população idosa, bem desenhados e com metodologias uniformes, para avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na depressão em idosos. Foi ainda realizada a análise do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, pelos critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool 2*⁴⁵, que indicou que dos sete estudos incluídos, dois apresentam alto risco de viés e os restantes um baixo risco de viés.³⁴

Uma revisão sistemática de Guzek *et al.*, publicada em 2023, analisou ensaios clínicos aleatorizados que avaliaram a influência da suplementação de vitamina D na depressão. Esta incluiu 8 estudos, com um total de 513 participantes, adultos, com diagnóstico de perturbações depressivas, incluindo transtorno depressivo *major*, depressão bipolar e depressão pós-parto, segundo critérios de diagnóstico reconhecidos (DSM ou ICD) ou escalas de avaliação de sintomas depressivos (BDI, MADRS, entre outras). O objetivo desta revisão foi estudar a eficácia da suplementação oral de vitamina D na melhoria dos sintomas depressivos, em comparação com o

tratamento farmacológico da depressão, a administração de placebo ou a ausência de tratamento com vitamina D. Em metade dos ensaios clínicos incluídos, a vitamina D foi administrada no grupo de intervenção numa dose diária de 1500 UI, 1600 UI ou 2800 UI, e, na outra metade, numa dose de 50000 UI com frequência semanal ou quinzenal. A maioria dos estudos teve a duração de 8 ou 12 semanas, tendo apenas um deles a duração de 6 meses. O *outcome* foi avaliado através da aplicação das escalas de avaliação de sintomas depressivos BDI e BDI-II, HDRS, MADRS, MDI, GDS-15, *World Health Organization-Five Well-Being Index* (WHO-5) e *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS). Os resultados desta revisão sistemática mostram que a maioria dos estudos incluídos apoiam o efeito positivo da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos, mas em três estudos analisados isto não se comprovou. A análise do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi realizada segundo os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool 2*⁴⁵, tendo concluído que seis estudos apresentam um risco de viés incerto e dois estudos apresentam um risco de viés alto. Assim, os autores concluíram que, dos estudos que apoiam a influência positiva da suplementação de vitamina D, quatro apresentam um risco de viés incerto e um apresenta um risco de viés alto. Relativamente aos ensaios clínicos que não apoiam este efeito positivo, dois associam-se a um risco de viés incerto e um a um risco de viés alto. Deste modo, a revisão sistemática realizada não permitiu formular conclusões inequívocas sobre a influência da suplementação de vitamina D na depressão. Foram ainda apontadas algumas limitações a este estudo, entre elas a qualidade dos ensaios clínicos incluídos e a heterogeneidade dos mesmos.³⁵

Numa revisão sistemática com meta-análise de Srifuengfung *et al.*, publicada em 2023, foram incluídos 18 ensaios clínicos aleatorizados com um total de 1980 participantes, para estudar o efeito do uso de suplementos de vitamina D na redução de sintomas depressivos. A população deste estudo incluiu indivíduos com depressão (transtorno depressivo *major*, depressão pós-parto e depressão em doentes com comorbilidades físicas) definida por qualquer critério de diagnóstico reconhecido ou por escalas de avaliação de sintomas depressivos. A maioria dos estudos incluídos foram realizados em adultos e apenas um deles foi relativo a crianças e adolescentes, sendo que a idade média da população desta revisão é de 39 anos. A intervenção consistiu na administração de suplementos de vitamina D sob a forma de colecalciferol ou calcitriol, por via oral com frequência diária, semanal, quinzenal ou mensal, ou via intramuscular (dose única), sendo que a dose diária correspondente variou entre 1000 e 14286 UI. No grupo controle, foi administrado placebo. A duração do estudo variou de 4 a 144 semanas, sendo que a maioria durou 12 semanas. Os resultados foram avaliados através da aplicação de escalas de avaliação de sintomas depressivos, comparando as pontuações antes e depois da intervenção e entre os dois grupos. Foram utilizadas as escalas BDI e BDI-II, CES-D, EPDS, GDS, HDRS, PHQ-9 e SIGH-SAD. Com esta revisão sistemática, os autores concluíram que, de forma geral, os suplementos de vitamina D foram significativamente superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos. Foram também realizadas análises de subgrupos, para avaliar a influência de certos fatores na eficácia da vitamina D. Os subgrupos foram organizados com base na idade dos doentes, na presença de diagnóstico de transtorno depressivo *major*, na permissão ou proibição do uso de antidepressivos durante o estudo, na via e frequência da administração de vitamina D e na presença de comorbidade física. Foi ainda estudada a influência de outras variáveis, nomeadamente a gravidade da depressão no início do estudo, a duração e a dose de vitamina D administrada, os níveis séricos basais de 25(OH)D e o sexo dos doentes. Destas análises adicionais, pode concluir-se que: a eficácia da vitamina D em adultos é significativamente superior, comparando com crianças e adolescentes; a administração em bólus

(doses elevadas intermitentes por via oral ou dose única por via intramuscular) é mais eficaz do que a administração diária por via oral em doses menores; e indivíduos com depressão mais severa respondem melhor à intervenção do que aqueles com depressão com menor gravidade. Relativamente às restantes variáveis, estas não mostraram influenciar os resultados. Os autores atribuem algumas limitações ao estudo, entre elas a amostra reduzida da maioria dos ensaios incluídos, assim como das análises de subgrupos, e o facto de alguns estudos não relatarem com pormenor fatores que podem influenciar os efeitos da vitamina D, essencialmente a idade média dos participantes e a permissão para o uso de antidepressivos. Em relação ao risco de viés dos ensaios clínicos incluídos, este foi avaliado segundo os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool 2*⁴⁵, concluindo que oito ensaios apresentam risco de viés baixo, seis apresentam risco incerto e quatro apresentam risco alto. Para além disso, os autores avaliaram a qualidade da evidência desta revisão sistemática segundo as *guidelines GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development, and Evaluations)*⁴⁶, que foi classificada como muito baixa, devido à alta heterogeneidade dos dados disponíveis e ao viés de publicação. Deste modo, são necessários ensaios futuros nesta área para confirmação dos achados relatados.³⁶

A abrangente meta-análise de Musazadeh *et al.*, publicada em 2022, analisou 10 meta-análises, incluindo 49 ensaios clínicos aleatorizados com um total de 24510 participantes, com o objetivo de estudar o efeito da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos. A população incluiu adultos, com idade média entre 37 e 57 anos, com ou sem diagnóstico de depressão ou que apresentem sintomas depressivos aferidos por escalas de avaliação validadas. No grupo de intervenção foi administrada vitamina D numa dose diária que variou entre 2500 e 6000 UI, por diferentes vias e frequência de administração. No grupo de controle, foi administrado placebo. A duração da intervenção variou entre 8 e 74 semanas. O *outcome* foi a melhoria dos sintomas depressivos, avaliado por diversas escalas reconhecidas para esse efeito. Esta meta-análise revelou uma redução significativa nos sintomas depressivos comparando os participantes submetidos a suplementos de vitamina D com os que receberam placebo, confirmando assim os benefícios potenciais da suplementação de vitamina D na redução dos sintomas depressivos. Mais uma vez, dada a heterogeneidade da população estudada, foram realizadas análises de subgrupos com base na dosagem de vitamina D administrada (< 4000, 4000–5000 ou > 5000 UI/dia) e na duração da intervenção (≤ 20 ou > 20 semanas). Através destas análises concluiu-se que a suplementação de vitamina D na dosagem de 4000 a 5000 UI/dia ou duração da intervenção inferior a 20 semanas, evidenciou melhores resultados na redução dos sintomas depressivos, em comparação com os restantes subgrupos. Relativamente às limitações deste estudo, os autores referiram a heterogeneidade significativa dos estudos incluídos, como sendo a principal. Esta deve-se à variabilidade de fatores como a fonte, dose, frequência e via de administração da vitamina D, a presença de diagnóstico de depressão, o uso concomitante de antidepressivos, a idade dos participantes, os níveis séricos basais de vitamina D, entre outros. Além disso, fatores que influenciam os níveis da vitamina D, como a dieta ou a exposição à luz solar, não foram considerados nas meta-análises incluídas. Para avaliar a qualidade metodológica dos artigos incluídos, os autores utilizaram o questionário AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2*)⁴⁷, tendo concluído que das dez meta-análises incluídas, oito são de alta qualidade e duas são de qualidade moderada.³⁷

Uma meta-análise de Xie *et al.*, publicada em 2022, teve como objetivo investigar a relação entre a suplementação de vitamina D e a incidência e o prognóstico de depressão. Para isto foram

incluídos 29 estudos, 18 dos quais abordaram a correlação entre vitamina D e a prevenção da depressão e, os outros 11, a correlação entre vitamina D e o tratamento da depressão. Tendo em conta o objetivo da presente dissertação, para os resultados, apenas é relevante a análise da meta-análise dos artigos que avaliam o efeito da suplementação de vitamina D para o tratamento da depressão. A população fez um total de 1953 participantes, com idades compreendidas entre 18 e 79 anos, com diagnóstico de perturbação depressiva ou presença de sintomas depressivos avaliados por escalas reconhecidas. A intervenção foi constituída pela suplementação com vitamina D, com frequência diária, semanal, quinzenal ou trimestral, com uma dose diária correspondente entre 200 UI e cerca de 7143 UI. O grupo controle, recebeu placebo ou apenas não foi administrada vitamina D. A duração do *follow-up* variou entre 4 e 144 semanas, sendo que a maioria dos estudos duraram 8 semanas. O *outcome* desta meta-análise foi a redução nos *scores* das escalas de avaliação dos sintomas depressivos, desde o início até ao fim da intervenção. Para isto foram utilizadas as escalas BDI-II, HDRS, MDI, GDS e EPDS. De um modo geral, esta meta-análise mostrou um declínio significativo da pontuação das escalas de avaliação da depressão no grupo de intervenção, comparativamente ao grupo de controle. Deste modo, concluiu-se que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica no tratamento da depressão. Foram ainda realizadas análises de subgrupos com base na dose da suplementação de vitamina D administrada, na duração da intervenção, na escala de avaliação da depressão utilizada, no nível sérico basal de 25(OH)D e no IMC dos participantes. Em relação à dose da suplementação de vitamina D administrada, concluiu-se que doses elevadas (>2800 UI/dia) são mais eficazes no tratamento da depressão, comparativamente a doses baixas (≤2800 UI/dia). No que toca à duração da intervenção, a suplementação de vitamina D foi benéfica tanto quando a intervenção foi superior a 8 semanas, como quando foi inferior a 8 semanas. O nível sérico basal de 25(OH)D também mostrou influenciar os resultados, sendo que indivíduos com baixos níveis séricos basais de vitamina D (<50 nmol/L) beneficiaram mais da intervenção. Considerando o IMC dos participantes, a suplementação de vitamina D foi eficaz no tratamento da depressão tanto em pessoas com peso normal como em pessoas com excesso de peso. Por fim, a escala de avaliação da depressão utilizada, não pareceu afetar os resultados. Como principais limitações ao estudo os autores referiram a elevada heterogeneidade da população e a ausência de informação relativamente ao uso de antidepressivos, outros suplementos ou psicoterapia durante a intervenção, que pode ser um fator com influência nos resultados. O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos foi avaliado pelos critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*⁴⁴. Os autores concluíram que a maioria dos artigos apresenta risco de viés baixo em praticamente todos os domínios, à exceção de dois artigos com risco incerto e dois artigos com risco alto no domínio de outras fontes de viés, um artigo com risco incerto no domínio de dados de desfecho incompletos e um artigo com risco incerto nos domínios de alocação cega, ocultação da alocação aos participantes e investigadores e avaliação cega do *outcome*.³⁸

Uma revisão sistemática com meta-análise de Albuloshi *et al.*, publicada em 2022, propôs-se a determinar se existe associação entre a suplementação de vitamina D e sintomas depressivos em adultos. Foram incluídos 10 ensaios clínicos aleatorizados, perfazendo um total de 3336 participantes. A população incluiu adultos com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de perturbação depressiva ou presença de sintomas depressivos avaliados por escalas reconhecidas. No grupo de intervenção, foi administrada vitamina D em diversas doses (entre 400 e 300000 UI por dia) e por várias vias de administração (oral ou intramuscular). No grupo de controle, foi

administrado placebo, idêntico em tamanho, forma e cheiro à suplementação de vitamina D. Os estudos duraram entre 1,5 e 24 meses, sendo que a maioria durou 12 meses. Os resultados foram avaliados através da quantificação do nível de sintomas depressivos, pelas escalas de avaliação BDI e BDI-II, CES-D, GDS-15, HDRS, DASS-21, SIGH-SAD, PHQ-9, entre outras. Na análise da população geral, não houve diferença estatisticamente significativa na redução dos sintomas depressivos entre os grupos de intervenção e de controle. No entanto, os autores realizaram análises de subgrupos baseados na dosagem de vitamina D ($<$ ou ≥ 4000 UI), nos níveis séricos basais de vitamina D e nas diferentes escalas de avaliação da depressão utilizadas. Nestas análises observou-se que a suplementação de vitamina D com doses superiores a 4000 UI teve um efeito positivo nos sintomas depressivos, ao contrário de doses inferiores a 4000 UI. Em relação aos níveis séricos basais de vitamina D e às escalas de avaliação da depressão utilizadas, estas duas variáveis não tiveram impacto significativo na associação entre suplementação de vitamina D e a redução dos sintomas depressivos. Os autores atribuíram algumas limitações aos estudos incluídos, nomeadamente a elevada heterogeneidade das metodologias dos mesmos, o que dificulta as comparações entre eles, a ausência de consideração de fatores de confusão importantes, como os padrões alimentares e o estilo de vida dos participantes, e o facto de o número de estudos que utilizaram doses altas de vitamina D ($n = 8$) ser bastante superior aos que utilizaram doses baixas ($n = 2$), o que pode ter influenciado o resultado obtido. Deste modo, os autores sugerem que são necessários estudos de maior qualidade e com metodologias padronizadas, para confirmar as conclusões deste estudo. Por fim, o risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado pelos critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*⁴⁴. A maioria dos artigos tem um risco de viés baixo em todos os domínios, à exceção de um artigo com risco de viés alto em todos os domínios, um artigo com apenas risco de viés alto no domínio de alocação cega, um artigo com risco de viés alto no domínio da alocação cega e risco de viés incerto no domínio da ocultação da alocação aos participantes e investigadores e um artigo com risco de viés alto no domínio da avaliação cega do *outcome* e risco de viés incerto nos domínios da aleatorização, da alocação cega, de dados de desfecho incompletos e de relato seletivo de resultados. Foi ainda avaliada a qualidade da evidência desta revisão sistemática segundo as *guidelines* GRADE⁴⁶, tendo sido classificada como moderada.³²

Outra revisão sistemática com meta-análise de Mikola *et al.*, publicada em 2022, investigou a eficácia da vitamina D na redução dos sintomas depressivos, através da análise de 41 ensaios clínicos aleatorizados, com um total de 53235 participantes. A população incluiu adultos (idade igual ou superior a 18 anos), saudáveis ou com comorbilidades físicas, com ou sem diagnóstico de depressão, que apresentem sintomas depressivos aferidos por escalas de avaliação. A intervenção consistiu na suplementação com vitamina D sob a forma de colecalciferol, ergocalciferol ou calcitriol, por via oral, parentérica, endovenosa ou intramuscular, com variadas frequências de administração e doses diárias calculadas entre 400 UI e aproximadamente 14000 UI. O tipo de vitamina D e via de administração mais frequente foi o colecalciferol por via oral. Como comparação, no grupo controle foi administrado placebo. A duração das intervenções variou entre 5 dias e 5 anos. Os resultados foram aferidos pela quantificação dos sintomas depressivos através escalas reconhecidas (BDI, HDRS, MADRS, CES-D, entre outras), no início e fim do estudo, de modo a verificar se existiu redução dos sintomas. A meta-análise primária, que incluiu a totalidade dos participantes, revelou um efeito positivo da vitamina D nos sintomas depressivos, apesar do significado estatístico baixo a moderado. Dada a elevada heterogeneidade da população, foram efetuadas análises de subgrupos que permitiram tirar conclusões mais específicas. Os subgrupos

foram organizados com base em algumas variáveis como a presença de diagnóstico de transtorno depressivo *major*, os níveis séricos basais de vitamina D, a dose de vitamina D administrada, a duração do tratamento, a idade dos participantes e o risco geral de viés dos estudos. Com estas análises, os autores concluíram que a suplementação de vitamina D reduziu os sintomas depressivos, especialmente entre indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo *major* ou com sintomas depressivos clinicamente relevantes. Em indivíduos sem diagnóstico de depressão, com níveis basais de sintomas depressivos baixos, este efeito não se verificou, o que foi associado à maior dificuldade em detetar uma redução nos sintomas depressivos em pessoas com níveis baixos. No pequeno subconjunto de ensaios onde os participantes eram mulheres com sintomas depressivos perinatais, foi observado um grande efeito da suplementação de vitamina D. Em relação aos níveis séricos basais de vitamina D, este não foi um fator com influência significativa, tendo-se apenas verificado um efeito ligeiramente superior no subconjunto com níveis séricos basais de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L. Para a dose de vitamina D administrada, os melhores resultados foram obtidos com doses diárias superiores a 4000 UI. Relativamente à duração do tratamento, os efeitos foram maiores em ensaios mais curtos com duração inferior a 12 semanas. Avaliando a idade dos participantes, nos ensaios incluindo apenas adultos com idade superior a 65 anos não se verificou efeito significativo da vitamina D nos sintomas depressivos, ao contrário dos ensaios com adultos mais jovens (≤ 65 anos) onde um efeito significativo foi observado. Por fim, no que toca ao risco geral de viés dos estudos, nos ensaios com um risco alto ou incerto, houve um efeito significativo favorecendo a vitamina D e, nos ensaios com um risco baixo, houve um efeito pequeno, mas estatisticamente não significativo, favorecendo o placebo. A avaliação do risco de viés foi realizada segundo os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool 2*⁴⁵, sendo que dos 41 estudos incluídos, 5 apresentam risco geral de viés baixo, 21 apresentam risco geral de viés incerto e 15 apresentam risco geral de viés alto. A qualidade da evidência desta revisão sistemática foi avaliada segundo as *guidelines* GRADE⁴⁶, tendo sido classificada como muito baixa. Os autores referiram como principais limitações a este estudo a heterogeneidade dos ensaios incluídos, a qualidade da evidência classificada como muito baixa (devido à proporção de estudos individuais que apresentaram risco de viés alto e potencial viés de publicação) e a falta de descrição pormenorizada de fatores que podem influenciar os resultados (como a etnia, o uso concomitante de antidepressivos, o IMC, a dieta, a exposição solar ou quantidade de exercício físico realizada pelos participantes). Deste modo, todas estas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados deste estudo. Os autores concluem assim que são necessárias pesquisas futuras de alta qualidade para tirar conclusões mais precisas relativamente ao uso da vitamina D no tratamento da depressão.³⁹

A informação contida nas 8 revisões sistemáticas e meta-análises incluídas nesta análise de resultados encontra-se resumida na tabela I.

B) ENSAIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS E CONTROLADOS

Um ensaio clínico aleatorizado e controlado de Rahman *et al.*, publicado em 2022, usou os dados de um grande ensaio clínico de base populacional, que utilizou a vitamina D para prevenção da mortalidade por todas as causas, para investigar se a suplementação de vitamina D reduz os sintomas depressivos em idosos. O estudo incluiu 21315 participantes, australianos, com idades entre 60 e 84 anos, sendo que apenas 20487 foram incluídos para a análise dos efeitos nos sintomas

depressivos. A intervenção consistiu na administração mensal de 60000 UI de vitamina D (colecalfiferol), por via oral, durante 5 anos. No grupo de controle foi administrado placebo. Do total de participantes, apenas 16822 concluíram o estudo (79%). As perdas de *follow-up* ocorreram por falha na adesão terapêutica ou falecimento dos participantes. O *outcome* foi avaliado através da quantificação dos sintomas depressivos pela escala PHQ-9, que foi aplicada aos participantes 1, 2 e 5 anos após o início da intervenção. Esta escala varia entre 0 e 27 pontos, sendo que uma pontuação superior a 10 indica depressão clinicamente relevante. Os autores concluíram que a suplementação de vitamina D, apesar de ter resultado num aumento da concentração sérica de 25(OH)D ao longo do ensaio, não foi eficaz na redução dos sintomas depressivos, uma vez que não houve uma diferença significativa na pontuação média do PHQ-9 entre os dois grupos. No entanto, houve alguma evidência de benefício numa das análises de subgrupos realizadas. Verificou-se que a vitamina D melhorou ligeiramente o *score* do PHQ-9 naqueles que tomavam antidepressivos no início do estudo, o que sugere um benefício potencial da vitamina D como adjuvante da medicação antidepressiva. Os autores apontam como limitações ao seu estudo a ausência da aplicação do PHQ-9 no início do estudo, a falta de informação sobre o diagnóstico clínico de depressão dos participantes e o facto da concentração sérica basal de 25(OH)D utilizada não ter sido doseada, mas sim estimada.⁴⁰

Outro ensaio clínico aleatorizado e controlado de Kaviani *et al.*, publicado em 2022, estudou os efeitos da suplementação de vitamina D na gravidade da depressão em adultos com depressão leve a moderada. O estudo incluiu 69 participantes, dos quais 13 foram excluídos por falta de vontade de continuar o estudo ou ausência de cumprimento do programa de intervenção. Deste modo, apenas 56 participantes terminaram o estudo. A população incluiu 50 mulheres e 6 homens, com idades compreendidas entre 18 e 60 anos (idade média 43 anos), com diagnóstico de depressão leve a moderada, de acordo com os critérios do DSM-4, que pontuassem entre 13 e 29 pontos no BDI-II, sem outras doenças psiquiátricas. O grupo de intervenção recebeu vitamina D, sob a forma de colecalfiferol 50000 UI, por via oral a cada 2 semanas. O grupo de controle recebeu placebo. O estudo teve a duração de 8 semanas. O *outcome* foi avaliado através da comparação dos valores da concentração sérica de 25(OH)D e dos *scores* do BDI-II, que quantifica a gravidade dos sintomas depressivos, no início e após a intervenção, em ambos os grupos. Os autores concluíram que a suplementação de vitamina D durante 8 semanas resultou num aumento significativo das concentrações séricas de 25(OH)D dos participantes, acompanhado de uma redução da gravidade dos sintomas depressivos (redução de 11,75 pontos na pontuação média do BDI-II). O grupo de controle não revelou estas alterações. Uma das limitações apontadas a este estudo foi a sua curta duração, uma vez que ao avaliar os efeitos a curto prazo da suplementação de vitamina D na gravidade da depressão, não se pode concluir sobre os efeitos a longo prazo, pois estes podem diferir. Outra limitação apresentada foi o facto da maioria dos participantes ter concentrações séricas basais de 25(OH)D adequadas, o que impossibilita este estudo de avaliar a existência de uma ligação entre baixos níveis de vitamina D e maior gravidade da depressão. Por outro lado, este estudo apresentou um ponto forte bastante relevante, referido muitas vezes como limitação em outros estudos, tornando assim os resultados mais robustos e confiáveis. Trata-se do controle de possíveis fatores de confusão do resultado, tendo sido avaliado em todos os participantes a história médica, exposição à luz solar, uso de protetor solar, hábitos tabágicos, alcoólicos e consumo de drogas, nível de atividade física, pressão arterial e medidas antropométricas, assim como todos os

indivíduos foram instruídos a manter a sua dieta habitual, nível de atividade física e medicação habitual, durante todo o estudo.⁴¹

Por fim, a avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos aleatorizados foi realizada de acordo com os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*. Os domínios avaliados são a aleatorização, a alocação cega adequada, a ocultação dos participantes, a ocultação dos investigadores, a avaliação cega do *outcome*, os dados de desfecho incompletos, o relato seletivo de desfechos e outras fontes possíveis de viés. O ensaio clínico aleatorizado de Rahman *et al.* tem um risco de viés baixo em todos os domínios. O ensaio clínico aleatorizado de Kaviani *et al.* tem um risco de viés baixo em todos os domínios, exceto nos domínios avaliação cega do *outcome* e dados de desfecho incompletos, em que apresenta risco de viés incerto.

A informação contida nos 2 ensaios clínicos aleatorizados e controlados incluídos nesta análise de resultados encontra-se resumida na tabela II e a análise da sua qualidade metodológica descrita na tabela III.

DISCUSSÃO/CONCLUSÕES

Com esta dissertação pretendeu-se avaliar, através da análise da evidência disponível, se a suplementação de vitamina D é eficaz na redução ou remissão de sintomas depressivos.

Relativamente às revisões sistemáticas e meta-análises, a maioria evidenciou que a suplementação de vitamina D foi capaz de reduzir os sintomas depressivos. Apenas uma revisão, que incluiu somente idosos (idade igual ou superior a 60 anos), mostrou que a vitamina D não foi associada à melhoria dos sintomas depressivos.³⁴ A ineficiência da vitamina D na população idosa foi também relatada nas revisões de Wang *et al.* e Mikola *et al.*, que mostraram, respetivamente, que a suplementação foi mais eficaz em indivíduos entre os 18 e os 60 anos, comparando com indivíduos com idade superior a 60 anos, e que em adultos com idade superior a 65 anos não se verificou efeito significativo.^{33,39} Em relação ao estado de depressão, três das revisões analisadas incluíram apenas pessoas com diagnóstico de depressão segundo critérios reconhecidos ou escalas de avaliação de sintomas, tendo todas mostrado a eficiência da suplementação de vitamina D na redução dos sintomas depressivos,^{35,36,38} e uma delas relevou um efeito superior em indivíduos com depressão de maior gravidade.³⁶ Nos restantes estudos, onde a população sem diagnóstico de depressão foi também considerada, um deles mostrou melhores resultados na porção da amostra com diagnóstico de depressão³³ e outro revelou melhores resultados em indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo *major* ou com sintomas depressivos clinicamente relevantes.³⁹ No que diz respeito à influência dos níveis séricos basais de vitamina D no efeito da suplementação, os resultados foram algo discordantes. A revisão de Wang *et al.* relatou um efeito superior quando os níveis séricos basais de vitamina D eram superiores a 50 nmol/L.³³ Por outro lado, o estudo de Xie *et al.* relevou que indivíduos com níveis séricos basais de vitamina D inferiores a 50 nmol/L beneficiavam mais da suplementação.³⁸ O estudo de Mikola *et al.* refere que este não foi um fator com influência significativa, tendo-se apenas verificado um efeito ligeiramente superior no subconjunto com níveis séricos basais inferiores a 50 nmol/L.³⁹ As revisões sistemáticas de Srifuengfung *et al.* e Albuloshi *et al.* não relataram diferenças entre os grupos com diferentes níveis séricos basais de vitamina D.^{32,36} A dose da vitamina D administrada e a duração da intervenção também foram consideradas como fatores com influência no resultado. Srifuengfung *et al.* relataram que a administração de vitamina D em bólus, ou seja, doses elevadas intermitentes por via oral ou dose única por via intramuscular, é mais eficaz do que a administração diária por via oral em doses menores.³⁶ Musazadeh *et al.* concluíram que o melhor efeito foi conseguido com doses diárias entre 4000 e 5000 UI e em tratamentos inferiores a 20 semanas.³⁷ Xie *et al.* mostraram que os melhores resultados surgiram com doses diárias superiores a 2800 UI e que estes não foram influenciados pela duração da intervenção.³⁸ O estudo de Albuloshi *et al.* revelou que a suplementação de vitamina D apenas foi eficaz quando administrada em doses superiores a 4000 UI por dia.³² Por fim, Mikola *et al.* relatou um efeito superior com doses diárias superiores a 4000 UI e com suplementação inferior a 12 semanas.³⁹

Em relação aos ensaios clínicos aleatorizados e controlados, um deles concluiu que a suplementação de vitamina D não foi eficaz na redução dos sintomas depressivos, o que se mostrou concordante com os dados apresentados anteriormente, uma vez que este estudo apenas incluiu idosos com idades compreendidas entre 60 e 84 anos.⁴⁰ O outro ensaio clínico incluído, revelou que a suplementação de vitamina D durante 8 semanas, numa dose diária equivalente de aproximadamente 3600 UI, em adultos com depressão leve a moderada, resultou num aumento

significativo das concentrações séricas de 25(OH)D dos participantes e numa redução da gravidade dos sintomas depressivos.⁴¹

Através destes resultados, pode concluir-se que a suplementação de vitamina D mostra-se ser eficaz na redução dos sintomas depressivos em adultos (entre os 18 e os 60 anos), mas não em idosos (idade superior a 60 anos). Isto pode estar relacionado com o facto de os idosos apresentarem um declínio da síntese endógena de vitamina D, assim como uma exposição solar geralmente insuficiente, o que leva a um aumento das necessidades suplementares de vitamina D. Para além disso, os efeitos neurobiológicos da vitamina D nos idosos podem diferir dos adultos mais jovens devido às alterações fisiológicas do envelhecimento no sistema nervoso central.³⁹ Deste modo, estes aspetos devem ser considerados em estudos futuros desta população.

Observou-se também um efeito mais pronunciado quando há diagnóstico de perturbação depressiva ou sintomas depressivos clinicamente significativos, sugerindo que existe uma correlação entre a gravidade dos sintomas e a eficácia da suplementação. Esse efeito pode estar relacionado com os mecanismos biológicos subjacentes à vitamina D, nomeadamente a regulação dos neurotransmissores. A vitamina D possui propriedades imunomoduladoras e neuroprotetoras, que podem ser especialmente úteis em condições de depressão severa.^{28,29}

Além disso, a suplementação de vitamina D parece ser mais eficaz na redução dos sintomas depressivos quando administrada em doses elevadas (doses diárias superiores a pelo menos 2800 UI) e em intervenções de curta duração (inferiores a pelo menos 12 semanas). Isto sugere que doses elevadas de vitamina D podem proporcionar níveis séricos suficientes, para que se atinjam os seus efeitos biológicos, de maneira mais rápida e eficiente. No entanto, é importante perceber qual a dose necessária de vitamina D para que se alcancem os níveis séricos necessários aos efeitos benéficos desta nos sintomas depressivos. O estado de vitamina D é classificado com base na concentração sérica de 25(OH)D, como deficiência (níveis inferiores a 50 nmol/L ou 20 ng/mL), insuficiência (níveis entre 50 e 75 nmol/L ou 20 e 30 ng/mL) e suficiência (níveis superiores a 75 nmol/L ou 30 ng/mL).⁴⁸ A *Endocrine Society* e o *Institute of Medicine* sugerem que a população em geral deve ter níveis séricos de 25(OH)D superiores a 75 nmol/L.^{49,50} Para isto, estima-se que seja necessário o aporte diário de pelo menos 1600 UI de vitamina D,⁵¹ o que corrobora o resultado da maior parte dos estudos.

Quanto aos níveis séricos basais de vitamina D, os resultados foram inconsistentes. O maior benefício da suplementação de vitamina D em indivíduos com deficiência desta, revelado por dois estudos^{38,39}, pode ocorrer possivelmente devido à correção dos níveis deficientes que poderiam estar a contribuir para os sintomas depressivos, sendo que esta correlação já foi provada em vários estudos.¹⁹⁻²² Por outro lado, um estudo mostrou que indivíduos com níveis séricos basais superiores a 50 nmol/L respondem melhor à suplementação.³³ Isto pode indicar que a manutenção de níveis adequados de vitamina D é necessária para a homeostase neurológica e imunológica, associada à fisiologia dos sintomas depressivos.^{28,29} Poderia ainda pensar-se que a dose de vitamina D utilizada neste caso foi suficiente para manter os níveis séricos de 25(OH)D adequados nos indivíduos com suficiência desta vitamina, mas não permitiu aos participantes com deficiência de vitamina D atingir níveis suficientes para se revelar o efeito benéfico na melhoria dos sintomas depressivos. Contudo, neste estudo foram administradas doses elevadas de vitamina D semelhantes aos estudos que mostraram resultados contrários, o que torna esta hipótese menos provável. Deste modo, serão

necessários mais estudos para avaliar de que forma é que os níveis séricos basais de vitamina D influenciam a eficácia desta vitamina na melhoria dos sintomas depressivos.

Ao analisar os resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, é também importante reconhecer as limitações que foram identificadas. Uma limitação recorrente nos estudos foi o tamanho reduzido das amostras dos ensaios clínicos incluídos, o que pode afetar a generalização dos resultados. Além disso, a heterogeneidade da intervenção e da população estudada e a não consideração de fatores de confundimento importantes (como o tempo de exposição solar, os padrões alimentares, entre outros) na maioria dos estudos, dificultou a comparação dos resultados e a conclusão definitiva sobre a eficácia da vitamina D.

Ainda é importante avaliar a força de recomendação clínica das revisões sistemáticas e meta-análises, que será realizada segundo a classificação SORT, considerando a qualidade, quantidade e consistência das evidências apresentadas pelos artigos incluídos e o tipo de *outcome* avaliado. Esta classificação divide os estudos em 3 forças de recomendação distintas. A recomendação de nível A diz respeito a evidências consistentes e de boa qualidade orientadas para o doente. A recomendação nível B é baseada em evidências inconsistentes ou de qualidade limitada também centradas no doente. A recomendação nível C é baseada em consensos, opiniões, relatos de caso ou evidência centrada na doença.⁴² Relativamente ao *outcome* avaliado, todas as revisões sistemáticas e meta-análises incluídas nesta revisão avaliam um *outcome* centrado no doente, sendo este a melhoria ou remissão dos sintomas depressivos. Para além disso, todas as revisões sistemáticas e meta-análises são baseadas na análise de ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises prévias. Deste modo, nenhuma delas será classificada com uma força de recomendação C. Em relação à consistência da evidência, os resultados obtidos nas revisões sistemáticas não revelam inconsistências significativas. Por último, quanto ao nível de evidência dos ensaios clínicos incluídos nas revisões sistemáticas e meta-análises, foi considerada a avaliação da qualidade metodológica realizada pelos autores dos estudos. Assim, concluiu-se que, cinco das revisões sistemáticas/meta-análises incluídas, têm, maioritariamente, ensaios clínicos de elevada qualidade metodológica. Por outro lado, as restantes três revisões sistemáticas/meta-análises, apresentam, na sua maioria, ensaios clínicos com qualidade metodológica baixa ou incerta. Deste modo, cinco revisões sistemáticas/meta-análises originam uma força de recomendação A (*outcome* centrado no doente, resultados consistentes e elevada qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos)^{32-34,37,38} e três revisões sistemáticas/meta-análises originam uma força de recomendação B (*outcome* centrado no doente, resultados consistentes, mas qualidade metodológica baixa ou incerta).^{35,36,39}

Assim sendo, no que diz respeito à qualidade da evidência, as conclusões desta dissertação resultam da análise de revisões sistemáticas e meta-análises, na sua maioria, com força de recomendação A e, algumas, com força de recomendação B e de ensaios clínicos aleatorizados de elevada qualidade metodológica (de acordo com os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*). No entanto, como referido, todos os estudos incluídos apresentam algumas limitações, com ênfase na heterogeneidade metodológica e da população em estudo.

Em suma, apesar de os achados desta dissertação fornecerem uma base promissora para o uso da suplementação de vitamina D no tratamento da depressão em adultos, as limitações e inconsistências observadas indicam a necessidade da realização de novos estudos com elevada qualidade e com uma menor heterogeneidade, para confirmar estas conclusões, de modo que se possa, com segurança, aplicar estes conhecimentos à prática clínica.

APÊNDICE

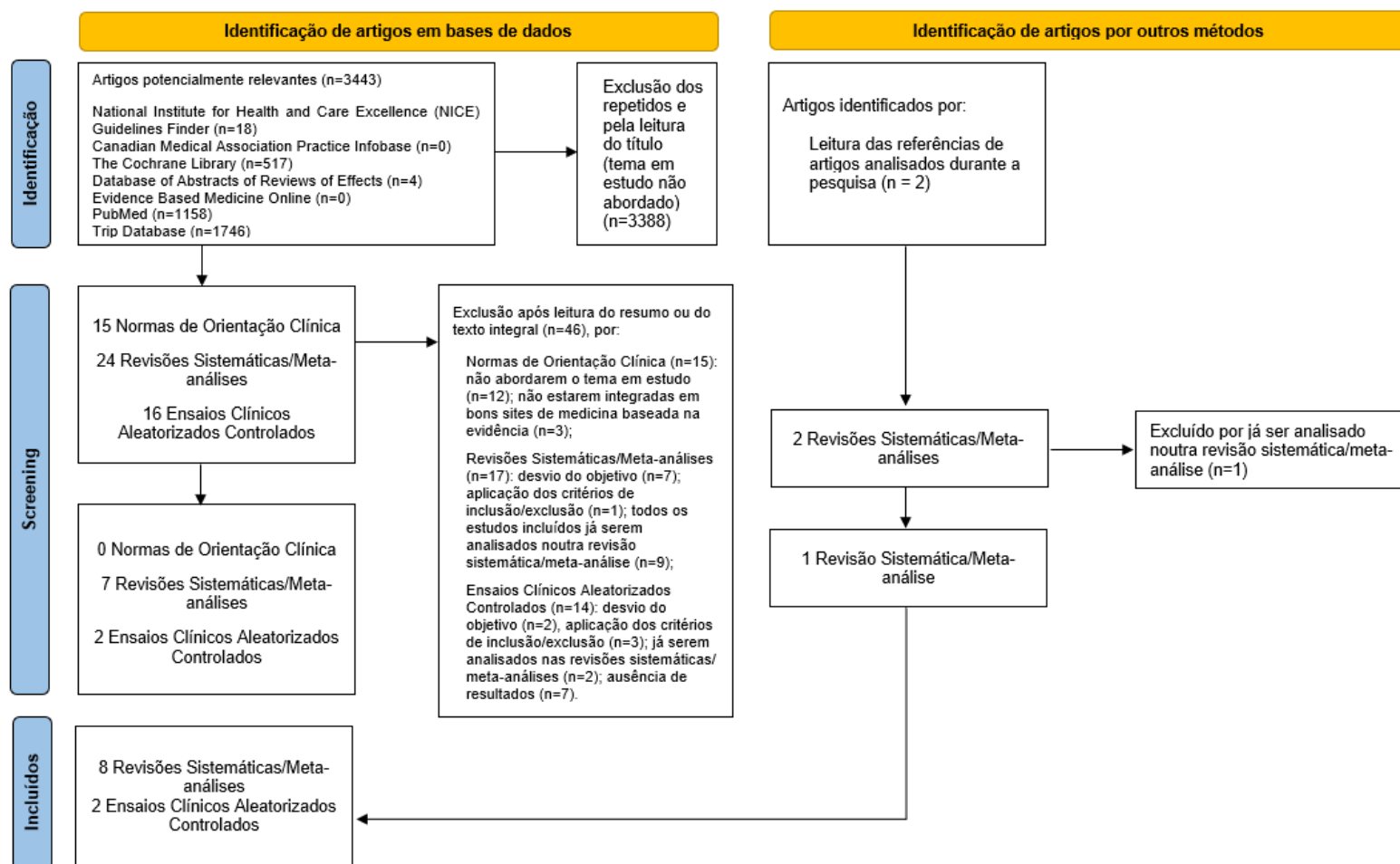


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

Tabela I - Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas nesta revisão.

Revisão sistemática / Meta-análise	Nº de artigos/nº de participantes	População	Intervenção e duração	Controlo	Outcome	Principais conclusões	Limitações
Wang R, Xu F, Xia X, et al. The effect of vitamin D supplementation on primary depression: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2023;344:653-661.	18 / 23686	Adultos com diagnóstico de depressão segundo critérios de diagnóstico reconhecidos ou presença de sintomas depressivos definida por escalas de avaliação.	Administração de vitamina D por via oral, com frequência diária, semanal, quinzenal, mensal ou anual, numa dose diária correspondente variando entre 800 UI e cerca de 7143 UI. Duração: 6 semanas a 5 anos (maioria dos estudos entre 8 e 12 semanas).	Placebo	Melhoria ou remissão dos sintomas depressivos, avaliada por escalas (BDI, MADRS, entre outras).	A suplementação de vitamina D tem um efeito benéfico na melhoria dos sintomas depressivos em adultos com diagnóstico de depressão e níveis séricos de 25(OH)D superiores a 50 nmol/L. Em indivíduos sem diagnóstico de depressão, não parece ser eficaz na prevenção do aparecimento de sintomas.	Os estudos incluídos apresentam amostras de tamanho reduzido, foram desenhados e concluídos em diferentes épocas e países, a variabilidade na duração e na dose da intervenção, o uso de diferentes escalas de avaliação dos sintomas depressivos e a população muito diversificada.
Park Y, Ah YM, Yu YM. Vitamin D supplementation for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Frontiers in Nutrition. 2023;10:1169436.	7 / 4385	Adultos com idade superior a 60 anos, com ou sem diagnóstico de depressão ou que apresentem sintomas depressivos definidos por escalas de avaliação.	Administração de vitamina D, por via oral, sob a forma de colecalciferol (dose diária entre 600 e 7143 UI) ou calcitriol (dose diária 20 milhões UI). Duração: 8 semanas a 5 anos.	Placebo	Melhoria ou remissão dos sintomas depressivos, avaliada por escalas (CES-D, GDS, PHQ-9, entre outras).	A suplementação de vitamina D em idosos não foi associada à melhoria dos sintomas depressivos.	Inclusão de um número reduzido de ensaios clínicos, heterogeneidade metodológica dos mesmos e ausência de avaliação de fatores que influenciam os níveis de vitamina D.

Tabela I - Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas nesta revisão.

Revisão sistemática / Meta-análise	Nº de artigos/nº de participantes	População	Intervenção e duração	Controlo	Outcome	Principais conclusões	Limitações
Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głąbska D. Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). <i>Nutrients</i> . 2023;15(4).	8 / 513	Adultos com diagnóstico de perturbações depressivas, incluindo transtorno depressivo <i>major</i> , depressão bipolar e depressão pós-parto, segundo critérios de diagnóstico reconhecidos (DSM ou ICD) ou escalas de avaliação de sintomas depressivos (BDI, MADRS, entre outras).	Administração de vitamina D, por via oral, em doses variáveis de 1500 UI, 1600 UI ou 2800 UI diariamente, ou 50000 UI semanal ou quinzenalmente. Duração: 8 semanas ou 12 semanas (maioria dos estudos) ou 6 meses (1 estudo).	Tratamento farmacológico da depressão, placebo ou ausência de tratamento com vitamina D.	Melhoria ou remissão dos sintomas depressivos, avaliada por escalas (BDI, HDRS, MADRS, entre outras).	A maioria dos estudos incluídos apoiam o efeito positivo da suplementação de vitamina D nos sintomas depressivos, mas não foi possível formular conclusões inequívocas devido à qualidade dos estudos incluídos.	Qualidade e heterogeneidade dos ensaios clínicos incluídos.
Srifuengfung M, Srifuengfung S, Pummangura C, et al. Efficacy and acceptability of vitamin D supplements for depressed patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nutrition</i> (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2023;108.	18 / 1980	Indivíduos (idade média: 39 anos) com depressão definida por qualquer critério diagnóstico reconhecido ou por escalas de avaliação de sintomas depressivos.	Administração de vitamina D sob a forma de colecalciferol ou calcitriol, por via oral com frequência diária, semanal, quinzenal ou mensal, ou via intramuscular (dose única), com dose diária correspondente entre 1000 e 14286 UI. Duração: 4 a 144 semanas (maioria dos estudos 12 semanas).	Placebo	Melhoria ou remissão dos sintomas depressivos, avaliada por escalas (BDI, HDRS, CES-D, entre outras).	Os suplementos de vitamina D foram significativamente superiores ao placebo na redução dos sintomas depressivos. Os melhores resultados foram obtidos em adultos, na administração de vitamina D em bólus e em indivíduos com depressão de maior gravidade.	Estudos incluídos com amostras reduzidas e ausência de pormenorização de alguns fatores que podem influenciar os efeitos da vitamina D em alguns estudos.

Tabela I - Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas nesta revisão.

Revisão sistemática / Meta-análise	Nº de artigos/nº de participantes	População	Intervenção e duração	Controlo	Outcome	Principais conclusões	Limitações
Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F, et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. Pharmacological research. 2023;187.	10 meta-análises / 49 ensaios clínicos aleatorizados / 24510 participantes	Adultos, com idade média entre 37 e 57 anos, com ou sem diagnóstico de depressão ou que apresentem sintomas depressivos aferidos por escalas de avaliação.	Administração de vitamina D numa dose diária entre 2500 e 6000 UI (diferentes vias e frequência de administração). Duração: 8 a 74 semanas.	Placebo	Melhoria dos sintomas depressivos, avaliada por diversas escalas reconhecidas para esse efeito.	A suplementação de vitamina D foi eficiente no alívio dos sintomas de depressão. Os melhores resultados foram obtidos com doses de 4000 a 5000 UI/dia ou duração da intervenção ≤ 20 semanas.	Heterogeneidade significativa dos estudos incluídos e ausência de consideração de fatores que influenciam os níveis da vitamina D.
Xie F, Huang T, Lou D, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. Frontiers in public health. 2022;10.	11 / 1953	Adultos, com idades compreendidas entre 18 e 79 anos, com diagnóstico de perturbação depressiva ou presença de sintomas depressivos avaliados por escalas reconhecidas.	Administração de vitamina D numa dose diária entre 200 UI e cerca de 7143 UI. Duração: 4 a 144 semanas (maioria dos estudos 8 semanas).	Placebo ou ausência de tratamento com vitamina D.	Redução dos sintomas depressivos, avaliada por escalas (BDI, HDRS, entre outras).	A suplementação de vitamina D levou ao declínio da pontuação das escalas de avaliação da gravidade da depressão. Os melhores resultados foram obtidos com doses >2800 UI/dia e em indivíduos com baixos níveis séricos basais de vitamina D (<50 nmol/L).	Elevada heterogeneidade da população e a ausência de informação relativamente a possíveis fatores influenciadores do resultado (uso de antidepressivos, outros suplementos ou psicoterapia durante a intervenção).

Tabela I - Resumo das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas nesta revisão.

Revisão sistemática / Meta-análise	Nº de artigos/nº de participantes	População	Intervenção e duração	Controlo	Outcome	Principais conclusões	Limitações
Albuloshi T, Dimala CA, Kuhnle GGC, Bouhamed M, Dodd GF, Spencer JPE. The effectiveness of vitamin D supplementation in reducing depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs). Nutrition and Healthy Aging. 2021;6(4):301-318.	10 / 3336	Adultos com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de perturbação depressiva ou presença de sintomas depressivos avaliados por escalas reconhecidas.	Administração de vitamina D em doses entre 400 e 300000 UI por dia, por via oral ou intramuscular. Duração: 1,5 a 24 meses (maioria dos estudos 12 meses).	Placebo	Redução da pontuação nas escalas de avaliação dos sintomas depressivos (BDI, CES-D, PHQ-9, entre outras).	A suplementação de vitamina D teve um impacto significativo nos sintomas depressivos, mas apenas quando foram administradas doses elevadas (≥ 4000 UI por dia).	Elevada heterogeneidade das metodologias dos estudos incluídos, ausência de consideração de fatores de confusão importantes e número de estudos que utilizaram doses altas de vitamina D bastante superior aos que utilizaram doses baixas.
Mikola T, Marx W, Lane MM, et al. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2023;63(33):11784-11801.	41 / 53235	Adultos saudáveis ou com comorbilidades físicas, com ou sem diagnóstico de depressão, que apresentem sintomas depressivos aferidos por escalas de avaliação.	Administração de vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol ou calcitriol) em doses diárias entre 400 UI e 14000 UI, por via oral, parentérica, endovenosa ou intramuscular. Duração: 5 dias a 5 anos.	Placebo	Redução dos scores nas escalas de avaliação dos sintomas depressivos (BDI, HDRS, MADRS, CES-D, entre outras).	A suplementação de vitamina D teve um efeito positivo nos sintomas depressivos. Os melhores resultados surgiram em indivíduos com ≤ 65 anos, com diagnóstico de transtorno depressivo <i>major</i> ou sintomas depressivos clinicamente relevantes, em mulheres com sintomas depressivos perinatais, com doses diárias superiores a 4000 UI e com suplementação inferior a 12 semanas.	Heterogeneidade dos ensaios incluídos, qualidade da evidência classificada como muito baixa e falta de descrição pormenorizada de fatores que podem influenciar os resultados.

Tabela II - Resumo dos ensaios clínicos aleatorizados e controlados analisados nesta revisão.

Ensaios Clínicos Aleatorizados	Nº de participantes	Drop-outs	População	Intervenção e duração	Controlo	Outcome	Principais conclusões	Limitações
Rahman ST, Waterhouse M, Romero BD, et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2023;38(1):e5847.	21315	4493 (16822 participantes concluíram o estudo)	Idosos australianos, com idades entre 60 e 84 anos.	Administração mensal de 60000 UI de vitamina D (colecalfiferol), por via oral, durante 5 anos.	Placebo	Redução dos sintomas depressivos, quantificados através da aplicação do PHQ-9.	A suplementação de vitamina D não foi eficaz na redução dos sintomas depressivos. Verificou-se apenas que a vitamina D melhorou ligeiramente o <i>score</i> do PHQ-9 naqueles que tomavam antidepressivos no início do estudo.	Ausência da aplicação do PHQ-9 no início do estudo, falta de informação sobre o diagnóstico clínico de depressão dos participantes e concentração sérica basal de 25(OH)D utilizada estimada.
Kaviani M, Nikooyeh B, Etesam F, et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial. BMC Psychiatry. 2022;22(1).	69	13 (56 participantes concluíram o estudo)	Adultos, entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de depressão leve a moderada, de acordo com os critérios do DSM-4, que pontuem entre 13 e 29 no BDI-II, sem outras doenças psiquiátricas.	Administração de vitamina D, sob a forma de colecalfiferol 50000 UI, por via oral a cada 2 semanas, durante 8 semanas.	Placebo	Aumento da concentração sérica de 25(OH)D e redução dos sintomas depressivos, de acordo com o BDI-II.	A suplementação de vitamina D durante 8 semanas resultou num aumento significativo das concentrações séricas de 25(OH)D dos participantes, acompanhado de uma redução da gravidade dos sintomas depressivos.	Curta duração do estudo e maioria dos participantes com concentrações séricas basais de 25(OH)D adequadas.

Tabela III - Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos aleatorizados
(de acordo com os critérios da *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*)

Ensaios clínicos aleatorizados	Aleatorização	Alocação cega adequada	Ocultação dos participantes	Ocultação dos investigadores	Avaliação cega do outcome	Dados de desfecho incompletos	Relato seletivo de desfechos	Outras fontes possíveis de viés
Rahman ST, Waterhouse M, Romero BD, et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2023;38(1):e5847.	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Kaviani M, Nikooyeh B, Etesam F, et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial. BMC Psychiatry. 2022;22(1).	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco incerto	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Depressive disorder (depression). Published 2023. Accessed May 19, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: Results from the WHO World Mental Health (WMH) Surveys. *Psychol Med*. 2018;48(9):1560. doi:10.1017/S0033291717003336
3. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). Global Burden of Disease (GBD). Published 2021. Accessed May 19, 2024. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
4. World Health Organization. *World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All.*; 2022. Accessed May 19, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/356119>
5. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.*; 2017. Accessed May 19, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
6. Conselho Nacional de Saúde. *Sem Mais Tempo a Perder – Saúde Mental Em Portugal: Um Desafio Para a Próxima Década.*; 2019.
7. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. *Programa Nacional Para a Saúde Mental 2017.*; 2017.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Publishing; 2013.
9. Lam RW, Michalak EE, Swinson RP. *Assessment Scales in Depression, Mania, and Anxiety*. Taylor & Francis; 2005. Accessed May 20, 2024. <https://www.routledge.com/Assessment-Scales-in-Depression-Mania-and-Anxiety/Lam-Michalaak-Swinson/p/book/9781841844343>
10. Bech P. Rating scales in depression: limitations and pitfalls. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):207. doi:10.31887/DCNS.2006.8.2/PBECH
11. Bienenfeld D, Stinson KN. Screening Tests for Depression. Published 2018. Accessed May 20, 2024. <https://emedicine.medscape.com/article/1859039-overview#showall>
12. Hamilton M. A ranting scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online 1960:56.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/ARCHPSYC.1961.01710120031004
14. NICE guideline. Depression in adults: treatment and management. Published online 2022. Accessed May 20, 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng222
15. Rush AJ, Michael MD, Thase E. Improving depression outcome by patient-centered medical management. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(12):1187-1198. doi:doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040398
16. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(12):1231-1242. doi:10.1056/NEJMoa052963

17. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
18. Kunugi H. Depression and lifestyle: Focusing on nutrition, exercise, and their possible relevance to molecular mechanisms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77(8):420-433. doi:10.1111/PCN.13551
19. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(2):100-107. doi:10.1192/BJP.BP.111.106666
20. Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. 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. doi:10.1007/S12603-012-0418-0
21. Wilczynski KM, Checinska K, Kulczyk K, Janas-Kozik M. Vitamin D deficiency and depressive symptoms: meta-analysis of studies. *Psychiatr Pol*. 2022;56(6):1327-1344. doi:10.12740/PP/ONLINEFIRST/130992
22. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;23:89-102. doi:10.1016/J.CLNESP.2017.11.011
23. Annweiler C, Rastmanesh R, Richard-Devantoy S, Beauchet O. The Role of Vitamin D in Depression: From a Curious Idea to a Therapeutic Option. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1407. doi:10.4088/JCP.13AC08783
24. Fraser DR. Vitamin D. *The Lancet*. 1995;345(8942):104-107. doi:10.1016/S0140-6736(95)90067-5
25. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):118-126. doi:10.4103/0976-500X.95506
26. DeLuca HF. Vitamin D Endocrinology. *Ann Intern Med*. 1976;85(3):366-377. doi:10.7326/0003-4819-85-3-367
27. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-244. doi:10.1016/J.PEDNEO.2019.04.007
28. Cui X, Gooch H, Groves NJ, et al. Vitamin D and the brain: Key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:305-309. doi:10.1016/J.JSBMB.2014.11.004
29. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev*. 2009;67(8):481-492. doi:10.1111/J.1753-4887.2009.00220.X
30. Braga R, Melo M. Como fazer uma Revisão Baseada na Evidência. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2009;25:660-666. <http://www.guideline.gov/>
31. Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to Write an Evidence-Based Clinical Review Article. *Am Fam Physician*. 2002;65(2). www.aafp.org/afp
32. Albuloshi T, Dimala CA, Kuhnle GGC, Bouhaimed M, Dodd GF, Spencer JPE. The effectiveness of vitamin D supplementation in reducing depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Nutr Healthy Aging*. 2021;6(4):301-318. doi:10.3233/NHA-200094
33. Wang R, Xu F, Xia X, et al. The effect of vitamin D supplementation on primary depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;344:653-661. doi:10.1016/J.JAD.2023.10.021

34. Park Y, Ah YM, Yu YM. Vitamin D supplementation for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1169436. doi:10.3389/FNUT.2023.1169436/BIBTEX
35. Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głąbska D. Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Nutrients.* 2023;15(4). doi:10.3390/NU15040951
36. Srifuengfung M, Srifuengfung S, Pummangura C, Pattanaseri K, Oon-arom A, Srisurapanont M. Efficacy and acceptability of vitamin D supplements for depressed patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2023;108. doi:10.1016/J.NUT.2022.111968
37. Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F, et al. Vitamin D protects against depression: Evidence from an umbrella meta-analysis on interventional and observational meta-analyses. *Pharmacol Res.* 2023;187. doi:10.1016/J.PHRS.2022.106605
38. Xie F, Huang T, Lou D, et al. Effect of vitamin D supplementation on the incidence and prognosis of depression: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Public Health.* 2022;10. doi:10.3389/FPUBH.2022.903547
39. Mikola T, Marx W, Lane MM, et al. The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(33):11784-11801. doi:10.1080/10408398.2022.2096560
40. Rahman ST, Waterhouse M, Romero BD, et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in older Australian adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2023;38(1):e5847. doi:10.1002/GPS.5847
41. Kaviani M, Nikooyeh B, Etesam F, et al. Effects of vitamin D supplementation on depression and some selected pro-inflammatory biomarkers: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1). doi:10.1186/S12888-022-04305-3
42. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004;17(1):59-67. doi:10.3122/JABFM.17.1.59
43. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* ; 2011.
44. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(7829). doi:10.1136/BMJ.D5928
45. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366. doi:10.1136/BMJ.L4898
46. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
47. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:4008. doi:10.1136/BMJ.J4008
48. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clin Densitom.* 2011;14(2):79-84. doi:10.1016/J.JOCD.2011.03.004
49. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/JC.2011-0385

50. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-1152. doi:10.1210/JC.2011-2218
51. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28. doi:10.1093/AJCN/84.1.18