



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

CATARINA MAGALHÃES PORTO

**EFEITOS DA VITAMINA D SOBRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES,
SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO**

Recife

2021

CATARINA MAGALHÃES PORTO

**EFEITOS DA VITAMINA D SOBRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES,
SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Neurociência.

Orientador: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey.

Coorientador: Profa. Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva.

Recife

2021

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

P853e Porto, Catarina Magalhães.
Efeitos da vitamina D sobre fatores de risco cardiovasculares, sintomas depressivos e risco de suicídio / Catarina Magalhães Porto. – 2021.
243 f. : il. ; tabs. ; 30 cm.

Orientador: Everton Botelho Sougey.
Coorientador: Tatiana de Paula Santana da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Vitamina D. 2. Depressão. 3. Transtorno Depressivo Maior. 4. Doenças Cardiovasculares. 5. Ensaio Clínico. I. Sougey, Everton Botelho (Orientador). II. Silva, Tatiana de Paula Santana da (Coorientadora). III. Título.

612.665

(23. ed.)

UFPE (CCS2022-025)

CATARINA MAGALHÃES PORTO

**EFEITOS DA VITAMINA D SOBRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES,
SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Área de concentração: Neurociência.

Aprovada em: 17/11/2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Sandra Lopes de Souza (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Andréa Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Rita de Cássia Hoffmann Leão (Examinadora Externa)
Faculdade Tiradentes

Dedico aos meus pais, Giovanni Rodrigues Porto e Maria Pureza Magalhães Porto, por toda dedicação, carinho e amor, pelos esforços, incentivos em todas as fases da minha educação, pelos ensinamentos de vida e respeito às pessoas.

AGRADECIMENTOS

Gratidão a Deus pelo Sol, fonte de toda a vida, alimentação e saúde neste Planeta, desde a fotossíntese no reino vegetal até a síntese da Vitamina D nos reinos vegetal e animal! Por tudo que sou, pelo Seu Amor e Proteção constantes em minha vida, por sua Força Infinita em todas minhas realizações!

Aos meus Pais, por todo amor, cuidado e dedicação muito presentes ao longo de minha vida.

Ao meu esposo Emerson Fernando Mendes Paes Barreto, pelo amor, apoio, incentivo e companheirismo.

A toda minha família, irmãos, tios e sobrinhos que sempre me apoiaram, incentivaram e contribuíram em meus projetos, durante o Doutorado.

Ao Professor Dr. Everton Botelho Sougey, pela orientação, aprendizado e incentivo, sempre presente, na condução desta pesquisa.

À Professora Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva, pela co-orientação, aprendizado, incentivo, apoio, dedicação ao projeto e grande colaboração, sem a qual não poderia ter realizado esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Murilo Duarte Costa Lima pelas valiosas contribuições e orientações a respeito desta Pesquisa

À Coordenadora do curso, Professora Doutora Sandra Lopes, pelo acolhimento e apoio.

À Professora Dra. Rita de Cássia Hoffmann Leão, pela grande amizade, colaboração e companhia durante o mestrado e doutorado.

À Professora Dra. Kátia Cristina Lima de Petribu pelo acolhimento, colaboração no encaminhamento dos pacientes do ambulatório de Psiquiatria do Hospital Oswaldo Cruz da UPE.

À Professora Dra. Andrea Bezerra de Melo da Silveira Lordsleem, gratidão por suas expressivas contribuições à Cardiologia do Hospital das Clínicas-UFPE e por aceitar participar da minha banca de doutorado.

Ao professor Dr. Francisco Bandeira pelo apoio e orientações a este ensaio clínico.

À Professora Dra. Selene Vasconcelos, pelas importantes sugestões a este trabalho, durante a qualificação do doutorado.

À Dra. Hilda Tahim, pelo apoio aos pacientes presentes nesta Pesquisa.

Ao Dr. Ezron Maia Emídio, pela supervisão e apoio no ambulatório de psiquiatria do Hospital das Clínicas-UFPE.

Aos meus pacientes do Ambulatório de Cardiologia do HC-UFPE e do Hospital Oswaldo Cruz (UPE) cujos atendimentos e dados dos prontuários me permitiram realizar este Estudo.

A Bibliotecária Sandra Maria Neri Santiago, por toda atenção na formatação desta Tese.

Aos professores da Pós neuro, por todo aprendizado e conhecimentos durante todo o curso.

À Enfermeira Nathália Santos, por toda dedicação e trabalho atencioso, carinho com os participantes na coleta dos dados desta pesquisa.

Ao meu irmão Wilson Magalhães Porto, pela correção de português deste trabalho.

Ao meu Tio Dr. José Luiz Oliveira Magalhães, pelo apoio neste trabalho.

À minha sobrinha Cecília Magalhães Porto Lira, aluna de Medicina, pela revisão e tradução da língua inglesa e pela ajuda na coleta dos dados desta Pesquisa.

A minha irmã Helena Magalhães Porto Lira, pela colaboração neste trabalho.

A minha prima Rayana Porpino Magalhães, aluna de Medicina pela colaboração na coleta de dados.

Ao meu sobrinho Antônio Magalhães Porto Lira pela colaboração na tradução para a língua inglesa dos artigos.

Ao Professor Dr. João Soares e sua equipe do Laboratório do Hospital das Clínicas da UFPE, pela grande ajuda na realização dos exames laboratoriais.

Ao Professor Dr. Brivaldo Markman Filho, chefe da Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFPE por todo apoio e orientações nesta Pesquisa e ao longo da minha residência médica e como cardiologista do Hospital das Clínicas.

Aos professores e colegas cardiologistas Dra. Inês Remígio, Dr Aluísio Roberto Andrade Macedo Júnior, Dra Mônica de Moraes Chaves Becker, Dra Eveline Barros

Calado, Dr Eduardo Lapa. Dr Edgar Victor Filho, Dr André Gustavo da Silva Rezende, Dra Simone Brandão e a todos colegas médicos da ergometria, ecocardiografia, hemodinâmica, Monitorização Holter-24 horas e cintilografia miocárdica pela grande colaboração no decorrer da coleta de dados deste trabalho.

Aos colegas e funcionários do setor de imagem do Hospital das Clínicas, pelos exames realizados nos integrantes da pesquisa

Ao cardiologista Dr. Luciano Raposo, do EMCOR, pelo apoio na realização de alguns ecocardiogramas, nesta fase tão difícil da pandemia de COVID-19.

Aos médicos residentes em Psiquiatria do Hospital das Clínicas-UFPE e do Hospital Oswaldo Cruz-UPE, pela valorosa ajuda na coleta de dados deste trabalho.

À secretária da Cardiologia Sra. Viviane de Paula pelo grande apoio com os pacientes e com a parte administrativa nos atendimentos do ambulatório de cardiologia do HC-UFPE.

À Renata Alves de Sousa, estudante de Medicina da UFPE, pelo importante apoio logístico na confecção desta Tese.

Aos técnicos de enfermagem do ambulatório de Cardiologia do Hospital das Clínicas da UFPE por todo apoio, acolhimento, colaboração e recepção dos pacientes desta Pesquisa.

Aos administrativos da Pósneuro, pela colaboração nos diversos requerimentos acadêmicos.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram e torceram pelo sucesso deste estudo,

Muito obrigada!

"No princípio, Deus criou os Céus e a Terra. Então Deus disse: Haja Luz! E houve Luz" (BÍBLIA, 2021, Gênesis 1-3). E desde então, a Vitamina D continua sendo produzida através do sol e exercendo sua sagrada missão!

RESUMO

A depressão tem sido apontada como a principal causa de incapacidade crônica em todo o mundo, compreende um importante fator de risco cardiovascular, aumentando o risco relativo de doença arterial coronariana e morbidade e mortalidade cardiovascular. Concomitante à maior prevalência de depressão, há também uma redução na exposição solar, com o aumento da urbanização e industrialização e o uso de protetores solares, levando à diminuição dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D. Nesse sentido, este é o primeiro ensaio para testar o efeito da suplementação de vitamina D na melhora dos fatores de risco cardiovascular, redução dos sintomas depressivos, como adjuvante à terapia antidepressiva por um longo período (seis meses), associado ao aumento das evidências sobre a ação neuroprotetora vitamínica em situações relacionadas à regulação do humor. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, construído de acordo com o SPIRIT, envolvendo 224 adultos com idade entre 18 e 61 anos com depressão em tratamento com antidepressivos. Os participantes elegíveis foram aleatoriamente designados para os grupos de intervenção (n = 112) que receberam suplementação de vitamina D, 50.000 UI por semana durante seis meses e controle (n = 112) que utilizaram placebo semanalmente por seis meses. As medidas para monitorar sintomas depressivos, risco de suicídio, exames clínicos e exames laboratoriais para avaliar fatores de risco cardiovascular e níveis séricos de vitamina D foram mensurados na linha de base e após 180 dias. A suplementação aumentou a concentração média de vitamina D para um nível fisiológico geralmente aceito. É importante ressaltar que a exposição à vitamina D diminuiu os sintomas depressivos ($p=0,001$) e o risco de suicídio ($p=0,001$). Além disso, a suplementação foi capaz de normalizar e/ou reduzir dez dos onze fatores de risco cardiovasculares (clínicos e laboratoriais) analisados, sem que houvesse eventos adversos relacionados aos níveis de cálcio iônico e efeitos colaterais de risco cardiovascular para os pacientes do grupo de intervenção. O estudo demonstrou que a ingestão semanal de 50.000 UI de vitamina D por seis meses foi efetiva e promissora entre os pacientes depressivos ao reduzir a inflamação e melhorar o perfil metabólico contribuindo no controle sintomatológico da depressão além de ser efetivo sobre o risco

cardiovascular e o risco de suicídio.

Palavras-chave: vitamina D; sintomas depressivos; transtorno depressivo maior; doenças cardiovasculares; ensaio clínico.

ABSTRACT

Depression has been identified as the main cause of chronic disability worldwide and comprises an important cardiovascular risk factor, increasing the relative risk of coronary artery disease and cardiovascular morbidity and mortality. Concomitant with a higher prevalence of depression in the world, there has also been a reduction in sun exposure, with the increase in urbanization and industrialization, as well as the use of sunscreens, leading to a general decrease in serum levels of 25-hydroxyvitamin D. In this sense, this is the first trial that tests the effect of vitamin D supplementation on the improvement of cardiovascular risk factors, the reduction of depressive symptoms, and as an adjuvant to antidepressant therapy for long periods (six months) – increasing the evidence about the neuroprotective action of vitamins in situations related to mood regulation. This was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, constructed according to SPIRIT, involving 224 adults aged between 18 and 61 years, with depression and receiving antidepressants. Eligible participants were randomly assigned to the intervention groups ($n = 112$) who received vitamin D supplementation, 50,000 IU weekly for six months, and control ($n = 112$) who used placebo weekly for six months. The procedures to monitor depressive symptoms, risk of suicide, clinical examinations and laboratory tests to assess cardiovascular risk factors and serum vitamin D levels, were measured at baseline and after 180 days. Supplementation increased the mean vitamin D concentration to a generally accepted physiological level. Importantly, exposure to vitamin D decreased depressive symptoms ($p=0.001$) and the risk of suicide ($p=0.001$). In addition, supplementation was able to normalize and/or reduce ten of the eleven cardiovascular risk factors analyzed (clinical and laboratorial), without adverse events related to ionic calcium levels and cardiovascular risk side effects for patients in the intervention group. The study demonstrated that the weekly intake of 50,000 IU of vitamin D for six months was effective and promising among depressed patients, as it reduced inflammation and improved the metabolic profile, contributing to the symptomatological control of depression, in addition to being effective over cardiovascular risk and suicide risk.

Keywords: vitamin D; depressive symptoms; major depressive disorder; cardiovascular diseases; clinical trial.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 –	IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON DEPRESSION: ASSOCIATION WITH DYSLIPIDEMIA AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS	57
Tabela 1 –	Distribution of results related to serum Vitamin D levels and their respective associations with cardiovascular disease risk variables.	62
ARTIGO 2 –	ANALYSIS OF SUICIDAL BEHAVIOR AND CHRONICITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS IN THE PRESENCE OF HYPOVITAMINOSIS D	69
Tabela 1 –	Sample distribution according to sociodemographic characteristics and family history of depressive disorder	75
Tabela 2 –	Sample distribution according to Vitamin D serum levels and its correlation with family history of depression, chronicity of depressive symptoms and suicidal behavior and risk	76
ARTIGO 4 –	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DA VITAMINA D NO CONTROLE DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO	104
Tabela 1 –	Distribuição dos resultados da avaliação inicial (baseline) quanto a avaliação do perfil demográfico e clínico da amostra segundo o grupo de estudo, Recife, 2021	115
Tabela 2 –	Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre a presença de sintomas depressivos e risco de suicídio de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021	116
Tabela 3 –	Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores	

	de risco cardiovasculares clínicos de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021	118
Tabela 4 –	Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares laboratoriais de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH) ₂ D	1-alfa 25-diidroxi-vitamina D ou calcitriol
1,25-hidroxivitamina D	Calcitriol
25(OH)D	25 hidroxivitamina D
O5-HT	5-Hidroxilriptamina
7-DHC	7-Dehidrocolesterol
ACE	Randomized Clinical Trials
AGS	American Geriatric Society
AHA	American Heart Association
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
BDI	Escala de Depressão de Beck
BDI-II	Inventário de Beck II
BDNF	Fator de Crescimento Cerebral
CABG	Coronary Artery Bypass Graft Surgery
CaBP	Calcium Binding Proteína
CAC	Calcificação Arterial Coronariana
CAD	American Heart Association
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Enfermidades
CDKs	Ciclinas Quinases
CEP	Comitê de Ética em Pesqui
CHS	Cardiovascular Health Study
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Distúrbio Mineral Ósseo da Doença Renal Crônica -
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COVID-19	Doença Provocada pelo Coronavírus SARS-COV-19
C-SSRS	Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia
CSVD	Cerebral Small Vessel Disease
CT	Colesterol Total
CTLA-4	Proteína Citotóxica Associada aos Linfócitos

CVA	Cerebrovascular Accident
CVD	Cardiovascular Disease
CYP27B1	1- α -Hidroxilase
CYP27B1	1-Alfa-Hidroxilase
CYP2R1	25 Hidroxilase
CYP24A1	24-Hidroxilase
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DAS28	Disease Activity Score 28
DBP	Proteína Transportadora da vitamina D
DHC	Doença Hepática Crônica
DHCR7	7-Deidrocolesterol-redutase
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPL	Proteína de Ligação da Vitamina D
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
DSM-5	Manual of Mental Disorders, 5th edition
EAT	Tecido Adiposo Epicárdico
ECA	Ensaio Clínico Aleatório
eNOS	Sintase Endotelial
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ESR	End-Stage Renal Disease
FA	Fibrilação Atrial
FDA	Food and Drug Administration
FGF-23	Fator de Crescimento de Fibroblasto
FGFR	Receptor do FGF-23
Forkhead box P3	Forkhead box P3
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GRADE approach	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GSH	L-Glutathione Reduzida

HAQ	Health Assessment Questionnaire
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada A1c
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HMG-CoA redutase	Hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase
HPA	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal
HPTS	Hiperparatireoidismo Secundário
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ICQ	Waist-to-hip index
IDO	Indoleamine 2,3-dioxygenase
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IFN- γ	Interferon Gama
IIP	Inventário de Problemas Interpessoais
IMT	Espessura Mediointimal
IOF	International Osteoporosis Foudation
IOM	Instituto de Medicina
KIVS	Escala de Violência Interpessoal de Karolinska
KPNA4	Tecido Adiposo Epicárdico
LH	Luteinizing Hormone
L-VSCC	Canais de Cálcio Sensíveis à Voltagem Tipo L
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MADRS	Escala de Montgomery e Asberg
MAPK	Proteína Quinase Ativadora da Mitogênese
Marcador EndoCAM	Endotelial Cell Adhesion Molecule
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos
MDD	Major Depressive Disorder
MEC	Matriz Extracelular
MIP-2	Proteína Inflamatória de Macrófagos-2
MiR-155	Micro RNA
MMP-2	Metaloproteinase de Matriz Extracelular 2

MRI	Magnetic Resonance Imaging
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NAI	Núcleo de Assistência a Idosos
NcoR	Nuclear Receptor Corepressor
ncRNA	Non-Coding RNA Mediated Regulation
NO	Óxido Nítrico
NOF	National Osteoporosis Foundation
NOS	New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale
NR	Receptores Nucleares
OR	Odds Ratio
PCNA	Antígeno Nuclear de Proliferação Celular
PCR	Proteína C-reativa
PCR-us	Proteína C-reativa Ultrassensível
PICOS	Population Intervention Comparator Outcome Setting
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama
PRISMA	Preferred Reports for Systematic Analysis and Meta-Analysis
PROSPERO	Prospective Record of Systematic Reviews
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
PTH	Hormônio da Paratireóide
RANK	Ativador do Receptor da NF- κ B
RANKL	Ativador do Receptor do Ligante NF- κ B
RC	Razão das Chances
ROR γ t	Receptor Orphan Nuclear Relacionado ao Ácido Retinóico
RXR	Receptor do Ácido Retinóico
SAH	Systemic Arterial Hypertension
SHPT	Hiperparatireoidismo Secundário
SIRT1	Sirtuína 1
SMRT	Silent Mediator for Retinoid and Thyroid Hormone

	Receptors
SOCS	Supressor da Sinalização das Citocinas
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRC	Steroid Receptor Coativator
TAC	Capacidade Antioxidante Total
TGAb	Autoanticorpos Antitireoglobulina
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador Beta
Th	T helper
TH	Tireoidite de Hashimoto
tHcy	Homocisteína Total
TIMPs	Inibidores da Matriz Extracelular
TLR	Receptor Toll-like
TLR2/1	Receptor Toll-like 2/1
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TPH	Triptofano Hidroxilase
Treg	Células T Reguladoras
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UPE	Universidade de Pernambuco
UTN	Número Universal de Ensaio
UVB	Ultravioleta B
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VDR	Receptor da Vitamina D
VDREs	Elementos Ligados á Vitamina D
Vitamina D2	Ergocalciferol
Vitamina D3	Colecalciferol
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cells
WMH	White Matter Hyperintensity

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1	FISIOLOGIA DA VITAMINA D E SISTEMA HORMONAL DA VITAMINA D	27
2.2	FISIOPATOLOGIA DA VITAMINA D	31
2.3	DETERMINAÇÃO DO STATUS DA VITAMINA D	33
2.4	A VITAMINA D COMO PROTEÇÃO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	35
2.5	A VITAMINA D COMO PROTEÇÃO NAS DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS E DEPRESSÃO	39
3	HIPÓTESE	44
4	OBJETIVOS	45
4.1	OBJETIVO GERAL	45
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
5	MATERIAIS E MÉTODOS	46
5.1	DESENHO DO ESTUDO	46
5.2	ÁREA DE ESTUDO	46
5.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA	46
5.4	AMOSTRA E TAMANHO AMOSTRAL	46
5.4.1	Tamanho Amostral	47
5.5	SELEÇÃO DE PACIENTES	48
5.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	48
5.7	INSTRUMENTOS UTILIZADOS	48
5.7.1	Avaliação da Depressão	49
5.7.2	Avaliação do Risco de Suicídio	49
5.7.3	Avaliação do Risco Cardiovascular	50
5.7.4	Questionário de Dados Sociodemográficos	51
5.7.5	Questionário – Critério de Classificação Econômica Brasil/2011 da ABEP	51

5.8	VARIÁVEIS DE ESTUDO	52
5.9	ALOCAÇÃO DA INTERVENÇÃO	53
5.10	MANUAL DE OPERAÇÃO (SOPs)	53
5.11	ASPECTOS ÉTICOS	54
5.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
6.1	ARTIGO 1 – IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON DEPRESSION: ASSOCIATION WITH DYSLIPIDEMIA AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS	57
6.2	ARTIGO 2 – ANALYSIS OF SUICIDAL BEHAVIOR AND CHRONICITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS IN THE PRESENCE OF HYPOVITAMINOSIS D	69
6.3	ARTIGO 3 – BRAIN CHANGES IN THE NEUROIMAGING OF ADULT PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY: A SYSTEMATIC REVIEW	87
6.4	ARTIGO 4 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DA VITAMINA D NO CONTROLE DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO	104
7	CONCLUSÃO	191
	REFERÊNCIAS	194
	APÊNDICE A – FICHA DE PESQUISA	203
	APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO	211
	APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	220
	APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	222
	ANEXO A – ESCALA DE MONTGOMERY E ASBERG (MADRS)	224
	ANEXO B – ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO DE COLUMBIA (C-SSRS)	230

ANEXO C – QUESTIONÁRIO – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL/2011 DA ABEP	235
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – CAAE Nº 79347717.0.0000.5208 EM 11/01/2018	238

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição médica comum, de curso crônico e recorrente, frequentemente associada com incapacitação funcional e é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando cerca de 121 milhões de pessoas, sendo considerada em quarto lugar na carga global de doenças, com estimativas de crescimento para tornar-se a segunda carga global mais prevalente até o ano de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade física, e bem-estar, afetando a qualidade de vida, além de uma maior utilização de serviços de saúde (FLECK *et al.*, 2009). Considerada um fator de risco cardiovascular, a depressão aumenta o risco relativo em até 2 vezes para o aparecimento de Doença Arterial Coronariana (DAC) em indivíduos saudáveis, e elevando em 1,5 a 2,5 o risco de morbidade e mortalidade cardíaca nestes pacientes com DAC (HARE *et al.*, 2014; LETT *et al.*, 2004).

Como um dos fatores causais para a depressão, além dos psicossociais, fatores genéticos e biológicos, a deficiência de vitamina D esteve associada com depressão, com evidências epidemiológicas indicando aumento nas taxas de depressão de 8 a 14% em indivíduos com deficiência desta vitamina (BAHRAMI *et al.*, 2018; JHEE *et al.*, 2017; JU SY *et al.*, 2013; KJÆRGAARD; JOAKIMSEN; JORDE, 2011; STOKES *et al.*, 2016).

A depressão, que aumentou significativamente ao longo do último século, é acompanhada concomitantemente pela redução da exposição à luz solar, do aumento da urbanização, industrialização e utilização de filtros solares levando a diminuição dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (MAY *et al.*, 2010). Considerando-se que os receptores da vitamina D e as enzimas responsáveis pela hidroxilação da vitamina D foram mapeados por todo o cérebro, incluindo o sistema de amígdala / límbico, onde o comportamento/emoções são regulamentados, além do calcitriol também está envolvido na liberação de neurotransmissores, como a serotonina / dopamina no cérebro, é plausível a associação entre a vitamina D e a atividade cerebral, assim como a depressão (PATHAK; NISAR; ROSENTHAL, 2012). Entre outros mecanismos plausíveis para justificar esta associação encontram-se alterações do PTH, ou

paratormônio, que está associado inversamente aos níveis de vitamina D em estudo prospectivo (MAY *et al.*, 2010), sabendo-se que não apenas 1,25-dihidroxitamina D, mas também 25- hidroxivitamina D atravessam a barreira hematoencefálica e que vitamina D regula a síntese de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) no cérebro, afetando o humor, assim como elementos ligados á vitamina D (VDREs) em dois genes de triptofano hidroxilase (TPH) têm sido associados à síntese de serotonina. Outrossim, os benefícios observados com a suplementação da vitamina D na depressão podem ser resultados das propriedades antiinflamatórias da vitamina D, como redução do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), e redução do estresse oxidativo (ERBAS *et al.*, 2014; VOJINOVIC, 2014).

Esse mecanismo anti-inflamatório da vitamina D atuando nos sintomas de depressão através de seus efeitos benéficos sobre neurotransmissores, perfis metabólicos, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo foi avaliado em ensaio clínico duplo cego controlado com placebo em pacientes com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior. O objetivo do estudo foi analisar se a suplementação de vitamina D pode reduzir os sintomas de depressão, avaliados pela Escala de Depressão de Beck, proteína C-reativa de alta sensibilidade e biomarcadores de estresse oxidativo e melhorar o perfil metabólico nesta população. Após 8 semanas de suplementação com vitamina D, o grupo de intervenção demonstrou uma maior diminuição da pontuação no escore de depressão de Beck, melhora na insulina sérica e na homeostase da função das células β , assim como na capacidade antioxidante total do plasma (SEPEHRMANESH *et al.*, 2016).

Importante revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos aleatórios (ECA) de vitamina D e depressão, seguindo os itens de Relatórios Preferenciais para Análises Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) compararam estudos com e sem falhas biológicas, identificou 15 ECAs, com boa qualidade metodológica e diversificada. Uma meta-análise de todos os estudos sem falhas demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na depressão com suplementos de vitamina D. A suplementação de vitamina D (≥ 800 I.U. diariamente) foi algo favorável no tratamento da depressão e o tamanho do efeito foi comparável ao da medicação antidepressiva (SPEDDING, 2014). No mesmo ano, Shaffer *et al.* (2014), também demonstraram em

outra revisão sistemática e metanálise, que a suplementação com vitamina D mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos na depressão clinicamente significativa.

A ligação entre a vitamina D e a função cardiovascular foi justificada por vários mecanismos, desde o envolvimento do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), onde o calcitriol o inibe, agindo como um regulador negativo da transcrição do gene da renina, protegendo contra a ativação excessiva deste sistema que leva à hipertensão e hipertrofia cardíaca e aumento da deposição de colágeno miocárdico. A deficiência de vitamina D também está correlacionada com aumento da fibrose intersticial com superexpressão de colágeno e metaloproteinase de matriz extracelular 2 (MMP-2), levando a cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca (IC) (GLENN; CARDEMA; GARDNER, 2016; SCHROTEN *et al.*, 2013). Essas alterações são atenuadas com a suplementação de vitamina D (LAI *et al.*, 2016).

O papel terapêutico da vitamina D nas doenças cardíacas e IC foi destacado no ensaio prospectivo VitD-CHF trial e quanto àqueles estudos com controvérsias, os resultados podem ser devidos à variação e implicação genética do VDR (SCHROTEN *et al.*, 2013).

A avaliação cardiológica tem especial relevância no cuidado da população de pacientes com depressão, para permitir-lhes uma condição de saúde que reduza seu risco cardiovascular, melhorando sua qualidade de vida. Assegurar tal abrangência significava buscar na literatura as melhores evidências que pudessem respaldar condutas diagnósticas e prognósticas. Adicionalmente, a vivência em cardiologia no ambulatório no Hospital das Clínicas e Núcleo de Assistência a Idosos (NAI) da UFPE, da autora desta Tese, o9 reforçaram essa motivação, assim como os resultados de sua pesquisa de Mestrado, onde a deficiência de vitamina D esteve associada ao aumento do risco cardiovascular, de insuficiência cardíaca e de depressão nos idosos atendidos nestes locais mencionados (PORTO, 2016).

O emprego da estratificação de risco cardiovascular conforme descrito na literatura (DAMEN *et al.*, 2016; GOFF *et al.*, 2014) e validada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), associada à investigação dos níveis séricos de vitamina D3 e à suplementação com esta vitamina nos pacientes com depressão poderão representar uma mudança na rotina de acompanhamento psiquiátrico, com uma relação

custo/benefício compatível com a viabilidade econômica. Daí decorre que o tema pode se converter em benefício social, na medida em que condutas guiadas pela avaliação de risco cardiovascular e que incluam a suplementação com a vitamina D3 poderão ser mais eficazes e eficientes no tratamento de pacientes portadores de depressão. Sendo assim, este estudo pretende avaliar os efeitos terapêuticos da suplementação com a vitamina D no risco cardiovascular, na sintomatologia depressiva e no risco de suicídio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura deste estudo é representada inicialmente por um artigo de protocolo de revisão desenvolvido pela referida aluna, intitulado “Brain changes in the neuroimaging of adult patients with vitamin d deficiency”, que teve por objetivo, identificar e classificar, de acordo com as patologias associadas, quais são as principais e mais frequentes alterações cerebrais encontradas na neuroimagem, em pacientes com deficiência de vitamina D, o qual se encontra na Seção 6.3 dessa tese.

Continuando a revisão de Literatura são relatadas a Fisiologia da Vitamina D e o Sistema Hormonal da Vitamina D, Fisiopatologia da Vitamina D, Determinação do Status da Vitamina D, A Vitamina D como Fator de Cardioproteção; A Vitamina D como Proteção nas Doenças Neuropsiquiátricas e Depressão.

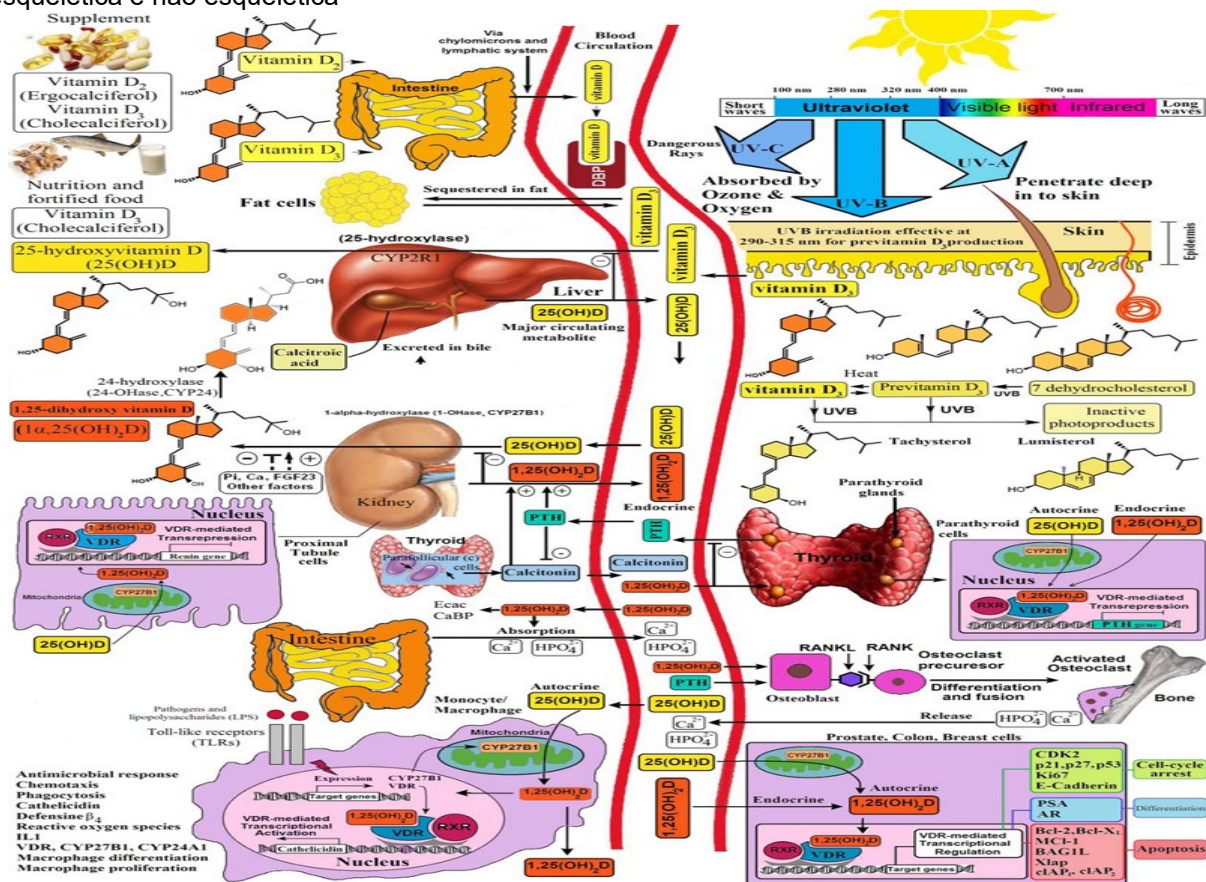
2.1 FISIOLOGIA DA VITAMINA D E SISTEMA HORMONAL DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio secosteróide, introduzido no organismo pela dieta sob a forma de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalciferol). A vitamina D3 (colecalciferol de origem animal) é o tipo de vitamina D produzida na pele a partir do 7-desidrocolesterol após exposição ao sol e na nutrição (peixes gordurosos, óleo de fígado de bacalhau, etc.). A vitamina D2 (ergocalciferol) tem origem vegetal e é obtida da irradiação ultravioleta do ergosterol, presente em muitos cogumelos. O conteúdo de vitamina D2 nos cogumelos e no líquen *Cladonia arbuscula* aumenta com a exposição à luz ultravioleta) (IZZO *et al.*, 2021). A vitamina D3 é sintetizada principalmente pela pele, após exposição solar à radiação ultravioleta B (UVB) com comprimento de onda de 290 e 315 nanômetros, onde ocorre a conversão fotolítica do 7-deidrocolesterol (7-DHC) em pré-vitamina D3. A concentração do 7-DHC é dependente da 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), que converte esta molécula em colesterol e deste modo o aumento da atividade desta enzima leva a níveis insuficientes de 7-DHC, impossibilitando a fotoconversão. A pré-vitamina D é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a vitamina D3 (ou colecalciferol), biologicamente inativa para depois cair na

corrente sanguínea, transportada pela proteína de ligação da vitamina D (PLD), sofrendo a hidroxilação hepática no carbono 25, mediada pela enzima microsossomal do citocromo P450, a 25 hidroxilase ou CYP2R1 em 25 -hidroxi vitamina D (25 (OH)D ou calcidiol, sendo a forma mais estável da vitamina D, a qual é utilizada para a mensuração nos testes laboratoriais (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; HOLICK, 2009).

Na figura 1, a seguir, pode-se ver a representação esquemática da síntese e do metabolismo da vitamina D.

Figura 1 – Representação esquemática da síntese e metabolismo da vitamina D para a função esquelética e não esquelética



Fonte: Adaptado de Hossein-Nezhad e Holick (2013)

Legenda: 1-OHase = 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilase; 24-OHase = 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase; 25 (OH) D = 25-hidroxivitamina D; 1,25 (OH) 2D = 1,25-di-hidroxivitamina D; CaBP = calciumbinding proteína; PAD = proteína de ligação da vitamina D; CEAC canal = epitelial de cálcio; fator de crescimento de fibroblasto FGF-23 =; PTH = hormônio da paratireóide; RANK = ativador do receptor da NF-κB; RANKL = ativador do receptor do ligando NF-κB; RXR = receptor do ácido retinóico; TLR2 / 1 = receptor Toll-like 2/1; VDR = receptor de vitamina D; vitamina D = vitamina D2 ou vitamina D3.

A 25(OH)D é transportada acoplada à proteína transportadora de vitamina D a vários tecidos cujas células expressam a enzima mitocondrial 1- α -hidroxilase (CYP27B1), também pertencente à família do citocromo P450. Nas células epiteliais dos túbulos renais proximais, sob ação do paratormônio (PTH) ocorre a segunda hidroxilação no carbono 1 do anel alfa da 25(OH)D, pela CYP27B1, formando a 1- α -25-diidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, que é a molécula metabolicamente ativa. A 1 α hidroxilase ou CYP27B1 é inibida pelo fator de crescimento de fibroblastos 23(FGF23), produzido nos osteócitos pela concentração de fosfatos. Nos rins, a expressão da enzima CYP27B1 é estimulada pelos níveis séricos do PTH é inibida pelo fósforo, FGF-23 e pela proteína Klotho (WÖHRLE *et al.*, 2011). A interação do PTH com o seu receptor PTH/PTHrP da membrana das células epiteliais dos túbulos renais induz a um aumento do gene CYP27B1, que expressa a enzima hidroxilase CYP27B1. O FGF23 também aumenta a excreção renal de fósforo. Desde modo, a queda dos níveis de 25(OH)D₃ estimula a produção do PTH. No intestino, a vitamina D estimula a absorção do cálcio e fósforo da dieta (HOSSEIN-NEZHAD *et al.*, 2013).

O calcitriol desempenha papel autócrino e parácrino nos demais tecidos, onde a regulação da CYP27B1 é independente do PTH, sendo modulada principalmente por citocinas e fatores locais específicos de cada célula, como interferon gama e interleucina 1. Para sua atuação, o calcitriol penetra nas células alvo, ligando-se à porção hidrofóbica do receptor da vitamina D ou VDR (*vitamin D receptor*) no citoplasma, formando o complexo hormônio-receptor que é heterodimerizado com o ácido retinóico, formando um complexo sendo transportado ao núcleo onde se liga a uma sequência específica do DNA nos seus genes alvo, ou seja, VDRE (*vitamin D response elemento*) modulando e otimizando a transcrição destes genes regulados pela vitamina D (VERSTUYF *et al.*, 2010). Este complexo de heterodímero para atuar na modulação gênica e produzir o efeito biológico, necessita de proteínas correguladoras, como membros da família SRC (steroid receptor coativator) e o NCoA-62, que são ativadoras e NcoR (nuclear receptor correpressor) e SMRT (silent mediator for retinoid and thyroid hormone receptors), que são correpressoras do VDR (IZZO *et al.*, 2021; VERSTUYF *et al.*, 2010).

O calcitriol se liga aos seus receptores específicos (VDR) dos osteoblastos estimulando a expressão RANK-L (ligante do NF κ B). Este interage com o receptor ativador do fator nuclear κ B (RANK), que induz monócitos imaturos a se transformarem em osteoclastos maduros, que por sua vez liberam os estoques de cálcio dos ossos, mantendo a homeostase do cálcio no corpo. Quando há normalização dos níveis séricos de cálcio, há liberação de FGF23 pelos ossos, interrompendo o processo (IZZIO, M *et al.*, 2021).

A vitamina D é um hormônio multifuncional, com seu receptor se distribuindo de forma universal na maior parte dos tecidos de vários órgãos, participando provavelmente, de modo direto ou indireto da regulação de cerca de 3% do genoma humano (BOUILLON *et al.*, 2008). Além dessa presença quase universal dos receptores de vitamina D, alguns tipos de células como, por exemplo, queratinócitos, monócitos, ósseas, da placenta, células endoteliais e células do músculo liso vascular (VSMC) são capazes de metabolizar o calcidiol em calcitriol pela CYP27B1, sendo esta combinação de CYP27B1 ao VDR a responsável pela ideia de uma função parácrina/autócrina para a vitamina D (VERSTUYF *et al.*, 2010). Os receptores para vitamina D não foram detectados apenas em algumas células, tais como as células musculares estriadas, hemácias, células de Purkinje e os neurônios do setor CH4 do prosencéfalo basal (EYLES *et al.*, 2005).

Do ponto de vista cardiovascular, o VDR e seu sistema enzimático, presente nas células endoteliais e células da musculatura lisa vascular (Vascular Smooth Muscle Cells-VSMC), fazem com que estas sintetizem localmente metabolitos ativos de vitamina D (VERSTUYF *et al.*, 2010), assim como as VSMC também são estimuladas pelos polifosfatos de diadenosina, através dos seus receptores de adenosina (SOMJEN *et al.*, 2005). Há evidências demonstrando que o calcitriol pode aumentar a expressão do VDR, e diminuir a proliferação das VSMC, como também pode acelerar a migração celular e promover a transição de VSMCs contráteis para o fenótipo osteoblasto (HOSSEIN-NEZHAD *et al.*, 2013).

Outra importante função do calcitriol é seu poder de induzir o FGF23 e Klotho, dois fatores importantes que mantêm o cálcio fisiológico e o equilíbrio de fosfato (OHNISHI *et al.*, 2009; SHIMADA *et al.*, 2005). A FGF-23 induz à fosfatúria e tem sido

demonstrado que suprime diretamente a atividade e expressão da 1- α -hidroxilase. Além disso, a produção de FGF-23 induz a expressão da 24-hidroxilase (enzima responsável pela degradação de 1,25(OH) D_2 , diminuindo assim a biodisponibilidade da vitamina D (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005).

O FGF3, além de inibir a 1-alfa-hidroxilase, exerce ação fosfatúrica, aumentando a excreção renal de fósforo, através da ligação com seu receptor (FGFR), necessitando de cofatores como proteoglicanos e a proteína de membrana Klotho (LIU; QUARLES, 2007).

Quanto à degradação do calcidiol e do calcitriol, estes vão sofrer hidroxilações, liderada pela enzima mitocondrial 24-hidroxilase (CYP24A1) gerando o ácido caltróico, após hidroxilação no carbono 24 e a 1,25(OH) $_2$ D-lactona, após a hidroxilação no carbono 23, os quais são excretados pela bile (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). A CYP24A1 está distribuída na sua grande maioria nos rins e intestinos, e em menor proporção nas outras células como fibroblastos, linfócitos, queratinócitos e macrófagos, tendo sua expressão regulada pelo calcitriol e pelo PTH, que podem agir sinergicamente (HOSSEIN-NEZHAD *et al.*, 2013).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA VITAMINA D

A Vitamina D possui uma constelação de mecanismos de atuação na fisiopatologia de várias doenças, desde cardiovasculares, auto-imunes, neuropsiquiátricas, entre outras (ADAMCZAK, 2017; IZZO *et al.*, 2021) CHAROENNGAM; HOLICK, 2020). Foi demonstrado em metanálise que a suplementação de vitamina D, 1000 UI / dia, pode corrigir os altos níveis séricos de PTH presentes em pacientes com sobrepeso / obesidade (LOTITO *et al.*, 2017).

A relação entre vitamina D / PTH em patologias cardiovasculares foi estudada em vários outros relatórios nos últimos anos (ZAREI *et al.*, 2019). A vitamina D em sua forma 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol), gerada pela transformação hepática pode ser absorvida por vários tipos de células. Na prática, todas as células equipadas com 1 α -hidroxilase e com o receptor nuclear da vitamina D (VDR) que é um receptor nuclear capaz de ativar vários fatores de transcrição, desta forma podem produzir seu calcitriol

independentemente da ativação renal, tais como as células da mama, pulmão, próstata, pele, cólon, pâncreas, linfonodos, glândula adrenal, endotélio, cerebelo e córtex cerebral, linfócitos, macrófagos, pele, etc.) (IZZO *et al.*, 2021).

O calcitriol também pode modular a transcrição de vários genes (resposta genômica) e, em particular, aqueles que operam na diferenciação-proliferação celular, como c-myc, c-fos e c-sis no delicado equilíbrio entre oncogenes e antioncogenes. Outros relatos dizem respeito às ações de modulação de neurotransmissores (ação antidepressiva-anticonvulsivante), ações regulatórias para imunidade, inflamação, microbiota e infecções tornando o calcitriol um hormônio multifuncional com duas ações fundamentais: uma lenta (resposta genômica lenta) e uma mais rápida (resposta não genômica rápida), como o controle da absorção de cálcio-fósforo, sendo ambas respostas mediadas por receptores nucleares de VDRs (ABU EL MAATY; WOLFL, 2017; CHAROENNGAM; HOLICK, 2020; MALAGUARNERA, 2020; YAZDI *et al.*, 2017).

Por meio da interação com receptores de células VDR, os níveis circulantes de calcitriol autorregulam sua biossíntese renal (altos níveis com feedback negativo e vice-versa), enquanto os baixos níveis de paratormônio circulante (PTH) estimulam a biossíntese renal de calcitriol (IZZO *et al.*, 2021; LOTITO *et al.*, 2017).

O VDR faz parte da vasta família de receptores nucleares (NR), uma superfamília de fatores de transcrição, que funcionam como sensores ligantes capazes de se ligar a hormônios solúveis em gordura, como esteróides, retinóides, hormônios tireoidianos, vitamina D, ácidos graxos, oxisteróis e vários xenobióticos. O papel da vitamina D no metabolismo ósseo é conhecido há muito tempo e sua deficiência pode levar à redução da absorção do cálcio intestinal. Quando o nível de vitamina D no sangue é suficiente, a taxa de absorção de cálcio no intestino é de 30-40% e por sua vez, quando os níveis séricos estão baixos, a absorção cai para menos de 10-15%. Apesar da suplementação de vitamina D com o cálcio reduzir o risco de fraturas ósseas, seu papel na saúde, tropismo e eficiência muscular também é relatado com melhora postural e risco reduzido de quedas, em contraste com sarcopenia idosa, gordura visceral e melhorando o índice HOMA (LEE, 2012; IZZO *et al.*, 2021; RAFIQ; JEPPESE, 2021).

A proteína transportadora da vitamina D (DBP) também é integrante essencial no sistema hormonal da vitamina D sendo uma alfa-globulina glicosilada, sintetizada por células hepáticas e secretada na corrente sanguínea, com função de transportar os metabólitos da vitamina D entre a pele, o fígado e os rins e em todos os órgãos e tecidos, como também intervém em resposta a patógenos, como vírus e bactérias. Os complexos circulantes dos metabólitos lipofílicos da vitamina D ligados à proteína carreadora (DBP) têm acesso limitado às células e tecidos alvo e, portanto, a atividade biológica da vitamina D está ligada à porção livre da vitamina. DBP tem a tarefa fundamental de tamponar quaisquer níveis elevados de vitamina D livre e biologicamente ativa, evitando assim qualquer intoxicação. A meia-vida da DBP no plasma humano é de aproximadamente 1,7 dias. significativamente menor do que a meia-vida de 25OHD (IZZU *et al.*, 2021).

Achados recentes ainda não estabeleceram se o calcifediol ou calcitriol é a forma de vitamina D de escolha na prática clínica. O colecalciferol é a forma mais usada hoje na prática clínica graças às suas propriedades farmacocinéticas, que garante dosagem exata e administração prolongada, facilitando a adesão ao tratamento. Outros estudos destacaram que o calcifediol é mais potente e tem melhor capacidade de absorção intestinal, resultando em dosagem mais baixa e sendo eficaz em pacientes com insuficiência hepática ou má absorção intestinal (CIANCIOLO *et al.*, 2021).

2.3 DETERMINAÇÃO DO STATUS DA VITAMINA D

A 25 (OH) D é o único metabólito da vitamina D utilizado na prática clínica para determinar se um paciente é deficiente, suficiente ou intoxicado, constituindo-se na principal forma circulante de vitamina D, que tem meia-vida de aproximadamente 2 a 3 semanas, além de ser o somatório da ingestão de vitamina D e da sua síntese pela exposição solar. Embora a 1,25 (OH) D₃ seja a forma biologicamente ativa da vitamina D, sua meia-vida é de apenas 4-6 horas (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

À medida que o paciente se torna deficiente em vitamina D, ocorre uma diminuição na absorção intestinal de cálcio, o que diminui o cálcio ionizado transitoriamente., estimulando as paratireoides a aumentar secreção do PTH, o qual regula o metabolis-

mo do cálcio, aumentando a reabsorção tubular de cálcio no rim, aumentando a mobilização de cálcio do esqueleto e aumentando a produção renal de 1,25 (OH) D. Assim, à medida que um paciente se torna insuficiente e deficiente em vitamina D, o aumento dos níveis de PTH resulta em níveis normais ou elevados de 1,25 (OH) D. Isso torna o ensaio 1,25 (OH)₂ D inútil como uma medida do status da vitamina D. A dosagem sérica de 1,25 (OH) D, entretanto, tem sido efetivamente usado para ajudar no diagnóstico de vários distúrbios hereditários e adquiridos no metabolismo do cálcio, pois eles se relacionam com a alteração na produção renal ou extra-renal de 1,25 (OH) D (HOLICK, 2009; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

A definição de deficiência de vitamina D é controversa em relação ao ponto de corte dos níveis séricos de 25(OH)D, em relação às evidências relacionadas à proteção óssea, com o Instituto de Medicina (IOM) conceituando como deficiência níveis abaixo de 20 ng/ml (50nmol/L) e insuficiência de 21 a 29 ng/mL (SCHLÖGL; HOLICK, 2014). Deste modo, a maioria dos estudos considera deficientes níveis de 25(OH)D menores de 30 ng/mL, como Endocrine Society, o National Osteoporosis Foundation (NOF), International Osteoporosis Foudation (IOF) e a American Geriatric Society (AGS) e deficiência severa quando menor de 20 ng/mL, como também os estudos com resultados expressos em nmol/L classificaram a deficiência severa na presença de níveis abaixo de 25 nmol/L, moderada de 25 a 49,9 nmol/L, insuficiência de 51 a 75 nmol/L (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY CONSENSUS STATEMENT, 2014). Quanto à proteção extra-esquelética da vitamina D, assim como atuando na resposta imune e na inflamação, considera-se que com mínima exposição ao sol, um adulto necessitaria da ingestão de 4.000 a 6.000 UI de vitamina D 3 ou vitamina D 2 diariamente para manter níveis séricos de vitamina D na faixa preferencial de 40 a 60 ng / mL (100-150 nmol / L), com média em torno de 50 ng/mL(125 nmol/L) (CHAROENNGAM; SHIRVANI; HOLICK, 2021). No entanto, adultos obesos precisam de 2 a 3 vezes mais vitamina D para manter as mesmas concentrações séricas de 25 (OH) D (EKWARU *et al.*, 2014).

Com todas essas informações coletivamente, a maioria dos especialistas agora concorda que a deficiência de vitamina D deve ser definida como um 25 (OH) D de <20 ng / ml. A insuficiência de vitamina D é agora reconhecida como 25 (OH) D de 21-29 ng

/ ml. O nível preferido de 25 (OH) D agora é recomendado por muitos especialistas como > 30 ng / ml. 1 , 4 , 28 (HOSSEIN-NEZHAD *et al.*, 2013).

2.4 A VITAMINA D COMO PROTEÇÃO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A relação entre nível de vitamina D e sistema cardiovascular incentivou pesquisas de outros aspectos desse constituinte essencial ao metabolismo celular, as quais promoveram grandes mudanças em antigos conceitos, construídos desde 1968, quando foi isolada, identificada e determinada a atividade biológica da molécula da 25-hidroxivitamina D, como sendo o composto mais potente e capaz de induzir mais rapidamente a absorção intestinal do cálcio, a mobilização óssea e a mineralização do esqueleto (ADAMCZAK, 2017).

O trabalho de Boyle e col. foi a principal evidência que levou a compreensão do sistema endócrino vitamina D (BOYLE *et al.*, 1972; BOYLE, GRAY; De LUCA, 1971). Atualmente, cristalizou-se o conceito do sistema endocrinológico vitamina D, formado pelas moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora, DBP (vitamin D binding protein), seu receptor VDR e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (IZZU, 2021).

Em 1983, finalmente determinou-se a existência dos receptores de vitamina D (VDR). Esta forma ativa da vitamina D penetra nas células alvo, ligando-se no citoplasma ao receptor da vitamina D (VDR) e sendo transportado ao núcleo com o receptor de heterodimerizes X retinóico (RXR) formando um complexo que se liga ao DNA otimizando a transcrição dos genes regulados pela vitamina D (SCHLÖGL; HOLICK, 2014).

Ao identificar que a localização dos VDR, assim como a 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), não estavam restritos a células envolvidas no metabolismo do cálcio, mas esses receptores e enzima estavam presentes numa enorme variedade de tipos celulares como miócitos, células beta-pancreáticas, neurônios, células imunológicas, endotélio vascular e cardiomiócitos, desta forma se pode compreender que a deficiência de vitamina D poderia predispor o indivíduo a diversas alterações, dentre as quais as doenças cardiovasculares (ADAMCZAK, 2017; RAFIQ; JEPPESEN, 2021).

Desde que o calcitriol, atuando através do VDR citosólico que está presente na maioria das células do corpo, incluindo os cardiomiócitos, células endoteliais e musculares lisas dos vasos, tem um importante papel como agente cardioprotetor (ZITTERMANN; KOEFER, 2008). A vitamina D, pela sua ação cardioprotetora e anti-inflamatório, reduz níveis plasmáticos de citocinas, atuando nos cardiomiócitos, na vasculatura lisa arterial aumentando a complacência e elasticidade vascular e melhorando a função endotelial com redução da pressão arterial (BRAAM *et al.*, 2004); contribui para regulação do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e na microcirculação coronariana; inibindo a expressão de renina, com efeitos em redução da pressão arterial, da hipertrofia ventricular esquerda e melhora na contratilidade miocárdica, com sua deficiência relacionada com aumento da morbidade cardiovascular, com maior risco de doença arterial coronariana tanto crônica quanto aguda e aumento do risco de IAM (KARAKAS *et al.*, 2013), aneurisma de aorta abdominal (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 2000), aterosclerose subclínica, fluxo coronariano lento e hipertensão arterial sistêmica (OZF *et al.*, 2013). Além disso, a vitamina D ativada promove angiogênese por aumentar a proliferação das células da camada muscular lisa vascular através do fator de crescimento (CARDÚS *et al.*, 2006).

Uma atuação bem documentada da vitamina D se dá pela inibição da síntese da renina, com efeitos em redução da pressão arterial e da hipertrofia ventricular esquerda. O Calcitriol exerce efeito protetor na função renovascular, restaurando os efeitos do relaxamento dependente do endotélio acompanhadas pela normalização das proteínas relacionadas ao stress oxidativo (DONG *et al.*, 2012; LAI *et al.*, 2016).

Estudos demonstraram que a vitamina D diminuindo a atividade do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), suprime o gene da expressão da renina. A vitamina D regula o gene envolvido na produção de renina, através da cis-DNA, elemento do gene promotor de renina, inibindo o SRAA. Nas situações de deficiência de vitamina D, o aumento da síntese de renina leva à elevação da produção de angiotensina II, que é um potente vasoconstrictor, favorecendo o desenvolvimento de hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda (GLENN; CARDEMA; GARDNER, 2016; LINDQVIST; LANDIN-OLSSON; OLSSON, 2021).

O aumento da produção das espécies reativas de oxigênio (EROs) é induzido pela angiotensina II em artérias renais humanas e células endoteliais e prejudicando função endotelial, provocando aparecimento de hipertensão arterial. In vitro, o receptor da vitamina D ativado induz o aumento da produção do óxido nítrico nas células endoteliais e aumenta as propriedades angiogênicas das células progenitoras endoteliais (MOLINARI *et al.*, 2011).

Os níveis séricos de vitamina D estão inversamente relacionados à resistência à insulina, ressaltando-se que o calcitriol (1,25-hidroxivitamina D) foi detectado no pâncreas e, portanto, existe a possibilidade de que a vitamina D atue no desenvolvimento evolutivo dos sistemas metabólicos, como a função das células beta. A deficiência de D está associada a hipocalcemia, que em última análise controla a síntese de insulina pelas células beta pancreáticas. Deste modo, é evidente que a vitamina D afeta a homeostase da glicose por meio da secreção de insulina reduzida, aumento da resistência à insulina e hiperglicemia (BERRIDGE, 2017). A suplementação de vitamina D aumenta os níveis de cálcio plasmático, que por sua vez aumentam a síntese e a secreção de cálcio das células beta, melhorando em última instância a homeostase da glicose (ALQUAIZ *et al.*, 2021; BERRIDGE, 2017; GRAMMATIKI; KARRAS; KOTSA, 2019; RAFIQ; JEPPESEN, 2021).

Os efeitos anti-inflamatórios da Vitamina D foram demonstrados em vários estudos e na revisão de Mozos, em 2014, regulando e modulando a produção de citocinas inflamatórias inibindo a proliferação de células pró-inflamatórias, que são atuantes na fisiopatogênese da aterosclerose e doenças cardiovasculares (KIM *et al.*, 2020; MOZOS; MARGINEAN, 2014; YIN; AGRAWAL, 2014), como também esta ação anti-inflamatória pode ser exercida pela regulação da via Receptor Toll-like (TLR), estimulando o supressor da sinalização das citocinas (SOCS) 1 por inibição do micro RNA (miR-155) em macrófagos, levando ao feed-back negativo no controle da imunidade e consequente inflamação (ADAMCZAK, 2017).

Além de promover a aterosclerose, a inflamação induzida por TLR pode influenciar a estabilidade da placa aterosclerótica e contribuir para o desenvolvimento de síndromes coronárias agudas em pacientes com DAC. As expressões medianas de TLR2 e -4 em plaquetas e resíduos de placa foram maiores em pacientes com

síndrome coronariana aguda em comparação com aqueles com angina de peito estável (ADAMCZAK, 2017; SATOH *et al.*, 2016).

A vitamina D atua diretamente na indução de células T efectoras, assim como inibindo a proliferação dos linfócitos T (TAKEDA, 2010), assim como também inibe a produção das citocinas pró-inflamatórias, tais como interferon gama (IFN- γ), IL-17 e IL-21 em Linfócitos T CD4 + CD25, estimulando a IL-10, que é anti-inflamatória, promovendo o desenvolvimento de Linfócitos T reguladores, aos quais expressam antígenos de linfócitos T citotóxicos e promovem, também, a expressão da proteína citotóxica associada aos linfócitos (CTLA)-4 e FoxP3 (forkhead box P3) (CHAROENNGAM; HOLICK, 2020).

Ressaltando, ainda o papel da vitamina D na ação anti-inflamatória através da regulação imune, esta modula a sinalização do TLR pela estimulação SOCSI, inibição da fosforilação da proteína quinase ativadora da mitogênese (MAPK) e também ativando o fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- κ B) nos macrófagos, deste modo reduzindo a expressão do gene e a liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF alfa, IL-6 e proteína quimiotática de monócitos (MCP)-1 provocando diminuição do recrutamento dos monócitos e macrófagos e reduzindo a inflamação tecidual (YIN; AGRAWAL, 2014).

A disfunção endotelial é caracterizada pela biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador dependente do endotélio e é um evento precoce no desenvolvimento da aterosclerose. Nas células endoteliais, a vitamina D regula a síntese de NO mediando a atividade da NO sintase endotelial (eNOS). O estresse oxidativo causado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) facilita a degradação do NO e suprime a síntese do NO, levando a uma redução da biodisponibilidade do NO. Nesta situação, o papel da vitamina D é de neutralizar a atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase que produz ROS, melhorando a capacidade antioxidante ao aumentar a atividade de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (KIM *et al.*, 2020).

Há um corpo de evidências sobre a associação entre deficiência de vitamina D e intolerância às estatinas, na população idosa (PALAMANER *et al.*, 2014), como mialgia, até mionecrose, entre as principais, com consequente redução do desempenho

muscular, por diminuição da massa muscular e consequente tendência à quedas, principalmente na população idosa (KHAYZNIKOV *et al.*, 2015; THOMPSON; CLARKSON; KARAS, 2003), como também sobre a atuação da vitamina D revertendo esta intolerância (CHOGTU, B. *et al.*, 2020; JETTY *et al.*, 2016).

2.5 A VITAMINA D COMO PROTEÇÃO NAS DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS E DEPRESSÃO

Considerando-se que tanto o VDR quanto o CYP27B1 estão disseminados em importantes regiões do cérebro humano, incluindo o hipocampo, córtex pré-frontal, giro cingulado, prosencéfalo basal, caudado / putâmen, tálamo, substância negra, núcleos geniculados laterais, hipotálamo e cerebelo, é pertinente ressaltar que os polimorfismos do gene *VDR* estão associados ao declínio cognitivo, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, e esclerose múltipla (SCHLÖGL; HOLICK, 2014; SIMON; MUNGER; ASCHERIO 2012).

Níveis mais baixos de vitamina D são encontrados em pessoas com esquizofrenia, transtornos depressivos e também associados às anormalidades de neuroimagem, como volume cerebral reduzido em animais e humanos. A redução do cérebro inteiro e o aumento do volume ventricular também são sistematicamente relatados na esquizofrenia (BERG *et al.*, 2018).

Estudos demonstraram que adultos com esquizofrenia e depressão têm níveis séricos mais baixos de 25-hidroxivitamina D em comparação com controles saudáveis e meta-análises mostraram níveis mais baixos de vitamina D em adultos com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos em comparação com controles saudáveis, apesar de que não houve um rígido controle para fatores de confusão potenciais, como o perfil de minoria étnica, que pode ter tido um impacto sobre o resultados e interpretação dessas análises (BERG *et al.*, 2018; TSIGLOPOULOS *et al.*, 2021; VALIPOUR; SANEEI; ESMAILZADEH, 2014). Além disso, identificou-se uma associação prospectiva entre níveis séricos de vitamina D mais elevados e menores sintomas psicóticos totais e sintomas negativos de psicose em 12 meses após o primeiro diagnóstico de psicose (LALLY *et al.*, 2019).

Recentemente, detectou-se que Indivíduos com transtornos mentais graves podem ter um risco maior de deficiência de vitamina D, assim como também apresentam maior mortalidade por causa da infecção por doença provocada pelo coronavírus SARS-COV-19 (COVID-19). Foi conduzida, deste modo, uma revisão abrangente para examinar a importância da vitamina D para a saúde pública e a saúde mental durante a pandemia de COVID-19 em andamento. Nesta revisão foram abordados três objetivos específicos, de uma perspectiva global para inicialmente criar um perfil de vitamina D e revisar a epidemiologia da deficiência de vitamina D, segundo, explorar a deficiência de vitamina D como fator de risco para infecções em pacientes com transtornos mentais graves e COVID-19 e finalmente examinar a eficácia da suplementação com vitamina D para ambas as condições. Descobriu-se que, em termos de transtornos mentais graves, as evidências de estudos laboratoriais e observacionais apontam para a associação entre deficiência de vitamina D e depressão ou esquizofrenia. Em relação à infecção por COVID-19, como prova de princípio, a vitamina D poderia fornecer uma defesa plausível contra a própria infecção e contra um curso clínico adverso. Os autores concluíram que do ponto de vista da saúde pública e da saúde mental pública, com base no conhecimento atualmente limitado, para indivíduos com transtornos mentais graves, os benefícios da otimização Vitamina D por meio da suplementação parecem superar os riscos (WERNEKE; GAUGHRAN; TAYLOR, 2021).

Nove meta-análises investigaram o efeito da suplementação de vitamina D na depressão. Seis metanálises concluíram que o vitamina D é eficaz, julgado pela redução dos escores de depressão. As doses e vias de administração de vitamina D diferiram (FIRTH *et al.*, 2019; JAMILIAN *et al.*, 2019; SARRIS *et al.*, 2016; SHAFFER *et al.*, 2014; VELLEKKATT; VELLEKKATT, 2019), no entanto, a maioria dos estudos utilizou a administração oral de vitamina D.

A meta-análise realizada por Jamilian *et al.* (2019) demonstrou que tomar suplementos de vitamina D entre pacientes com transtornos psiquiátricos teve efeitos benéficos sobre os níveis da escala de depressão de Beck (BDI), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), capacidade antioxidante total (TAC) e aumento significativo na glutatona (GSH) (JAMILIAN *et al.*, 2019). Vellekkatt e Menon (2019)

avaliando 948 participantes com depressão, num total de 3 ensaios clínicos de intervenção, demonstrando impacto favorável da Vitamina D no tratamento da depressão.

A vitamina D reduziu significativamente os sintomas depressivos em pacientes com depressão clínica (N = 948, n = 4, SMD = 0,58, IC 95%: 0,45-0,72, $p < 0,01$, $I^2 = 0\%$) (FIRTH *et al.*, 2019). Shaffer *et al.* (2014), em metanálise, demonstraram que a suplementação de vitamina D para participantes com sintomas depressivos clinicamente significativos ou transtorno depressivo teve um efeito moderado e estatisticamente significativo (2 estudos: SMD, -0,60; IC de 95%, -1,19 a -0,01; $p = 0,046$).

Spedding (2014) também, em uma meta-análise de todos os estudos sem falhas demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na depressão com suplementos de vitamina D.

Com o objetivo de avaliar o potencial dos nutracêuticos, incluindo a vitamina D, como adjuvantes à terapia antidepressiva, uma importante revisão sistemática e metanálise realizada em 2016 obteve resultados positivos, sugerindo a ação moduladora dos nutracêuticos em relação a várias vias neuroquímicas envolvidas na depressão (SARRIS *et al.*, 2016).

Entretanto, três metanálises não encontraram benefícios na suplementação com a vitamina D em pacientes com depressão, como: Gowda *et al.* (2015), Lázaro *et al.* (2021) e Li *et al.* (2014), porém Gowda *et al.* (2015) em sua metanálise, teve a maioria dos estudos focados em indivíduos com baixos níveis de depressão e níveis séricos normais de vitamina D, invalidando o resultado do efeito terapêutico da vitamina D. A mais recente metanálise, também, teve alto grau de heterogeneidade, pois foram utilizadas diversas escalas para avaliar a depressão, assim como houve grande diversidade da população estudada, onde foram incluídos pacientes com tuberculose, diabetes, fadiga, em diálise ou com transtorno bipolar entre outros (LÁZARO *et al.*, 2021).

O papel da vitamina D no funcionamento dos neurônios foi estabelecido nas últimas duas décadas, sendo documentado que muitas doenças neurológicas estão associadas à hipovitaminose D. Por exemplo, o tratamento de pacientes com esclerose

múltipla com vitamina D pode retardar a progressão da lesão neurológica. O fator de crescimento cerebral (BDNF) é importante para o crescimento e desenvolvimento dos neurônios e mielinização das células de Schwann em caso de lesão. A vitamina D aumenta a produção do BDNF após cruzar a barreira hematoencefálica e entrar nas células gliais (FEX; DAHLIN, 2013; RAFIQ; JEPPESEN, 2021; SIMON; MUNGER; ASCHERIO, 2012).

A Vitamina D tem propriedades neuroprotetoras e a sua deficiência pode levar à neurodegeneração. As propriedades neuroprotetoras da Vitamina D parecem relacionadas às propriedades antiinflamatórias e antioxidantes. Estudo experimental demonstrou que em culturas gliais corticais primárias expostas a uma endotoxina bacteriana levou a um acúmulo de nitrito, espécies reativas de oxigênio (ROS), interleucina-6 (IL-6) e proteína inflamatória de macrófagos-2 (MIP-2). Verificou-se que o calcitriol reduziu a produção dessas substâncias pró-inflamatórias, regulação negativa de canais de cálcio sensíveis à voltagem tipo L (L-VSCC) protegendo contra a neurotoxicidade mediada por 6-hidroxidopamina (HUANG *et al.*, 2015; WERNEKE; GAUGHRAN; TAYLOR, 2021).

Em análise transversal, com 111 pacientes com doença hepática crônica, utilizando o Inventário de Beck II (BDI-II) para avaliar a depressão, 81% dos pacientes apresentavam níveis basais de vitamina D inadequados (<30 ng / ml) e 31% apresentavam sintomas depressivos (pontuação BDI-II ≥ 14). A gravidade da depressão correlacionou-se inversamente com o nível de vitamina D em pacientes deprimidos ($\beta = -0,483$, $P = 0,004$). Os escores de depressão melhoraram significativamente desde o início em pacientes deprimidos após três e seis meses ($P = 0,003$ e $P = 0,004$, respectivamente) de suplementação, com níveis de vitamina D aumentando para o normal ($P < 0,0001$). Desta forma, os níveis de vitamina D se correlacionaram com os escores do BDI-II, e a reposição de vitamina D melhorou significativamente os sintomas depressivos em pacientes com DHC, sugerindo-se que a suplementação de vitamina D pode ser considerada nesses pacientes (STOKES *et al.*, 2016).

Desse modo, a suplementação com a vitamina D é relativamente de baixo custo, amplamente disponível e fácil de administrar como suplemento oral e dentro das doses

recomendadas, os efeitos adversos parecem raros. Do ponto de vista da saúde pública e da saúde mental, com base nos conhecimentos atualmente disponíveis, para indivíduos com transtornos mentais como depressão, os benefícios da otimização da vitamina D por meio da suplementação parecem superar os riscos (WERNEKE; GAUGHRAN; TAYLOR, 2021).

3 HIPÓTESES

H0: A suplementação com a vitamina D não é capaz de melhorar os sintomas depressivos, de risco cardiovascular e de risco de suicídio em pacientes depressivos;

H1: A suplementação com a vitamina D é capaz de melhorar os sintomas depressivos, de risco cardiovascular e de risco de suicídio em pacientes depressivos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da suplementação com a Vitamina D em pacientes com Depressão Maior em relação ao risco cardiovascular, sintomas depressivos, e risco de suicídio.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) descrever as características sociodemográficas da amostra;
- b) verificar os efeitos de seis meses de suplementação com a vitamina D sobre a redução dos fatores de risco cardiovasculares clínicos e laboratoriais;
- c) verificar os efeitos de seis meses de suplementação com a vitamina D sobre a redução dos sintomas depressivos e;
- d) verificar os efeitos de seis meses de suplementação com a vitamina D sobre a redução do risco de suicídio;

5 MATERIAL E MÉTODOS

Nesta seção optou-se por apresentar o percurso metodológico desta tese a partir de tópicos que explicam todos os aspectos necessários relacionados à condução da pesquisa.

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado estudo prospectivo, tipo ensaio clínico duplo cego randomizado controlado com placebo.

5.2 ÁREA DE ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no estado de Pernambuco, na cidade do Recife, nos Ambulatórios de Psiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Universidade de Pernambuco (UPE).

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA

A população do estudo foi composta de pacientes adultos portadores de depressão, na faixa etária entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, atendidos de rotina nos ambulatórios de psiquiatria da UFPE e UPE, na cidade do Recife, Estado de Pernambuco, no período de seis meses.

5.4 AMOSTRA E TAMANHO AMOSTRAL

Nesta seção, optou-se por apresentar as etapas criadas para obtenção da amostra final do estudo.

5.4.1 Tamanho Amostral

Para determinação do tamanho amostral foram considerados:

- a) objetivo comparativo foi a melhora do escore da depressão entre os pacientes que utilizarão e os que não utilizarão vitamina D. Os percentuais esperados de sucesso obtidos no estudo com vitamina D, de Pathak, Nisar e Rosenthal (2012), do Endocrine Society's e com antidepressivo, segundo Fleck *et al.* (2009) nas Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o Tratamento da Depressão que indicaram melhora na pontuação da escala de depressão em 69,2% e 65%, respectivamente e;
- b) erro de 5,0%; Poder de 80,0%; Razão igual a 1,00 entre os dois grupos. A forma de cálculo utilizada para o tamanho do tamanho amostral em cada grupo foi:

$$n = \frac{m}{4} (1 + \sqrt{1 + 4/(m(p1 - p2))})^2 \text{ onde:}$$

$$m = \frac{[Z\alpha \cdot \sqrt{2p \cdot (1-p)} + Z\beta \cdot \sqrt{p1 \cdot (1-p1) + p2 \cdot (1-p2)}]^2}{(p1 - p2)^2}$$

Onde:

$Z\alpha$ = valor da curva normal relativa ao erro;

$Z\beta$ = valor da curva normal relativa ao poder.

Onde:

$Z\alpha$ = valor da curva normal relativa ao erro;

$Z\beta$ = valor da curva normal relativa ao poder.

$$p = (p1 + p2)/2;$$

$p1$ = percentual (estimada) de melhora entre os pacientes que utilizarão vitamina D e o medicamento padrão: $p1 = 0,692$.

$p2$ = percentual de melhora (estimada) entre os pacientes que utilizaram apenas o medicamento padrão: $p2 = 0,50$.

O tamanho amostral necessário para cada grupo foi 112 pacientes em cada grupo, no total de 224 pacientes.

O cálculo foi realizado através do programa EPI-INIFO versão 6.04.

5.5 SELEÇÃO DE PACIENTES

Para ingresso na pesquisa, todos os pacientes com depressão foram convidados pela pesquisadora a participar, após lhes terem sido explicados os objetivos, bem como os direitos e deveres da pesquisadora e dos participantes, conforme preconiza a Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que rege pesquisas envolvendo seres humanos.

Os pacientes foram avaliados pela pesquisadora no início da pesquisa e a cada 3 meses, até do ponto de vista clínico cardiológico e laboratorial. Os participantes foram separados em dois grupos de forma aleatória, com um grupo de 112 pacientes que receberam o tratamento convencional com antidepressivo, acrescido da suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol), 50.000 UI por via oral, semanalmente, durante seis meses, enquanto o outro grupo de 112 pacientes que além do tratamento antidepressivo, recebeu placebo, também via oral, a cada semana, durante seis meses.

5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram elegíveis: faixa etária de 18 a 60 anos; com diagnóstico de depressão (pontuação acima de 6 pela Escala de Montgomery-Asberg).

Inelegíveis: apresentarem comprometimento cognitivo, ao Mini-Mental Test ou já estarem sendo suplementados com vitamina D, antecedentes pessoais de comorbidades psiquiátricas, doença renal crônica, hipercalcemia, neoplasias e mulheres gestantes ou em amamentação.

5.7 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Nesta seção optou-se por trazer um detalhamento sobre os instrumentos e processos de avaliação conduzidos para realização do estudo.

5.7.1 Avaliação da Depressão

Os pacientes foram submetidos à avaliação de depressão pela Escala de Montgomery e Asberg (MADRS) (ANEXO A), validada em 1979. Esta escala foi aplicada no início da pesquisa e ao término de 6 meses.

Maior pontuação na MADRS indica depressão mais grave, e cada item produz uma pontuação de 0 a 6. A pontuação geral varia de 0 a 60. O questionário inclui perguntas sobre os seguintes sintomas: a) tristeza aparente; b) tristeza expressa; c) tensão interna; d) redução do sono; e) redução do apetite; f) dificuldades de concentração; g) lassidão; h) incapacidade de sentir; i) pensamentos pessimistas; j) ideias de suicídio.

Uma ficha de pesquisa foi utilizada, onde são categorizados o tempo de depressão, quantos episódios, antecedentes familiares de depressão, uso de substâncias psicoativas, tipos de medicamentos antidepressivos, histórico de transtorno mental na família (APÊNDICE A).

5.7.2 Avaliação do Risco de Suicídio

Foi aplicada a Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS), desenvolvida por Kelly Posner e colaboradores na Universidade de Columbia (2007) que aborda a ideação suicida, intensidade da ideação e comportamento suicida, diferenciando entre comportamentos com pouca probabilidade de acarretar lesões e aqueles com maior probabilidade de letalidade (POSNER *et al.*, 2011) (ANEXO B).

Este instrumento vem sendo utilizado tanto na atenção primária, podendo ser aplicado na população em geral quanto na prática clínica, como ferramenta de vigilância em ensaios clínicos relacionados ao suicídio. O Centro para Controle e Prevenção de Enfermidades (CDC) e o Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Drogas – FDA) recomendam a utilização desta escala (POSNER *et al.*, 2011).

Uma grande vantagem da C-SSRS é a sua utilização por profissionais de saúde, não necessariamente especialistas em saúde mental devidamente calibrados

previamente de acordo com as instruções dos autores idealizadores da escala (POSNER *et al.*, 2011).

5.7.3 Avaliação do Risco Cardiovascular

O risco cardiovascular foi avaliado conforme a presença dos fatores tais como: Hipertensão Arterial Sistêmica (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica); Dislipidemia (perfil lipídico, com dosagens de colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos); doença aterosclerótica significativa (Doença arterial coronariana, Acidente Vascular Cerebral, doença arterial obstrutiva periférica) de forma clínica ou subclínica, como estenose/espessamento de carótida, escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo, índice tornozelo braquial <0,9; história familiar de Doença arterial coronariana prematura, critérios de Síndrome Metabólica, Hipertrofia Ventricular Esquerda ou redução da função sistólica ventricular esquerda ou disfunção diastólica ventricular esquerda; Diabetes Mellitus ou Resistência Insulínica (glicemia de jejum, hemoglobina A1C, Glicemia pós prandial, insulina basal, HOMA-IR) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013); marcadores de risco cardiovascular (proteína-C reativa de alta sensibilidade, homocisteína, lipoproteína A, função tireoidiana (TSH ultrasensível) Doença Renal Crônica (microalbuminúria, medição da taxa de filtração glomerular, calculada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); Hiperparatireoidismo (PTH).

Na avaliação cardiológica de rotina, os participantes foram submetidos ao exame físico, cardiológico, exames eletrocardiográficos e laboratoriais, realizados pela pesquisadora no início da pesquisa e a cada 90 dias, até o término do estudo. O ecodopplercardiograma, teste ergométrico, monitorização por Holter-24 horas e ultrassonografia das carótidas e vertebrais foram realizados nos participantes do Ensaio Clínico no início da pesquisa e ao término, após 6 meses. Estes exames diagnósticos cardiológicos e laboratoriais foram realizados no HC-UFPE, que já oferecem este tipo de serviço.

Os pacientes foram submetidos à coleta de 10 mL de sangue venoso, por meio de punção venosa periférica, para determinações laboratoriais de metabólitos: glicemia

de jejum, colesterol total e frações, uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, homocisteína, PCR ultrasensível, lipoproteína A, cálcio iônico, fósforo, bem como a dosagens hormonais de testosterona total e livre, hormônio tireoestimulante, triiodotironina, tetraiodotironina livre, concentração de 25-hidroxivitamina D, hormônio estimulante das paratireóides, na admissão da pesquisa e a cada 90 dias, perfazendo um total de 6 meses. A urina foi coletada a cada 90 dias, para dosagem da calciúria nas 24 horas e microalbuminúria. Os equipamentos utilizados para dosagens laboratoriais foram: Architect C8000 para as dosagens de vitamina D e hormonais e CMD 800 com ISE da Wiener Group equipamentos para dosagens bioquímicas.

5.7.4 Questionário de Dados Sociodemográficos

O questionário foi aplicado em forma de entrevista com os participantes, sendo o mesmo preenchido pela pesquisadora. Sobre os adultos, foram anotados os seguintes dados: nº de identificação atribuído ao participante, idade, sexo, escolaridade, estado civil, etnia e religião (APÊNDICE C).

5.7.5 Questionário – Critério de Classificação Econômica Brasil/2011 da ABEP

Este questionário foi aplicado em forma de entrevista com os participantes, sendo o mesmo preenchido pela pesquisadora. O formulário utiliza informações objetivas e precisas de fácil coleta e operacionalização. O CCEB, Critério de Classificação Econômica Brasil, é um instrumento de segmentação econômica que utiliza o levantamento de características domiciliares (presença e quantidade de alguns itens domiciliares de conforto e grau escolaridade do chefe de família) para diferenciar a população (ANEXO C).

O critério atribui pontos em função de cada característica domiciliar e realiza a soma destes pontos. É feita então uma correspondência entre faixas de pontuação do critério e estratos de classificação econômica definidos por A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, E (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2013).

Adicionalmente, o CCEB também sugere valores de renda familiar aproximados para cada classe econômica.

5.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

- a) variável independente: Deficiência de Vitamina D (Qualitativa, ordinal, dicotômica, correspondente ao registro em prontuário de concentração sérica de 25-hidroxivitamina D menor que 30 ng/mL). Presente (<30ng/mL); Ausente ($\geq$ 30ng/mL) (HOLICK *et al.*, 2011).
- b) variáveis dependentes:
 - Escala de Depressão Montgomery-Asberg (Qualitativa, ordinal, obtida a partir dos indicadores da gravidade da doença, para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos, com 10 itens que avaliam aspectos biológicos, cognitivos, afetivos e comportamentais, os quais podem ser pontuados até um máximo de 6 pontos cada. Normal <6; Leve: 7-19; Moderada: 20-34; Grave: >34 (MONTGOMERY; ASBERG, 1979);
 - Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS), que aborda a ideação suicida, intensidade da ideação e comportamento suicida (POSNER *et al.*, 2011).
 - Fatores de Risco Cardiovascular: HAS (Pressão arterial sistólica, Pressão arterial diastólica); IMC; ITB; tabagismo; etilismo; Dislipidemia (Colesterol Total; Colesterol HDL; Colesterol LDL; Triglicerídeos); Lipoproteína A; Homocisteína; PCR ultrasensível; HOMA-IR, DM (HBa1C e glicemia de jejum); HVE e ou redução da fração de ejeção VE, disfunção diastólica VE; Arritmia Cardíaca; Isquemia Miocárdica, Hipotireoidismo (TSH ultrasensível), Andropausa (testosterona total, testosterona livre); Doença renal crônica (microalbuminúria, medição da Taxa de Filtração Glomerular, calculada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); Hiperparatireoidismo (PTH, fósforo).
- c) variáveis intervenientes: sóciodemográficas: idade, sexo, escolaridade (iletrado, fundamental, médio, superior), estado civil (solteiro, casado, união

estável, viúvo, desquitado/divorciado), etnia (branca, negra, parda, amarela, índio), classe de renda Brasil (A, B1, B2, C1, C2, D, E), religião (católica, evangélica, espírita, nenhuma, outras).

5.9 ALOCAÇÃO DA INTERVENÇÃO

Foi tipo mascaramento, para que o paciente e o investigador não tivessem conhecimento sobre a alocação individual dos participantes aos grupos de tratamento, necessário para evitar viés de observação durante o seguimento clínico-laboratorial, mantendo-se, assim, completa imparcialidade na avaliação dos efeitos.

5.10 MANUAL DE OPERAÇÃO (SOPs)

Todas as instruções foram precisas, escritas em forma de um manual, para a realização de todos os procedimentos previstos no ensaio clínico, incluindo recrutamento de participantes, alocação aos grupos de estudo, administração da intervenção, sistemas de registros, critérios para interrupção da intervenção, etc. Todas as atividades realizadas no ensaio clínico estavam previamente estabelecidas sob a forma de um roteiro de tarefas distribuídas à equipe de investigação.

A avaliação inicial constituiu no preenchimento de ficha de identificação, inventário sociodemográfico, ficha médica padronizada, com anamnese, exame físico e cardiológico, questionário sobre prática de atividades sob exposição solar, consentimento informado e padronizado por escrito, além da realização da entrevista clínica estruturada para depressão, utilizando a escala de Montgomery-Asberg, e a escala de para risco de suicídio e de exames laboratoriais.

A pesquisadora acompanhou as consultas e aplicação das escalas para depressão e risco de suicídio. No Hospital Oswaldo Cruz, as consultas tiveram a supervisão da Dra. Kátia Petribu e no Hospital das Clínicas, do Dr. Ezron Maia Emídio.

O Coordenador do presente Ensaio Clínico foi o Professor Dr. Everton Botelho Sougey, orientador da doutoranda e pesquisadora.

Os exames laboratoriais foram colhidos no laboratório de Hospital das Clínicas da UFPE. Os exames cardiológicos e de imagem, como Eletrocardiograma, Ecodopplercardiograma, Teste ergométrico, Holter-24 horas, ultrassonografia de carótidas e vertebrais, foram realizados nos hospitais Oswaldo Cruz (UPE) e Hospital das Clínicas (UFPE).

Após o retorno dos participantes com os resultados dos exames solicitados na Pesquisa, estes foram randomizados de modo simples, tipo cara ou coroa, nos dois grupos, com 112 participantes no Grupo da Vitamina D3 e 112 integrantes no Grupo Placebo, ou seja, cada paciente que retornava com os exames solicitados era distribuído aleatoriamente em cada grupo. A administração da Vitamina D3 e do Placebo foi realizada pela enfermeira do ambulatório, em cápsulas de igual tamanho e coloração, designada para o Ensaio Clínico, que também foi cegada.

Os participantes foram avaliados pela pesquisadora no início e após 6 meses onde foram realizados exames clínico e cardiológico, com eletrocardiograma e exames laboratoriais elencados na Pesquisa.

A avaliação final foi realizada ao término dos seis meses de intervenção, quando os participantes foram submetidos novamente a exames psiquiátricos, onde foram aplicadas a Escala de Depressão de Montgomery-Asberg e a Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS), exames clínico e cardiológico, além dos exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, teste ergométrico, cintilografia miocárdica e ultrassonografia das carótidas e vertebrais. Alguns pacientes foram submetidos à cineangiocoronariografia, por necessidade do quadro clínico cardiológico.

5.11 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa está de acordo com a Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que rege pesquisas envolvendo seres humanos e foi submetido à apreciação do Comitê de Ética da UFPE por meio da Plataforma Brasil, sendo aprovado sob CAAE nº 79347717.0.0000.5208 em 11/01/2018 (ANEXO D).

Para a devida execução das atividades referentes à pesquisa, foi necessário o atendimento das seguintes demandas em sequência de ocorrência:

- a) carta (s) anuência (s) das instituições: para a obtenção dos participantes, realização de exames laboratoriais, eletrocardiograma, e demais exames complementares onde a pesquisadora obteve a aprovação e apoio dos serviços do Hospital das Clínicas da UFPE (Psiquiatria e Cardiologia) e do Hospital Osvaldo Cruz, da UPE.
- b) consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): em atendimento às recomendações expressas na Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), com aprovação sob CAAE nº 79347717.0.0000.5208.
- c) preenchimento dos termos de consentimento: todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, as etapas necessárias e os riscos e benefícios que surgirão com a aceitação da participação. Foi assegurado o direito à livre opção de participarem ou não da pesquisa e permitida sua desistência a qualquer momento, bem como o anonimato sobre todas as informações constantes da divulgação dos resultados do estudo. A aceitação do participante foi concretizada mediante o devido e total esclarecimento, assegurado pela livre assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- d) termo de confidencialidade dos responsáveis pela pesquisa: no intuito de assegurar que os dados compartilhados nas atividades sejam protegidos e reservados somente para os fins propostos no projeto, os responsáveis pela pesquisa, assinaram termos de confidencialidade.
- e) análise crítica
 - Riscos: os indivíduos participantes da pesquisa foram submetidos a exames de diagnóstico laboratorial, ecodopplercardiograma, Holter-24 horas, teste ergométrico, ultrassonografia das carótidas e vertebrais, cintilografia miocárdica, que não envolveram exposição a riscos, tornando os exames não prejudiciais à saúde do paciente. Logo, os riscos possíveis nos grupos analisados foram mínimos. Quando foram identificadas alterações

significativas, independentemente de relação ou não com o objetivo do estudo, os indivíduos foram informados e devidamente encaminhados ao atendimento em rede de saúde especializada.

- Benefícios: as informações obtidas a partir da pesquisa são importantes para o entendimento da atuação da vitamina D e suas repercussões neuropsiquiátricas e cardiovasculares. Estas evidências poderão ser essenciais ao manejo e atenção dos pacientes portadores de Depressão.

f) critérios de suspensão e término de pesquisa: foi assegurado ao participante, devidamente esclarecido ao mesmo a iniciativa de desistência na participação a qualquer instante e o amplo acesso às suas informações adquiridas e analisadas. Os pacientes tiveram suas participações suspensas ou finalizadas perante a constatação de algum critério da casuística que não estiveram sob conformidade e que não foi declarado em triagem como, por exemplo, a constatação de uma gestação. A definição sobre suspensão e conclusão da participação do indivíduo na pesquisa foi realizada considerando-se o bem-estar e saúde do paciente e a integridade CMe confiabilidade da pesquisa e de seus resultados.

5.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a digitação dos dados numa planilha Excel os mesmos foram exportados para o programa estatísticos IBM SPSS versão 23, programa este utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos. Na análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística descritiva e inferencial. As técnicas de estatística descritiva envolveram distribuições absolutas e relativas para as variáveis categóricas ou categorizadas e as medidas estatísticas: média e desvio padrão para as variáveis numéricas. As técnicas inferenciais corresponderam ao uso dos testes estatísticos: Qui-quadrado de Pearson ou então o teste Exato de Fisher nas situações que a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas. O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi 5%.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados parciais deste estudo são representados por um artigo de protocolo de estudo de ensaio clínico intitulado **“Contributions of Vitamin D in the management of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial”** (APÊNDICE B) – cuja proposição foi apresentar o protocolo do estudo de ensaio clínico sobre a avaliação da suplementação de ação com vitamina D no manejo de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular, aumentando a evidência limitada sobre os efeitos potenciais da suplementação em situações relacionadas à regulação do humor.

Ainda na seção de resultados é apresentado o estudo de ensaio clínico intitulado: **“Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre as contribuições da vitamina D no controle dos fatores de risco cardiovascular sintomas depressivos e risco de suicídio”** cuja proposição foi determinar as contribuições da vitamina D no controle dos fatores de risco cardiovascular, no tratamento de sintomas depressivos incluindo o risco de suicídio.

6.1 ARTIGO 1 – IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON DEPRESSION: ASSOCIATION WITH DYSLIPIDEMIA AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Impact of vitamin D deficiency on depression: association with dyslipidemia and other cardiovascular risk factors

Vitamin D deficiency on depression

¹Catarina Magalhães Porto

²Nathalia Santos Barbosa da Silva

³Cecília Magalhães Porto Lira

⁴Rayana Porpino Magalhães

⁵Brivaldo Markman Filho

⁶Kátia Petribu

⁷Francisco Bandeira

⁸Tatiana de Paula Santana da Silva

⁹Everton Botelho Sougey

¹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. catarinamqo@gmail.com

²Mauricio University of Nassau, Recife, Pernambuco, Brazil. nathalia-santos1@hotmail.com

³University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. ceciliamplira@gmail.com

⁴University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. rayanaporpino@hotmail.com

⁵University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. brivaldomarkman@uol.com.br

⁶University of Pernambuco, UPE, Recife, Pernambuco, Brazil. kclpetribu@gmail.com

⁷Federal University of Paraiba Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, Paraíba, Brazil. francisco.bandeira@pq.cnpq.br

⁸Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil tatianapss2@gmail.com

⁹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. evertonbs@yahoo.com

Resume text word length: 249

Corresponding author: Catarina Magalhães Porto

Address: Rua Jacobina, 45, apto 2801, Graças. Recife-PE. CEP 52011-180

+55(81) 32313135/ 9 96557408/ 21257327/- E-mail: catarinamqo@gmail.com

Tables: 1

Figures: 0

Supplementary files: 0

Article text word length: 2325

Resume text word length: 244

Abstract: To evaluate the association between vitamin D deficiency and the main cardiovascular risk factors in patients with depression. It is an observational and cross-sectional study. A representative sample of 146 patients with depression was recruited. For the analysis of cardiovascular risk factors, the criteria established by the WHO were considered, including physical, cardiac, electrocardiographic and laboratory tests. The majority (76.1%) had systemic arterial hypertension; 85.6% had dyslipidemia, 65.8% had high cholesterol and 66.4% had high triglycerides and 80.2% were overweight. Coronary artery disease ($p = 0.032$) was higher in those with low levels of vitamin D

(23.9% x 10.3%) and dyslipidemia was significantly associated with vitamin D deficiency ($p = 0.016$). There was a significant association between vitamin D deficiency and the following cardiovascular risk variables: coronary artery disease, obesity (waist-hip index), dyslipidemia, chronic kidney disease and hyperparathyroidism. Thus, screening for cardiovascular risk factors, as well as managing vitamin D deficiency in patients with depression, on an outpatient basis, can be an important tool to reduce morbidity and mortality in this population.

Keywords: Vitamin D. Vitamin D Deficiency. Depressive Symptoms. Major Depressive Disorder. Suicide Risk. Suicide, Attempted. Psychiatry. Behavior.

Introduction

Currently, Depression has affected approximately 1 in 5 adults during their lifetime and is considered the second leading cause of disability in the United States[1,2]. In addition, Depression is a major cause of morbidity and poor quality of life among patients with cardiovascular disease (CVD) [3], and is also considered an independent risk factor for major adverse cardiovascular events [4].

In a prospective cohort study examining the prevalence of depression in approximately 1,000 patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG), 38% of patients met criteria for depression, with 26% having mild depression and 12% moderate to severe depression [5].

Epidemiological data suggest that less than 20% of individuals with depression are treated properly. These rates are even lower in patients with CVD (6). As an example, a study conducted with patients admitted to cardiac inpatient services, revealed that only 11% of patients with depression received adequate antidepressant therapy (7).

Important systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (ACE) of vitamin D and depression, following the items of Preferred Reports for Systematic Analysis and Meta-Analysis (PRISMA) compared studies with and without biological failures, identified 15 ECA, with good methodological and diversified quality. A meta-analysis of all flawless studies demonstrated a statistically significant improvement in

depression with vitamin D supplements. Vitamin D supplementation (≥ 800 IU daily) was favorable in the treatment of depression and the effect size was comparable to that of antidepressant medication [8]. In the same year, Shaffer [9], also demonstrated in another systematic review and meta-analysis, that vitamin D supplementation was effective in reducing depressive symptoms in clinically significant depression [9].

To contain this scenario, the American Heart Association (AHA) has issued a warning since 2008 to screen all patients with coronary artery disease (CAD) for depression [8]. However, acceptance of recommendations in clinical practice remains poor [10].

In this sense, there is an important question: although much evidence correlates depression with CVD's, few studies have evaluated which of the cardiovascular risk factors would be more significantly associated in the presence of the diagnosis or depressive disorder.

Said data were collected from the partial research results from a clinical trial protocol article titled "Contributions of Vitamin D in the management of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial".

Materials and Methods

a) Study flow and population

This study is observational and cross-sectional, with a probabilistic sample of depressed adult patients, 18 to 60 years old, of both sexes. Exclusion criteria were the presentation, on the Mini Mental Test, of cognitive impairment or vitamin D supplementation already in progress, personal history of psychiatric comorbidities, chronic kidney disease, hypercalcemia, neoplasia, pregnancy or lactation. This was approved by the Ethics Committee under the Protocol: 2,464,997. The described work was carried out in accordance with the World Medical Association's Code of Ethics (Declaration of Helsinki) for experiments involving human beings. The participants' consent was obtained through a complete and adequate elucidation, ensured by the voluntary signature of the Informed Consent Form.

Depression Evaluation

All patients analyzed had a diagnosis of Depressive Disorder d based on the criteria of the International Classification of Diseases-10 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en/#/F32>), for at least 6 months, aforementioned diagnosis having been made by a psychiatrist physician properly equipped for such a task. The research volunteers were undergoing treatment for depression by making use of their routine medications, and there were not any changes in routine and management of those patients during the data collection phase.

Cardiovascular Risk Evaluation

Cardiovascular risk will be assessed according to the presence of factors such as: Systemic Arterial Hypertension (systolic blood pressure, diastolic blood pressure); Dyslipidemia (lipid profile, with total cholesterol dosages, HDL, LDL, Triglycerides, Total cholesterol/HDL ratio); significant atherosclerotic disease (Coronary artery disease, Cerebrovascular accident, Peripheral obstructive arterial disease) in a clinical or subclinical manner, such as carotid stenosis/thickening; coronary calcium score > 100 or > 75th percentile for age or sex; an ankle - brachial index <0,9; premature coronary artery disease; Metabolic Syndrome criteria; Left Ventricular Hypertrophy or decreased Left ventricular systolic function or Left ventricular diastolic dysfunction; Diabetes Mellitus or Insulin Resistance (fasting glycemia, hemoglobin A1C, Postmeal plasma glucose, basal insulin, insulin curve, HOMA)[11]; cardiovascular risk markers (high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, lipoprotein A); thyroid function (Ultra-Sensitive thyroid stimulating hormone (TSH) , free tetraiodothyronine (T4) , free triiodothyronine (T3)); Chronic Kidney Disease (microalbuminuria, assessment of glomerular filtration rate, calculated through Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); Hyperparathyroidism (Parathyroid hormone (PTH), phosphorus).

As to the cardiologic evaluation, participants underwent physical, cardiological, electrocardiographic and laboratory examinations, Doppler echocardiography, treadmill test, 24 hour Holter monitoring and ultrasonography of the carotid and vertebral arteries. For the laboratory tests, 10 ml of venous blood were collected through peripheral venous puncture, for the assessment of: fasting glycemia, total cholesterol and fractions, urea, creatinine, total protein, albumin, homocysteine, high-sensitivity PCR, lipoprotein A, ionized calcium, phosphorus, as well as hormonal dosages of total and free testosterone, estradiol, estriol, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), TSH, free T3 and T4, cortisol, 25-hydroxyvitamin D concentration, PTH. Urine was collected to assess calciuria over 24 hours and microalbuminuria.

b) Statistical analysis

For the data analysis, inferential and descriptive statistical techniques were used. The descriptive statistical techniques involved relative and absolute distribution for the categorical or categorized variables and the following statistical measures: average and standard deviation, for the numerical variables. The inferential statistical techniques encompassed the use of Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, for situations in which the use of Pearson's chi-square test was not verified. A significance level of 5% was used for the decision regarding statistical tests.

Results and Discussion

Table 1 - Distribution of results related to serum Vitamin D levels and their respective associations with cardiovascular disease risk variables

Variable	Serum levels of Vitamin D						Value of p
					Group total		
	Low (≤ 20)		Normal (> 20)				
	N	%	n	%	n	%	
Systemic Arterial Hypertension							$p^{(1)} = 0,347$
Without arterial hypertension	9	19,6	26	26,8	35	24,5	
With arterial hypertension	37	80,4	71	73,2	108	75,7	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	

Coronary artery disease							$p^{(1)} = 0,032^*$
Yea	11	23,9	10	10,3	21	14,7	
No	35	76,1	87	89,7	122	85,3	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Carotid atheromatosis							$p^{(2)} = 0,384$
Grade I	33	75,0	76	79,2	109	77,9	
Grade II	10	22,7	20	20,8	30	21,4	
Moderate stenosis in grades III	1	2,3	0	0,0	1	0,7	
Total	44	100,0	96	100,0	140	100,0	
Stroke							$p^{(2)} = 1,000$
Absent	46	100,0	95	97,9	141	98,6	
Gift	-	-	2	2,1	2	1,4	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Peripheral arterial occlusive disease							$p^{(1)} = 0,398$
<0.4	11	27,5	22	23,2	33	24,4	
0.91 to 1.30	27	67,5	61	64,2	88	65,2	
> 1.30	2	5,0	12	12,6	14	10,4	
Total	40	100,0	95	100,0	135	100,0	
Cardiac arrhythmia							$p^{(1)} = 0,306$
Gift	21	47,7	37	38,5	58	41,4	
Absent	23	52,3	59	61,5	82	58,6	
Total	44	100,0	96	100,0	140	100,0	
Heart failure (left ventricular ejection fraction)							$p^{(2)} = 0,326$
Reduced to <40%	1	2,3	0	0,0	1	0,7	
Normal 50 to 70%	43	97,7	91	100,0	134	99,3	
Total	44	100,0	96	100,0	140	100,0	
Heart failure (hypertrophy left ventricular)							$p^{(2)} = 0,734$
Absent	27	62,8	65	69,1	92	67,2	
Light	11	25,6	21	22,3	32	23,4	
Moderate	5	11,6	7	7,4	12	8,8	
Severe	-	-	1	1,1	1	0,7	
Total	43	100,0	94	100,0	137	100,0	

Fasting blood glucose							$p^{(1)} = 0,221$
≤ 99	25	54,3	62	63,9	87	60,8	
100 to 125	15	32,6	30	30,9	45	31,5	
≥ 126	6	13,0	5	5,2	11	7,7	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Glucose oral tolerance test with 2 hours							$p^{(1)} = 0,646$
Up to 139 (Normal)	8	19,5	11	13,6	19	15,6	
140 to 199	18	43,9	41	50,6	59	48,4	
200 or more	15	36,6	29	35,8	44	36,1	
Total	41	100,0	81	100,0	122	100,0	
Glycosylated hemoglobin (HbA1c)							$p^{(1)} = 0,749$
<5.7%	15	32,6	33	34,7	48	34,0	
From 5.7% to 6.4%	23	50,0	50	52,6	73	51,8	
≥ 6.5%	8	17,4	12	12,6	20	14,2	
Total	46	100,0	95	100,0	141	100,0	
Diabetes							$p^{(1)} = 0,338$
Yea	24	58,5	41	49,4	65	52,4	
No	17	41,5	42	50,6	59	47,6	
Total	41	100,0	83	100,0	124	100,0	
Waist-to-hip index (ICQ)							$p^{(1)} = 0,041^*$
Normal	5	10,9	25	25,8	30	21,0	
Elevated	41	89,1	72	74,2	113	79,0	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Abdominal circumference							$p^{(1)} = 0,209$
Normal	4	8,7	16	16,5	20	14,0	
Elevated	42	91,3	81	83,5	123	86,0	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
nutritional status							$p^{(1)} = 0,321$
Normal	6	13,3	22	22,7	28	19,7	
Overweight	13	28,9	20	20,6	33	23,2	
Obese	26	57,8	55	56,7	81	57,0	
Total	45	100,0	97	100,0	142	100,0	
Total cholesterol							$p^{(1)} = 0,300$

Normal	10	22,7	27	31,4	37	28,5	
High	34	77,3	59	68,6	93	71,5	
Total	44	100,0	86	100,0	130	100,0	
HDL							$p^{(1)} = 0,187$
Low	35	79,5	59	68,6	94	72,3	
Normal	9	20,5	27	31,4	36	27,7	
Total	44	100,0	86	100,0	130	100,0	
Triglycerides							$p^{(1)} = 0,082$
Normal	9	20,5	30	35,3	39	30,2	
High	35	79,5	55	64,7	90	69,8	
Total	44	100,0	85	100,0	129	100,0	
Dyslipidemia							$p^{(2)} = 0,016^*$
Yea	45	100,0	77	87,5	122	91,7	
No	0	0,0	11	12,5	11	8,3	
Total	45	100,0	88	100,0	133	100,0	
Chronic kidney disease (RFG (CDK - PPE))							$p^{(2)} = 0,015^*$
Normal	40	88,9	91	98,9	131	95,6	
Slightly decreased	5	11,1	1	1,1	6	4,4	
Total	45	100,0	92	100,0	137	100,0	
Chronic kidney disease (Albuminuria)							$p^{(2)} = 0,502$
Normal or slightly increased	40	88,9	84	93,3	124	91,9	
Moderately increased	5	11,1	6	6,7	11	8,1	
Total	45	100,0	90	100,0	135	100,0	
Hyperparathyroidism (PTH)							$p^{(1)} = 0,019^*$
Normal	17	47,2	52	70,3	69	62,7	
High	19	52,8	22	29,7	41	37,3	
Total	36	100,0	74	100,0	110	100,0	
Thyroid function (TSH)							$p^{(2)} = 0,650$
Hyperthyroidism (THS <0.1)	-	-	3	3,3	3	2,2	
Normal ($0.1 \leq TSH \leq 4.5$)	26	56,5	50	54,9	76	55,5	
Mild hypothyroidism ($4.6 \leq TSH < 10.0$)	20	43,5	36	39,6	56	40,9	
Severe hypothyroidism (THS ≥ 10.0)	-	-	2	2,2	2	1,5	

Total	46	100,0	91	100,0	137	100,0
PCR						$p^{(2)} = 0,806$
Low risk	1	2,6	2	2,7	3	2,6
Medium risk	6	15,4	12	16,0	18	15,8
High risk	3	7,7	11	14,7	14	12,3
Very high risk	29	74,4	50	66,7	79	69,3
Variable	39	100,0	75	100,0	114	100,0

(*) Significant association at 5%

(1) Through the Chi-square test

(2) Through Fisher's exact test

The results of this study reveal that hypovitaminosis D was associated with an increased risk of coronary artery disease (CAD) among depressed patients. Several studies have linked vitamin D deficiency to CAD [12,13]. In addition, it is extremely important to highlight that CAD differs from other arterial diseases, as it is notoriously dangerous and the most common cause of morbidity and mortality worldwide [12,14].

During the past few years, studies have proposed effects of vitamin D on the inflammatory system and atherothrombosis. Evidence further suggests that hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction and increased risk of cardiovascular disease and its related risk factors, such as dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus [15,16] arterial hypertension was extremely high in the general sample (71.6%), especially among those with vitamin D deficiency (80.4%).

Notably relevant worldwide and present in approximately 1.13 billion people Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a serious clinical condition, and when associated with depression, SAH increases the risk of major adverse cardiovascular events (MACE), such as infarction myocardial infarction (MI), heart failure, stroke (stroke) and cardiovascular death [17].

In this study, dyslipidemia was the cardiovascular risk factor with the highest association with low levels of vitamin D (100%). The association between vitamin D deficiency and dyslipidemia, that is, low HDL, high LDL and high triacylglycerol is well documented [18].

The importance of this study is that it highlights the association between serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular risk factors in patients suffering from depressive disorder. This association could be used to predict the risk of developing depressive symptoms and to develop heart disease. These results suggest that inadequate serum levels of vitamin D may have an important effect on specific cardiovascular risk factors, such as those related to the lipid and inflammatory profile, reinforcing their correlations with the presence of depressive disorder.

The cross-sectional design is one of the limitations of this study. Therefore, the cause and the effect should not be assumed. In addition, this study was conducted with a sample of variable age, which explains the modest changes in HDL and FCM. In addition, the chosen data collection did not allow the collection of more accurate information about confounding factors, such as the implementation of nutritional monitoring, physical activity and labor, which can explain and / or strengthen the findings and search results. Future studies are needed to confirm the association of serum vitamin D with cardiovascular risk factors in depressed patients.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest

None of the authors report any conflicts of interest, including any financial relationship with industry, relevant to this manuscript.

References

- 1- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211–59.
- 2- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018;75:336–46.

- 3- Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113, 383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16: 163–80.
- 4- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- 5- Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001;358: 1766–71.
- 6- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095–105.
- 7- Huffman JC, Smith FA, Blais MA, Beiser ME, Januzzi JL, Fricchione GL. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with
- 8- Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014;6(4):1501-18.
- 9- Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2014;76(3):190-6.
- 10-Jha, M. K., Qamar, A., Vaduganathan, M., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2019). Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1827–1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041
- 11-SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 6, dez. 2013. Suplemento, 2.
- 12-Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Mortalidade global e regional de 235 causas de morte para grupos de 20 anos em 1990 e 2010: uma análise sistemá-

- tica para o Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (Londres, Inglaterra) 2012; 380 : 2095–128.
- 13-Das B, Mishra TK, Narayan Routray S, Satpathy CH, Mishra H. Deficiência de vitamina D: Um novo fator de risco para doenças cardiovasculares. *JIACM*. 2013; 14 : 247–52.
- 14-Liew JY, Sasha SR, Ngu PJ, et al. Os níveis circulantes de vitamina D estão associados à presença e gravidade da doença arterial coronariana, mas não à doença arterial periférica em pacientes submetidos à angiografia coronária. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25 : 274–9.
- 15-Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamina D: além do osso. *Ann NY Acad Sci*. 2013; 1287 : 45–58.
- 16-Norouzi, H., Ziaie, N., Saravi, M., Norouzi, A., Noei-Teymoordash, S., Jokar-Darzi, F., Norouzi, F., Rajabi-Fumashi, M., Zahedi-Tajrishi, F., & Norouzi, S. (2019). Associação de deficiência de vitamina D e doença arterial coronariana prematura. *Caspian journal of internal medicine*, 10 (1), 80–85. <https://doi.org/10.22088/cjim.10.1.80>
- 17-Jani BD, Cavanagh J, Barry SJ, Der G, Sattar N, Mair FS. Relationship Between Blood Pressure Values, Depressive Symptoms, and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiometabolic Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(10):1027–1035. doi:10.1111/jch.12813
- 18-Jiang, X.; Peng, M.; Chen, S.; Wu, S.; Zhang, W. Vitamin D deficiency is associated with dyslipidemia: A cross-sectional study in 3788 subjects. *Curr. Med. Res. Opin*. 2019, 35, 1059–1063

6.2 ARTIGO 2 – ANALYSIS OF SUICIDAL BEHAVIOR AND CHRONICITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS IN THE PRESENCE OF HYPOVITAMINOSIS D

Analysis of suicidal behavior and chronicity of depressive symptoms in the presence of hypovitaminosis D

Catarina Magalhães Porto¹
 Natalia Santos Barbosa da Silva²
 Cecília Magalhães Porto Lira³

Rayana Porpino⁴
 José Luiz Oliveira Magalhães⁵
 Tatiana Paula Santana da Silva⁶
 Everton Botelho Sougey⁷

¹Doctorate in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Faculty Name, Federal University of Pernambuco, Recife, Brasil. E-mail: catarinamqo@gmail.com

²Mauricio University of Nassau, Recife, Pernambuco, Brazil. E-mail: nathalia-santos1@hotmail.com.

³University of Pernambuco, UPE, Recife, Pernambuco, Brazil. E-mail: ceciliamplira@gmail.com

⁴Pernambuco Health School - FPS, Recife, Pernambuco, Brazil. E-mail: rayanaporpino@hotmail.com

⁵ Doctor in Biological Sciences by UFPE and Master in Public Health by Fiocruz-PE. E-mail: joseluiz@cpqam.fiocruz.br

⁶Doctor in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Faculty Name, Federal University of Pernambuco, Recife, Brasil. E-mail: tatianapss2@gmail.com

⁷Doctor in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Faculty Name, Federal University of Pernambuco, Recife, Brasil. E-mail: evertonbs@yahoo.com

Corresponding author: Catarina Magalhães Porto. Address: Rua Jacobina, 45, apto 2801, Graças. Recife-PE. CEP 52011-180. Phone: +55(81) 32313135/ 9 96557408/ 21257327/- E-mail: catarinamqo@gmail.com

Abstract:

Background: One of the risk factors for suicide includes the presence of depressive disorder and symptoms, which may be related to the reduction of 25-hydroxyvitamin D serum levels. In this scenario, evidence show vitamin D deficiency as an important aspect, directly related to the depressive disorder chronicity. **Objective:** To assess the association between Vitamin D serum levels and the intensity of depressive symptoms and suicidal behavior in a clinical sample of depressed patients. **Methods:** A cross-sectional study with 146 patients aged between 18 and 59, seen in two psychiatry ambulatories. Data collection involved measurement of serum 25-hydroxyvitamin D levels and assessment of the intensity of depressive symptoms and suicide risk. **Results:** In the sample, 35% presented low Vitamin D serum levels and, in these individuals, the incidence of family history of Depressive Disorder (95,2%) and chronicity of severe depressive symptoms (47,8%) was higher. As to suicidal behavior, both groups presented

high active suicide risk, with higher rates in the group with hypovitaminosis D. Only suicidal ideation was linked to lower Vitamin D levels (67,4% $p=0,005$). **Conclusion:** In this study, hypovitaminosis D was associated with more negative mental health outcomes, such as more severe chronicity of depressive symptoms and suicidal behavior, characterized by active suicidal ideation.

Keywords: Vitamin D. Depressive Symptoms. Major Depressive Disorder. Suicide Risk.

1 Introduction

Perceived as a serious public health issue and responsible for victimizing approximately 800.000 per year worldwide (WHO, 2019), suicide has frequently been the theme for public mental health agendas, especially in the present-day context, since the COVID-19 pandemic seems to possess an even more impactful effect on the rates of death by suicide and its behaviors and risk [1,-3].

Mental disorders are strongly associated with suicide. Around 90% of individuals who commit suicide possess an underlying psychiatric disorder and, among them, the Major Depressive Disorder (MDD) is commonly linked to the suicidal outcome [4-6].

An important factor regarding the presence of MDD would be hypovitaminosis D, caused partly by a decrease in sun exposure, or as a consequence of increased industrialization and urbanization as well as use of sunscreen. In this regard, meaningful evidence, apart from pointing out important correlations, reinforce that further studies must be carried out in order to estimate all the potential and efficiency rates related to Vitamin D replacement and improvement in depressive symptoms [7].

Trial results have shown that Vitamin D supplementation may reduce depression symptoms. In the study, after 8 weeks of supplementation, the intervention group showed a decline in the Beck's Depression Inventory score, as well as improved serum insulin levels, β -cell function homeostasis and plasma total antioxidant capacity [8].

Further data from a relevant meta-analysis revealed a statistically significant improvement in depression with Vitamin D supplements (≥ 800 I.U. daily), these results being comparable to those of antidepressant medication [9].

In spite of these results, many gaps need elucidation, such as dosages, duration, frequency and standard route of administration for Vitamin D. Moreover, it is unclear whether supplementation affects depression severity, or if the beneficial effects of Vitamin D could be greater in clinically depressed individuals with concomitant Vitamin D deficiency [10]. and, most importantly, whether the effects extend to comorbidities and risk situations such as the presence of suicidal behavior. On this aspect in particular, few evidence showed or detailed the effects of supplementation on suicide risk reduction, which nowadays becomes a latent point of investigation.

In this regard, the present article aims to contribute to the supply of the first evidence related to this subject, coming from a descriptive study which has the goal of assessing the association between Vitamin D serum levels and the severity of depression symptoms and suicidal behavior and risk in a clinical sample of patients.

2. Patients and Methods

2.1 Study Design

A cross-sectional study was conducted from June to December of 2019, in two public psychiatry ambulatory services in Pernambuco, Brazil, with a probability sample. The research was duly approved by the Ethics Committee of Federal University of Pernambuco (protocol nº 2.464.997). All participants expressed their participation as volunteers upon signature of the informed consent form. Patient demographics were obtained at the beginning of the study.

2.2 Patients' Inclusion and Exclusion

Adult patients, which were diagnosed with Depressive Disorder according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) criteria, aged between 18 and 59, of both sexes, that had attended the hospitals' service in the past three months and expressed their consent to participate in the study were included. Patients that suffered from cognitive dysfunction, that were already on Vitamin D supplementation, with personal history of chronic kidney disease, hypercalcemia, neoplasia, and pregnant women and lactating women were excluded.

2.3 Interviews and Data Collection

The study was conducted in two stages, detailed below:

Stage 1 - The depression diagnosis was made by means of a semistructured clinical interview as per the DSM 5, by a research psychiatrist with over ten years of experience in clinical psychiatry. The clinical interview featured questions about the diagnosis criteria for Major Depressive Disorder (MDD) according to DSM 5. Furthermore, screening questions were asked about the presence of other comorbid psychiatric disorders and history of any psychiatric disorder, medication use and subsequent diagnosis. Patients were then categorized as having Major Depressive Disorder, or no psychiatric disorder.

Stage 2- This stage consisted of estimation of depression severity through the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), assessment of suicidal behavior and suicide risk through the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) and, lastly, blood collection for serum Vitamin D levels measurement, through concentration of 25-hydroxyvitamin D.

2.4 Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Validated for the Brazilian Portuguese version [11]. A higher MADRS score indicates more severe depression, and each item is scored from 0 to 6. Overall score ranges from 0 to 60. The questionnaire includes questions about the following symptoms: a) apparent sadness; b) reported sadness; c) inner tension; d) reduced sleep; e) reduced appetite; f) concentration difficulty; g) lassitude; h) inability to feel; i) pessimist thoughts; j) suicidal thoughts. In addition to this scale, all participants were categorized as to duration of depression, the amount of episodes, family history of depression, use of psychoactive substances, types of antidepressant medication and family history of mental disorders.

2.5 Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Assessment of the presence of suicidal behavior and risk was performed through the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), developed by Posner [12] at Columbia University, which addresses suicidal ideation, intensity of suicidal ideation and suicidal behavior, differentiating between behaviors with low probability of leading to

injury and behaviors with an increased likelihood of lethality. A major advantage of C-SSRS is its use by health professionals, not necessarily mental health specialists, properly calibrated previously in accordance with the instructions of the idealizing authors of the scale [13].

2.6 Collection of biological material

Collection of 10 ml of venous blood was performed, by means of peripheral venipuncture, for laboratorial measurement of Vitamin D serum levels, through concentration of 25-hydroxyvitamin D. The equipment used for laboratory dosage was: Architect C8000.

2.7 Statistical Analysis

The analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23. For the data analysis, inferential and descriptive statistical techniques were used. The descriptive statistical techniques involved relative and absolute distribution for the categorical or categorized variables and the following statistical measures: average and standard deviation, for the numerical variables. The inferential statistical techniques encompassed the use of Pearson's chi-square test or Fisher's exact test, for situations in which the use of Pearson's chi-square test was not verified. A significance level of 5% was used for the decision regarding statistical tests.

3. Results

The average age of the sample was 46.75 years, with standard deviation equal to 11.09 years. As to sociodemographic data, there was a predominance of white ethnicity (self-declared) (48,6%), little over half was married or in a common-law marriage (51,4%), with approximately 12 years of education (45,2%) and the majority (84,2%) was of the female gender. (Table 1).

Table 1 – Sample distribution according to sociodemographic characteristics and family history of depressive disorder

Variable	N	%
TOTAL	146	100,0
Sex		
Male	23	15,8
Female	123	84,2
Age group		
18 to 39	39	26,7
40 to 49	39	26,7
50 to 60	68	46,6
Education		
Up to 3 years of education	4	2,7
4 to 6 years of education	32	21,9
7 to 12 years of education	66	45,2
Over 12 years of education	44	30,1
Civil status		
Single	46	31,5
Married/ common-law marriage	75	51,4
Widow/ widower	4	2,7
Ethnicity		
White	71	48,6
Brown	55	37,7
Black	20	13,7
Family history of depressive disorder		
Yes	106	72,6
No	15	10,3
Not informed	25	17,1

In the sample, 35% presented low serum Vitamin D levels and, in these individuals, the occurrence of family history of Depressive Disorder (95,2%) and severe degree symptom chronicity (47,8%) was more prominent.

Regarding suicidal behavior, data were quite expressive, in both groups, in which it was verified that the vast majority presented active suicide risk, with higher rates in individuals with hypovitaminosis D (76,1% Vs 70,1%). In addition, it can be affirmed that suicidal ideation was associated with the presence of lower Vitamin D serum levels (67,4% $p(1) = 0,005$). As to suicide attempt, it was much more frequent amongst individuals with hypovitaminosis D (10,9%), but without statistical significance.

Table 2 – Sample distribution according to Vitamin D serum levels and its correlation with family history of depression, chronicity of depressive symptoms and suicidal behavior and risk.

Variable	Vitamin D serum levels				Total group		p value
	Low levels (≤ 20)	serum	Normal levels (> 20)	serum			
	n	%	n	%	n	%	
Total	42	100,0	78	100,0	120	100,0	
Family history of depression							p(1) = 0,060
Yes	40	95,2	65	83,3	105	87,5	
Now	2	4,8	13	16,7	15	12,5	
Total	42	100,0	78	100,0	120	100,0	
Chronicity of depressive symptoms							p(1) = 0,076
Mild symptoms	6	13,0	26	26,8	32	22,4	
Moderate symptoms	18	39,1	41	42,3	59	41,3	
Severe symptoms	22	47,8	30	30,9	52	36,4	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Active suicidal ideation							p(1) = 0,005*
Yes	31	67,4	41	42,3	72	50,3	
No	15	32,6	56	57,7	71	49,7	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Previous suicide attempt							p(2) = 0,332
Yes	5	10,9	6	6,2	11	7,7	
No	41	89,1	91	93,8	132	92,3	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	
Active suicide risk							p(1) = 0,456
No risk	11	23,9	29	29,9	40	28,0	
At risk	35	76,1	68	70,1	103	72,0	
Total	46	100,0	97	100,0	143	100,0	

(*) Significant association at 5%

(1) Using the chi-square test

(2) Using Fisher's exact test

4. Discussion

The results pertaining to the present study show that the majority of depressed patients are married women, in the 50-60 age group, 71,9% at risk of suicide. Similar results are found in research around the world, representing a large mental health disparity for females [14,15]. In a sample conducted in 17 countries, the risk of suicidal behavior was also significantly related to the female gender and lower level of education [16].

The causes related to depression among the genders orbit around their social environment, such as employment issues, university degree and hours of domestic work, as demonstrated in a longitudinal study [15].

There was a predominance of family history of depression (72,6%). In this regard, it is ascertained that family history remains a major predictor of illness in mood disorders [17], it being demonstrated that children of parents with depression have a 40% chance

of developing the disorder [18]. Data from a meta-analysis conducted with over 21.000 indicate that genetic contribution to depression is very relevant, raising the risk two to three times [19].

In addition to genetic factors, epigenetic factors have been widely studied, such as DNA methylation, modification in histones and nucleosome positioning and non-coding RNA mediated regulation (ncRNA), in genes ID3, GRIN1 and TPPP, caused by traumatic childhood experiences, like physical, emotional and sexual abuse, as well as negligence, which are key predictive factors for development of mental disorders, such as bipolar disorder, conduct disorder and Major Depressive Disorder (MDD). Based on these studies, genes and sites associated with depression/ MDD related traumatic childhood adversities were identified and should be further investigated, in view of identifying potential means of intervention [20].

Thus, it can be considered that low Vitamin concentrations may compromise cellular signaling and growth, thereby impairing neural activity [21,22]. In addition, it is known that Vitamin D has also been linked to serotonin production, a neurotransmitter that is considerably impaired in cases of depression, and also modulates the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which regulates production of the neurotransmitters epinephrine, norepinephrine, and dopamine in the adrenal cortex and also provides protection against dopamine and serotonin depletion.

Thus, it can be assessed that regulation of Vitamin D concentrations progressively implies an improvement in neural capacity and a reduction in depressive symptoms [23,26]. The results obtained are in line with these findings, given that chronicity of more severe depressive symptoms was observed among depressed patients with hypovitaminosis D.

One of the vitamin D-related pathophysiological mechanisms implicated in depression includes the imbalance between glutamate and GABA which is caused by failure in calcium homeostasis, with an increase in intracellular Ca^{2+} concentration inside inhibitory neurons which is driven by an increase in input through NMDA receptors and by activation of the phosphoinositide signaling pathway that generates inositol triphosphate (InsP_3), which in turn releases Ca^{2+} from internal reserves, thus altering neurotransmission, with vitamin D playing a key role in regulating intracellular calcium reserves [27].

Another depression related role played by Vitamin D is as an anti-inflammatory and immunomodulatory agent, with studies showing it reduces levels of inflammatory cytokines, as found in Multiple Sclerosis, with improvement in neurodegeneration [28,29].

Due to it being considered the result of a complex causal web of distal and proximal risk processes, which includes a range of interacting environmental and biological determinants [30]. (Moscicki EK et al, 2019), suicidal behavior remains a major mental health issue. And despite advances, suicide rates have increased significantly in health systems around the world [31].

Among the main suicide risk factors, there is an evidence consensus that the presence of depressive disorder is still, in fact, the most relevant aspect, second only to prior attempt [30,31]. This is also confirmed in the results of this study, in which active suicide risk was present regardless of reduced serum vitamin D levels. Nevertheless, it is noteworthy that among the group of patients with hypovitaminosis D, the rates were higher.

The constellation of proximal and distal risk factors for suicidal behavior can trigger a cascade of behavioral and biological events, resulting in neuroinflammation in a vulnerable individual, which leads to suicidal outcomes. Among the biological factors, dysfunction of the serotonergic system, leads to depressed mood and pessimism, and hyperactivity of the noradrenergic system is linked to aggression, impulsivity, agitation, and hyperactivity of the HPA axis [30].

Stressors such as these, particularly early in life, are postulated to produce epigenetic alterations, as seen in post-mortem brain tissue of suicide victims, that alter glucocorticoid receptor expression and result in dysfunction of the HPA axis. HPA axis dysfunction can increase the risk of suicide on an individual by reducing their capacity to modulate the inflammatory response and adapt to continuous stressors [32,33].

Neuroinflammation appears to be the common unifying pathway underlying physiological changes associated with mental illness and suicide. Recent findings suggesting that inflammatory processes play a role in suicide include links between inflammation and depression and between infection, increased serum cytokine levels, inflammatory metabolites, traumatic brain injury and Vitamin D deficiency, hence the increased risk of suicide.

This neuroinflammation activates the microglia, leading to more inflammatory cytokine production and neurodegeneration, which activates enzymes that break down neurotransmitters such as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and extracellular matrix metalloproteinases (MMPs), that attack the extracellular matrix, causing myelin damage and blood-brain barrier breakdown [34,35].

In this sense, it can be assumed that vitamin D deficiency may act as a suppressor of tyrosine hydroxylase gene expression, which plays an essential role in the regulation of dopamine biosynthesis, as well as in the expression of neurotrophic factors [36].

As to the neuroprotective function of vitamin D, it may occur due to reduction of neuroinflammation, regulation of neurotrophic factors, antioxidant mechanisms, immunoregulation, regulation of calcium-binding protein, and modulation of neuronal excitability [36,37]. Regarding neuroinflammation, its effects on mood and behavior may be partially mediated by kynurenine pathway metabolites, modulating neuroinflammation and glutamate neurotransmission. At the same time, triggers for the inflammatory changes documented in suicidal patients can be attributed to various mechanisms, such as autoimmunity, neurotropic pathogens, stress, or traumatic brain injury [37].

The most expressive data from this study concerns the prevalence of suicidal ideation, which was higher among patients who had lower serum levels of vitamin D with statistical significance between the groups (67,4% $p = 0,005$), consistent with other evidence related to suicide outcomes and hypovitaminosis D [38,39].

In a prospective study, Umhau and colleagues[38] analyzed vitamin D levels in blood samples from about 1,000 active duty U.S. military service members, half of whom committed suicide in the year following the blood collection. From the results, it was possible to ascertain that the risk of suicide was higher in those with vitamin D levels in the lowest octile, that is, below 20 ng/mL.

Meanwhile, Grudet and colleagues[40] found that up to 90% of patients with a recent suicide attempt had suboptimal vitamin D levels and 60% had a well-established clinical deficiency. As expected, blood vitamin D was inversely correlated with pro-inflammatory cytokine levels.

In addition to the effects described above regarding vitamin D and the immune system, it has also been identified that calcitriol leads to a shift in T helper (Th) balance towards

a Th2 phenotype, which in simplified terms may lead to a protective anti-inflammatory mechanism. Considering that patients with psychiatric illness have a higher vitamin deficiency, it has been proposed that lack of vitamin D contributes to the underlying mechanisms of suicide [37].

In view of the results obtained in this study it can be inferred that hypovitaminosis D among depressed patients was able to be significantly associated with more negative mental health outcomes including more severe chronicity of depressive symptoms and the presence of active suicidal ideation.

Nevertheless, this study has many limitations, such as: 1) small sample size; 2) cross-sectional study design; 3) analysis of serum vitamin D levels at a single point in time; 4) lack of a diagnostic interview for psychiatric comorbidities in the sample.

5- Conclusion

This study showed that depressed patients with hypovitaminosis D have more negative mental health outcomes, including more negative chronicity of depressive symptoms and higher risk of suicidal behavior. Therefore, it can be considered that the management and maintenance of adequate vitamin D levels among depressed patients may have a major role in mitigating critical situations; additionally, future research needs to be conducted in an attempt to establish better correlations between these situations.

6- list of Abbreviations

Major Depressive Disorder (MDD)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5)

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)

extracellular matrix metalloproteinases (MMPs)

T helper (Th)

7- Current and Future Development

According to the results of this study, hypovitaminosis D was associated with more negative mental health outcomes, including more negative chronicity of depressive symptoms and a higher risk of suicidal behavior. These data may support future research related to the management of vitamin D levels and its effects on reducing suicidal behavior and chronicity of depressive symptoms that may indirectly reflect positively on the overall health of these patients.

8- Ethics Approval and Participation Consent

The research was duly approved by the Ethics Committee of Federal University of Pernambuco (protocol nº 2.464.997).

9- Human and Animal Rights

Does not apply.

10- Consent to Publish

Informed consent was obtained from all participating individuals included in the study.

11- Data and Material Availability

We do not wish to share our data because we have not informed patients about it, so we do not have permission to share any data or materials.

12- Funding

None.

13- Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, financial or otherwise.

14- References

[1] Suicide in the world: Global health estimates [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Suicide in the world; [cited 2021 May 13]; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326948/WHO-MSD-MER-19.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

[2] Peter AG, Molina ML, Cardoso TA, et al. Incidence and risk factors for suicide attempts in patients diagnosed with major depressive disorder. *Psychology research and behavior management*. 2020; 13: 1147-1157. <https://dx.doi.org/10.2147%2FPRBM.S274769>.

[3] Sher L. The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020; 113(10): 707-12. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa202>.

[4] Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021; 114(2): 95-8. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab007>.

[5] Mullins N, Bigdeli TB, Børglum AD, et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *American journal of psychiatry*. 2019; 176(8): 651-60. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18080957>.

[6] Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *The British Journal of Psychiatry*. 2018; 212(5): 279-86. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.2018.27>.

- [7] Dong M, Zeng L-N, Lu L, Li X-H, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychological medicine*. 2019; 49(10): 1691-704. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002301>.
- [8] Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. *The Journal of nutrition*. 2016; 146(2): 243-8. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218883>.
- [9] Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014; 6(4): 1501-18. <https://doi.org/10.3390/nu6041501>.
- [10] Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: A critical appraisal of the evidence and future directions. *Indian journal of psychological medicine*. 2020 Jan; 42(1): 11-21. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19.
- [11] Fernandes F, Carneiro A, Campos RN, Soeiro-de-Souza MG, Barros VB, Moreno RA. SIGMA-VB: Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2019; 41(4): 297-302. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0105>.
- [12] Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *American journal of psychiatry*. 2011; 168(12): 1266-77. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>.
- [13] Veras JLA, da Silva TD, Katz CT. Family functioning and suicide attempt in adolescents. *Brazilian Journal of Mental Health*. 2017; 9(22): 70-82. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12349>.

- [14] Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological bulletin*. 2017; 143(8): 783. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>.
- [15] Platt JM, Bates LM, Jager J, McLaughlin KA, Keyes KM. Changes in the depression gender gap from 1992 to 2014: Cohort effects and mediation by gendered social position. *Social Science & Medicine*. 2020; 258: 113088. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113088>.
- [16] Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British journal of psychiatry*. 2008; 192(2): 98-105. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040113>.
- [17] Sandstrom A, Sahiti Q, Pavlova B, Uher R. Offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and depression: a review of familial high-risk and molecular genetics studies. *Psychiatric genetics*. 2019; 29(5): 160-9. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000240>.
- [18] Maciejewski D, Hillegers M, Penninx B. Offspring of parents with mood disorders: time for more transgenerational research, screening and preventive intervention for this high-risk population. *Current opinion in psychiatry*. 2018; 31(4): 349-57. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000423>.
- [19] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157(10): 1552-62. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>.
- [20] Holper L, Lan MJ, Brown PJ, Sublette EM, Burke A, Mann JJ. Brain cytochrome-c-oxidase as a marker of mitochondrial function: A pilot study in major depression using NIRS. *Depression and anxiety*. 2019; 36(8): 766-79. <https://doi.org/10.1002/da.22913>.

[21] Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011 Aug 1;25(4):657-69. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.009>.

[22] Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. Pharmacological reviews. 2017; 69(2): 80-92. <https://doi.org/10.1124/pr.116.013227>.

[23] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: Relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. The FASEB Journal. 2015; 29(6): 2207-22. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>.

[24] Muscogiuri G, Altieri B, Penna-Martinez M, Badenhop K. Focus on vitamin D and the adrenal gland. Horm Metab Res. 2015; 47(4): 239-46. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1396893>.

[25] Wierzbicka JM, Żmijewski MA, Piotrowska A, et al. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. Molecular and cellular endocrinology. 2016; 437: 312-22. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.006>.

[26] Alghamdi S, Alsulami N, Khoja S, Alsufiani H, Tayeb HO, Tarazi FI. Vitamin D supplementation ameliorates severity of major depressive disorder. Journal of Molecular Neuroscience. 2020; 70(2): 230-5. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01461-2>.

[27] Berridge MJ. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. Pharmacological reviews. 2017; 69(2): 80-92. <https://doi.org/10.1124/pr.116.013227>.

[28] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nature reviews immunology. 2016; 16(1): 22. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.

- [29] Muthuramalingam A, Menon V, Rajkumar RP, Negi VS. Is depression an inflammatory disease? Findings from a cross-sectional study at a tertiary care center. *Indian journal of psychological medicine*. 2016; 38(2): 114-9. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.178772>.
- [30] Mościcki EK, Umhau JC. Environmental stressors may drive inflammation and alter neurocircuitry to promote suicidal behavior. *Current psychiatry reports*. 2019 Apr;21(4):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1007-2>.
- [31] Orsolini L, Latini R, Pompili M, et al. Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry investigation*. 2020; 17(3): 207. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0171>.
- [32] Roy B, Dwivedi Y. Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017; 72: 10-27. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.031>.
- [33] Melhem NM, Keilp JG, Porta G, et al. Blunted HPA axis activity in suicide attempters compared to those at high risk for suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(6): 1447-56. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.309>.
- [34] Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Current psychiatry reports*. 2017; 19(6): 31. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0781-y>.
- [35] Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*. 2016; 233(9): 1637-50. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4218-9>.

[36] Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Medical science monitor: International medical journal of experimental and clinical research*. 2019; 25: 666. <https://dx.doi.org/10.12659%2FMSM.912840>.

[37] Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015; 132(3): 192-203. <https://doi.org/10.1111/acps.12458>.

[38] Umhau JC, George DT, Heaney RP, et al. Low vitamin D status and suicide: a case-control study of active duty military service members. *PloS one*. 2013; 8(1): e51543. <https://doi.org/10.1371/annotation/9af84cbe-5576-4c4b-871c-f7ab0c64b9fd>.

[39] Grudet C, Malm J, Westrin Å, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 50: 210-9. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.016>.

[40] Grudet C, Wolkowitz OM, Mellon SH, et al. Vitamin D and inflammation in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2020; 267: 33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.168>.

6.3 ARTIGO 3 – BRAIN CHANGES IN THE NEUROIMAGING OF ADULT PATIENTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY: a systematic review

Brain changes in the neuroimaging of adult patients with vitamin D deficiency: a systematic review

Catarina Magalhães Porto Medical / MD Department of Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil. E-mail: catarinamqo@gmail.com (corresponding author)

Rita de Cássia Hoffmann Leão/ Medical - Master - Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. (corresponding author). E-mail: ritachl@yahoo.com.br

Renata Alves de Sousa / Graduate in biology - Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. E-mail: Renata.alvessousa@ufpe.br

Paula Rejane Beserra Diniz Biomedical / PhD Department of Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.E-mail: paula.rejane@gmail.com

Tatiana de Paula Santana da Silva Phonoaudiologist / PhD Department of Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.E-mail: tatianapss2@gmail.com

Everton Botelho Sougey Medical / PhD Department of Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.E-mail: Evertonbs@yahoo.com

Corresponding author: Catarina Magalhães Porto
Address: Rua Jacobina, 45, apto 2801, Graças. Recife-PE. CEP 52011-180
+55(81) 32313135/ 9 96557408/ 21257327/- E-mail: catarinamqo@gmail.com

Introduction: Brain abnormalities detected through neuroimaging are described in patients with vitamin D deficiency, however, it is still not clear which cerebral alterations are more frequent and characteristic in this population. Thus, this review aims to identify and classify, according to the associated pathologies, which are the main and most frequent brain alterations found through neuroimaging, in patients with vitamin D deficiency. **Methods and analysis:** The study protocol was constructed in accordance with PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) and the leading research question was formulated through PICOS (Population Intervention Comparator Outcome Setting). The evidence will be researched at the following electronic databases: Pubmed, PsycINFO, Scopus, Web of Science e EMBASE. Two researchers will work in the selection, analysis and inclusion phases of the articles. In the case of divergence, a third party reviewer will be contacted. The following studies will be included: 1) cohort studies, case-control studies and cross-sectional studies; 2) studies carried out on patients with serum 25-hydroxyvitamin D levels below 30 ng / mL; 3) studies conducted with an adult population ; 4) studies using

neuroimaging methods. Articles considered eligible will be analyzed by the New Castle - Ottawa quality assessment scale/ cross section studies (NOS) to evaluate study quality. **Results:** The identification of the main and most frequent brain alterations found through neuroimaging in patients with Vitamin D deficiency can guide professionals as to the identification of which of the main cerebral pathologies detected through neuroimaging are related to Vitamin D deficiency, in choosing more sensitive and specific neuroimaging tests to detect these brain changes, in addition to emphasizing the importance of monitoring and maintaining adequate serum levels of vitamin D, in order to reduce possible cognitive sequelae. **Conclusion:** Results will be announced at national and international conferences and as articles in peer-reviewed journals.

Keywords: Vitamin D; Vitamin D deficiency; neuroimaging; Brain Mapping

Strengths and limitations of this study

Identify the most frequent brain and behavioral changes in disability

Understand the relationship between Vitamin D deficiency and cognition

Present the brain areas most affected by vitamin D deficiency

Gray literature will not be considered

Comparison of studies with different designs cannot be made

1 Introduction

The neuroprotective effect of vitamin D is well addressed in several studies in which many factors are related to this protection, considering that the vitamin D receptors and the enzymes responsible for its hydroxylation were mapped throughout the brain, including the amygdala / limbic system, where behavior / emotions are regulated. In addition, calcitriol is also involved in the release of brain neurotransmitters and neurotrophic factors (Wrzosek, Lukaszewicz, Wrzosek, 2013; Pathak, Nisar, Rosenthal, 2018) highlighting the anti-inflammatory mechanism of vitamin D reducing oxidative stress and release of inflammatory cytokines, attenuating or suppressing the

autoimmune response (May,Bair, Lappé, 2010; Yang, Leung, Adamopouloes, Gershwin, 2013; Nielsen, Munger, Koch-Henriksen, 2017; Wang,Zhu,Liu,Tu,He, 2018).

Vitamin D deficiency is related to several pathologies of cerebral involvement, such as depression (Shaffer,Edmondson,Wasson, 2014; Sepehrmanesh, Kolahdooz, Abedi, 2016), all types of dementia, Alzheimer (Annweiler, Rolland, Schott, Blain, Vellas, Beauchet, 2011; Littlejohns, Henley, Lang, 2014, Afzal, Bojesen, Nordestgaard, 2014), Parkinson's disease (Wang, Evatt, Maldonado, 2015; Wang, Maldonado, Beecham, 2016; Rimmelzwaan, Schoor, Lips, Berendse, Eekhoff, 2016), with systematic review and meta-analysis, from 2017 demonstrating that vitamin D deficiency contributes to dementia (Sommer, Griebler, Kien, 2017); multiple sclerosis (Banwell, Bar-Or, Arnold, 2011; Martinelli, Dalla Libera, Colombo, 2014; Nielsen, Munger, Koch-Henriksen, 2017) Cerebral small vessel disease (CSVD) (Chung Park, Kim, 2019), it being an independent risk factor for cerebrovascular accident (CVA) (Sun, Pan, Hu, Manson, Rexrode, 2012; Chowdhury, Stevens, Ward, Chowdhury, Sajjad, Franco,2012), with vitamin D having a potentially anti-inflammatory role in individuals diagnosed with CVA (Wang, Zhu, Liu, Tu, He,2018).

Some cross-sectional and cohort studies showed an association between low vitamin D concentrations and an increased risk of abnormalities in neuroimaging, with neurodegenerative and cerebrovascular alterations such as white matter hyperintensities (Annweiler, Annweiler, Bartha, Herrmann, Camicioli, Beauchet, 2014; Prager, Thomas, Ankenbrandt, 2014; Sakurai, Ogama, Toba, 2014), with increased ventricular volume (Annweiler, Montero-Odasso, Hachinski, Seshadri, Bartha, Beauchet, 2013) related to dementia, as well as infarctions (Chung, Park, Kim,2015), with reduced hippocampal volumes, as revealed in Framingham Heart Study (Karakis, Pase, Beiser, 2016), as well as in the study in patients with schizophrenia, in which was a significant positive correlation between vitamin D and the regional gray matter volume in the hippocampus (Shivakumar , Kalmady, Amaresha, 2016).

In a cross-sectional study performed with 110 elderly patients evaluated by magnetic resonance imaging (MRI), the serum concentration of 25OHD was independently and inversely associated with intracranial volume (Annweiler, Bartha, Goncalves, 2015).

However, two other studies found no correlation between abnormalities in neuroimaging and vitamin D deficiency (Michos, Carson, Schneider, 2014; Littlejohns, Kos, Henley, 2016). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Brain MRI study performed with adult patients did not show a cross-sectional association between lower levels of vitamin D and the severity score of white matter hyperintensity, prevalent high-grade WMH score (≥ 3) or prevalence of infarctions. However, 40% of the patients were lost in this study, which may have influenced the findings (Michos, Carson, Schneider, 2014). In the other prospective population cohort study from CHS (Cardiovascular Health Study) performed with 1,658 elderly patients, the serum 25 (OH) D status was not significantly associated with the development of any neuroimaging abnormalities assessed by magnetic resonance imaging, but those elderly with vitamin D deficiency were linked to an increased risk of infarction compared to those with normal vitamin D levels (Littlejohns, Kos, Henley, 2016).

In systematic review and meta-analysis carried out with the objective of evaluating cerebral morphometric alterations associated with vitamin D deficiency or sufficiency, it was found that low serum vitamin D levels were associated with cerebral volume reduction, with larger lateral ventricles, however this review included experimental studies, not restricting the research to the original studies performed with humans (Annweiler, Annweiler, Montero-Odasso, Bartha, Beauchet, 2014).

Due to the importance of the role of vitamin D and its receptor in various organs, such as the brain, as well as the existence of a large body of evidence associating its deficiency with several pathologies related to the central nervous system and also considering the ease and low cost of its supplementation, studies aiming to understand and evaluate brain abnormalities related to vitamin D deficiency are essential. However, it is important to state that there is still no consensus on the correlations under study. This review proposes to present a descriptive picture on the following research question: What is the frequency of brain and cognitive changes in neuroimaging tests in adult patients with vitamin D deficiency?

2 Methods and analysis

2.1 Inclusion criteria for study selection

2.1.1 Design and registration of the study

The proposed revision was duly recorded in the International Prospective Record of Systematic Reviews (PROSPERO) under protocol: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42018100074. The methods of the review protocol were drafted in accordance with PRISMA-P^[32]. The systematic review article will follow the guidelines of the Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA) Liberati, Altman, Tetzlaff, 2009).

The leading research question was based on the PICOS strategy^[34]: “What is the frequency of brain and cognitive changes in neuroimaging tests in adult patients with vitamin D deficiency?”

2.1.2 Inclusion criteria for study selection

The following studies will be included: 1) cohort studies, case-control studies and cross-sectional studies; 2) studies carried out on patients with serum 25-hydroxyvitamin D levels below 30 ng / mL; 3) studies conducted with an adult population ; 4) studies using neuroimaging methods. There will be no restrictions regarding the gender or ethnicity of the participants or the publication date and language of the article. Review studies and editorial notes will be excluded from the analysis.

2.1.3 Types of Patients

Individuals aged over 18 years with vitamin D deficiency who underwent neuroimaging.

Exposure

The exposure of interest is vitamin D deficiency. Thus, studies reporting neuroimaging in patients with low serum vitamin D levels will be included in the review.

2.2 Search methods for the identification of studies

2.2.1 Information sources

The research will be conducted in the following electronic databases: EMBASE, Medline via Pubmed, Web of Science e Scopus e PsycINFO. After the search is carried out, the snowball sampling strategy will be adopted for data recovery (Van Weert, Van Munster, Sanders,2016). Gray literature will not be considered.

2.2.2 Search strategy

The following descriptors registered in the Mesh will be considered:

“Vitamin D” OR “Vitamin D deficiency” [MeSH Terms] AND (“neuroimaging”

OR “Brain Mapping” [MeSH Terms] OR “Magnetic Resonance Imaging” [MeSH Terms] OR “Magnetic Resonance Spectroscopy”[MeSH Terms] OR “Tomography, X-Ray Computed” [MeSH Terms] OR “Tomography , Emission Computed- , Single-Photon” [MeSH Terms]

OR “magnetoencephalography” [MeSH Terms] OR “infrared, Near- spectroscopy” [MeSH Terms] OR “Positron-Emission Tomography” [MeSH Terms] OR "radionuclide imaging"[MeSH Terms] OR "nuclear medicine"[MeSH Terms]) combined with one another using the Boolean operator “AND” e “OR. Editorials, news and letters will be excluded. No limits as to year or language will be applied.

2.3 Data analysis

2.3.1 Data management

The data obtained will be exported to Endnote V.7.1 and duplicate records will be removed electronically. Tracing and extraction will occur in a database created specifically for the review in Microsoft Excel to ensure that all retrieved references are fully traced.

2.3.2 Selection process

In the initial phase of screening, two authors will independently select the articles through the analysis of the title and summary according to the eligibility criteria. These same researchers will critically appraise the full text of articles. To reduce the risk of bias and lack of potentially relevant studies, researchers will adopt a more tolerant approach at the first screening level. Both researchers will obtain full-text articles for studies that meet the criteria for inclusion of the review. The level of agreement between the two reviewers will be calculated, the reasons for the rejection of articles during the initial screening and the full text evaluation process will be noted and stored in the database. Any discrepancies will be discussed and resolved by a third party reviewer.

2.3.3 Data extraction

The data obtained will be condensed and organized into tables created specifically for the review that will bring the following information:

- Characteristics of the study: authors, year of publication, study design, study period.
- General characteristics of the sample: characteristics of the population studied (individuals with vitamin D deficiency), methods of recruitment and sampling, inclusion / exclusion criteria.
- Diagnostic methods and equipment for serum 25-hydroxyvitamin D dosage and for neuroimaging.
- Brain abnormalities found in functional and structural neuroimaging tests: description of the type of brain abnormality, extent, and location.

- Pathologies of cerebral involvement with neuroimaging changes most frequent in patients with vitamin D deficiency.

We will consider contacting the corresponding authors for any missing information using a standardized email template.

2.3.4 Risk of bias quality assessment (in individual studies)

In the evaluation of risk of bias, all included articles will be submitted to an analysis of their methodological quality, following New Castle - Ottawa quality assessment scale/ cross section studies (NOS) protocol (Wells, Shea, O'Connell, Peterson, Welch, Losos, 2011). This protocol analyzes the articles according to: Selection (sample representativeness, sample size, subjects which did not respond, exposure / risk factors), Comparability and Outcomes (evaluation of outcomes, statistical analysis). The NOS qualitative analysis is determined using the total classification of 10 stars, distributed throughout three domains: selection (maximum 5 stars), comparability (maximum two stars) and outcomes (maximum three stars).

The strength of evidence will be assessed using the GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Atkins, Best, Briss, 2004), the extraction of data and the evaluation of quality will be carried out independently by two authors. The information will be examined and judged independently by a third party reviewer when necessary.

2.4 Ethics and dissemination

The review does not require approval of the ethics committee and informed consent, and the outcome will be released as a literature review. This systematic review protocol received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or nonprofit sectors.

The review will not require the approval of the ethics committee, as it is a systematic review. The results and conclusions of the review will be taken to national

and international symposia and forwarded for submission in a peer-reviewed journal.

In view of the results of the review, it is intended: (A) to identify the most frequent brain changes and cognitive impairments found in neuroimaging tests in the population of individuals with vitamin D deficiency; (B) assess which major brain pathologies detected in neuroimaging tests are related to vitamin D deficiency. C) assess which neuroimaging tests are most sensitive and specific for detecting brain changes in people with vitamin D deficiency. D) corroborate the inclusion of the clinical investigation of these tests in patients with vitamin D deficiency.

2.5 Patient and Public Involvement

No patient involved

Acknowledgements

Not applicable

List of abbreviations

ARIC - Atherosclerosis Risk in Communities

CHS - Cardiovascular Health Study

GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

MRI - Magnetic Resonance Imaging

NOS - New Castle - Ottawa

PICOS - Population Intervention Comparator Outcome Setting

PRISMA-P - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - International Prospective Record of Systematic Reviews

SVD - Cerebral small vessel disease

Additional Information

Registration number at PROSPERO: CRD42018100074. URL: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018100074&ID=CRD42018100074

Consent for publication

The authors provide consent for publication.

Availability of data and materials

As this is a systematic review protocol, there are no primary data available.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding Statement

This systematic review protocol received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

Data curation: CMP, RCHL, RAS, TPSS, PRBD, EBS.

Formal analysis: RCHL, RAS, CMP, TPSS.

Investigation: CMP, TPSS

Methodology: CMP.

Project administration: PRBD, TPSS

Software: RCHL, RAS, CMP.

Supervision: TPSS, PRBD, EBS.

Validation: RCHL, RAS, CMP.

Visualization: CMP.

Writing – original draft: CMP.

Writing – review & editing: TPSS.

Authors' information (optional)

Not applicable

Full References

Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., & Flottorp, S. (2004). coll. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*, 328(7454), 1490.

Annweiler, C., Rolland, Y., Schott, A. M., Blain, H., Vellas, B., & Beauchet, O. (2011). Serum vitamin d deficiency as a predictor of incident non-alzheimer dementias: A 7-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 32(4), 273–278. <https://doi.org/10.1159/000334944>

Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Hachinski, V., Seshadri, S., Bartha, R., & Beauchet, O. (2013). Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(2), 267–276. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200418>

Annweiler, C., Annweiler, T., Bartha, R., Herrmann, F. R., Camicioli, R., & Beauchet, O. (2014) a. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: A cross-sectional neuroimaging study. *European Journal of Neurology*, 21(12), 1436-e95. <https://doi.org/10.1111/ene.12511>

Annweiler, C., Annweiler, T., Montero-Odasso, M., Bartha, R., & Beauchet, O. (2014) b. Vitamin D and brain volumetric changes: Systematic review and meta-

analysis. *Maturitas*, 78(1), 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.013>

Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2014). Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>

Annweiler, C., Bartha, R., Goncalves, S., Karras, S. N., Millet, P., Féron, F., & Beauchet, O. (2015). Vitamin D-related changes in intracranial volume in older adults: A quantitative neuroimaging study. *Maturitas*, 80(3), 312–317. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.011>

Buell, J. S., Dawson-Hughes, B., Scott, T. M., Weiner, D. E., Dallal, G. E., Qui, W. Q., Bergethon, P., Rosenberg, I. H., Folstein, M. F., Patz, S., Bhadelia, R. A., & Tucker, K. L. (2010). 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*, 74(1), 18–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecb7>

Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., O'Mahony, J., Magalhaes, S., Hanwell, H., Vieth, R., Tellier, R., Vincent, T., Disanto, G., Ebers, G., Wambara, K., Connolly, M. B., Yager, J., Mah, J. K., Booth, F., & Marrie, R. A. (2011). Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: A prospective national cohort study. *The Lancet Neurology*, 10(5), 436–445. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70045-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70045-X)

Chowdhury, R., Stevens, S., Ward, H., Chowdhury, S., Sajjad, A., & Franco, O. H. (2012). Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 27(8), 581–591. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9729-z>

Chung, P.-W., Park, K.-Y., Kim, J.-M., Shin, D.-W., Park, M.-S., Chung, Y. J., Ha, S.-Y., Ahn, S.-W., Shin, H.-W., Kim, Y. B., & Moon, H.-S. (2015). 25-hydroxyvitamin d status is

associated with chronic cerebral small vessel disease. *Stroke*, 46(1), 248–251. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007706>

Dissemination, C. F. R. A. (2009). *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare*. York: University of York NHS Centre for Reviews & Dissemination.

Grading quality of evidence and strength of recommendations. (2004). *BMJ*, 328(7454), 1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490>

Karakis, I., Pase, M. P., Beiser, A., Booth, S. L., Jacques, P. F., Rogers, G., DeCarli, C., Vasan, R. S., Wang, T. J., Himali, J. J., Annweiler, C., & Seshadri, S. (2016). Association of serum vitamin d with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: The framingham heart study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(2), 451–461. <https://doi.org/10.3233/JAD-150991>

Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., Fried, L., Kestenbaum, B. R., Kuller, L. H., Langa, K. M., Lopez, O. L., Kos, K., Soni, M., & Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920–928. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>

Littlejohns, T. J., Kos, K., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., Kestenbaum, B. R., Kuller, L. H., Langa, K. M., Lopez, O. L., & Llewellyn, D. J. (2016). Vitamin d and risk of neuroimaging abnormalities. *PLOS ONE*, 11(5), e0154896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154896>

May, H. T., Bair, T. L., Lappé, D. L., Anderson, J. L., Horne, B. D., Carlquist, J. F., & Muhlestein, J. B. (2010). Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population. *American Heart Journal*, 159(6), 1037–1043. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.017>

Martinelli, V., Dalla Costa, G., Colombo, B., Dalla Libera, D., Rubinacci, A., Filippi, M., Furlan, R., & Comi, G. (2014). Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(2), 147–155. <https://doi.org/10.1177/1352458513494959>

Michos, E. D., Carson, K. A., Schneider, A. L. C., Lutsey, P. L., Xing, L., Sharrett, A. R., Alonso, A., Coker, L. H., Gross, M., Post, W., Mosley, T. H., & Gottesman, R. F. (2014). Vitamin d and subclinical cerebrovascular disease: The atherosclerosis risk in communities brain magnetic resonance imaging study. *JAMA Neurology*, 71(7), 863. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.755>

Nielsen, N. M., Munger, K. L., Koch-Henriksen, N., Hougaard, D. M., Magyari, M., Jørgensen, K. T., Lundqvist, M., Simonsen, J., Jess, T., Cohen, A., Stenager, E., & Ascherio, A. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*, 88(1), 44–51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003454>

Prager, J. M., Thomas, C., Ankenbrandt, W. J., Meyer, J. R., Gao, Y., Ragin, A., Sidharthan, S., Hutten, R., & Wu, Y. G. (2014). Association of white matter hyperintensities with low serum 25-hydroxyvitamin d levels. *American Journal of Neuroradiology*, 35(6), 1145–1149. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3840>

PRISMA-P Group, Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (Prisma-p) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

Pathak, S., Nisar, M. A., & Rosenthal, D. S. (2016). Vitamin D deficiency (VDD) and major depressive disorder (MDD): a causal or casual association? *J Endrocr Soc.* 2012. [Http://http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2012.bch.3.sat-377](http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2012.bch.3.sat-377). Accessed October 19, 2018.

Rimmelzwaan, L. M., van Schoor, N. M., Lips, P., Berendse, H. W., & Eekhoff, E. M. W. (2016). Systematic review of the relationship between vitamin d and parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(1), 29–37. <https://doi.org/10.3233/JPD-150615>.

Sun, Q., Pan, A., Hu, F. B., Manson, J. E., & Rexrode, K. M. (2012). 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of stroke: A prospective study and meta-analysis. *Stroke*, 43(6), 1470–1477. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.636910>

Sakurai, T., Ogama, N., & Toba, K. (2014). Lower vitamin d is associated with white matter hyperintensity in elderly women with alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(10), 1993–1994. <https://doi.org/10.1111/jgs.13048>

Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Li, P., & Davidson, K. W. (2014). Vitamin d supplementation for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, 76(3), 190–196. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000044>

Shivakumar, V., Kalmady, S. V., Amaresha, A. C., Jose, D., Narayanaswamy, J. C., Agarwal, S. M., Joseph, B., Venkatasubramanian, G., Ravi, V., Keshavan, M. S., & Gangadhar, B. N. (2015). Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.06.006>

Sepehrmanesh, Z., Kolahdooz, F., Abedi, F., Mazroii, N., Assarian, A., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Vitamin d supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: A randomized, controlled clinical trial. *The Journal of Nutrition*, 146(2), 243–248. <https://doi.org/10.3945/jn.115.218883>

Sommer, I., Griebler, U., Kien, C., Auer, S., Klerings, I., Hammer, R., Holzer, P., & Gartlehner, G. (2017). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 17(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>

Van Weert, J. C., Van Munster, B. C., Sanders, R., Spijker, R., Hooft, L., & Jansen, J. (2016). Decision aids to help older people make health decisions: a systematic review and meta-analysis. *BMC medical informatics and decision making*, 16(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12911-016-0281-8>

Wells, G., Shea, B., O'connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2011). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford/asp.

Wrzosek, M., Łukaszkiwicz, J., Wrzosek, M., Jakubczyk, A., Matsumoto, H., Piątkiewicz, P., Radziwoń-Zaleska, M., Wojnar, M., & Nowicka, G. (2013). Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological Reports*, 65(2), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71003-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71003-X)

Wang, L., Evatt, M. L., Maldonado, L. G., Perry, W. R., Ritchie, J. C., Beecham, G. W., ... & Scott, W. K. (2015). Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Movement Disorders*, 30(4), 560-566. <https://doi.org/10.1002/mds.26117>

Wang, L., Maldonado, L., Beecham, G. W., Martin, E. R., Evatt, M. L., Ritchie, J. C., Haines, J. L., Zabetian, C. P., Payami, H., Pericak-Vance, M. A., Vance, J. M., & Scott, W. K. (2016). DNA variants in *CACNA1C* modify Parkinson disease risk only when vitamin D level is deficient. *Neurology Genetics*, 2(3), e72. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000072>

Wang, Q., Zhu, Z., Liu, Y., Tu, X., & He, J. (2018). Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain and Behavior*, 8(2), e00885. <https://doi.org/10.1002/brb3.885>

Yang, C.-Y., Leung, P. S. C., Adamopoulos, I. E., & Gershwin, M. E. (2013). The implication of vitamin d and autoimmunity: A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 45(2), 217–226. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8361-3>

6.4 ARTIGO 4 – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO SOBRE AS CONTRIBUIÇÕES DA VITAMINA D NO CONTROLE DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR SINTOMAS DEPRESSIVOS E RISCO DE SUICÍDIO

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo sobre as contribuições da vitamina D no controle dos fatores de risco cardiovascular sintomas depressivos e risco de suicídio

Catarina Magalhães Porto. Universidade Federal de Pernambuco. *E-mail:* catarinamqo@gmail.com

Nathalia Santos. Universidade Federal de Pernambuco. *E-mail:* nathalia_santos1@hotmail.com

Cecilia Magalhães Porto Lira. Universidade de Pernambuco. *E-mail:* ceciliamlira@gmail.com

Rayana Porpino Magalhães. Faculdade Pernambucana de Saúde. E-mail: *E-mail:* rayanaporpino@hotmail.com

Ana Beatriz Penazzi Magalhães Porto. UNIFACISA, Centro Universitário, João Pessoa-PB. *E-mail:* beatrizpenazzimp@gmail.com

Hilda Clecyte Tahim Gonçalves de Lima. Universidade Federal de Pernambuco, *E-mail:* hilda_clecyte@hotmail.com

José Luiz Oliveira Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-PE). *E-mail:* joseluiz.magalhaes@gmail.com

Brivaldo Markman Filho. Universidade Federal de Pernambuco. *E-mail:* brivaldomarkman@uol.com.br

Katia Cristina Lima de Petribu. Universidade de Pernambuco. *E-mail:* kclpetribu@gmail.com

Francisco Bandeira. Universidade de Pernambuco. E-mail: fbandeira@gmail.com

Tatiana de Paula Santana da Silva. Universidade Federal de Pernambuco. *E-mail:* tatianapss2@gmail.com

Everton Botelho Sougey. Universidade Federal de Pernambuco. *E-mail:* evertonbs@yahoo.com

* Autor para correspondência: Catarina Magalhães Porto. Endereço: Rua Jacobina, 45, apto 2801, Graças. CEP: 52011-180 Recife-PE; E-mail: catarinamqo@gmail.com

Contribuição dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para a concepção do estudo e participaram da preparação do pedido de submissão. CMP concebeu o estudo. CMP, NS, CMPL, desenvolveram os critérios e escreveram este artigo. NS, RPM, ABPMP, JLOM, KCLP e BM auxiliaram o desenvolvimento da Pesquisa. O EBS, TPSS e FB orientaram todas as fases do artigo e EBS e TPSS realizaram a revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Abstract:

Objetivos: Determinar as contribuições da vitamina D no controle dos fatores de risco cardiovascular, no tratamento de sintomas depressivos incluindo o risco de suicídio.

Método: Estudo duplo-cego e controlado por placebo, com amostra probabilística de 224 adultos (faixa etária de 18 a 61 anos) com depressão recrutados dos ambulatorios psiquiátricos de duas universidades do Nordeste do Brasil, onde foram randomizados para receber suplementação de vitamina D 50.000 UI (n=112) e placebo (n=112) com frequência semanal seguidos por 6 meses. As medidas para monitorar sintomas depressivos, risco de suicídio, exames clínicos e exames laboratoriais para avaliar fatores de risco cardiovascular e níveis séricos de vitamina D foram mensurados na linha de base e após 180 dias.

Resultados: A suplementação aumentou a concentração média de vitamina D para um nível fisiológico geralmente aceito. É importante ressaltar que a exposição à vitamina D diminuiu os sintomas depressivos ($p=0,001$) e o risco de suicídio ($p=0,001$). Além disso, a suplementação foi capaz de normalizar e/ou reduzir treze dos quinze fatores de risco cardiovasculares (clínicos e laboratoriais) analisados, sem que houvesse eventos adversos relacionados aos níveis de cálcio iônico e efeitos colaterais de risco cardiovascular para os pacientes do grupo de intervenção.

Conclusão: O estudo demonstrou que a ingestão semanal de 50.000 UI de vitamina D por seis meses foi efetiva e promissora entre os pacientes depressivos ao reduzir o sintomas depressivos, risco de suicídio, melhorando o perfil metabólico, reduzindo a inflamação, contribuindo na redução dos fatores de risco cardiovasculares clínicos e laboratoriais sendo eficaz na redução do risco cardiovascular.

Palavras-chave: vitamina D; sintomas depressivos; transtorno depressivo maior; doença cardiovascular; ensaio clínico.

1 Introdução

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, com um relato de mais de 300 milhões de pessoas afetadas em 2015, o que corresponde a 4,4% da população global 1 [1]. A depressão também é considerada um

fator de risco cardiovascular, aumentando o risco relativo de doença arterial coronariana, bem como as taxas de morbimortalidade cardiovascular [2, 3, 4]. Dados da OMS, revelam que a depressão é a principal responsável pelo maior número de mortes por suicídio, que chegam a quase 800 mil por ano [1]. Muitos estudos sugeriram que distúrbios psiquiátricos, como esquizofrenia, alcoolismo e depressão, podem estar associados a baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, 25 (OH) D 5-12 [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Estudos recentes relatam que a deficiência de vitamina D pode estar associada a um aumento nas taxas de depressão de 8 a 14% [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Algumas evidências referem que os receptores de vitamina D foram identificados em áreas do cérebro envolvidas na depressão, como o córtex pré-frontal, hipotálamo e substância negra, sendo considerada um hormônio neuroesteróide [19]. Além disso, a vitamina D também foi apontada como sendo capaz de aumentar a expressão de genes que codificam a tirosina hidroxilase, que é um precursor da dopamina e norepinefrina [19, 20].

Na tentativa de apresentar os efeitos da vitamina D sobre a manutenção dos sintomas depressivos, alguns ensaios clínicos controlados por placebo evidenciaram que a suplementação de vitamina D por 8 semanas foi benéfica, mas não significativa ($p = 0,06$) na redução dos sintomas de depressão, demonstrando uma possível tendência da ação desse hormônio no manejo da depressão. Como também, metanálises recentes conduzidas de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) relatam uma redução estatisticamente significativa nos sintomas depressivos e redução clinicamente significativa na depressão após a suplementação de vitamina D [21, 22].

Do ponto de vista cardiovascular, vários estudos tem referenciado a vitamina D como uma molécula com diversos efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos em vários tecidos e órgãos, além dos importantes efeitos na manutenção da homeostase esquelética, com papel especial da pele, no controle metabólico da hidroxilase CYP2R1 do fígado, assim como na especificidade da 1α -hidroxilase em diferentes tecidos e tipos de células e os efeitos genômicos, não genômicos e epigenômicos dos receptores da Vitamina D (VDR) [23, 24, 25, 26, 27, 28].

Desta forma, a associação de níveis reduzidos de vitamina D e aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV) foram descritas em vários estudos [23, 24, 25, 26, 27, 28], corroboradas por metanálises, apoiando a tese de que baixos níveis de vitamina D estão associados com DCV [29].

Dessa forma pode-se considerar que a vitamina D é essencial para a integridade cardiovascular, especialmente para a regulação do tônus vascular e como uma via de sinalização antifibrótica e anti-hipertrófica no coração e artérias. 26 [30].

Apesar das evidências atuais demonstraram efeitos positivos da suplementação de vitamina D sobre os sintomas depressivos e controle dos fatores de risco cardiovasculares em grupos populacionais distintos, a literatura sobre os possíveis efeitos desta suplementação entre pacientes com perfil de maior vulnerabilidade pela presença das duas condições (pacientes em tratamento para depressão e com fatores de risco cardiovascular presentes) e que também apresentam risco de suicídio ainda são incipientes.

Nesse sentido, este artigo apresenta os resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, cujo objetivo foi avaliar os efeitos terapêuticos da vitamina D (50.000 UI por semana durante 6 meses) em uma amostra de pacientes brasileiros atendidos em ambulatórios psiquiátricos com diagnóstico de depressão, risco cardiovascular e de suicídio ativo em comparação com um grupo controle (placebo uma vez por semana durante 6 meses). A hipótese é que a suplementação de vitamina D seja capaz de reduzir o grau dos sintomas depressivos, diminuir risco cardiovascular e de suicídio.

2 Métodos

2.1 Desenho do estudo

O protocolo do ensaio deste estudo foi publicado anteriormente [31]. O ensaio clínico também foi devidamente registrado na plataforma de ensaios clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/> com o número de registro do estudo RBR-6yj8sj e Número Universal de Ensaio (UTN) U1111-1217-9237, 23 de julho de 2018). O

projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (protocolo: 2,464,997 as of 01/01/2018) e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito. O estudo foi organizado, coordenado e executado por pesquisadores do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco que também foram responsáveis pela gestão de dados e análise estatística.

2.2 Pacientes

Os pacientes foram recrutados em dois ambulatorios de Psiquiatria de hospitais universitários brasileiros:

- Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
- Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (UPE)

Os pacientes elegíveis eram adultos (18-60 anos) com diagnóstico de depressão fornecido por um psiquiatra e com base nos diagnósticos de CID-10 [32], como F33.0 (depressão leve recorrente), F33.1 (transtorno depressivo moderado recorrente), F33.2 (transtorno depressivo recorrente grave sem sintomas psicóticos, incluindo depressão maior recorrente, depressão endógena e psicose maníaco-depressiva na forma depressiva sem sintomas psicóticos), F33.8 (outros transtornos depressivos recorrentes) e F33.9 (transtorno depressivo grave recorrente sem sintomas psicóticos, incluindo depressão maior recorrente sem especificação ou depressão unipolar), em atendimento de rotina em clínicas psiquiátricas.

A gravidade da doença poderia ser leve, moderada ou grave, conforme avaliação do psiquiatra. Os pacientes estavam tomando antidepressivo(s) prescrito(s) por seus psiquiatras. Nenhuma restrição foi imposta quanto ao tipo de medicamento antidepressivo.

Para inclusão os pacientes deveriam ainda apresentar pontuação > 6 pontos na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg [33]. Como critérios de exclusão, foram indivíduos com comprometimento cognitivo (determinadas usando o

Exame de Saúde Mini-Mental) [34], aqueles que já a suplementação com vitamina D, aqueles com um passado histórico de comorbidades psiquiátricas, doença renal crônica, hipercalcemia, ou neoplasias, e mulheres grávidas ou amamentando.

Os primeiros pacientes para o ensaio foram recrutados em 01/10/2019 e concluída a coleta de dados em 06/05/2021, com a última avaliação de acompanhamento conduzida no mês de maio de 2021. O fluxograma para a triagem, o processo de inclusão e as análises são mostrados na Fig. 1 suplementar online 1.

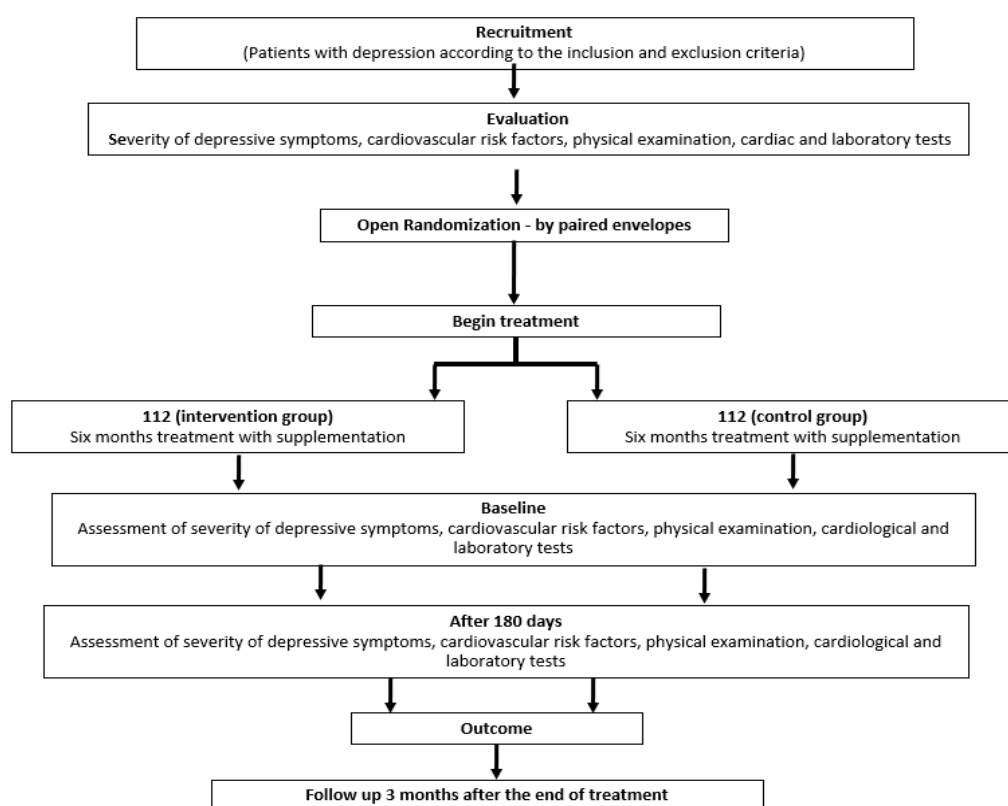


Figura 1. Fluxograma das etapas do ensaio clínico

2.3 Randomização

Dois farmacêuticos participaram da randomização e estavam cientes de que grupos de estudo estavam usando vitamina D e quais estavam usando placebo. As informações dos pacientes foram coletadas até 30 de maio de 2021.

A avaliação inicial (linha de base) incluiu:

- Preenchimento de ficha de identificação e inventário sociodemográfico: prontuário padronizado com história do paciente, exames físicos e cardiológicos, questionário abordando a prática de atividades que envolvam exposição ao sol;
- Aplicação da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg [33];
- Aplicação da Escala do Risco de Suicídio de Columbia que aborda o risco de suicídio [35];
- Coleta do material biológico: Coleta de sangue venoso (10 ml) de uma veia periférica para dosagem de glicemia de jejum, colesterol (total e frações), uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, homocisteína, proteína C reativa ultrasensível, lipoproteína A, cálcio iônico, e fósforo, bem como os níveis hormonais de testosterona total, hormônio estimulador da tireoide (TSH), concentração de 25-hidroxivitamina D e hormônio estimulante da paratireoide (PTH). A urina foi coletada para a determinação de calciúria de 24 horas e microalbuminúria. Os exames laboratoriais foram realizados nos laboratórios dos respectivos Hospitais citados no estudo (documento suplementar online 2).
- Avaliação cardiológica: foram realizados nas universidades em que o estudo foi desenvolvido os exames cardiológicos e de imagem (eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, teste ergométrico, monitorização eletrocardiográfica [Holter-24 horas] e ultrassom Doppler das artérias carótidas e vertebrais) (documento suplementar online 2).

Após a avaliação inicial (linha de base) foi realizada a randomização de modo simples, tipo cara ou coroa, nos dois grupos com 112 participantes no Grupo da Vitamina D3 e 112 integrantes no Grupo placebo. A administração da Vitamina D3 e do placebo foi realizada pela enfermeira da pesquisa, em cápsulas de igual tamanho e coloração, designada para o Ensaio Clínico.

Todas as instruções foram precisas e escritas na forma de um manual para garantir a execução de todos os procedimentos determinados para o ensaio clínico, incluindo recrutamento de pacientes, alocação aos grupos de estudo, administração da intervenção, sistemas de registro, critérios de interrupção da intervenção, etc. Todas as

atividades realizadas durante o ensaio clínico foram previamente estabelecidas na forma de uma lista de tarefas distribuída à equipe de pesquisa.

As avaliações por escalas, exames e registro das informações foram realizadas no momento da randomização (primeira avaliação – linha de base) e após 180 dias (avaliação final avaliação).

Como a região onde o ensaio clínico foi realizado, nordeste do Brasil, é ensolarada o ano todo, com ausência de estações climáticas bem definidas, a sazonalidade não teve influência na exposição ao sol ou na síntese de vitamina D [36].

2.4 Resultados

Os desfechos primários do estudo foram as contribuições (efeitos terapêuticos) da suplementação com Vitamina D na redução do grau de severidade da depressão, do risco de suicídio e a redução dos fatores de risco cardiovascular (fatores de risco considerados ver documento suplementar 2).

2.5 Segurança e Efeitos adversos

Para a análise de segurança, todos os eventos adversos que ocorreram até 12 meses do início do Ensaio foram incluídos. Todos os efeitos colaterais conhecidos da Vitamina D foram considerados e monitoramos as dosagens séricas de cálcio iônico, PTH, fósforo e calciúria nas 24 horas no início do estudo após 90 dias e após 180 dias de suplementação com vitamina D ou placebo.

A dosagem de vitamina D para suplementação considerada para o estudo (50.000 UI semanais) atendeu aos critérios pré-estabelecidos em estudos anteriores que apresentaram resultados positivos na redução dos sintomas depressivos [37]. A vitamina D₃ é bastante segura quando administrada com a posologia prescrita. Doses de até 10.000 UI por dia durante 5 meses não induziram sinais de toxicidade, como hipercalcemia e hipercalciúria [37, 38].

Vale ressaltar que medicações antidepressivas com maiores risco de efeitos colaterais graves no sistema cardiovascular foram evitadas [39, 40].

2.6 Análises estatísticas

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foram o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 25.

Os dados foram analisados de forma descritiva e inferencial. Os dados descritivos incluíram a obtenção de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e numéricas.

A análise inferencial incluiu a realização de testes estatísticos e intervalos de confiança. A comparação entre os grupos ou associação entre duas variáveis categóricas foi realizada pelo teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher nas situações que a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada e o teste de Mc-Nemar na comparação entre avaliações. A comparação entre duas categorias em relação as variáveis numéricas foram realizadas pelo teste t-Student com variâncias iguais ou pelo teste de Mann-Whitney. A escolha foi o teste t-Student quando os dados apresentaram distribuição normal e o teste de Mann-Whitney no caso da rejeição da normalidade.

Para avaliar a força da associação foi obtido o Odds Ratio (OR) ou Razão das Chances (RC) e intervalos de confiança para a referida medida foram obtidos no estudo da associação entre as variáveis no estudo bivariado.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5% e os intervalos foram obtidos com 95,0% de confiança.

2.7 Envolvimento do paciente e do público

Os pacientes não foram envolvidos na concepção e condução deste Ensaio Clínico. Todos os participantes foram informados de seus resultados pessoais presencialmente em consultas ou por videoconsultas ou envio de mensagens por e-mail, devido à restrição de consultas presenciais frente a pandemia do Sars-Cov-2. Os pesquisadores continuam prestando assistência a todos os pacientes envolvidos na

Pesquisa, após o término desta, assim como administrando o tratamento psiquiátrico e cardiológico necessário aos mesmos.

3 Resultados

3.1 Pacientes

Todos os pacientes deste estudo estavam em tratamento para depressão e mantiveram suas prescrições de medicamento a partir dos critérios médicos e demais rotinas de tratamento incluindo psicoterapia. A avaliação da cronicidade dos sintomas depressivos e do comportamento suicida foram realizadas na linha de base e ao final da intervenção pelo mesmo pesquisador. A avaliação dos fatores de risco cardiovasculares foi realizada pelos mesmos profissionais e as análises laboratoriais foram conduzidas sempre na mesma instituição. Foram incluídos e randomizados pacientes com pelo menos seis meses de tratamento para depressão. O tempo total de acompanhamento foi de 180 dias $\pm$ 6 meses.

A amostra deste estudo foi caracterizada em sua maioria por mulheres, de etnia parda, casadas na faixa etária acima de 50 anos, com nove a doze anos de estudo e apresentavam diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior há pelo menos seis anos, cujos familiares apresentavam histórico de Transtorno depressivo Maior. Adicionalmente verificou-se que as características demográficas e clínicas iniciais dos participantes foram semelhantes entre os dois grupos (Tabela 1), com exceção da etnia ($p^{(1)} = 0,025$).

Tabela 1. Distribuição dos resultados da avaliação inicial (baseline) quanto a avaliação do perfil demográfico e clínico da amostra segundo o grupo de estudo, Recife, 2021.

Grupos do Estudo					
1.1	Variável	Suplementação n (%)	Placebo n (%)	Grupo Total n (%)	Valor de p
	Faixa etária (anos)				$p^{(1)} = 0,318$
	18 a 30	16 (14,3)	12 (10,7)	28 (12,5)	1,1 (0,5 a 2,6)
	31 a 40	12 (10,7)	19 (17,0)	31 (13,8)	0,5 (0,2 a 1,2)
	41 a 50	28 (25,0)	34 (30,4)	62 (27,7)	0,7 (0,4 a 1,3)
	51 a 61	56 (50,0)	47 (42,0)	103 (46,0)	1,0
	Sexo				$p^{(1)} = 0,426$
	Masculino	28 (25,0)	23 (20,5)	51 (22,8)	1,3 (0,69 a 2,4)
	Feminino	84 (75,0)	89 (79,5)	173 (77,2)	1,0
	Estado civil				$p^{(1)} = 1,000$
	Solteiro	49 (43,8)	49 (43,8)	98 (43,8)	1,0 (0,6 a 1,7)
	Casado/União estável	63 (56,3)	63 (56,3)	126 (56,3)	1,0
	Etnia				$p^{(1)} = 0,025^*$
	Branco	58 (51,8)	39 (34,8)	97 (43,3)	1,5 (0,6 a 3,5)
	Pardo	40 (35,7)	59 (52,7)	99 (44,2)	0,7 (0,3 a 1,6)
	Negro	14 (12,5)	14 (12,5)	28 (12,5)	1,0
	Escolaridade				$p^{(1)} = 0,619$
	Até 8 anos de estudo	21 (18,8)	27 (24,1)	48 (21,4)	1,0
	9 a 12 anos de estudo	55 (49,1)	51 (45,5)	106 (47,3)	1,4 (0,7 a 2,7)
	Mais de 12 anos de estudo	36 (32,1)	34 (30,4)	70 (31,3)	1,4 (0,6 a 2,8)
	Tempo de diagnóstico de Transtorno depressivo Maior				$p^{(1)} = 0,368$
	1 a 5 anos	35 (33,0)	36 (32,7)	71 (32,9)	1,3 (0,7 a 2,5)
	6 a 10 anos	40 (37,7)	33 (30,0)	73 (33,8)	1,6 (0,8 a 3,1)
	Mais de 10 anos	31 (29,2)	41 (37,3)	72 (33,3)	1,0
	TOTAL	106 (100,0)	110 (100,0)	216 (100,0)	
	Antecedentes familiares de Transtorno depressivo				$p^{(1)} = 0,168$
	Sim	88 (83,8)	80 (76,2)	168 (80,0)	1,6 (0,8 a 3,2)
	Não	17 (16,2)	25 (23,8)	42 (20,0)	1,0
	TOTAL	105 (100,0)	105 (100,0)	210 (100,0)	

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências muito baixas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher.

3.2 Avaliação da deficiência de vitamina D, sobre presença de sintomas depressivos e risco de suicídio

Na Tabela 2 se demonstram os resultados da deficiência de vitamina D, sintomas depressivos e risco de suicídio por avaliação e por grupo. Desta tabela se ressalta que no grupo com suplementação o percentual com deficiência reduziu de 82,1% para zero e no grupo placebo teve um aumento de 84,8% para 96,4%; a maioria foi classificada com a presença de sintomas depressivos nas duas avaliações, sendo que antes da intervenção os valores eram 92,0% no grupo com suplementação e

82,1% no grupo placebo e na avaliação após intervenção, houve redução deste percentual no grupo com suplementação para 62,5% e aumento para 100,0% no grupo placebo; o percentual com risco de suicídio reduziu de 77,7% para 43,8% no grupo com suplementação, enquanto que no grupo placebo houve aumento de 78,6% para 85,7%. Na avaliação prévia à intervenção, a variável sintomas depressivos foi única variável com diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos; na avaliação após a suplementação se comprovam diferenças significativas entre os grupos nas três variáveis

Desta forma, desfechos positivos foram encontrados ao final da intervenção para o grupo de pacientes suplementados com Vitamina D, tanto para a remissão dos sintomas depressivos ($p(2) < 0,001$) como para a redução do risco de suicídio ($p(1) < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre a presença de sintomas depressivos e risco de suicídio de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021

Avaliação	Variável	Grupo		Grupo Total n (%)	Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)			
	TOTAL	112 (100,0)	112 (100,0)	224 (100,0)		
Avaliação inicial (baseline)	Deficiência de Vitamina D				$p^{(1)} = 0,589$	
	Presente	92 (82,1)	95 (84,8)	187 (83,5)		1,0
	Ausente	20 (17,9)	17 (15,2)	37 (16,5)		1,2 (0,6 a 2,5)
Após a intervenção	Deficiência de Vitamina D				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Presente	-	108 (96,4)	108 (48,2)		**
	Ausente	112 (100,0)	4 (3,6)	116 (51,8)		
Valor de p		**	$p^{(3)} = 0,001^*$	$p^{(3)} < 0,001^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Sintomas depressivos				$p^{(2)} = 0,029^*$	
	Presentes	103 (92,0)	92 (82,1)	195 (87,1)		2,5 (1,1 a 5,7)
	Ausentes	9 (8,0)	20 (17,9)	29 (12,9)		1,0
Após a intervenção	Sintomas depressivos				$p^{(2)} < 0,001^*$	
	Presentes	70 (62,5)	112 (100,0)	182 (81,3)		**
	Ausentes	42 (37,5)	-	42 (18,8)		
Valor de p		$p^{(3)} < 0,001^*$	**	$p^{(3)} = 0,105$		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Mann-Whitney

(3) Pelo teste McNemar.

Tabela 2. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre a presença de sintomas depressivos e risco de suicídio de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021

Avaliação	Variável	Grupo			Valor de p	Conclusão OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)	Grupo Total n (%)		
Avaliação inicial (baseline)	Risco de suicídio				$p^{(1)} = 0,872$	
	Presente	87 (77,7)	88 (78,6)	175 (78,1)		1,0 (0,6 a 2,0)
	Ausente	25 (22,3)	24 (21,4)	49 (21,9)		1,0
Após a intervenção	Risco de suicídio				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Presente	49 (43,8)	96 (85,7)	145 (64,7)		1,0
	Ausente	63 (56,3)	16 (14,3)	79 (35,3)		7,7 (4,0 a 14,7)
Valor de p		$p^{(3)} < 0,001^*$	$p^{(3)} = 0,096$	$p^{(3)} < 0,001^*$		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Mann-Whitney

(3) Pelo teste McNemar.

3.3 Fatores de risco cardiovasculares (achados clínicos)

Dos resultados da intervenção sobre o controle e/ou redução dos fatores de risco cardiovasculares, percebeu-se efeitos positivos e significativos ($p < 0,05$) no grupo de pacientes suplementados em comparação ao grupo placebo em praticamente todos os parâmetros avaliados.

Dos sete parâmetros de achados clínicos investigados foi possível perceber no grupo de intervenção, normalização de seis fatores de risco cardiovascular, ou seja, da Hipertensão Arterial Sistêmica ($p^{(1)} < 0,001$), Aterosclerose carotídea ($p^{(1)} < 0,002$), da Insuficiência Cardíaca pela Fração de ejeção ventricular esquerda ($p^{(2)} = 0,031$) e pela Hipertrofia ventricular esquerda ($p^{(1)} < 0,001$), da Arritmia cardíaca ($p^{(1)} < 0,001$), assim como foram significativos os resultados da intervenção sobre a Doença arterial coronariana (DAC) a partir da melhora da isquemia miocárdica analisada neste estudo ($p^{(1)} = 0,038^*$). Apenas na DAOP a intervenção com vitamina D não demonstrou resultados positivos. (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares clínicos de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021.

Avaliação	Variável	Grupo		Grupo Total n (%)	Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)			
Avaliação inicial (baseline)	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)				$p^{(1)} = 0,103$	
	Alterada	83 (74,1)	93 (83,0)	176 (78,6)		1,0
	Normal	29 (25,9)	19 (17,0)	48 (21,4)		1,7 (0,9 a 3,3)
	TOTAL	112 (100,0)	112 (100,0)	224 (100,0)		
Após a intervenção	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterada	34 (30,4)	94 (83,9)	128 (57,1)		1,0
	Normal	78 (69,6)	18 (16,1)	96 (42,9)		12 (6,3 a 22,8)
	TOTAL	112 (100,0)	112 (100,0)	224 (100,0)		
Valor de p		$p^{(3)} < 0,001^*$	$p^{(3)} = 1,000$	$p^{(3)} < 0,001^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)				$p^{(1)} = 0,458$	
	Alterado	78 (72,2)	82 (76,6)	160 (74,4)		1,0
	Normal	30 (27,8)	25 (23,4)	55 (25,6)		1,3 (0,7 a 2,3)
	TOTAL	108 (100,0)	107 (100,0)	215 (100,0)		
Após a intervenção	Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)				$p^{(1)} = 0,099$	
	Alterado	97 (92,4)	86 (85,1)	183 (88,8)		2,1 (0,8 a 5,2)
	Normal	8 (7,6)	15 (14,9)	23 (11,2)		1,0
	TOTAL	105 (100,0)	101 (100,0)	206 (100,0)		
Valor de p		$p^{(3)} = 0,001^*$	$p^{(3)} = 0,263$	$p^{(3)} < 0,001^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Aterosclerose carotídea				$p^{(1)} = 0,271$	
	Alterado	40 (36,4)	48 (43,6)	88 (40,0)		1,0
	Normal	70 (63,6)	62 (56,4)	132 (60,0)		1,4 (0,8 a 2,3)
	TOTAL	110 (100,0)	110 (100,0)	220 (100,0)		
Após a intervenção	Aterosclerose carotídea				$p^{(1)} = 0,002^*$	
	Alterado	28 (25,9)	49 (46,7)	77 (36,2)		1,0
	Normal	80 (74,1)	56 (53,3)	136 (63,8)		2,5 (1,4 a 4,4)
	TOTAL	108 (100,0)	105 (100,0)	213 (100,0)		
Valor de p		$p^{(3)} = 0,001^*$	$p^{(3)} = 0,500$	$p^{(3)} = 0,022^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Insuficiência Cardíaca (IC): Fração de ejeção ventricular esquerda				$p^{(1)} = 0,446$	
	Reduzida	8 (7,2)	11 (10,1)	19 (8,6)		1,0
	Normal	103 (92,8)	98 (89,9)	201 (91,4)		1,4 (0,6 a 3,7)
	TOTAL	111 (100,0)	109 (100,0)	220 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher

(3) Pelo teste McNemar.

Tabela 3. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares clínicos de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021.

Avaliação	Variável	Grupo			Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)	Grupo Total n (%)		
Após a Intervenção	Insuficiência Cardíaca (IC): Fração de ejeção ventricular esquerda					
	Reduzida	2 (1,8)	9 (8,6)	11 (5,1)		**
	Normal	107 (98,2)	96 (91,4)	203 (94,9)		
	TOTAL	109 (100,0)	105 (100,0)	214 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ = 0,031*	p ⁽²⁾ = 1,000	p ⁽²⁾ = 0,070		
Avaliação inicial (baseline)	Insuficiência Cardíaca (IC): Hipertrofia ventricular esquerda				p ⁽¹⁾ = 0,742	
	Presente	41 (36,9)	43 (39,1)	84 (38,0)		1,0
	Ausente	70 (63,1)	67 (60,9)	137 (62,0)		1,1 (0,6 a 1,9)
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Insuficiência Cardíaca (IC): Hipertrofia ventricular esquerda				p ⁽¹⁾ < 0,001*	
	Presente	20 (18,5)	43 (41,0)	63 (29,6)		1,0
	Ausente	88 (81,5)	62 (59,0)	150 (70,4)		3,1 (1,6 a 5,7)
	TOTAL	108 (100,0)	105 (100,0)	213 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 1,000	p ⁽²⁾ < 0,001*		
Avaliação inicial (baseline)	Arritmia cardíaca				p ⁽¹⁾ = 0,708	
	Presente	70 (63,6)	72 (66,1)	142 (64,8)		1,0
	Ausente	40 (36,4)	37 (33,9)	77 (35,2)		1,1 (0,6 a 1,9)
	TOTAL	110 (100,0)	109 (100,0)	219 (100,0)		
Após a Intervenção	Arritmia cardíaca				p ⁽¹⁾ < 0,001*	
	Presente	26 (23,9)	86 (81,9)	112 (52,3)		1,0
	Ausente	83 (76,1)	19 (18,1)	102 (47,7)		14,4 (7,4 a 28,1)
	TOTAL	109 (100,0)	105 (100,0)	214 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 0,002*		
Avaliação inicial (baseline)	Doença Arterial Coronariana (DAC)				p ⁽¹⁾ = 0,664	
	Presente	23 (20,7)	25 (23,1)	48 (21,9)		1,0
	Ausente	88 (79,3)	83 (76,9)	171 (78,1)		1,2 (0,6 a 2,2)
	TOTAL	111 (100,0)	108 (100,0)	219 (100,0)		
Após a intervenção	Doença Arterial Coronariana (DAC)				p ⁽¹⁾ = 0,038*	
	Presente	14 (12,8)	25 (23,8)	39 (18,2)		1,0
	Ausente	95 (87,2)	80 (76,2)	175 (81,8)		2,1 (1,0 a 4,4)
	TOTAL	109 (100,0)	105 (100,0)	214 (100,0)		
Valor de p		p ⁽³⁾ = 0,012*	p ⁽³⁾ = 1,000	p ⁽³⁾ = 0,022*		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher

(3) Pelo teste McNemar.

3.4 Fatores de risco cardiovasculares por exames laboratoriais.

Dos resultados relacionados aos fatores de risco cardiovasculares obtidos através de exames laboratoriais, verificou-se melhora significativa em nove, do total de dez parâmetros ($p < 0,05$), após suplementação com a vitamina D (Tabela 4).

Sobre a dislipidemia verificou-se controle do fator de risco a partir da normalização do Colesterol Total (CT) e da lipoproteína de alta densidade (HDL) ($p^{(1)} < 0,001$).

Com relação a Diabetes Mellitus, tanto a glicemia a de Jejum a avaliação da hemoglobina A1C e a Resistência à Insulina, pelo modelo HOMA-IR, foram significativos após a intervenção com a vitamina D ($p^{(1)} < 0,001$). Apenas o TTOG não demonstrou melhora após intervenção com a vitamina D.

Na avaliação da função tireoidiana neste estudo a partir da análise dos níveis séricos de TSH ultrasensível, sendo verificada resposta significativamente positiva quanto ao hipotireoidismo do grupo suplementado ($p^{(1)} < 0,001$). Para a avaliação da Proteína C-reativa (PCR), também foram verificados desfechos significativos ($p^{(1)} < 0,001$) com a vitamina D.

No tocante à função paratireoidiana (PTH), o hiperparatireoidismo foi reduzido de 35,1% para 2,7% da primeira para a segunda avaliação no grupo de suplementação com a vitamina D enquanto no grupo placebo teve aumento de 35,5% para 51,4%.

Por fim, na avaliação da Doença renal crônica, medida a partir da análise da Albuminúria assim como pela taxa de filtração glomerular calculada pelo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), também foram verificadas resposta significativamente positiva do grupo suplementado com a vitamina D ($p^{(1)} < 0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares laboratoriais de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021.

Avaliação	Variável	Grupo			Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)	Grupo Total n (%)		
Avaliação inicial (baseline)	Dislipidemia: Colesterol Total				$p^{(1)} = 0,522$	
	Alterado	87 (78,4)	90 (81,8)	177 (80,1)		1,0
	Normal	24 (21,6)	20 (18,2)	44 (19,9)		1,2 (0,6 a 2,4)
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Dislipidemia: Colesterol Total				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterado	68 (61,8)	98 (91,6)	166 (76,5)		1,0
	Normal	42 (38,2)	9 (8,4)	51 (23,5)		6,7 (3,1 a 14,7)
	TOTAL	110 (100,0)	107 (100,0)	217 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} = 0,001^*$	$p^{(2)} = 0,003^*$	$p^{(2)} = 0,337$		
Avaliação inicial (baseline)	Dislipidemia: lipoproteína de alta densidade (HDL)				$p^{(1)} = 0,414$	
	Alterado	86 (77,5)	80 (72,7)	166 (75,1)		1,3 (0,7 a 3,4)
	Normal	25 (22,5)	30 (27,3)	55 (24,9)		1,0
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Dislipidemia: lipoproteína de alta densidade (HDL)				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterado	53 (48,2)	84 (78,5)	137 (63,1)		1,0
	Normal	57 (51,8)	23 (21,5)	80 (36,9)		3,9 (2,2 a 7,1)
	TOTAL	110 (100,0)	107 (100,0)	217 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(2)} = 0,070$	$p^{(2)} < 0,001^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Diabetes Mellitus (DM): Glicemia Jejum (GJ)				$p^{(1)} = 0,638$	
	Alterada	39 (35,1)	42 (38,2)	81 (36,7)		1,0
	Normal	72 (64,9)	68 (61,8)	140 (63,3)		1,1 (0,7 a 2,0,0)
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Diabetes Mellitus (DM): Glicemia Jejum (GJ)				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterada	7 (6,4)	50 (46,3)	57 (26,1)		1,0
	Normal	103 (93,6)	58 (53,7)	161 (73,9)		12,7 (5,4 a 29,8)
	TOTAL	110 (100,0)	108 (100,0)	218 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências nulas

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste Exato de Fisher

(3) Pelo teste McNemar.

Tabela 4. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares laboratoriais de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021.

Avaliação	Variável	Grupo			Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação	Placebo	Grupo Total		
		n (%)	n (%)	n (%)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 0,049*	p ⁽²⁾ = 0,001*		
Avaliação inicial (baseline)	Diabetes Mellitus (DM): Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTOG)				p ⁽¹⁾ = 0,360	
	Alterado	95 (88,0)	92 (83,6)	187 (85,8)		1,4 (0,7 a 3,1)
	Normal	13 (12,0)	18 (16,4)	31 (14,2)		1,0
	TOTAL	108 (100,0)	110 (100,0)	218 (100,0)		
Após a Intervenção	Diabetes Mellitus (DM): Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTOG)				p ⁽¹⁾ < 0,001*	
	Alterado	109 (99,1)	86 (80,4)	195 (89,9)		**
	Normal	1 (0,9)	21 (19,6)	22 (10,1)		
	TOTAL	110 (100,0)	107 (100,0)	217 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 0,508	p ⁽²⁾ = 0,078		
Avaliação inicial (baseline)	Diabetes Mellitus (DM): Hemoglobina A1C (HbA1C)				p ⁽¹⁾ = 0,167	
	Alterado	84 (75,7)	74 (67,3)	158 (71,5)		1,5 (0,8 a 2,7)
	Normal	27 (24,3)	36 (32,7)	63 (28,5)		1,0
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Diabetes Mellitus (DM): Hemoglobina A1C (HbA1C)				p ⁽¹⁾ < 0,001*	
	Alterado	11 (10,0,0)	85 (78,7)	96 (44,0,0)		**
	Normal	99 (90,0,0)	23 (21,3)	122 (56,0,0)		
	TOTAL	110 (100,0)	108 (100,0)	218 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 0,001*	p ⁽²⁾ < 0,001*		
Avaliação inicial (baseline)	Diabetes Mellitus (DM): Resistência pelo modelo HOMA-IR				p ⁽¹⁾ = 0,749	
	Alterado	79 (76,0,0)	77 (74,0,0)	156 (75,0,0)		1,1 (0,6 a 2,1)
	Normal	25 (24,0,0)	27 (26,0,0)	52 (25,0,0)		1,0
	TOTAL	104 (100,0)	104 (100,0)	208 (100,0)		
Após a Intervenção	Diabetes Mellitus (DM): Resistência pelo modelo HOMA-IR				p ⁽¹⁾ < 0,001*	
	Alterado	41 (38,7)	88 (81,5)	129 (60,3)		1,0
	Normal	65 (61,3)	20 (18,5)	85 (39,7)		9,0 (3,7 a 13,0,0)
	TOTAL	106 (100,0)	108 (100,0)	214 (100,0)		
Valor de p		p ⁽²⁾ < 0,001*	p ⁽²⁾ = 0,016*	p ⁽²⁾ < 0,001*		
Avaliação inicial (baseline)	Hipertireoidismo ou hipotireoidismo Função tireoidiana (TSH)				p ⁽¹⁾ = 0,557	
	Alterado	39 (35,5)	43 (39,1)	82 (37,3)		1,0
	Normal	71 (64,5)	67 (60,9)	138 (62,7)		1,2 (0,7 a 2,0)
	TOTAL	110 (100,0)	110 (100,0)	220 (100,0)		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências muito baixas e intervalo muito amplo

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste McNemar.

Tabela 4. Distribuição dos resultados segundo o grupo do estudo, quanto a presença de deficiência de vitamina D, sobre os fatores de risco cardiovasculares laboratoriais de acordo com a avaliação inicial (baseline) e após a intervenção, Recife, 2021

Avaliação	Variável	Grupo		Grupo Total n (%)	Valor de p	OR (IC à 95%)
		Suplementação n (%)	Placebo n (%)			
Após a Intervenção	Hipertireoidismo ou hipotireoidismo				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Função tireoidiana (TSH)					
	Alterado	6 (5,5)	43 (40,2)	49 (22,6)		1,0
	Normal	104 (94,5)	64 (59,8)	168 (77,4)		11,6 (4,7 a 28,9)
	TOTAL	110 (100,0)	107 (100,0)	217 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(2)} = 1,000$	$p^{(2)} < 0,001^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Hiperparatireoidismo (HPT)				$p^{(1)} = 0,960$	
	Alterado	39 (35,1)	39 (35,5)	78 (35,3)		1,0 (0,6 a 1,7)
	Normal	72 (64,9)	71 (64,5)	143 (64,7)		1,0
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Hiperparatireoidismo				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterado	3 (2,7)	56 (51,4)	59 (26,9)		**
	Normal	107 (97,3)	53 (48,6)	160 (73,1)		
	TOTAL	110 (100,0)	109 (100,0)	219 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(2)} = 0,001^*$	$p^{(2)} = 0,040^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Doença Renal Crônica: Albuminúria				$p^{(1)} = 0,613$	
	Alterado	26 (23,4)	29 (26,4)	55 (24,9)		1,0
	Normal	85 (76,6)	81 (73,6)	166 (75,1)		1,2 (0,6 a 2,2)
	TOTAL	111 (100,0)	110 (100,0)	221 (100,0)		
Após a Intervenção	Doença Renal Crônica: Albuminúria				$p^{(1)} < 0,001^*$	
	Alterado	6 (5,5)	36 (33,3)	42 (19,3)		1,0
	Normal	104 (94,5)	72 (66,7)	176 (80,7)		8,7 (3,5 a 21,6)
	TOTAL	110 (100,0)	108 (100,0)	218 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(2)} = 0,008^*$	$p^{(2)} = 0,036^*$		
Avaliação inicial (baseline)	Proteína C-reativa Ultrassensível (PCR)				$p^{(1)} = 0,591$	
	Alterado	105 (93,8)	102 (91,9)	207 (92,8)		1,3 (0,5 a 3,7)
	Normal	7 (6,3)	9 (8,1)	16 (7,2)		1,0
	TOTAL	112 (100,0)	111 (100,0)	223 (100,0)		
Após a Intervenção	Proteína C-reativa Ultrassensível (PCR)				$p^{(1)} = 0,002^*$	
	Alterado	100 (89,3)	111 (99,1)	211 (94,2)		**
	Normal	12 (10,7)	1 (0,9)	13 (5,8)		
	TOTAL	112 (100,0)	112 (100,0)	224 (100,0)		
Valor de p		$p^{(2)} = 0,180$	$p^{(2)} = 0,021^*$	$p^{(2)} = 0,648$		

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(**) Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências muito baixas e intervalo muito amplo

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson

(2) Pelo teste McNemar.

3.5 Aspectos de segurança

Dos 224 participantes inscritos, 4 (1,8%) apresentaram diagnóstico positivo por para COVID-19 através do exame RT-PCR (documento suplementar online 3), sendo dois pacientes do grupo placebo e dois pacientes no grupo de intervenção. Os demais participantes não apresentaram sinais e/ou sintomas da doença ao longo do ensaio. Apesar desse resultado, os pacientes positivos não desenvolveram a forma grave da doença (SARS-CoV-2), assim como as medicações utilizadas durante o período sintomático incluíram apenas analgésicos, não comprometendo os resultados deste ensaio. Durante os seis meses de ensaio, não houve eventos adversos emergentes do tratamento, intercorrências entre os pacientes, internamentos e/ou tentativas de suicídio. Em toda a amostra as dosagens séricas do cálcio iônico foram normais. Não foram utilizadas medicações antidepressivas capazes de causar efeitos colaterais de risco cardiovascular.

4 DISCUSSÃO

4.1 Depressão

A suplementação com Vitamina D entre os pacientes depressivos foi responsável pela remissão da sintomatologia depressiva e controle dos fatores de risco cardiovasculares. Além disso, observamos que a suplementação reduziu o risco de suicídio.

No início do estudo, a sintomatologia depressiva era elevada em ambos os grupos do estudo (Grupo de Suplementação 92% v.s Placebo 82,1%). A atenuação desses valores foi observada ao longo do tempo, no entanto, a atenuação foi mais acentuada no grupo de Suplementação. O efeito da Vitamina D sobre os sintomas depressivos foi expressivo ao final do período de tratamento, sugerindo início lento de seu potencial de ação antiinflamatória, imunomoduladora e neuroesteróide (5). Além disso, a vitamina D também foi apontada como sendo capaz de aumentar a expressão de genes que codificam a tirosina hidroxilase, que é um precursor da dopamina e

norepinefrina [5, 6].

Dados adicionais reportam que a Vitamina D atua reduzindo os níveis de citocinas inflamatórias, e reduz os efeitos de neurodegeneração [41] a partir da regulação dos estoques de cálcio intracelular [42].

Além desses mecanismos elencados, sabe-se que a vitamina D tem sido associada à produção de serotonina, modulando o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, que regula a produção dos neurotransmissores epinefrina, norepinefrina e dopamina no córtex adrenal, assim como também protege contra a depleção de dopamina e serotonina, aferindo-se, então, que a regulação das concentrações de Vitamina D implicam progressivamente na melhora da capacidade neural e na redução dos sintomas depressivos [43, 44].

Como exemplo, em 2019 foi realizada metanálise com um total de quatro ensaios envolvendo 948 participantes com depressão maior, incluindo três ensaios, onde houve suplementação de vitamina D oral e parenteral, obtendo que o efeito da suplementação com a vitamina D melhorou significativamente os pacientes dos grupos de intervenção [45]. Os autores atribuem os resultados da metanálise à ação antioxidante e anti-inflamatória da vitamina D na depressão clinicamente significativa.

Dados do “Estudo Sunshine” realizado em população de mulheres diabéticas tipo II com sintomas depressivos, com objetivo de determinar o efeito da suplementação de vitamina D na melhoria do humor e do estado de saúde, foram administradas doses de 50,000 UI de vitamina D semanais durante seis meses, demonstrando que houve uma redução significativa da depressão ($p < 0,001$), ansiedade ($p < 0,001$) e uma melhora no estado de saúde mental ($p < 0,001$). A melhora da depressão permaneceu significativa, mesmo após correção das covariáveis como raça, temporada de inscrição, vitamina D basal, depressão basal e índice de massa corporal ($p < 0,001$) [46].

Após 3 meses de suplementação com 50.000 UI semanais de Vitamina D, as mulheres com depressão moderada, grave e extrema tiveram melhora significativa dos escores de depressão, em relação ao grupo que apenas utilizou o tratamento convencional farmacológico e suporte psicológico ($p < 0,05$), assim como os níveis séricos de serotonina aumentaram significativamente, sugerindo que a melhora da

depressão com a suplementação de vitamina D foi mediada pela ação da serotonina [44].

Uma revisão sistemática em 15 ensaios clínicos randomizados relatou que a suplementação de vitamina D (≥ 800 UI por dia) foi favorável no tratamento da depressão e o tamanho do efeito foi comparável ao da medicação antidepressiva. Uma meta-análise de todos os estudos sem falhas demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na depressão com suplementos de vitamina D [21]. Da mesma forma, em uma metanálise [47] redução significativa na depressão foi observada após a suplementação de vitamina D, porém houve importante viés, pois a maioria dos estudos focou em indivíduos com baixos níveis de depressão e níveis séricos normais de vitamina D no início do estudo.

Uma recente revisão integrativa de 61 artigos demonstrou que existe uma relação entre a vitamina D e a depressão, com evidências de estudos que analisaram a suplementação com a vitamina D na depressão sugerindo um efeito terapêutico mais robusto em indivíduos com depressão maior e deficiência de vitamina D concomitante [48].

4.2 Risco de suicídio

As evidências destacam que entre 20 e 60% dos pacientes deprimidos apresentam diferentes alterações nas funções executivas [49], ressaltando-se que a rigidez cognitiva esteve intimamente relacionada a comportamentos suicidas [50, 51]. Esta disfunção executiva, diferentemente de outras disfunções na depressão, tem sido associada ao comportamento suicida, principalmente em uma amostra em que predominou a tentativa de suicídio não violenta [24, 44].

Do ponto de vista neurobiológico, sabe-se que os processos neuroinflamatórios presentes no quadro sintomatológico depressivo parecem ser a via comum unificadora entre a depressão e o comportamento suicida. Descobertas sugeriram que os processos inflamatórios têm um papel no suicídio que incluem associações entre inflamação e depressão e entre infecção, níveis séricos aumentados de citocinas, metabólitos inflamatórios, lesão cerebral traumática e a deficiência de Vitamina D,

potencializando o maior risco de suicídio. Esta neuroinflamação ativa a micróglia, levando a mais produção de citocinas inflamatórias e neurodegeneração, ativando enzimas que degradam neurotransmissores, como a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), metaloproteinases de matriz extracelular, que atacam a matriz extracelular, com lesões mielínicas, quebrando a barreira hematoencefálica [52, 53].

Assim, a deficiência de vitamina D pode atuar como um supressor da expressão gênica da tirosina hidroxilase, que desempenha um papel essencial na regulação da biossíntese de dopamina, assim como na expressão de fatores neurotróficos, podendo estar diretamente relacionada a maior frequência de episódios depressivos [54] e de risco de suicídio.

Na tentativa de correlacionar claramente a hipovitaminose D e o comportamento suicida, Grudet *et al.* [55], detectaram que até 90% dos pacientes com uma tentativa recente de suicídio tinham níveis sub ótimos de vitamina D e 60% tinham uma deficiência clínica bem estabelecida. Como esperado, a vitamina D no sangue se correlacionou inversamente com os níveis de citocinas pró-inflamatórias.

Apesar dessas evidências, dados mais recentes sobre essas associações ainda são necessários, porém em nosso estudo, acredita-se que a redução da sintomatologia depressiva e conseqüentemente a melhora da resposta neuro inflamatória no grupo que recebeu suplementação, possa ter sido também responsável pela redução expressiva e significativa do risco de suicídio, fato não observado no grupo placebo.

Além dos efeitos acima descritos em relação à vitamina D e o sistema imunológico, também foi identificada que o calcitriol leva a uma mudança no equilíbrio do T helper (Th) em direção a um fenótipo Th2, que em termos simplificados pode levar a um mecanismo protetor anti-inflamatório. Considerando que os pacientes com doença psiquiátrica têm maior deficiência de vitamina, foi proposto que a falta de vitamina D contribui para os mecanismos subjacentes do suicídio [56].

Como receptores de citocinas estão presentes nos neurônios em regiões específicas do cérebro, pode-se explicar como estas podem contribuir para sintomas comportamentais e emocionais relevantes para o suicídio, modulando a concentração de neurotransmissores e seus metabólitos em várias regiões do sistema nervoso central, tendo-se, por exemplo, os receptores de IL-6 expressos em neurônios

serotonérgicos na medula oblonga, bem como no hipotálamo, hipocampo, cerebelo e áreas corticais seletivas, receptores de IL-1 β estão localizados nos neurônios do hipocampo, amígdaloide e tálamo e o receptor 5-HT2 no hipotálamo e nas células de Purkinje [56].

A IL-6 elevada foi o achado de citocina mais robusto, associado a ideação suicida e tanto tentativas de suicídio não fatais quanto suicídios. Estudos futuros devem avaliar o valor preditivo de IL-6 alto, considerar como isso pode alterar a função cerebral para impactar o comportamento suicida e explorar os potenciais efeitos benéficos da redução de IL-6 no risco de suicídio [57]. As adversidades do início da vida são consideradas como um dos principais contribuintes para aumentar a vulnerabilidade a comportamentos suicidas mais tardiamente na vida e sendo preditivo de múltiplas tentativas de suicídio [58, 59].

Rajalin *et al.* [59] estudando 181 pessoas que tentaram suicídio recentemente, avaliaram as adversidades no início da vida e problemas interpessoais específicos usando a Escala de Violência Interpessoal de Karolinska (Karolinska Interpersonal Violence Scale (KIVS)) e o Inventário de Problemas Interpessoais (Inventory of Interpersonal Problems (IIP)) respectivamente., encontrando uma associação significativa entre as tentativas de suicídio e as sequelas dessas adversidades como isolamento social, baixa autoestima e dificuldade de expressar sentimentos.

Do ponto de vista fisiopatológico, as adversidades no início da vida estão associadas à resposta anormal ao estresse do cortisol, níveis elevados persistentes de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e IL-6, elevações de baixo grau em outros marcadores pró-inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) [60]. Outro mecanismo relacionado seria que o estresse precoce na vida modularia epigeneticamente as células inflamatórias (monócitos / macrófagos) para que exibam hiper-responsividade ao estresse, com capacidade de resposta nula ao feedback inibitório, sendo mais afetadas tardiamente por sinalização hormonal e comportamental, aumentando a inflamação [57]. Neste caso, a vitamina D, por seu efeito anti-inflamatório, antioxidante levaria a uma redução desta sinalização inflamatória.

4.4 Fatores cardiovasculares clínicos

Dos resultados da intervenção sobre o controle e/ou redução dos fatores de risco cardiovasculares, percebeu-se efeitos positivos e significativos no grupo de pacientes suplementados com a vitamina D em comparação ao grupo placebo em praticamente todos os parâmetros avaliados.

4.4.1 Hipertensão

É consenso mundial que a hipertensão constitui um grande problema de saúde pública e um importante fator de risco para infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e renal e acidente vascular cerebral. Na maioria dos casos, a etiologia da hipertensão é desconhecida e 20% dos pacientes sofrem de hipertensão resistente [61, 62].

Desde que se constatou, na década de 90, que quando hipertensos expostos à radiação UVB em soláriums por 3 meses, tinham seus níveis séricos de vitamina D aumentados e melhoravam seus níveis arteriais pressóricos uma gama de estudos observacionais foram consistentes em demonstrar que há uma associação inversa entre concentração de 25-hidroxivitamina D e níveis arteriais pressóricos [62].

Com objetivo de avaliar o efeito da vitamina D na hipertensão arterial, estudos de intervenção investigaram os efeitos da suplementação dietética de vitamina D na hipertensão. Estudo prospectivo observacional demonstrou redução na pressão arterial em pacientes após exposição solar concluindo que comparando-se mulheres com a maior exposição ao sol e aquelas com baixa a moderada exposição solar tiveram 41% e 15% de chance de hipertensão, respectivamente (OR 1,41, IC 95% 1,3–1,6, $p < 0,001$ e OR 1,15, IC 95% $1,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$) [63].

Porém, na atualidade, este ensaio clínico constitui uma das primeiras evidências claras dos efeitos da Vitamina D para melhora da Hipertensão Arterial Sistêmica em uma amostra portadora de doença mental. Pois até o momento tanto estudos de meta-análise [64, 65] como ensaios recentes [66, 67], não foi possível identificar efeitos da suplementação sobre a remissão da hipertensão. Apesar disso, no VINDICATE houve associação positiva no grupo utilizando Vitamina D com uma melhora significativa na

função cardíaca (fração de ejeção do VE + 6,07% [intervalo de confiança (IC) de 95%: 3,20 para 8,95; $p < 0,0001$]); e uma reversão da remodelação do VE (diâmetro diastólico final do VE -2,49 mm [IC 95%: -4,09 a -0,90; $p = 0,002$ [66, 67].

Os mecanismos pelos os quais a vitamina D atua reduzindo os níveis arteriais pressóricos vão desde sua ação direta promovendo a vasodilatação e aumentando a elasticidade dos vasos sanguíneos, assim como estimulando a angiogênese por aumentar a proliferação das células da camada muscular lisa vascular através do fator de crescimento [66, 67].

O efeito cardioprotetor da vitamina D envolve a inibição do sistema renina-angiotensina e dos níveis de hormônio da paratireóide, (PTH) além de suas propriedades renoprotetoras, antiinflamatórias e vasculoprotetoras [68]. Os modelos animais mostram que o calcitriol se liga à região promotora no gene REN-1C e, portanto, suprime a expressão da renina, diminuindo o risco de desenvolver hipertensão. Além disso, as artérias renais em indivíduos com deficiência de vitamina D apresentam menor expressão dos receptores da angiotensina-I, quando expostas à molécula [69].

A deficiência de vitamina D impede a inibição do SRAA que ativado promove estresse oxidativo e ativação excessiva das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), que degradam componentes da matriz extracelular e desse modo promovendo um remodelamento vascular patológico, entre estas, as MMP-2 e MMP-9, mais envolvidas na fisiopatogênese das doenças cardiovasculares e por consequência, prejudicando o relaxamento vascular dependente do endotélio, levando à hipertrofia arterial, especialmente da camada média, com deposição excessiva de colágeno e elastina, causando disfunção e remodelamento vascular hipertensivo. A inibição de metaloproteinases da matriz extracelular sofre um desequilíbrio nas condições patológicas, como a hipertensão arterial [67, 70].

Em trabalho experimental, a deficiência de vitamina D aumentou a vasoconstrição induzida pela angiotensina II e prejudicou a capacidade normal do fenótipo do tecido adiposo perivascular de suprimir as respostas contráteis da artéria de resistência mesentérica subjacente à angiotensina II e à serotonina. Além disso, a deficiência de vitamina D causou a regulação positiva da expressão de mRNA do fator

de necrose tumoral- α , fator-1 α indutível por hipóxia e seu alvo a jusante lisil oxidase em fenótipo do tecido adiposo perivascular mesentérico [71].

Outro mecanismo sugerido na implicação da vitamina D na hipertensão arterial diz respeito ao PTH e ao metabolismo do cálcio. A hipovitaminose D acarreta um aumento na secreção de PTH, o que, a princípio, relaxa a vasculatura e, por fim, a contrai, causando hipertensão. Do ponto de vista fisiopatológico, pode ser em decorrência do aumento dos níveis de cálcio intracelular, resultando em disfunção do crescimento endotelial e vascular.

4.4.2 Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)

Como resultado deste ensaio clínico, não foi encontrada melhora do parâmetro índice tornozelo- braquial (ITB) nos pacientes com depressão do grupo suplementado com a Vitamina D em relação ao grupo placebo.

A Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) ocorre devido a um impedimento do fluxo sanguíneo para as extremidades inferiores e se manifesta como claudicação intermitente (CI) ou dor nas pernas durante a caminhada e isquemia crítica de membro (CLI) onde há perda de tecido [72]. Neste ensaio não foram encontrados os efeitos positivos da suplementação da vitamina D sobre a DAOP, contrariando algumas evidências que apontam que a insuficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de DAOP mais avançada [73, 74].

A DAOP foi definida como uma pressão arterial tornozelo-braquial $<0,9$. Após 5 minutos de relaxamento na posição supina, manguitos de PA foram colocados ao redor dos braços e tornozelos dos indivíduos. O ITB foi medido pela razão entre a pressão arterial sistólica do tornozelo e a pressão arterial sistólica do braço. Se o valor do ITB fosse menor que 0,9, o paciente é definido como portador de DAOP [75].

Dois estudos [76, 77]; examinaram a relação entre vitamina D e DAOP na população geral, utilizando os dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA (NHANES) de 2001-20040. Melamed *et al.* [76] em estudo com 4836 participantes com objetivo de determinar a associação entre os níveis de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) e a prevalência de doença arterial periférica (DAP) na população geral dos

Estados Unidos relataram que a razão da taxa de prevalência para o quartil mais baixo foi de 1,8 (IC 95%, 1,19-2,74) em comparação com o quartil mais alto, demonstrando que os baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a uma maior prevalência de DAOP.

Reis *et al.* [77] investigaram se havia diferenças raciais na associação entre os níveis de vitamina D e a prevalência de DAOP. Eles detectaram que as concentrações médias de 25-hidroxivitamina D foram significativamente menores em adultos negros do que em brancos ($P < 0,001$) e que a prevalência de DAOP foi significativamente menor em brancos do que em adultos negros (5,3% e 8,5%, respectivamente)

No entanto, estudo prospectivo realizado em uma população idosa de 1.568 adultos italianos residentes na comunidade com uma duração média de acompanhamento de 4,4 anos não encontrou associação entre a 25 (OH) D sérica basal e um incidente de DAOP, ressaltando-se que este estudo teve vieses tais como: tamanho de amostra pequeno, tempo de acompanhamento curto e metade dos participantes do estudo tinha níveis suficientes de 25 (OH) D (≥ 30 ng / mL) o que pode ter prejudicado a avaliação da associação entre o status de vitamina D e a incidência de DAOP [78].

Uma metanálise foi conduzida para examinar se os níveis circulantes de 25-hidroxivitamina D eram menores em pacientes com doença arterial periférica (DAOP) quando comparados com controles não-DAOP. Esta meta-análise demonstrou que as concentrações circulantes de 25 (OH) D eram mais baixas em pacientes com DAOP em comparação com participantes não DAOP (SMD = -0,32, IC 95%: -0,58, - 0,05; $P = 0,02$). As análises de subgrupo mostraram que os níveis de 25 (OH) D foram significativamente mais baixos entre os pacientes DAOP com isquemia crítica de membros inferiores, mas não claudicação intermitente, quando comparados aos controles não-DAOP (SMD = -1,29, IC 95%: -1,66, -0,91; $P < 0,001$ e SMD = -0,01, IC 95%: -0,15, 0,13; $P = 0,88$, respectivamente). Como conclusão, esta meta-análise sugere que níveis séricos baixos de 25 (OH) D estão associados à presença de DAOP, particularmente em pacientes que apresentam isquemia crítica de membros inferiores. Esses dados sugerem a possibilidade de que a insuficiência de vitamina D possa contribuir para o desenvolvimento de DAOP mais avançada [73].

Yuan J. *et al.* [74] analisando transversalmente um total de 1.018 pacientes com DM2 com intuito de avaliar a associação entre vitamina D e DAOP, encontrou que a redução dos níveis séricos de vitamina D foi associada a um risco aumentado de DAOP em pacientes com DM2

Os mecanismos implicados na associação entre níveis séricos baixos de 25 (OH) D e risco de DAOP podem ser explicados pela ausência da redução dos níveis arteriais pressóricos pela vitamina D, como demonstrados no Health Professionals 'Follow-up Study e no Nurses' Health Study, onde indivíduos cujas concentrações de 25 (OH) D eram inferiores a 15 ng / mL tiveram um risco 8,1 vezes e 2,7 vezes maior de hipertensão [79].

Os fatores etiológicos que ligam a vitamina D à hipertensão arterial sistêmica podem ser explicados pela ação reguladora negativa do sistema renina-angiotensina (SRA) e sua influência na função endotelial vascular ou nas concentrações intracelulares de cálcio do músculo liso vascular. Além disso, a vitamina D inibe a progressão da inflamação e aterosclerose ajustando as células T auxiliares, que por sua vez inibem o desenvolvimento e a progressão da doença arterial coronariana e DAP [80].

A aterosclerose é a causa primária de DAOP e é caracterizada por estreitamento do lúmen focal por placas ateromatosas na íntima de vasos grandes e médios. Pacientes com aterosclerose grave nas artérias coronárias têm um nível de 25 (OH) D significativamente menor em comparação com pacientes sem lesões significativas, sugerindo um possível papel semelhante na DAOP [81].

A vitamina D demonstrou promover a expressão de subtipos de monócitos / macrófagos antiaterogênicos e diminuir a produção de várias moléculas envolvidas na aterogênese pelos ECs e VSMCs, sugerindo um papel dos níveis adequados de vitamina D na proteção da vasculatura da formação e progressão da aterosclerose [82], além de atuar como fator de proteção na prevenção da desestabilização da placa aterosclerótica em indivíduos diabéticos ao inibir a transformação de macrófagos em células espumosas e o efeito supressor na atividade de MMP. Ressalta-se que em macrófagos de diabéticos, a ativação da sinalização do VDR leva diretamente à redução da captação do colesterol modificado de lipoproteína de baixa densidade,

evitando a formação de células espumosas. Os participantes com deficiência de vitamina tinham uma espessura mediointimal da aorta (Aortic Intimal-Medial Thickness/IMT) maior, um marcador preditivo para aterosclerose subclínica, em comparação com aqueles com níveis normais de vitamina D [83, 84].

4.4.3 Aterosclerose carotídea

A ação terapêutica da Vitamina D foi demonstrada neste ensaio clínico onde foi encontrada melhora significativa do grau de espessamento médio intimal ou estenose carotídea no grupo suplementado com a vitamina D em relação aos pacientes do grupo placebo.

Embora historicamente se pensasse que a aterosclerose ocorria por meio de um acúmulo de lipídios nas paredes das artérias, a posição atual é que essa condição envolve as células do sistema imunológico, o processo de inflamação e as moléculas de colesterol circulantes, iniciando-se como uma interação entre lesão da parede do vaso sanguíneo, inflamação, disfunção endotelial e recrutamento de células imunes [85, 86]. Com a progressão do processo de formação da placa, as lipoproteínas começam a se acumular na parede do vaso e as plaquetas e monócitos aderem à camada íntima, os monócitos internalizados se transformam em macrófagos e, posteriormente, em células espumosas, as células musculares lisas são recrutados e, em seguida, proliferam-se na matriz extracelular (MEC) produzida junto com o recrutamento de células T. Consequentemente, os lipídios se acumulam intracelularmente e na MEC, formando a placa aterosclerótica característica [87].

O envolvimento da Vitamina D no desenvolvimento da aterosclerose arterial se dá por vários mecanismos. A deficiência desta vitamina induz a um aumento das moléculas de adesão ou ativação endotelial e, ao mesmo tempo, a suplementação produz uma redução da presença destes metabólitos de adesão. Estes mecanismos foram demonstrados em ensaios clínicos randomizados onde houve associação de deficiência de vitamina D e aumento dos níveis de adesão de células vasculares em humanos ou um estado de ativação de células endoteliais e de marcadores inflamatórios [85].

A vitamina D também pode influenciar o tônus vascular, aumentando a produção de óxido nítrico endotelial, como visto em estudos de suplementação. A deficiência pode levar, ao mesmo tempo, ao estresse oxidativo e ao aumento da inflamação, bem como à expressão de células imunes específicas que desempenham um papel central no desenvolvimento da aterosclerose na íntima dos vasos sanguíneos, ou seja, monócitos e macrófagos. A vitamina D também está envolvida na aterogênese por meio da inibição da proliferação de células do músculo liso vascular [86].

4.4.4 Insuficiência cardíaca (IC) fração de ejeção ventricular e hipertrofia ventricular esquerda

Dados adicionais reportam que a vitamina D, atua diretamente na vasculatura lisa e nos cardiomiócitos protegendo contra a insuficiência cardíaca (IC) também avaliada positivamente neste ensaio, onde a vitamina D demonstrou efetiva normalização deste parâmetro a partir da fração de ejeção ventricular e pela contribuição na redução de hipertrofia ventricular esquerda nos pacientes com depressão.

As evidências revelam que a Vitamina D atua no aumento da complacência vascular melhorando conseqüentemente a função endotelial. Este processo contribui para redução da pressão arterial, e para regulação do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e na microcirculação coronariana e indiretamente, reduzindo as citocinas inflamatórias 6 e 8 que atuam na remodelação miocárdica após lesão [88].

Adicionalmente sabe-se que assim como em outras doenças cardiovasculares, vitamina D tem um importante mecanismo de atuação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o qual mantém a resistência vascular devido à síntese da angiotensina II e a homeostase do fluido extracelular, através a liberação da aldosterona, como demonstrado em estudos experimentais em animais e humanos, com o calcitriol reduzindo a atividade do SRAA, suprimindo o gene da expressão da renina [89].

O SRAA ativado promove estresse oxidativo e ativação excessiva das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs), que degradam componentes da

matriz extracelular e desse modo promovendo um remodelamento vascular patológico, entre estas, as MMP-2 e MMP-9, mais envolvidas na fisiopatogênese das doenças cardiovasculares e por consequência, prejudicando o relaxamento vascular dependente do endotélio, levando à hipertrofia arterial, especialmente da camada média, com deposição excessiva de colágeno e elastina, causando disfunção e remodelamento vascular hipertensivo. A Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular sofre um desequilíbrio nas condições patológicas, como a hipertensão arterial [67].

A Vitamina D exerce, também efeito anti-inflamatório na patogênese da IC, onde detectou-se que a deficiência de vitamina D estimula as citocinas pró-inflamatórias como interleucina IL-8 e TNF-alfa e a sua presença suprime o estado pró-inflamatório por inibir a ativação do NF Kappa beta e das IL-6, IL-12, interferon Alfa e TNF alfa e aumentando a IL-10, que é anti-inflamatória [90]. Ainda atuando no mecanismo anti-inflamatório, o calcitriol através do VDR, inibe a proliferação de células T efectoras, reduz a produção de IL-2, IFN- γ e citotoxicidade, e diminui a síntese de IL-17 e IL-23 [67, 91].

A associação da vitamina D com níveis de peptídeos natriuréticos foi avaliada em alguns estudos [92, 93, 94]. No estudo LURIC, os pacientes que submeteram-se à angiocoronariografia, tiveram seus níveis de peptídeo atrial natriurético tipo B (NT-pro-BNP) significativamente inversamente relacionados aos níveis de 25-OHD ($p < 0,001$) e calcitriol ($p < 0,001$) [93], assim como Ma et al. [94], também encontraram que 25 (OH) D foi inversamente correlacionada com NT-pro-BNP, que foi associada à disfunção ventricular e consistiu com maior gravidade clínica. Patel e Rizvil [93] também encontraram, como entre os efeitos cardioprotetores da vitamina D a redução da expressão de mediadores de hipertrofia miocárdica, como peptídeo atrial natriurético e de fatores de crescimento que promovem a proliferação dos cardiomiócitos,

Kim *et al.* [95], em estudo com calcitriol intravenoso no tratamento do hiperparatireoidismo, em doentes renais crônicos em hemodiálise, encontrou redução da hipertrofia VE e da dispersão do intervalo QT. O cálcio também está envolvido na proliferação celular e ativação da proteína quinase (AKT), relacionada ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica. Quando há elevação das concentrações citoplasmáticas de cálcio, as mitocôndrias tentam intervir para proporcionar um efeito

tampão, porém em condições patológicas, com queda do pH intracelular, tais como isquemia e reperfusão, estes efeitos não são contornados pelas mitocôndrias, levando a toxicidade celular. Este aumento do cálcio ativa a AKT, uma proteína-quinase que tem um papel no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca. Em algumas condições patológicas, tais como insuficiência cardíaca e doença renal crônica, esta ativação AKT é maior do que o normal provocando dilatação cardíaca, aumento da angiotensina II e sobrecarga de volume [96, 97].

Zittermann e Koefer [98] encontraram que o calcitriol atua através do VDR citosólico na maioria das células do corpo incluindo os cardiomiócitos, células endoteliais e musculares lisas dos vasos. A vitamina D também regula a interação das miofibrilas actina e miosina com a homeostase do cálcio intracelular, influenciando a contratilidade miocárdica [99, 100].

Ressaltando a importância dos receptores da vitamina D (VDRs), estudos em animais confirmaram que estes regulam a hipertrofia miocárdica [101, 102, 103]. O calcitriol, através do seu receptor VDR atua na proliferação, morfologia e crescimento dos cardiomiócitos e sua administração aumenta a expressão das proteínas musculares cardíacas, miotrofina e reduz a expressão do Fator Atrial Natriurético e aumenta a expressão e localização nuclear do VDR nestas células [98, 102, 104, 105], detectando-se que a Vitamina D diminui a fibrose em células multipotentes mesenquimais através da expressão e translocação nuclear dos VDRs, reduzindo fatores profibróticos (fator de crescimento B1 e inibidor do ativador do plasminogênio) e várias isoformas de colágeno e aumentando a expressão de fatores anti-fibróticos.

Os polimorfismos do gene do VDR, FokI e BSMI são considerados como marcadores confiáveis de alterações na via de sinalização da vitamina D, assim como associados à HVE, que é um forte marcador de risco cardiovascular em pacientes com doença renal terminal (DRT), com estudo demonstrando uma associação altamente significativa do genótipo heterozigoto BsmI Bb com HVE [106].

Outro importante mecanismo fisiopatológico na IC é a degradação da matriz extracelular pelas metaloproteinase de matriz extracelular (MMPs), liberando moléculas com potente efeito na síntese de matriz, tais como fatores de crescimento de ligação à matriz e as matriquinas, que são peptídeos de matriz fragmentados com atividade

biológica na regulação da atividade das células do tecido conjuntivo e deste modo fazendo com que a matriz extracelular sofra alterações na sua conformação, no tipo e arranjo de fibras e ligações cruzadas de colágeno entre os cardiomiócitos, induzindo a formação de fibrose. O colágeno, um dos principais componentes desta matriz, é degradado por MMPs, que estão em níveis aumentados, e substituído por fibras de colágeno com uma fraca capacidade de interação, levando a dilatação dos ventrículos. As MMPs, desta forma, degradando componentes proteicos da matriz extracelular são implicadas em uma gama de processos fisiológicos como angiogênese, reparação tecidual, morfogênese, mobilização de células tronco e cicatrização de feridas e estão relacionadas à inflamação e gênese das doenças cardiovasculares, principalmente no remodelamento da matriz cardíaca, após processos inflamatórios, isquemia, IAM e na IC, devendo haver um equilíbrio entre estas e os inibidores da matriz extracelular (TIMPs), as quais regulam a supressão das MMPs [100].

Os inibidores das metaloproteinases da matriz extracelular (TIMPs) podem ser suprimidos por citocinas, fatores genéticos, epigenéticos e em situações de deficiência de vitamina D, desta forma causando remodelação ventricular progressiva, dilatação e IC mediada pela ausência da inibição das metaloproteinase da matriz extracelular [88, 100].

Muitas evidências demonstram que as MMP-2 e MMP-9, que fazem parte das gelatinases, exercendo atividade proteolítica principalmente sobre colágeno IV e gelatina, estão presentes no miocárdio e são capazes de degradar todos os componentes da matriz extracelular entre os cardiomiócitos [100]. Estas MMP-2 e MMP-9, ativadas no miocárdio após a isquemia, correlacionam-se negativamente com o índice de função contrátil do VE e positivamente com a duração da isquemia, estando envolvidas na regulação da resposta inflamatória por clivarem proteínas do sistema imune, como também os filamentos de actina e miosina [107, 108].

Um grande estudo prospectivo realizado por Pandit *et al.* [109] demonstrou relação entre níveis de vitamina D e espessura do septo interventricular, index de massa ventricular esquerda, após ajuste de idade, HAS e terapia com vitamina D, sugerindo a importância da vitamina D no remodelamento ventricular. Ford *et al.* [110] avaliando um ensaio controlado, o RECORD, uma revisão sistemática e metanálise,

demonstraram que a vitamina D pode proteger contra a IC no idoso, impedindo o desenvolvimento desta e atenuando sua progressão.

Importante estudo experimental realizado por Hlaing *et al.* [111], avaliou a atuação do calcitriol sobre a proliferação, apoptose, fenótipo celular, progressão da divisão celular e diferenciação dos cardiomiócitos. Estes autores encontraram que administração do calcitriol em cardiomiócitos inibiu a proliferação celular destes, sem promover a apoptose; regulou negativamente a expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), diminuindo a expressão de genes relacionados com a regulação do ciclo celular; promoveu a formação cardiomiotubos; reduziu a expressão de ciclinas quinases (CDKs), que são proteínas envolvidas com a regulação do ciclo celular, diminuindo a CDK2 e CDK4 e a Chek1. O calcitriol também induziu a expressão de caseína quinase-1- α , um regulador negativo da via de sinalização Wnt canônica ou comum; e aumentou a expressão do Wnt não-canônico, que foi demonstrado para induzir a diferenciação cardíaca durante o desenvolvimento embrionário em células adultas, ou seja, houve um efeito sinérgico provocado pela inibição da via de sinalização Wnt canônica e o efeito antiproliferativo promovido pela vitamina D. Neste trabalho, os autores encontraram um elo entre o papel da vitamina D e as alterações na diferenciação dos cardiomiócitos, muito importantes como mecanismo fisiopatológico da IC, concluindo que a vitamina D promove a diferenciação cardíaca através de uma modulação negativa da via de sinalização Wnt canônica e por regulação negativa da expressão de Wnt11, sugerindo que a reposição de vitamina D possa prevenir ou melhorar distúrbios cardiovasculares que estão ligadas à remodelação e diferenciação cardíaca anormal.

Considerando que a IC crônica é um distúrbio complexo com envolvimento de múltiplos sistemas fisiológicos envolvidos na sua patogênese, com ativação do sistema imune e liberação da cascata inflamatória, além do conhecimento da atuação das células Treg e TH17 na inflamação [112, 113, 114, 115]. O calcitriol também pode promover a diferenciação de células T reguladoras (Treg) tanto direta quanto indiretamente por meio de sua interação com células apresentadoras de antígeno, resultando em uma supressão do estado pró-inflamatório [116]. Deste modo, foi realizado estudo pioneiro com objetivo de investigar a correlação entre os níveis de

vitamina D e a composição do compartimento de células T e subpopulações de Foxp3 + Treg in vivo em pacientes com ICC. Os autores confirmaram que o aumento da Th17 e diminuição da população de células Treg foram correlacionados com o desenvolvimento dos estágios clínicos da ICC, como também a proporção de Treg / Th17 foi menor nos pacientes com ICC avançada. Além desses achados, também houve redução da expressão Foxp3 e do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e elevado receptor *orphan nuclear* relacionado ao ácido retinóico (ROR γ t) e expressão IL-17, com esses resultados sugerindo que o desequilíbrio Treg / Th17 pode participar no desenvolvimento e progressão da ICC, onde a diminuição da vitamina D está correlacionada com a diminuição da Treg e aumento das células Th17 e principalmente o calcitriol tem a capacidade de melhorar a imunomodulação de células CD4 + CD45RA + T através do VDR, na ICC. Estes pesquisadores ainda sugerem que a suplementação de vitamina D pode ser uma estratégia não farmacológica que pode ajudar a prevenir o desenvolvimento e progressão de ICC através do seu papel imunoregulador [117].

Posteriormente, também foram detectados níveis mais baixos de receptor de vitamina D (VDR) em células Treg CD4⁺ CD45RA⁺ na IC crônica do que no controle, enquanto o tratamento com calcitriol aumentou a expressão de VDR para exercer sua imunossupressão nas células T. Os resultados deste estudo podem fornecer evidências tangíveis para o conhecimento do impacto da suplementação de vitamina D nas Tregs, o que pode oferecer novos meios de prevenção e tratamento da ICC [94].

4.4.5 Arritmia

No tocante à Arritmia, de acordo com alguns estudos que também utilizaram a suplementação com vitamina D para controle da Arritmia, [118, 119] foi demonstrada neste ensaio clínico resposta de significativa melhora com a administração da vitamina D nos pacientes com depressão, avaliados por eletrocardiografia em repouso, teste ergométrico e Holter-24 horas.

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado controlado teve como objetivo investigar os efeitos preventivos de uma alta dose de vitamina D administrada no

pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio na ocorrência de fibrilação atrial pós-operatória em pacientes com níveis séricos insuficientes ou deficientes de vitamina D. Esta população foi dividida entre aqueles que receberam vitamina D oral e aqueles que não receberam, 48 h antes da cirurgia. No grupo de tratamento, pacientes com deficiência de vitamina D receberam 300.000 UI de vitamina D por via oral e aqueles com insuficiência de vitamina D 150.000 UI de 48 horas no pré-operatório. Como resultado, a suplementação com vitamina D reduziu o risco de desenvolvimento de FA no pós-operatório em 0,24 vezes ($p = 0,034$), concluindo que a suplementação pré-operatória de alta dose de vitamina D foi significativamente preventiva para a ocorrência de FA em pacientes com insuficiência e deficiência de vitamina D submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio [119].

A associação entre deficiência de vitamina D e FA tem vários mecanismos fisiopatológicos potenciais, tais como a inflamação e ativação do sistema renina angiotensina [120]. A inflamação tem um papel crucial na patogênese da FA [120]. Por exemplo, a proteína C reativa (PCR), um marcador mais robusto e reprodutível de inflamação vascular, pode aumentar o risco de FA em até duas vezes e consequentemente, o baixo nível de vitamina D pode direta ou indiretamente aumentar a síntese de PCR, assim como vitamina D regula as respostas inflamatórias e antioxidantes e regula positivamente a expressão de citocinas antiinflamatórias, como a IL-10 [121].

O inflamassoma NLRP3 é um oligômero multiproteico responsável pela ativação da resposta inflamatória por promover a maturação e secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. A desregulação deste inflamassoma tem sido associada a várias doenças autoimunes e inflamatórias cardíacas [121].

O envolvimento direto do inflamassoma NLRP3 na patogênese da FA foi estabelecido recentemente, observando-se que a atividade do inflamassoma de NLRP3 aumentou nas amostras de tecido atrial de pacientes FA paroxística e FA persistente e de longa data, e em modelos animais de FA incluindo o modelo de FA em cão induzido por taquipaceamento atrial e o modelo transgênico de camundongo CREM-Ib Δ C-X que desenvolve FA espontaneamente. Foi demonstrado que a vitamina D regula negativamente o inflamassoma de NLRP3 via sinalização de VDR para inibir efetivamente a secreção de IL-1 β [122].

Outros estudos sugerem que a vitamina D também pode ter efeitos pleotrópicos, tal como estudo realizado por Cantorna *et al.* [123] que descobriu que a vitamina D é um modulador inflamatório e antioxidante, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias relacionadas ao TH17 [122, 124].

Além disso, a vitamina D regula a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). SRAA ativado pode causar estresse oxidativo e inflamação, os quais podem culminar em FA. Presume-se que a angiotensina II tecidual pode induzir apoptose dos cardiomiócitos e contribuir para alterações na estrutura atrial. Além disso, a angiotensina II pode modular a expressão de vários canais iônicos em cardiomiócitos [120, 125, 126].

O SRAA desempenha um papel importante na remodelação estrutural e elétrica do átrio esquerdo, sendo demonstrado que a vitamina D pode inibir o sistema RAAS [126]. Pesquisas clínicas mostraram que o uso de IECA foi associado a menos fibrose atrial e o bloqueio da angiotensina II demonstrou ter efeitos benéficos na remodelação elétrica no tecido atrial humano [127]. Além disso, uma meta-análise anterior também relatou que a inibição de RASS pode reduzir o risco de desenvolver fibrilação atrial de início recente e daí baixos níveis de vitamina D podem aumentar o risco de FA devido à sua propriedade regulatória negativa do SRAA [128].

Assim, além de regular o metabolismo do cálcio, a vitamina D tem efeitos eletromecânicos no átrio esquerdo e o desenvolvimento de FA pode ser justificado com a diminuição dos efeitos antiinflamatórios nos cardiomiócitos. As funções estruturais, elétricas e contráteis desempenham um papel no desenvolvimento da FA. A fibrose atrial esquerda é o principal mecanismo de remodelação estrutural que evolui para FA [129, 130].

4.5 Fatores de risco cardiovasculares relacionados aos exames laboratoriais

Este ensaio também trouxe importantes desfechos sobre os marcadores séricos e urinários de risco cardiovascular, onde os sete parâmetros avaliados foram significativos e demonstram mais uma vez o efeito positivo da Vitamina D no controle do risco cardíaco.

4.5.1 Colesterol Total (CT) e lipoproteína de alta densidade (HDL)

Inicialmente verificou-se, neste ensaio clínico, bom controle da suplementação sobre a dislipidemia tanto pela normalização do Colesterol Total (CT) como pela lipoproteína de alta densidade (HDL)

Atualmente, sabe-se que o processo patológico da aterosclerose se desenvolve por meio de inflamação crônica da parede dos vasos sanguíneos provocada pelas células da resposta imune inata, como monócitos ou macrófagos [131]. Além disso, o processo de aterosclerose envolve o sistema imunológico inato na forma de monócitos e macrófagos que invadem a íntima vascular e um processo de inflamação. Embora a maioria das células envolvidas na placa aterosclerótica sejam macrófagos, um papel limitado também é desempenhado pelas células B e T, que são consideradas parte do sistema imune adaptativo [86, 132].

A modulação da resposta imune e inflamatória na aterogênese pode fornecer potenciais benefícios clínicos futuros, além da abordagem clássica de redução de lipídios. Nesse sentido, foi descoberto que a vitamina D atua como um mediador antiinflamatório em certos casos, o que incorre na possibilidade de seu benefício na redução do desenvolvimento da aterosclerose [69]. A vitamina D parece reduzir as citocinas pró-inflamatórias do tipo 1: IL-12, IL-6, IL-8, IFN-gama e TNF-alfa; e aumentar as citocinas antiinflamatórias tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-10 [69, 115, 133].

Adicionalmente há um consenso importante de que a suplementação de 25 (OH) D influencia os níveis de lipídios séricos na medida em que reduz os níveis de colesterol total, triglicerídeos e colesterol LDL e aumenta os níveis de HDL- colesterol, todos fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares. Além de influenciar o tônus vascular, aumentando a produção de óxido nítrico endotelial [69], fato confirmado neste ensaio.

Sobre esse aspecto outro ensaio conduzido por Salekzamani *et al.* [85] provou que em pacientes com síndrome metabólica, uma dose semanal de vitamina D de 50.000 UI por 16 semanas aumentou significativamente o nível de vitamina D de insuficiente para suficiente e reduziu significativamente os níveis de citocina IL-6,

molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM- 1), e E-selectina, que são conhecidos por estarem envolvidos no processo de adesão das células endoteliais.

4.5.2 Doença Arterial Coronariana

Também foram significativos os resultados da intervenção com a Vitamina D sobre a Doença arterial coronariana (DAC) a partir da melhora da isquemia miocárdica analisada neste estudo pelos resultados da perfusão pela cintilografia miocárdica e pelo teste ergométrico.

Estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2019, representando 32% de todas as mortes globais. Dessas mortes, 85% foram causadas DAC e AVC [134].

De fato, há uma preocupação mundial em torno da doença arterial coronariana (DAC) onde a Organização Mundial de Saúde estima que aproximadamente 85% das mais de 17,9 milhões de mortes por doenças cardiovasculares tenham ocorrido por DAC [134].

Adicionalmente, vários estudos observacionais formam um robusto corpo de evidências relacionando níveis séricos baixos de 25-hidroxivitamina D ao risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC) [23, 26, 30, 135, 136, 137].

Entre os pacientes submetidos a intervenções coronárias percutâneas, níveis mais baixos de vitamina D estão associados a um risco três vezes maior de mortalidade e eventos cardiovasculares maiores [137].

Dados adicionais demonstraram associação entre a deficiência de vitamina D (definida como 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] <20 ng / mL) e calcificação arterial coronariana, CAC (definida como pontuação de Agatston ≥ 10), no estudo, os pacientes com calcificação arterial coronariana tinham 3,31 vezes mais probabilidade de serem deficientes em vitamina D, após o ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais (odds ratio [OR] = 3,31, intervalo de confiança de 95% [IC], 1,12-9,77). Os autores concluíram, deste modo, que a deficiência de vitamina D teve uma associação positiva significativa com a presença de calcificação arterial coronariana [138].

Em ensaio clínico realizado em pacientes com DAC estável, avaliou-se se a suplementação diária com calcitriol (0,5 µg / dia) por seis meses pode melhorar a pontuação SYNTAX e os parâmetros cardiometabólicos, como PA, lipídios séricos e HB A1c. Os níveis séricos médios de 25 (OH) D foram restaurados no grupo de intervenção. Após seis meses, o grupo de intervenção teve uma diminuição significativa do escore SYNTAX de -3,9 (IC 95%: -6,6 a -0,7, $p < 0,001$), além de redução da PCR ultrasensível (PCR-us) -0,07 mg / dl (IC de 95%: -0,13 a -0,02, $p < 0,001$). Os autores concluíram que a suplementação de calcitriol é benéfica na DAC [139].

Do ponto de vista terapêutico, uma meta-análise realizada por Bahrami *et al.* [15], com objetivo avaliar o efeito da suplementação de vitamina D nos desfechos cardíacos em pacientes com DAC, apenas quatro ensaios clínicos foram encontrados em relação aos efeitos da suplementação de vitamina D na doença arterial coronariana. Nestes 299 pacientes, a suplementação de vitamina D teve efeitos favoráveis significativos sobre a pressão arterial diastólica e PTH. No entanto, esta revisão não apresentou efeitos significativos na diferença média da PCR-us, colesterol total, triglicerídeos, LDL e HDL. Em conclusão, o uso de vitamina D foi associado a melhorias em alguns desfechos cardíacos de pacientes com DAC com deficiência de vitamina D.

Em relação aos efeitos anti-inflamatórios da vitamina D na DAC, foi realizado ensaio clínico com suplementação de colecalciferol (4000 UI / dia) por cinco dias em pacientes que apresentam IM agudo e submetidos à angioplastia percutânea coronariana. Cinco dias de suplementação de colecalciferol levaram a maior redução da PCR, uma redução significativa na IL-6 (-31,6%; $p = 0,05$), VCAM-1 foi reduzido em 3,3% em comparação com um aumento de 23% nos controles ($p = 0,03$). Assim, alguns marcadores inflamatórios e de adesão foram afetados, fornecendo informações sobre os efeitos anti-inflamatórios da vitamina D no sistema vascular e sugerem mecanismos que medeiam algumas de suas propriedades cardioprotetoras [140].

Com relação aos possíveis efeitos da Vitamina D sobre a DAC, sabe-se que a deficiência de vitamina D está envolvida na patogênese da DAC em várias etapas devido ao fato de seu receptor estar presente em vários tecidos e pode estar envolvido na regulação da pressão arterial (PA) (através do sistema renina-angiotensina) e

modulação do crescimento celular e proliferação incluindo células do músculo liso vascular e cardiomiócitos e regulando a microcirculação coronariana ou estimulando a produção de óxido nítrico nas células endoteliais [141].

Estudos experimentais demonstraram mecanismos cardioprotetores de atuação da vitamina D na DAC. Assim, a diferenciação do miofibroblasto cardíaco pode ser diminuída após a suplementação de calcitriol [30, 142, 143] assim como o afinamento da parede do VE após o IM foi atenuado com calcitriol versus controle [143]. Para esclarecer os possíveis mecanismos subjacentes dos efeitos da vitamina D na DAC, Chen *et al.* [142], em estudo experimental em suínos, utilizando células de tecido adiposo epicárdico, que estão relacionadas à progressão da aterogênese coronariana pela síntese de citocinas locais (IL-6, IL-8 e TNF- α), encontraram que a vitamina D suprime o fator nuclear 'potenciador da cadeia leve kappa' da via das células B ativadas (NF- κ B) e, assim, atenua a progressão da DAC.

A inflamação crônica no tecido adiposo epicárdico (EAT) tem sido implicada na patogênese da DAC. No entanto, o mecanismo molecular subjacente à inflamação aumentada pela deficiência de vitamina D na EAT de artérias coronárias doentes permanece desconhecido. Os autores examinaram uma ligação mecanicista entre a supressão mediada por 1,25-diidroxivitamina D do transportador do fator nuclear κ B (NF- κ B), a expressão da carioferina α 4 (KPNA4) e a ativação do NF- κ B em pré-adipócitos. Além disso, determinaram se a deficiência de vitamina D acelera a progressão do DAC aumentando os níveis de KPNA4 e NF- κ B nuclear na EAT. O calcitriol atenuou a ativação de NF- κ B por direcionamento de KPNA4. A deficiência de vitamina D acelerou a progressão da DAC, pelo menos, em parte, por meio da inflamação crônica aumentada da EAT pela regulação positiva da carioferina α 4 (KPNA4), que aumenta a ativação do NF- κ B. Essas novas descobertas fornecem evidências mecanicistas de que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para a prevenção e o tratamento da DAC [142].

Além disso, os mecanismos inflamatórios estão diretamente envolvidos no processo de aterosclerose e ruptura da placa, desencadeando a trombose através de níveis séricos aumentados de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e a interleucina-6 (IL-6), e consequentemente aumentando o risco de DAC. Foram

relatadas associações positivas entre IL-6 e resistência à insulina, sendo esta um fator de risco para diabetes tipo 2, que é inversamente relacionado ao status de vitamina D, aumentando o risco de DAC [141, 144, 145, 146].

4.5.3 Diabetes Mellitus

Os parâmetros relacionados ao controle da Diabetes Mellitus também foram satisfatórios tanto a glicemia de Jejum como a avaliação da hemoglobina A1C e a Resistência à Insulina pelo modelo HOMA-IR, com exceção do Teste de Tolerância oral à glicose. Estes resultados positivos foram concordantes com ensaios clínicos, como o que analisou se uma única dose de colecalciferol (300.000 UI, i.m.) poderia melhorar o estado glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. O status da vitamina D foi restaurado após a intervenção quando comparado ao placebo, a HbA1c foi reduzida em 0,48% ($p = 0,04$) no grupo com suplementação de vitamina D. Concluiu-se que o colecalciferol melhora o estado glicêmico [146, 147].

Ensaio clínico randomizado foi realizado com 95 pacientes, com objetivo de analisar se uma única dose de colecalciferol (300.000 UI, i.m.) poderia melhorar o estado glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. O status da vitamina D foi restaurado após a intervenção quando comparado ao placebo. No entanto, este estudo não encontrou alterações significativas na inflamação vascular no grupo de intervenção vs. placebo. No entanto, a HbA1c foi reduzida em 0,48% ($p = 0,04$) no grupo com suplementação de vitamina D. Concluiu-se que o colecalciferol melhorou o estado glicêmico, mas não melhorou a inflamação vascular [147].

A suplementação de vitamina D de 12 meses de 2.000 UI por dia em uma coorte de pacientes sauditas sem tratamento prévio com DM2 resultou na melhora de vários parâmetros cardiometabólicos, incluindo pressão arterial sistólica, insulina e HOMA-IR. Outros estudos que incluem um grupo de placebo são sugeridos para reforçar os resultados [68].

Os níveis séricos adequados de vitamina D garantiram melhor prevalência dos níveis de glicemia em jejum nos pacientes diabéticos em estudo de caso controle realizado em 2.659 participantes do Henan Rural Cohort [145].

Importantes evidências apontam o efeito da suplementação sobre a glicemia e resistência à insulina em pacientes diabéticos tipo 2 [148, 149, 150, 151, 152] assim como demonstrado no ensaio clínico duplo cego randomizado com placebo com suplementação de vitamina D 50.000 UI semanal com resultado de redução da HbA1c e aumento da Sirtuina 1 e irisina em pacientes com deficiência de Vitamina D. Os estudos reforçam a teoria de que a vitamina D (VD) pode aumentar a sirtuina 1 (SIRT1) e, subsequentemente, o coativador PPAR- γ 1 α (PGC-1 α) e os níveis de irisina e essas melhorias podem reduzir a resistência à insulina (RI). De um modo geral as evidências reportam que a suplementação de vitamina D por períodos superiores a três meses aumentam a concentração média de vitamina D para um nível fisiológico geralmente aceito, independentemente da presença de DM2.

Entre outros mecanismos relacionados à ação protetora da vitamina D no diabetes encontram-se os efeitos de modulação do calcitriol nas células beta pancreáticas onde ocorre a conversão da 25(OH)D na forma ativa (1,25(OH)₂D) pela enzima beta-1 alfa-hidroxilase, o influxo e reserva de cálcio citoplasmático, por mecanismos não genômicos do VDR da membrana das células betapancreáticas, ocorrendo a transformação da pró-insulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e induzindo também a liberação dos grânulos de insulina, com estudos demonstrando prejuízos na secreção de insulina, assim como resistência a esta quando coexiste deficiência de vitamina D [153, 154, 155, 156].

Outro importante mecanismo de atuação da vitamina D é inibindo a formação de células espumosas e suprimindo a absorção do colesterol pelos macrófagos, demonstrado no estudo experimental de Oh *et al.* [157]. Os macrófagos de pacientes deficientes de vitamina D, em diabéticos obesos, exibiam aumento significativo de formação de células espumosas quando expostas ao LDL oxidado e LDL acetilada. Os autores demonstraram que o calcitriol atua nos receptores CD36 e SR-A1, presentes na membrana dos macrófagos, reduzindo em 6 vezes a quantidade do CD 36 e em 20 vezes a quantidade do SR-A1, assim como atua suprimindo a cinase c-jun N-terminal (JNKp), evitando a formação de células espumosas. A vitamina D também suprime a expressão do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), que é expresso em células espumosas ateroscleróticas, através da regulação negativa do

JNK. Os resultados deste estudo sugerem que a vitamina D regula o metabolismo do colesterol, independente das condições de glicose e da ingestão de inibidores da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) pelos pacientes [157].

A inflamação sistêmica subclínica está associada ao DM tipo II, principalmente com a resistência à insulina, com liberação de citocina pró-inflamatórias, tais como IL-6, TNF-alfa, PCR, ocasionando disfunção e apoptose nas células beta pancreáticas [158] onde a vitamina D vai atuar no seu papel anti-inflamatório, melhorando a sensibilidade à insulina, modulando a liberação das citocinas e desta forma promovendo a sobrevivência das células beta [159].

O calcitriol, na medida que pode aumentar a expressão do VDR e diminuir a proliferação das VSMC, atua na fisiopatogenia do diabetes, assim como pelo fato da proliferação das VSMC estar relacionada com aterosclerose e o diabetes e que também são estimuladas pelos polifosfatos de diadenosina, através dos seus receptores de adenosina [160].

Foram identificados vários polimorfismos do gene VDR, envolvidos na fisiopatogênese de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (DM2, como no estudo coreano, realizado com objetivo de testar a frequência do polimorfismo de Bsm, genótipo e alelos (rs1544410; BB, Bb, bb) associados com complicações diabéticas em população de diabéticos, encontrando que o polimorfismo BSM1 no gene VDR está associado com menor risco de retinopatia diabética em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo os autores que o polimorfismo BSM1 poderia ser utilizado como um marcador de susceptibilidade para prever o risco de complicações diabéticas [161].

Em indivíduos com DM2, uma das principais causas de complicações micro e macrovasculares é a vulnerabilidade ao dano oxidativo, sendo a hiper-homocistemia implicada na disfunção endotelial, que é uma das causas primárias relacionadas à aterosclerose. A deficiência de vitamina D foi introduzida como um agravante fator na progressão do DM2, sabendo-se que esta reduz os níveis séricos de homocisteína, aumentando a expressão de C β S em células MC3T3-E1 [162].

4.5.4 Hipotireoidismo

Houve efeitos importantes da suplementação da Vitamina D quanto ao controle do hipotireoidismo avaliados neste estudo a partir da análise dos níveis séricos de TSH ultrassensível.

Muitos estudos correlacionaram o hipotireoidismo com a deficiência de vitamina D [163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170], principalmente quanto à autoimunidade, pelas propriedades desta vitamina na regulação do sistema imune, sendo implicada na fisiopatologia da Tireoidite de Hashimoto (TH) [165, 171, 172]. Em pesquisa realizada avaliando-se a associação entre níveis séricos de vitamina D com Tireoidite de Hashimoto, foi detectada prevalência de baixos níveis de vitamina D nestes pacientes [172], assim como foi demonstrada associação entre auto-imunidade tireoidiana em 548 pacientes obesos, com dosagens séricas de TSH, Anti-TPO e 25(OH) D, no intuito de avaliar presença de síndrome metabólica, resultando em associação inversa entre níveis de 25(OH)D com grau de obesidade, porém não houve associação com síndrome metabólica, detectando-se maior prevalência de auto-imunidade com hipotireoidismo em obesos, mas sem síndrome metabólica [163].

Em um estudo caso-controle foram recrutados pacientes com Hashimoto (n = 633) e hipotireoidismo não Hashimoto (n = 305), juntamente com um grupo de controle (n = 200). Os resultados indicaram que o hipotireoidismo não autoimune, assim como a Tireoidite de Hashimoto (TH), estão associados com deficiência de vitamina D. O papel da deficiência de vitamina D na tireoidite de Hashimoto estava associado de alto nível de autoanticorpos antitireoglobulina (TGAb); enquanto torna-se necessário mais estudos determinando o papel da deficiência de vitamina D em hipotireoidismo não auto-imune [172].

Importante revisão sistemática recente, meta-análise e meta-regressão de estudos observacionais utilizando dados de 25 estudos consistindo de 2.695 casos e 2.263 indivíduos de controle relataram uma associação significativa entre o status da vitamina D e TH, sugerindo que os pacientes com esta situação têm concentrações séricas de 25 (OH) D mais baixas do que aqueles sem TH [173].

Quando analisada a função diastólica em pacientes com deficiência de vitamina D e hipotireoidismo subclínico, encontrou-se nestes pacientes uma maior deterioração da função diastólica do VE, pelas alterações na regulação do cálcio intracelular e estímulo à resposta inflamatória [170]. A vitamina D também foi associada com hipotireoidismo e aterosclerose, como demonstrada por Gungor *et al.* [167] onde pacientes com hipotireoidismo tinham níveis mais elevados de marcador endoCAM (endotelial cell adhesion molecule) para aterosclerose em conjunto com deficiência de vitamina D.

Um dos mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D poderia atuar na fisiopatologia do hipotireoidismo seria pela regulação da autoimunidade, funcionando como imunomoduladora, reduzindo os níveis de autoanticorpos, como demonstrada no ensaio clínico duplo cego controlado com placebo, onde foram administrados vitamina D (50.000 UI semanal) ou placebo por 3 meses, resultando na redução significativa do TGAb e do TSH no grupo da vitamina D em comparação com o início do estudo [174].

De fato, algumas evidências têm sugerido que a suplementação de vitamina D pode ser útil para o alívio da atividade da doença em pacientes com Hipotireoidismo; entretanto, mais estudos longitudinais, grandes e bem controlados são necessários para determinar se ela pode ser introduzida na prática clínica [174].

4.5.5 Hiperparatireoidismo

Já em relação ao hiperparatireoidismo também foram observados efeitos positivos da suplementação com a Vitamina D neste ensaio, com redução significativa dos níveis de PTH. De fato, a deficiência crônica de vitamina D causa hiperparatireoidismo secundário (HPTS), que por sua vez resultarão em níveis de PTH proporcionalmente mais altos para manter o cálcio sérico e corporal total podendo levar ao aumento na pressão arterial e da contratilidade miocárdica, que eventualmente leva à hipertrofia, apoptose das fibras do ventrículo esquerdo e do músculo liso medial vascular [141].

Hiperparatireoidismo e osteodistrofia urêmica mista são as manifestações mais comuns de doença renal crônica - distúrbio mineral ósseo (CKD-MBD) e são devidos à retenção de fosfato, concentrações reduzidas de 1,25 diidroxivitamina D e absorção

intestinal de cálcio e balanço de cálcio negativo. O tratamento com análogos da vitamina D 1-hidroxilado é útil no tratamento do hiperparatireoidismo secundário e da osteodistrofia urêmica mista na Doença Renal Crônica DRC / Doença Renal Crônica Terminal End-Stage Renal Disease (ESR). Pacientes com DRC e ESRD apresentam anormalidades esqueléticas caracterizadas por hiperparatireoidismo, osteodistrofia urêmica mista, osteomalácia e doença óssea adinâmica. Esses pacientes também frequentemente apresentam calcificação vascular e ectópica aumentadas [175].

O hiperparatireoidismo ocorre na maioria dos pacientes durante a progressão da DRC. Um catalisador do hiperparatireoidismo é a redução nos níveis séricos de 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) (2) D], como resultado de uma diminuição na atividade da 1alfa hidroxilase renal, que converte 25-hidroxitamina D em sua forma ativada. A combinação de PTH persistentemente alto e 1,25 (OH) (2) D baixo está associada a perda óssea, doença cardiovascular, supressão imunológica e aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal. Consequentemente, manter níveis suficientes de vitamina D é crucial para pacientes com DRC e HPTS [176].

4.5.6 Doença renal crônica

Neste ensaio clínico, a avaliação da Doença Renal Crônica, medida a partir da análise da Albuminúria nas 24 horas teve como resultado uma resposta significativamente positiva do grupo suplementado com a vitamina D.

A importância da vitamina D na função renal é primordial, em decorrência do rim ser o principal órgão responsável pela síntese do calcitriol e sede de relevantes mecanismos metabólicos envolvendo o equilíbrio de cálcio e fósforo, ressaltando-se que a DRC, na qual há redução do calcitriol, se constitui um importante fator de risco de deficiência de vitamina D [177].

Como causas para justificar a elevada prevalência de deficiência/insuficiência de 25(OH) D nos pacientes com DRC, encontram-se a falta de exposição à luz solar, redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, ingestão reduzida de alimentos com vitamina D, e perda urinária de 25(OH)D em nefropatias proteinúricas [178]. Outras causas consideradas como associadas entre deficiência de vitamina D e

DRC são a redução progressiva da megalina renal que liga a vitamina D ao túbulo renal proximal relacionada à progressão da queda da taxa de filtração glomerular [179], aumento dos níveis séricos de fosfatos reduzindo a síntese de calcitriol e elevando o fator de crescimento de fibroblastos -23 (FGF-23) [180].

Estudos aleatórios duplos cegos controlados com placebo, avaliando o papel da vitamina D como agente terapêutico nos pacientes com DRC foram realizados, com resultados satisfatórios [181, 182]. Outros estudos investigaram o papel da suplementação com colecalciferol (D3) oral nos pacientes com DRC, detectando o aumento dos níveis de calcidiol e redução do PTH [183, 184], citocinas inflamatórias e melhoria da disfunção cardíaca [184]. A vitamina D em doses, de 50.000 UI semanais durante 12 semanas foram avaliados em 3 estudos, com resultados de redução de calcidiol e da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) na DRC em estágio inicial [181, 185, 186]. Nos renais crônicos em tratamento não dialítico, a suplementação do colecalciferol com 40.000 UI/semana durante 8 semanas, aumentou significativamente os níveis de calcitriol e reduziu PTH e citocinas inflamatórias [187, 188]. Porém, em estudo multicêntrico controlado com objetivo de determinar os efeitos do pericalcitol sobre a massa ventricular esquerda em pacientes com DRC, pré-dialíticos, não conseguiu demonstrar redução do índice de massa ventricular esquerda após 48 semanas de suplementação com pericalcitol [189]. Segundo estudo realizado por Jean *et al.* [190], a suplementação de vitamina D nativa deve ser a primeira linha de terapia para a prevenção de hiperparatireoidismo secundário nos pacientes com DRC.

Além disso, a suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol para o tratamento da hipovitaminose D, com níveis de 25(OH)D <30ng/mL, nos pacientes com DRC em estágios 3 e 4, é recomendada pelas Diretrizes do National Kidney Foundation [191].

Quanto à redução da mortalidade na DRC pela suplementação da vitamina D, Shoji *et al.* [192] mostraram menor risco de mortalidade cardiovascular nos doentes renais crônicos usando 1 α -hidroxivitamina D3 oral em uma população com tratamento dialítico em comparação com não usuários de hemodiálise e em outro estudo similar, foi demonstrada melhora da sobrevida em pacientes renais crônicos em tratamento conservador após terapia de suplementação com calcitriol oral [193].

Como mecanismo anti-inflamatório na DRC, a vitamina D promove redução significativa na produção de IL-6, IL-8 e depois TNF como demonstrado em estudos com suplementação com colecalciferol em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise [194, 195]. A via NF Kapa BETA, constituída por um grupo de fatores de transcrição que modulam genes envolvidos no sistema imune e consequentemente, na resposta inflamatória e fibrose, as quais fazem parte da patogênese da DRC é outro mecanismo regulado e inibido pela ação nefroprotetora da vitamina D. Principalmente na nefropatia diabética, a ativação do NF kapa beta, pela angiotensina II, vai atuar na progressão da lesão renal, desencadeando liberação de citocinas inflamatórias que vão definir a lesão tecidual na nefropatia diabética e também estimular a expressão do angiotensinogênio nas células renais [196].

Atuando na resposta imune, através da ativação do VDR e da expressão do gene da 1-alfa-hidroxilase, a vitamina D promove aumento da expressão da catelicidina, peptídeo com atividade anti-microbiana, ressaltando que baixos níveis de catelicidina estão associados a maior risco de morte por infecções nos pacientes submetidos a tratamento dialítico [197, 198, 199]. Desta forma, a deficiência ou insuficiência de vitamina D na DRC pode contribuir para uma resposta imune alterada, predispondo o paciente a morbidade e mortalidade precoces a partir da infecção [200].

Como proteção contra a doença óssea metabólica, ou osteodistrofia renal, a vitamina D tem papel crucial, em virtude desta condição ser decorrente do hiperparatireoidismo secundário (SHPT), por excesso de estimulação das paratireoides, com hipersecreção de PTH causado por baixos níveis de fósforo e cálcio circulantes e de calcitriol, consequentes à redução da função renal, ressaltando que a osteodistrofia renal está associada a alto risco de mortalidade, fraturas e calcificação vascular [201, 202, 203]. A suplementação de calcitriol e análogos da vitamina D tem demonstrado ser de fundamental importância na terapia da doença osteometabólica renal, reduzindo os níveis séricos de PTH, tanto em pacientes pré dialíticos quanto em hemodiálise [204, 205].

Em pacientes com DRC em hemodiálise geralmente há deficiência dos níveis de calcitriol acarretando maior predisposição para infecções, como a COVID-19, como foi demonstrado no estudo transversal retrospectivo, conduzido de março a maio de 2020,

com objetivo de avaliar o impacto do status de VD e da administração de medicamentos ativos de vitamina D, usados para tratar o hiperparatireoidismo secundário, na sobrevida em uma coorte de pacientes em HD COVID-19 positivos. Houve menor taxa de mortalidade nos pacientes recebendo medicamentos ativos de vitamina D (16/94 (17%) vs. 65/191 (34%), $p = 0,003$), incluindo calcimiméticos (4/49 (8,2%) vs. 77/236 (32,6%), $p = 0,001$), paricalcitol ou calcimiméticos (19/117 (16,2%) vs. 62/168 (36,9%); $p < 0,001$), e também aqueles com paricalcitol e calcimiméticos, para tratar hiperparatireoidismo secundário (SHPTH) (1/26 (3,8%) vs. 80/259 (30,9%), $p < 0,001$). Deste modo, o uso de paricalcitol, calcimiméticos ou a combinação de ambos parecem estar associados à melhora da sobrevida em pacientes em HD com COVID-19 [206].

Não apenas na DRC, como também nas glomerulonefrites, a suplementação com vitamina D demonstrou redução significativa da proteinúria (em consonância com este ensaio clínico) e efeitos benéficos na desaceleração da progressão da DRC, exercendo potentes funções antiproliferativas e imunomoduladoras e contribuindo para a inibição da inflamação renal. A vitamina D preserva a integridade estrutural do diafragma de fenda, evita significativamente a perda de nefrina, podocina e proteínas de junção apertada, mas também regula a ativação do VDR, reduzindo diretamente o comprometimento renal e garantindo muitos efeitos pleiotrópicos, além de potencializar o efeito antiproteinúrico dos inibidores do SRAA [207].

Portanto, a suplementação com vitamina D, na forma de colecalciferol, considerando os benefícios abordados no presente ensaio clínico e na literatura devem ser considerados pelos médicos ao estabelecer o tratamento de primeira linha, antes de iniciar um tratamento mais agressivo para corrigir o baixo status de vitamina D na progressão da DRC, para diminuir o risco cardiovascular e para melhorar os resultados do transplante renal [208].

4.5.7 Proteína C-reativa Ultrassensível (PCR us)

Os achados deste ensaio clínico encontraram efeito significativo de redução dos níveis séricos de PCR us com a suplementação de vitamina D, assim como

demonstrado em estudos observacionais que investigaram a relação entre a vitamina D e marcadores inflamatórios, como a PCR, relatando resultados onde houve uma associação inversa entre níveis séricos de vitamina D e PCR [209, 210, 211] como também nos estudos de intervenção com vitamina D [209, 212].

Patel *et al.* [211] observaram uma relação inversa entre vitamina D e PCR em pacientes com poliartrite, avaliando 206 pacientes consecutivos, utilizando o Health Assessment Questionnaire (HAQ) e o Disease Activity Score 28 (DAS28), no início do estudo e após 1 ano. Os autores encontraram como resultado que a cada aumento de 10 ng / ml no nível de 25 (OH) D foi associado a uma diminuição no escore DAS28 de 0,3 e no nível de PCR de aproximadamente 25%.

Além dos dados de estudos observacionais, vários ensaios clínicos com suplementação de vitamina D para avaliar marcadores inflamatórios, como o PCR foram realizados [212, 213, 214, 215].

Nestas pesquisas, observou-se que a suplementação com vitamina D suprimiu as respostas de citocinas pró-inflamatórias estimuladas por antígeno e tiveram uma queda mais rápida nos níveis de PCR do que aqueles que receberam placebo [213].

Houve estudo que não corroborou com nossos achados, indicando que não foi possível confirmar esses efeitos da vitamina D na redução da PCR, como Schleithoff *et al.* [90] que investigaram painel de citocinas em 93 pacientes com insuficiência cardíaca que receberam suplementação de vitamina D ou placebo. Após 9 meses de acompanhamento, não houve efeito na redução da PCR, apesar de que outras citocinas inflamatórias terem sofrido redução com a vitamina D [90].

A suplementação com vitamina D foi importante no controle de marcadores inflamatórios como a Proteína C-reativa (PCR) como no exemplo do estudo de coorte prospectivo de base populacional com objetivo de investigar se a vitamina D tem um efeito inibitório sobre a inflamação sistêmica, avaliando a associação entre os níveis séricos de vitamina D e proteína C reativa. Houve um recrutamento de 9.649 participantes do Estudo de Rotterdam utilizando variantes genéticas relacionadas à vitamina D e PCR para calcular um escore de risco genético e realizar uma análise de randomização mendeliana bidirecional. Em conclusão, níveis mais elevados de vitamina D foram associados a níveis mais baixos de proteína C reativa [209].

Mais recentemente, Al-Bayyari *et al.* [212] em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, conduzido em 100 mulheres, com sobrepeso e deficiência de vitamina D com objetivo de avaliar o efeito da vitamina D3 dose de 1250 µg / semana por pelo menos 2 meses nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), homocisteína total (tHcy) e nos testes de função renal e hepática demonstraram que os níveis de PCR, homocisteína e transaminases após o segundo mês de intervenção com vitamina D foram significativamente diminuídos ($P < 0,001$).

Para explicar tais efeitos benéficos da vitamina D deve-se considerar que a presença dos seus receptores (VDR) presentes nas células imunes, como macrófagos e células dendríticas, leucócitos, células T auxiliares e monócitos expressando a 1- α -hidroxilase, são capazes de converter localmente 25-hidroxivitamina D na forma ativa de vitamina D, o calcitriol [216] assim como inibindo a produção de marcadores inflamatórios, como IFN- γ , IL-2 e IL-5 por linfócitos T auxiliares 1 [123] e inibindo também a síntese de IL-6 por monócitos, que é o principal estimulante da produção de PCR no fígado [212, 217].

4.6 Limitações

É importante destacar que um tratamento com duração de seis meses deveria ter previsto a realização de mais avaliações, contudo, por conta da situação de pandemia mundial, não foi possível realizar mensurações com maior frequência como previsto no protocolo deste ensaio.

Neste sentido, os pesquisadores indicam fortemente que estudos com desenho de seguimento mais extenso e superiores a seis meses e com amostras maiores são necessários para garantir as contribuições e provar a capacidade potencial da Vitamina D para reduzir os desfechos cardiovasculares.

5 Conclusão

Neste estudo a Vitamina D trouxe efeitos importantes sobre o transtorno depressivo, risco de suicídio e risco cardiovascular, sem causar quaisquer eventos

adversos clinicamente significativos.

O estudo demonstrou que a ingestão semanal de 50.000 UI de vitamina D por seis meses foi efetiva e promissora entre os pacientes depressivos, ao reduzir a inflamação e melhorar o perfil metabólico minimizando os sintomas depressivos incluindo o risco de suicídio e controlando os fatores de risco cardiovasculares, contribuindo no controle sintomatológico da depressão além de ser efetivo sobre o manejo cardiovascular.

Apesar desses resultados, trabalhos futuros são necessários para determinar se a terapia com vitamina D é eficaz na redução da mortalidade por meio da redução dos fatores de risco cardiovascular.

Compartilhamento de dados

Pesquisadores qualificados podem solicitar acesso a dados adicionais do autor correspondente.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento

Declaração de Concorrência de Interesses

Não se aplica

Reconhecimentos

Não se aplica

Referências

[1] World Health Organization. Depression Geneva: WHO; 2015.

[2] Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. J Affect Disord. 2017 Jan;208:56-61. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.082.

- [3] Organização Mundial da Saúde. Depressão: fato. Genebra: OMS; 2017. [acesso em 2021 jun 22]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
- [4] Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014 Jun;35(21):365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462.
- [5] 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):447-55. doi: 10.1007/s12603-012-0418-0.
- [6] Adamson J, Lally J, Gaughran F, Krivoy A, Allen L, Stubbs B. Correlates of vitamin D in psychotic disorders: a comprehensive systematic review. *Psiquiatria Res*. 2017 Mar;249:78-85. doi: 10.1016/j.psychres.2016.12.052.
- [7] Fond G, Faugere M, Faget-Agius C, Cermolacce M, Richieri R, Bover L, et al. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Dec;269(8):879-886. doi: 10.1007/s00406-018-0932-0.
- [8] Kocovska E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. Vitamin D deficiency as a potential environmental risk factor in multiple sclerosis, schizophrenia and autism. *Psiquiatria da Frente*. 2017;8:1-11. doi: 10.3389/fpsy.2017.00047.
- [9] Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential role of vitamin D for the management of depression and anxiety. *Drogas do SNC*. 2019 Jul;33(7):619-37. doi: 10.1007/s40263-019-00640-4.

- [10] Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Transmissão Neural*. 2000;107(7):839-42. doi: 10.1007/s007020070063.
- [11] Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Psiquiatria Res*. 2018 Dec;270:104-10. Doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.024.
- [12] McCullough PJ, Lehrera DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 May;189:228-39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.12.010.
- [13] Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psiquiatria Res*. 2011 Dec;190(2-3):221-5. doi: 10.1016/j.psychres.2011.06.024.
- [14] Stokes CS, Grünhage F, Baus C, Volmer DA, Wagenpfeil S, Riemenschneider M, et al. Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease. *Clin Nutr*. 2016 Aug;35(4):950-7. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.004.
- [15] Bahrami A, Mazloun SR, Maghsoudi S, Soleimani D, Khayyatzadeh SS, Arekhi S, et al. High dose vitamin D supplementation is associated with a reduction in depression score among adolescent girls: a nine-week follow-up study. *J Diet Suppl*. 2018 Mar;15(2):173-82. doi: 10.1080/19390211.2017.1334736.
- [16] Jhee JH, Kim H, Park S, Yun HR, Jung SY, Kee YK, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease. *PLOS One*. 2017;12(2):e0171009. doi: 10.1371/journal.pone.0171009.

- [17] Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):508-12. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.508.
- [18] Zhu D, Zhao M, Zhang W, Zhang B, Yang Y, Zhang Y, et al. Relationship between serum concentration of vitamin D, total intracranial volume, and severity of depressive symptoms in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2019 May;10:322. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00322.
- [19] Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev*. 2009 Aug;67(4):481-92. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00220.x.
- [20] Cass WA, Smith MP, Peters LE. O calcitriol protege contra os efeitos que destroem a dopamina e a serotonina das doses neurotóxicas de metanfetamina. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1074(1):261-71. doi: 10.1196/annals.1369.023.
- [21] Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrientes*. 2014 Apr;6(4):1501-18. doi: 10.3390/nu6041501.
- [22] Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, et al. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2014 Apr;76(3):190-6. doi: 10.1097/PSY.0000000000000044.
- [23] Ahmad MI, Chevli PA, Li Y, Soliman EZ. Vitamin D deficiency and electrocardiographic subclinical myocardial injury: results from national health and nutrition examination survey-iii. *Clin Cardiol*. 2018 Nov;41(11):1468-73. doi: 10.1002/clc.23078.

- [24] Morgan C, Kyvernitakis A, Cho R, Pappas O, Ranganathan K, Fischer MR, Srinivasan V. Vitamin D deficiency and degree of coronary artery luminal stenosis in women undergoing coronary angiography: a prospective observational study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2018 Apr;5;8(2):14-18.
- [25] Norouzi H, Ziaie N, Saravi M, Norouzi A, Noei-Teymoordash S, Jokar-Darzi F, et al. Association of vitamin D deficiency and premature coronary artery disease. *Caspian J Intern Med*. 2019 Winter;10(1):80-85. doi: 10.22088/cjim.10.1.80.
- [26] Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb;19(2):455. doi: 10.3390/ijms19020455.
- [27] Xu R, Li YY, Ma LL, Yang HN. Association of vitamin D status with coronary artery disease in postmenopausal women. *Medicine*. 2020 Mar;99(11):e19544. doi: 10.1097/MD.00000000000019544.
- [28] Somuncu MU, Serbest NG, Akgül F, Çakır MO, Akgün T, Tatar FP, et al. The relationship between a combination of vitamin D deficiency and hyperuricemia and the severity of coronary artery disease in myocardial infarction patients. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020 Jan;48(1):10-19. doi: 10.5543/tkda.2019.89743.
- [29] Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Jul;10(1):12923. doi: 10.1038/s41598-020-69762-w.
- [30] Legarth C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland, M. Potential beneficial effects of vitamin D in coronary artery disease. *Nutrients*. 2019;12(1):99. doi: 10.3390/nu12010099.

- [31] Porto CM, Silva TPS, Sougey EB. Contributions of vitamin D in the treatment of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2019;20(1):583. doi: 10.1186/s13063-019-3699-3.
- [32] Organização Mundial da Saúde. CID-10: classificação estatística internacional de doenças com disquete. São Paulo: EDUSP; 1994. v. 1.
- [33] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Ir J Psiquiatria*. 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
- [34] Dumont CS, Gillette-Guyonnet S, Andrieu C, Cantet PJ, Ousset B, Vellas B. Rapide loss of the mini mental state examination: REAL.FR study. *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24(Suppl 3):345s-50s. doi: 10.1016/s0248-8663(03)80694-x.
- [35] Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1266-77. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.
- [36] Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Th AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship to bone mineral density in postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010 May;54(2):227-32. doi: 10.1590/S0004-27302010000200020.
- [37] Sepehrmanesh Z, Kolehdoz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. *J Nutr*. 2016 Feb;146(2):243-8. doi: 10.3945/jn.115.218883.

- [38] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jan;77(1):204-10. doi: 10.1093/ajcn/77.1.204.
- [39] Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização das diretrizes em cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2019 maio;112(5):649-705. doi: 10.5935/abc.20190086.
- [40] Noordam R, Aarts N, Leening MJG, Tiemeier H, Franco OH, Hofman A, et al. Use of antidepressants and the risk of myocardial infarction in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 fev;72(2):211-8. doi: 10.1007/s00228-015-1972-2.
- [41] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5.
- [42] Berridge MJ. Vitamin D deficiency accelerates ageing and age-related diseases: a novel hypothesis. *J Physiol*. 2017 Nov;595(22):6825-36. doi: 10.1113/JP274887.
- [43] Ju S-Y, Lee Y-J, 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):447-55. doi: 10.1007/s12603-012-0418-0.
- [44] Alghamdi S, Alsulami N, Khoja S, Alsufiani H, Tayeb HO, Tarazi FI. Vitamin D supplementation ameliorates severity of major depressive disorder. *J Mol Neurosci*. 2020 Feb;70(2):230-5. doi: 10.1007/s12031-019-01461-2.
- [45] Vellekkatt F, Menon V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med*. 2019 Apr-Jun;65(2):74-80. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_571_17.

- [46] Penckofer S, Byrn M, Adams W, Emanuele MA, Mumby P, Kouba J, et al. Vitamin D supplementation improves mood in women with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:8232863. doi: 10.1155/2017/8232863.
- [47] Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Metaanalysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015 Mar;31(3):421-9. doi: 10.1016/j.nut.2014.06.017.
- [48] Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions. *Indian J Psychol Med*. 2020 Jan;42(1):11-21. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19.
- [49] Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Apr;125(4):281-92. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01762.x.
- [50] Miyake A, Friedman NP. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Curr. Dir. Psychol. Sci*. 2012 Feb;21(1):8-14. doi: 10.1177/0963721411429458.
- [51] Richard-Devantoy S, Turecki G, Jollant F. Neurobiology of elderly suicide. *Arch Suicide Res*. 2016 Jul;20(3):291-313. doi: 10.1080/13811118.2015.1048397.
- [52] Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jun;19(6):31. doi: 10.1007/s11920-017-0781-y.
- [53] Sudol MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia

- and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1637-50. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9.
- [54] Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 May;18(11):pyv060. doi: 10.1093/ijnp/pyv060.
- [55] Grudet C, Malm J, Westrin A, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:210-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.08.016.
- [56] Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Sep;132(3):192-203. doi: 10.1111/acps.12458.
- [57] Ganança L, Galfalvy HC, Cisneros-Trujillo S, Basseda Z, Cooper TB, Ren X, et al. Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. *J Psychiatr Res*. 2021 Feb;134:192-199. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.029.
- [58] Brodsky BS, Mann JJ, Stanley B, Tin A, Oquendo M, Birmaher B, et al. Familial transmission of suicidal behavior: factors mediating the relationship between childhood abuse and offspring suicide attempts. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):584-96. doi: 10.4088/jcp.v69n0410.
- [59] Rajalin M, Hirvikoski T, Renberg ES, Åsberg M, Jokinen J. Exposure to early life adversity and interpersonal functioning in attempted suicide. *Front Psychiatry*. 2020 Sep;11:552514. doi: 10.3389/fpsy.2020.552514.

- [60] Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav immun*. 2013;27(1):8-12. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.014.
- [61] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar;139(10):pe56–28. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- [62] Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
- [63] Lindqvist PG, Landin-Olsson M, Olsson H. Low sun exposure habits is associated with a dose-dependent increased risk of hypertension: a report from the large MISS cohort. *Photochem Photobiol Sci*. 2021 Feb;20(2):285-292. doi: 10.1007/s43630-021-00017-x.
- [64] Zhu YB, Li ZQ, Ding N, Yi HL. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev. Med. Pharmacol*. 2019 Oct;23(20): 9066-74. doi: 10.26355/eurev_201910_19309.
- [65] Zhang D, Cheng C, Wang Y, Sun H, Yu S, Xue Y, et al. Effect of vitamin D on blood pressure and hypertension in the general population: an update meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Prev Chronic Dis. Dis*. 2020 Jan;17:E03. doi: 10.5888 / pcd17.190307.
- [66] Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun;67(22):2593-603. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.508.

- [67] Izzo M, Carrizzo A, Izzo C, Cappello E, Cecere D, Ciccarelli M, et al. Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021 May;11(5):452. Doi: 10.3390/life11050452.
- [68] Al-Shahwan MA, Al-Othman AM, Al-Daghri NM, Sabico SB. Effects of 12-month, 2000IU/day vitamin D supplementation on treatment naïve and vitamin D deficient Saudi type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*. 2015 Dec;36(12):1432-8. doi: 10.15537/smj.2015.12.12923.
- [69] Pérez-Hernández N, Aptilon-Duque G, Nostroza-Hernández MC, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Blachman-Braun R. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med*. 2016 Nov;31(6):1018-29. doi: 10.3904/kjim.2015.224.
- [70] Guimarães DA, Rizzi E, Ceron CS, Martins-Oliveira A, Gerlach RF, Santos JET. Inibição de metaloproteinases da matriz extracelular: uma possível estratégia terapêutica na hipertensão arterial? *Rev Bras Hipertens*. 2010;17 (4):226-30.
- [71] Pelham CJ, Drews EM, Agrawal DK. Vitamin D controls resistance artery function through regulation of perivascular adipose tissue hypoxia and inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Sep;98:1-10. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.067.
- [72] Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 Jul;15:187-208. doi: 10.2147/VHRM.S209241.
- [73] Yuan NV, Fernando ME, Moxon JV, Krishna SM, Pinchbeck J, Omer SM, et al. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243(2):645-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.011.

- [74] Yuan J, Jia P, Hua L, Xin Z, Yang JK. Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Jun;19(1):145. doi: 10.1186/s12872-019-1125-0.
- [75] Oh SH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Lee YH, Nam, H. S. et al. Association between vitamin D status and risk of peripheral arterial disease: the dong-gu study. *Chonnam Med J.* 2016 Sep;52(3):212-6. doi: 10.4068/cmj.2016.52.3.212.
- [76] Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jun;28(6):1179-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.165886.
- [77] Reis JP, Michos ED, von Mühlen D, Miller ER. Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1469-77. doi: 10.3945/ajcn.2008.26447.
- [78] Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, Toffanello ED, Coin A, Zambon S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of peripheral artery disease in the elderly: the Pro.V.A study. *J Atheroscler Thromb.* 2015 Jul;22(7):726-34. doi: 10.5551/jat.28134.
- [79] Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007 May;49(5):1063-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
- [80] Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Eha J, Unt E, et al. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Nov;42(5):689-695. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.07.027.

- [81] Dziedzic EA, Gasior JS, Pawlowski M, Wodejko-Kucharska B, Saniewski T, Marcisz A, et al. Vitamin D level is associated with the severity of coronary artery atherosclerosis and the incidence of acute coronary syndromes in non-cardiac patients diabetic patients. *Bow. Med. Sci.* 2019 Mar;15(2):359-368. doi: 10.5114/aoms.2019.83291.
- [82] Riek M, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Eha J, Unt E, et al. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Nov;42(5):689-95. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.07.027.
- [83] Kalkan GY, Gur M, Koyunsever NY, Seker T, Gozukara MY, Ucar H, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and aortic intima-media thickness in patients without clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular. *J Clin Lab Anal.* 2015 Jul;29(4):305-11. doi: 10.1002/jcla.21770.
- [84] Krishna S. M. Vitamin D as a protector of arterial health: potential role in peripheral arterial disease formation. *Int J Mol Sci.* 2019 Oc;20(19):4907. doi: 10.3390/ijms20194907.
- [85] Salekzamani S, Babil AS, Mehralizadeh H, Jafarabadi MA, Ghezel A, Gargari BP. The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine.* 2017 Jul;57(1):51-9. doi: 10.1007/s12020-017-1317-2.
- [86] Surdu AM, Pînzariu O, Ciobanu DM, Negru AG, Căinap SS, Lazea C, et al. Vitamin D and Its role in the lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *Biomedicines.* 2021 Feb;9(2):172. doi: 10.3390/biomedicines9020172.

- [87] Kim D-H, Meza CA, Clarke H, Kim J-S, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients*. 2020 Feb;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575.
- [88] Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Ster Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):416-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.081.
- [89] Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 Mar;22(2):204-9. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835d919b.
- [90] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):754-9. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754.
- [91] Chang JH, Cha HR, Lee DS, Seo KY, Kweon MN. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits the differentiation and migration of T_H17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS ONE*, 2010 Sep;5(9):2010. doi: 10.1371/journal.pone.0012925.
- [92] Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct;93(10):3927-35. doi: 10.1210/jc.2008-0784.
- [93] Patel R, Rizvil AA. Vitamin D deficiency in patients with congestive heart failure: mechanisms, manifestations, and management. *South Med J*. 2011 May;104(5):325-30. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318213cf6b.

- [94] Ma YH, Zhou YL, Yue CY, Zhang GH, Deng L, Xie GH, et al. Vitamin D deficiency contributes to the reduction and impaired function of naïve CD45RA⁺ regulatory T cell in chronic heart failure. *J Immunol Res*. 2015 Apr;2015:547697. doi: 10.1155/2015/547697.
- [95] Kim HW, Park CW, Shin YS, Kim YS, Shin SJ, Kim YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2006;102(1):C21-9. doi: 10.1159/000088295.
- [96] Chen X, Zhang X, Kubo H, Harris DM, Mills GD, Moyer J, et al. Ca²⁺ influx-induced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ overload causes mitochondrialdependent apoptosis in ventricular myocytes. *Circ Res*. 2005 Nov;97(10):1009-17. doi: 10.1161/01.RES.0000189270.72915.D1.
- [97] Savica V, Bellinghieri G, Monardo P, Muraca U, Santoro D. An update on calcium metabolism alterations and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: questions, myths and facts. *J Nephrol*. 2012 May-Jun;26(3):456-64. doi: 10.5301/jn.5000189.
- [98] Zittermann A, Koefer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Pin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):752-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e328312c33f.
- [99] Weber KT, Simpson RU, Carbone LD. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failkure. *Heart*. 2008 May;94(5):540-1. doi: 10.1016/j.jsha.2015.02.003.
- [100] Polyakova VI, Loeffler, S, Hein, S, Miyagawa, I, Piotrowska, SD, et al. Fibrosis in endstage human heart failure: Severe changes in collagens metabolism and

MMP/TIMP profiles. *Int J Cardiol.* 2011 Aug;151(1):18-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.053.

- [101] Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:671-5. doi: 10.2147/VHRM.S24876.
- [102] Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU.. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure prone(cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jun;51(6):559-64. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181761906.
- [103] Xiang W, Kong H, Chen S, Cao L-P, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy n vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physio Endocrino Metab.* 2005 Jan;288(1):E125-E132. doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004.
- [104] Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)₂-vitamin D₃ actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):533-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.099.
- [105] Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotentcells. *J Endocrinol.* 2009 Feb;200(2):207-21. doi: 10.1677/JOE-08-0241.
- [106] Santoro D, Gagliostro G, Alibrandi A, Ientile R, Bellinghieri G, Savica V, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2014 Mar;6(3):1029-37. doi: 10.3390/nu6031029.

- [107] Gutierrez FRS, Lalu MM, Mariano FS, Milanezi CM, Jonathan C, Gerlach RF, et al. Increased activities of cardiac matrix metalloproteinases matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 are associated with mortality during the acute phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J Infect Dis*. 2008 May;197(10):1468-76. doi: 10.1086/587487.
- [108] Schulz R. Intracellular targets of matrix metalloproteinase-2 in cardiac disease: rationale and therapeutic approaches. *Rev Pharmacol Toxicol*. 2007;47(1):211-42. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105230.
- [109] Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Pandit AA, Tandar A, Chalik H, et al. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*. 2014;1(1):e000011. doi: 10.1136/openhrt-2013-000011.
- [110] Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nut*. 2014 Sep;100(3):746-55. doi: 10.3945/ajcn.113.082602.
- [111] Hlaing SMLA, Garcia LA, Contreras JR, Norris KC, Ferrini MG, Artaza JN. 1,25-vitamin D3 promotes cardiac differentiation through modulation of the WNT signaling pathway. *J Mol Endocrinol*. 2014 Dec;53(3):303-17 doi: 10.1530/JME-14-0168.
- [112] Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):134-9. doi: 10.1038/ki.2009.175.
- [113] Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002 Feb;8(1):21-7. doi: 10.1054/jcaf.2002.

- [114] Xie Z, Chen J, Zheng C, Wu J, Cheng Y, Zhu S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ - induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. *Immunology*. 2017;152(3):414-24. doi: 10.1111/imm.12776.
- [115] Walawska-Hrycek A, Galus W, Hrycek E, Kaczmarczyk A, Krzystanek E. The impact of vitamin D low doses on its serum level and cytokine profile in multiple sclerosis patients. *J Clin Med*. 2021 Jul;10(13):2781. doi: 10.3390/jcm10132781.
- [116] Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 2020 Jul;12(7):2097. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.
- [117] Li N, Bian H, Zhang, J., Li, X., Ji, X. & Zhang, Y. The Th17/Treg imbalance exists in patients with heart failure with normal ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Chim Acta*, 2010 Dec;411(23-24):1963-8. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.013.
- [118] Yang HY, Huang JH, Chiu HW, Lin YK, Hsu CY, Chen YJ. Vitamin D and bisphosphonates therapies for osteoporosis are associated with different risks of atrial fibrillation in women: a nationwide population-based analysis. *Medicine*. 2018 Oct;97(43):e12947. doi: 10.1097/MD.00000000000012947.
- [119] Kara H, Yasim A. Effects of high-dose vitamin D supplementation on the occurrence of post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: randomized controlled trial. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 May;68(5):477-84. doi: 10.1007/s11748-019-01209-0.
- [120] Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr J*. 2019 Nov;18(1):73. doi: 10.1186/s12937-019-0485-8.

- [121] Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct;97(1-2):93-101. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
- [122] Rao Z, Chen X, Wu J, Xiao M, Zhang J, Wang B, et al. Vitamin D receptor inhibits NLRP3 activation by impeding Its BRCC3-mediated deubiquitination. *Front immunol.* 2019;10: 2783. doi: 10.3389/fimmu.2019.02783.
- [123] Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S-20S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1717S.
- [124] Wu N, Xu B, Liu Y, Chen X, Tang H, Wu L, et al. Elevated plasma levels of Th17-related cytokines are associated with increased risk of atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2016 May;6:26543. doi: 10.1038/srep26543.
- [125] Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb;167(3):313-20. doi: 10.1093/aje/kwm306.
- [126] Patel D, Druck A, Hoppensteadt D, Bansal V, Brailovsky Y, Syed M, et al. Relationship Between 25-Hydroxyvitamin D, renin, and collagen remodeling biomarkers in atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec;26:1076029619899702. doi: 10.1177/1076029619899702.
- [127] Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010 May;55(5):1283. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.

- [128] Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May;55(21):2299-307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.

- [129] Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, Ozer N, Oto A. elationship between vitamin D level and left atrial fibrosis in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation undergoing cryoballoon-based catheter ablation. *J Cardiol.* 2017 Jan;69(1):16-23. doi: 10.1016 / j.jjcc.2016.06.012.

- [130] Hanafy DA, Chang SL, Lu YY, Chen YC, Kao YH, Huang JH, et al. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxyvitamin d with antiatrial fibrillation activities. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Mar;25(3):317-323. doi: 10.1111 / jce.12309.

- [131] Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019 Jan;124(2):315-27. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.

- [132] Abdolmaleki F, Hayat SMG, Bianconi V, Johnston TP, Sahebkar A. Atherosclerosis and immunity: a perspective. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019 Aug;29(6): 363-71. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.017.

- [133] AlQuaiz AM, Kazi A, Youssef RM, Alshehri N, Alduraywish SA. Association between standardized vitamin 25(OH)D and dyslipidemia: a community-based study in Riyadh, Saudi Arabia. *Environ Health Preve Med.* 2020 Jan;25(1):4. doi: 10.1186/s12199-019-0841-5.

- [134] Organização Mundial da Saúde. Doenças cardiovasculares. Brasília, DF: WHO; 2021. [Acesso em 2021 jun 1]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>.

- [135] Satilmis S, Celik O, Biyik I, Ozturk D, Celik K, Akın F, et al. Association between serum levels of vitamin D and subclinical coronary atherosclerosis plaque burden and / composition in young adults. *Bosn J Básico Med Sci.* 2015 Feb;15(1):67-72. doi: 10.17305/bjbms.2015.238.
- [136] Michos ED, Misialek JR, Selvin E, Folsom AR, Pankow JS, Post WS, et al. 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D binding protein gene polymorphisms and incident coronary heart disease among whites and blacks: the ARIC study. *Atherosclerosis.* 2015 Jul;241(1):12-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.803.
- [137] Verdoia M, Nardin M, Rolla R, Negro F, Gioscia R, Afifeh AMS, et al. Prognostic impact of vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med.* 2021 Jan;83:62-7. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.016.
- [138] Lee S, Ahuja V, Masaki K, Evans RW, Barinas-Mitchell EJ, Ueshima H, et al. A significant positive association of vitamin D deficiency with coronary artery calcification among middle-aged men: for the ERA JUMP study. *J Am Coll Nutr.* 2016 Sep-Oct;35(7):614-20. doi: 10.1080/07315724.2015.1118651.
- [139] Wu Z, Wang T, Zhu S, Li L. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(1):9-16. doi: 10.3109/14017431.2015.1103893. doi: 10.3109/14017431.2015.1103893.
- [140] Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Oct;45(2):236-47. doi: 10.1007/s12016-013-8356-0.
- [141] Aggarwal R, Akhthar T, Jain SK. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency. *J Midlife Health.* 2016 Apr-Jun;7(2):56-60. doi: 10.4103/0976-7800.185334.

- [142] Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency accelerates coronary artery disease progression in swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016 Aug;36(8):1651-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307586.
- [143] Le TYL, Ogawa M, Kizana E, Gunton JE, Chong JJH. Vitamin D improves cardiac function after myocardial infarction through modulation of resident cardiac progenitor cells. *Heart Lung Circ.* 2018 Aug;27(8):967-75. doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.006.
- [144] Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? *Semin Dial.* 2006 Mar-Apr;19(2):129-35. doi: 10.1111/j.1525-139X.2006.00138.x.
- [145] Wang Y, Zhang Y, Wei J, Du W, Ding J, Zhang Y, et al. Vitamin D for inflammation biomarkers in coronary artery disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul;99(31):e21407. doi: 10.1097/MD.00000000000021407.
- [146] Wang L, Liu X, Hou J, Wei D, Liu P, Fan K, et al. Serum vitamin D affected type 2 diabetes though altering lipid profile and modified the effects of testosterone on diabetes status. *Nutrients.* 2020 Dec;13(1):90. doi: 10.3390/nu13010090.
- [147] Shaseb E, Tohidi M, Abbasinazari M, Khalili D, Talasaz AH, Omrani H, et al. The effect of a single dose of vitamin D on glycemic status and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients with ischemic heart disease: a randomized clinical trial. *Acta Diabetol.* 2016 Aug;53(4):575-82. doi: 10.1007/s00592-016-0843-3.
- [148] Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball SM. The Association between serum 25(OH)D status and blood pressure in participants of a community-based program taking vitamin D supplements. *Nutrients,* 2017 Nov;9(11):1244. doi: 10.3390/nu9111244.

- [149] Lewgood J, Oliveira B, Korzepa M, Forbes SC, Little JP, Breen L, et al. Effectiveness of dietary and supplemental interventions for individuals with type 2 diabetes. *Nutrients*. 2021;13(7):2378. doi: 10.3390/nu13072378.

- [150] Safarpour P, Daneshi-Maskooni M, Vafa M, Nourbakhsh M, Janani L, Maddah M. et al. Vitamin D supplementation improves SIRT1, Irisin, and glucose indices in overweight or obese type 2 diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Fam Pract*. 2020 Feb;21(1):26. doi: 10.1186/s12875-020-1096-3.

- [151] El Hajj C, Walrand S, Helou M, Yammine K. Effect of vitamin D supplementation on inflammatory markers in non-obese lebanese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020 Jul;12(7):2033. doi: 10.3390/nu12072033.

- [152] Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos, N, Jelastopulu E. Vitamin D deficiency in elderly with diabetes mellitus type 2: a review. *Cureus*. 2021 Jan;13(1):e12506. doi: 10.7759/cureus.12506.

- [153] Zierold, C, Mings JA, Deluca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *J Cell Biochem*. 2003 Feb;88(2):234-7. doi: 10.1002/jcb.10341.

- [154] Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25 hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89(1):121-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.115.

- [155] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):980-6. doi: 10.2337/dc06-1994.

- [156] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disordersnt J Mol Sci. 2020 Sep;1(18):6644. doi: 10.3390/ijms21186644.
- [157] Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25 (OH) 2 vitamin D inhibits and forming macrophage foam cell suppresses absorption of cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2009 Aug;120:687-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856070.
- [158] Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N., Manson JE. Marcadores inflamatórios e risco de desenvolver diabetes tipo 2 em mulheres. Diabetes. 2004 Mar;53(3):693-700. doi: 10.2337/diabetes.53.3.693.
- [159] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001 Jun; 286(3):327-34. doi: 10.1001/jama.286.3.327.
- [160] Verspohl EJ, Hagemann J, Lempka M. Vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation of streptozotocin-diabetic animals induced by diadenosine polyphosphates. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2004 Mar;112(3):142-7. doi: 10.1055/s-2004-817823.
- [161] Hong YJ, Kang ES, Ji MJ, Choi HJ, Oh T, Koong SS, et al. Association between Bsm1 polymorphism in vitamin D receptor gene and diabetic retinopathy of type 2 diabetes in korean population. Endocrinol. Metab. 2015 Dec;30(4):469-74. doi: 10.3803/EnM.2015.30.4.469.
- [162] Imanparast F, Mashayekhi FJ, Kamankesh F, Rafiei F, Mohaghegh P, Alimoradian A. Improving the endothelial dysfunction in type 2 diabetes with chromium and vitamin D3 byreducing homocysteine and oxidative stress: a randomized placebo-

controlled trial. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Dec;62:126639. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126639.

- [163] Agbaht K Mercan Y, Kutlu S, Alpdemir MF, Sezgin T. Obesity with and without metabolic syndrome: do vitamin D and thyroid autoimmunity have a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Oct;106(1):27-34. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.001.
- [164] Antico A ampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):127-36. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.007.
- [165] Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun;19(3):479-84. doi: 10.4158/EP12376.OR.
- [166] Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, Silan F, Akurut C, Todorovic J, et al. Association between FokI, Apal and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. *Int J Immunogenet.* 2015 Jun;42(3):190-4. doi: 10.1111/iji.12199.
- [167] Gungor A, Palabiyik SS, Bayraktutan Z, Dursun H, Gokkaya N, Bilen A, et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016 Nov;41(4):275-280. doi: 10.3109/07435800.2015.1135443.
- [168] Mackawy AM, Al-Ayed BM, Al-Rashidi BM. Vitamin d deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci.* 2013 Nov;7(3):267-75. doi: 10.12816/0006054.
- [169] Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T, Hussein A, et al. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jul;39(7):793-7. doi: 10.1007/s40618-016-0432-x.

- [170] Yilmaz H, Cakmak M, Darcin T, Inan O, Gurel OM, Bilgic MA, et al. Subclinical hypothyroidism in combination with vitamin D deficiency increases the risk of impaired left ventricular diastolic function. *Endocr Regul*. 2015 Apr;49(2):84-90. doi: 10.4149/endo_2015_02_84.
- [171] Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):247-55. doi: 10.1080/08916930500050194.
- [172] Ahi S, Dehdar MR, Hatami N. Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2020 Mar;20(1):41. doi: 10.1186/s12902-020-0522-9.
- [173] Stefanić M, Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Eur J Nutr*. 2020 Apr;59(3):859-72. doi: 10.1007/s00394-019-01991-w.
- [174] Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in hashimoto's thyroiditis? A double blind, randomized clinical trial. *Horm Metab Res*. 2019 May;51(5):296-301. doi: 10.1055/a-0856-1044.
- [175] Zand L, Kumar R. The Use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):983-1007. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.008.

- [176] Geng X, Shi E, Wang S, Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *PloS One*. 2020;15(5):e0233705. doi: 10.1371/journal.pone.0233705.

- [177] Huether SE, Mccance KL. *Understanding pathophysiology*. 5th ed. St. Louis: Elsevier; 2012.

- [178] Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int*. 1987 Dec;32(6):912-29. doi: 10.1038/ki.1987.295.

- [179] Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, Inokami T, Hara S, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int*. 2003 Aug;64(2):414-20. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00114.x.

- [180] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):429-35. doi: 10.1359/JBMR.0301264.

- [181] Alvarez JA. Effects of high-dose cholecalciferol on serum markers of inflammation and immunity in patients with early chronic kidney disease.. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Mar;67(3):264-9. doi: 10.1038/ejcn.2012.217.

- [182] Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. O efeito de colecalciferol para diminuir albuminúria na doença renal crônica: um estudo prospectivo controlado. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jan;29(1):97-109. doi: 10.1093/ndt/gft360.

- [183] Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of

serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):C58-C65. doi: 10.1159/000151534.

- [184] Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):905-11. doi: 10.2215/CJN.06510909.
- [185] Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughaier SM, Hao L, Shahid Salles K, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):672-9. doi: 10.3945/ajcn.112.040642.
- [186] Chandra P, Binongo, JNG, Ziegler,TR, Schlanger, LE, Wang, W, Someren, JT, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract.* 2008 Jan-Feb;14(1):10-7. doi: 10.4158/EP.14.1.10.
- [187] Kooienga L, Fried L, Scragg R, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar;53(3):408-16. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.09.020.
- [188] Shroff R, Wan M, Gullett A, Ledermann S, Shute R, Knott C, et al. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;7(2):216-23. doi: 10.2215/CJN.04760511.
- [189] Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic

kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Feb;307(7):674-84. doi: 10.1001/jama.2012.120.

- [190] Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017 Mar;9(4):328. doi: 10.3390/nu9040328.
- [191] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(Suppl 3):S1-201.
- [192] Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jan;19(1):179-84. doi: 10.1093/ndt/gfg513.
- [193] Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Aug;19(8):1613-9. doi: 10.1681/ASN.2007111164.
- [194] Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AEM, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr*. 2012 Mar;22(2):284-91. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.001.
- [195] Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;21(2):353-61. doi: 10.1681/ASN.2009040451.

- [196] Zhang Z, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, et al. 11,25-Dihydroxyvitamin D3 targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):193-201. doi: 10.1038/sj.ki.5002296.
- [197] Bhan I, Camargo CA Jr, Wenger J, Ricciardi C, Ye J, Borregaard N, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May;127(5):1302-4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
- [198] Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, Tamez H, Camargo CA Jr, Koeffler HP, et al. Low plasma levels of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased mortality from infectious diseases in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb;48(4):418-24. doi: 10.1086/596314.
- [199] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a human antimicrobial response mediated by vitamin D. *Science.* 2006 Mar;311(5768):1770-73. doi: 10.1126/science.1123933.
- [200] Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamina D e doença renal: o que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol.* 2013 Oct-Dec;35(4):323-31. doi: 10.5935/0101-2800.20130051.
- [201] Bloco GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15:2208-18. doi: 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2.
- [202] Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006 Aug;70(4):771-80. doi: 10.1038/sj.ki.5001514.
- [203] Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Alterações do cálcio sérico, fosfato e PTH e o risco de morte em pacientes de

diálise incidente: um estudo longitudinal. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7. doi: 10.1038/sj.ki.5001542.

- [204] Berl T, Berns AS, Hufer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, et al. 1,25 efeitos dihydroxycholecalciferol em hemodiálise crônica: um estudo duplo-cego controlado. *Ann Intern Med.* 1978 Jun;88(6):774-80. doi: 10.7326/0003-4819-88-6-774.
- [205] Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct;7;(4):CD005633. doi: 10.1002/14651858.CD005633.pub2.
- [206] Arenas Jimenez MD, González-Parra E, Riera M, Rincón Bello A, López-Herradón A, Cao H, et al. Mortality in hemodialysis patients with COVID-19, the effect of paricalcitol or calcimimetics. *Nutrients*, 2021;13(8):559. doi: 10.3390/nu13082559.
- [207] Gembillo G, Siligato R, Amatruda M, Conti G, Santoro D. (2021). Vitamin D and Glomerulonephritis. *Medicina (Kauna)*. 2021 Feb;57(2):186. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57020186>.
- [208] Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, Gasperoni L, Zappulo F, Barbuto S, et al. Vitamin D effects on bone homeostasis and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease and renal transplant recipients. *Nutrients*, 2021;13(5):1453. doi: 10.3390/nu13051453.
- [209] Liefwaard MC, Ligthart S, Vitezova A, Hofman A, Uitterlinden AG, Kiefte-de Jong JC, et al. Vitamin D and C-reactive protein: a mendelian randomization study. *PLoS One*. 2015 Jul;10(7):e0131740. doi: 10.1371/journal.pone.0131740.

- [210] Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol*. 2012 Jan;109(2):226-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.032.
- [211] Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2143-9. doi: 10.1002/art.22722.
- [212] Al-Bayyari N, Hailat R, Subih H, Alkhalidy H, Eaton A. Vitamin D3 reduces risk of cardiovascular and liver diseases by lowering homocysteine levels: double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2021 Jan;125(2):139-46. doi: 10.1017/S0007114520001890.
- [213] Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep;109(38):15449-54. Doi: 10.1073/pnas.1200072109.
- [214] Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002 Dec;95(12):787-96. doi: 10.1093/qjmed/95.12.787.
- [215] Walentukiewicz A, Lysak-Radomska A, Jaworska J, Prusik K, Prusik K, Kortas JA, et al. Vitamin D supplementation and nordic walking training decreases serum homocysteine and ferritin in elderly women. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep;15(10):2064. doi: 10.3390/ijerph15102064.

- [216] Dickie LJ, Church LD, Coulthard LR, Mathews RJ, Emery P, McDermott MF. Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1466-71. doi: 10.1093/rheumatology/keq124.
- [217] Chiao YA, Ramirez TA, Zamilpa R, Okoronkwo SM, Dai Q, Zhang, et al. Matrix metalloproteinase-9 suppression attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in rats envelhecimento. *Cardiovasc Res*. 2012 Dec;96(3):444-55. doi: 10.1093/cvr/cvs275.

7 CONCLUSÃO

Esta seção sintetiza os resultados alcançados nesta tese, cujas conclusões remetem ao fato de a suplementação com a vitamina D foi capaz de melhorar em pacientes depressivos o risco cardiovascular, os sintomas depressivos, e o risco de suicídio.

Assim pode-se concluir que nesta amostra a Vitamina D trouxe efeitos importantes sobre o transtorno depressivo e risco cardiovascular, sem causar quaisquer eventos adversos clinicamente significativos.

A amostra deste estudo foi caracterizada em sua maioria por mulheres, de etnia parda, casadas na faixa etária acima de 50 anos, com nove a doze anos de estudo e apresentavam diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior há pelo menos seis anos, cujos familiares apresentavam histórico de Transtorno depressivo Maior. Adicionalmente verificou-se que as características demográficas e clínicas iniciais dos participantes foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção da etnia ($p^{(1)} = 0,025$).

Dos resultados da intervenção sobre o controle e/ou redução dos fatores de risco cardiovasculares, percebeu-se efeitos positivos e significativos ($p < 0,05$) no grupo de pacientes suplementados em comparação ao grupo placebo em praticamente todos os parâmetros avaliados.

Desfechos positivos foram encontrados ao final da intervenção para o grupo de pacientes suplementados com Vitamina D, tanto para a remissão dos sintomas depressivos ($p^{(2)} < 0,001$) como para a redução do risco de suicídio ($p^{(1)} < 0,001$).

Todavia, além de confirmar a hipótese do estudo, revela-se a necessidade de pontuar algumas limitações encontradas ao longo da pesquisa.

Em primeiro lugar, o número de pacientes apesar do cálculo amostral, era pequeno, de modo que eventos adversos raros ou condições cardíacas que podem aparecer apenas em um estudo em grande escala podem ter sido perdidos.

Em segundo lugar, é importante destacar que um tratamento com duração de seis meses deveria ter previsto a realização de mais avaliações, contudo, por conta da situação epidêmica mundial, não foi possível realizar mensurações a cada trinta dias

como previsto no protocolo deste ensaio.

Neste sentido, os pesquisadores indicam fortemente que estudos com desenho de seguimento mais extenso e superiores a seis meses e com amostras maiores são necessários para garantir as contribuições e provar a capacidade potencial da Vitamina D para reduzir os desfechos cardiovasculares.

Primeiramente, assevera-se que o trabalho com temáticas de grande repercussão que, de certa forma, tendem a refletir sobre desejos e anseios de morte em populações com transtornos de humor, constitui uma tarefa delicada, haja vista que a responsabilidade sobre as entrevistas e condução dos inquéritos deve ser realizado de forma cautelosa.

Adicionalmente, enfatiza-se que o trabalho no ambiente clínico exige do profissional de pesquisa uma maior flexibilidade no que diz respeito ao processo de abordagem e condução das entrevistas, onde o mesmo pode deparar-se com situações que remetem à primordialidade de uma condução mais direcionada às necessidades do paciente.

Em linhas gerais de conclusão, os resultados obtidos, além de confirmarem a hipótese da pesquisa, trazem inúmeras contribuições consideradas inéditas para o campo da Neuropsiquiatria, a saber:

- Constitui um dos primeiros esforços científicos com amostra representativa de pacientes clínicos, desenvolvido no estado de Pernambuco a investigar os efeitos da suplementação com vitamina D trazendo importantes contribuições sobre o transtorno depressivo;

- Analisou-se um dos maiores desafios no tratamento e manejo de pacientes com depressão, o risco de suicídio, remetendo e confirmando o fato de que, o risco de suicídio acarreta modificações biológicas importantes que podem culminar em mais desfechos clínicos no paciente depressivo.

Assim, no campo da Neuropsiquiatria, essas afirmativas são de extrema relevância, pois permitem, com base nos fatores identificados, que o profissional atue de forma a ampliar seu olhar sobre o indivíduo em sofrimento e com pensamentos de morte. Além disso, podem representar uma relação biologicamente plausível, podendo ser incorporadas na rotina clínica do paciente em tratamento para Depressão, ou

adicionado como parâmetro clínico preventivo.

Conclui-se que há muito por se realizar, principalmente em populações consideradas de maior vulnerabilidade e, apesar desses resultados, trabalhos futuros são necessários para determinar se a terapia com vitamina D é eficaz na redução da mortalidade por meio da redução da incidência de síndromes coronarianas agudas.

REFERÊNCIAS

- ABU EL MAATY, Mohamed A.; WOLFL, Stefan. Vitamin D as a novel regulator of tumor metabolism: insights on potential mechanisms and implications for anti-cancer therapy. **Int. J. Mol. Sci.**, [s. l.], v. 18, p. 2184, Oct. 2017. DOI: 10.3390/ijms18102184.
- ADAMCZAK, Daria M. The role of toll-like receptors and vitamin D in cardiovascular diseases: a review. **Int. J. Mol. Sci.**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 2252, Oct. 2017, DOI: 10.3390/ijms18112252.
- ALQUAIZ, AlJohara M. *et al.* Is 25-hydroxyvitamin D associated with glycosylated hemoglobin in patients with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia? A population based study. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. [s. l.], v. 18, n. 6, p. 2805, Mar. 2021. DOI: 10.3390/ijerph18062805.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY CONSENSUS STATEMENT. **Vitamin D for prevention of falls and their consequences in older adults year of publication: 2013-2014**. [S. l.]: American Geriatrics Society Language: Clinical Guidelines & Recommendations Number of Resources, 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Critério de classificação econômica Brasil**: alterações na aplicação do critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2013. São Paulo: ABEP, 2013. Disponível em: http://file:///G:/Meu%20Drive/CATARINA%20UFPE/DOUTORADO/TESE/02_cceb_2013.pdf. Acesso em: 20 jul. 2021.
- BAHRAMI, A. *et al.* Supplementation with high doses of vitamin D is associated with a reduction in depression score among adolescent girls: a study nine-week follow-up period. **J. Diet Supp.**, [s. l.], n. 15, p. 173-182, 2018
- BERG, A. O. *et al.* Vitamin D levels, brain volume, and genetic architecture in patients with psychosis. **PLoS One**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. e0200250, Aug. 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0200250.
- BERRIDGE, M. J. Vitamin D deficiency and diabetes. **Biochem. J.**, [s. l.], v. 474, p. 1321-1332, 2017. DOI: 10.1042/BCJ20170042.
- BÍBLIA. A. T. Gênesis 1-3. Português. **Bíblia on-line**. Disponível em: <https://www.bibliaonline.com.br/acf/gn/1>. Acesso em: 10 set. 2021.
- BOUILLON, R. *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 29, n. 6, p. 726-76, 2008.
- BOYLE, I. T. *et al.* Calcium control of the in vivo biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3: Nicolaysen's endogenous factor. In: TAYLOR, S. (Ed.). **Endocrinology**. London: Medical Books, 1972. p. 468-76.

BOYLE, I. T.; GRAY, R. W.; De LUCA, H. F. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25- vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxycholecalciferol. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, v. 68, p. 2131-4, 1971.

BRAAM, L. A. *et al.* Beneficial effects of wall in postmenopausal women: a follow-up study. **Thromb. Haemost.**, Stuttgart, v. 91, n. 2, p. 373-80, Feb. 2004.

CARDÚS, A. *et al.* Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. **Kidney Int.**, New York, v. 69, n. 8, p. 1377-84, 2006.

CHAROENNGAM, N.; HOLICK, M. F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 2097, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072097>.

CHAROENNGAM, N.; SHIRVANI, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D and Its potential benefit for the COVID-19 pandemic. **Endocr. Pract.** [s. l.], v. 27, n. 5, p. 484-493, Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.03.006>

CIANCIOLO, Giuseppe *et al.* Effects of Vitamin D on Bone Homeostasis and Cardiovascular System in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1453, Apr. 2021. DOI: 10.3390/nu13051453.

CHOGTU, B. *et al.* Effect of vitamin D analogue on rosuvastatin-induced myopathy in wistar rats. **Sci. World J.**, [s. l.], v. 2020, p. 4704825, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4704825>.

DAMEN, J. A. *et al.* Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. **BMJ**, London, n. 353, p. i2416, May 2016.

DONG, J. *et al.* Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. **Eur. Heart J.**, London, v. 33, n. 23, p. 2980-90, 2012.

DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 289, p. F8-F28, 2005.

EKWARU, J. P. *et al.* The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. **PLoS One**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e111265, Nov. 2014.

ERBAS, O. *et al.* Cholecalciferol (vitamin D 3) improves cognitive dysfunction and reduces inflammation in a rat fatty liver model of metabolic syndrome. **Life Sci.**, Oxford, n. 103, v. 2, p. 68e72, Apr. 2014.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. **Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure**. [s. l.: s. n.], 2000.

EYLES, D. W. *et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. **J. Chem. Neuroanat.**, Amsterdam, v. 29, n. 1, p. 21-30, 2005.

FEX, Svennigsen A.; DAHLIN, L. B. Repair of the peripheral nerve-remyelination that works. **Brain Sci.**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 1182-97, Aug. 2013.

FIRTH, J. *et al.* The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. **World Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 308-324, Oct. 2019.

FLECK, M. P. *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 31, p. S7-S17, May 2009. Suplemento 1.

GLENN, Dennis J.; CARDEMA, Michelle C.; GARDNER, David G. Amplification of lipotoxic cardiomyopathy in the VDR gene knockout mouse. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, [s. l.], n. 164, p. 292-298, Nov. 2016. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.034.

GOFF, D. C. *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. **Circulation**, [s. l.], v. 129, n. 25, p. S49-S73, 2014. Suplemento 2.

GRAMMATIKI, M.; KARRAS, S.; KOTSA, K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. **Hormones (Athens)**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 37-48, Mar. 2019. DOI: 10.1007/s42000-018-0063-z.

GOWDA, U. *et al.* Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 421-429, Mar. 2015.

HARE, D. L. *et al.* Depression and cardiovascular disease: a clinical review. **Eur. Heart J.**, London, v. 35, n. 21, p. 1365-1372, Nov. 2014.

HOLICK, M. F. Biological effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation and vitamin D for health. **Anticancer Res.**, Athens, v. 36, n. 3, p. 1345-1356, Mar. 2016.

HOLICK, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **J. Clin. Endocr. Metabol.**, [s. l.], v. 96, n. 7, p. 1911-1930, Jul. 2011.

HOLICK, M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 79, p. 362-71, 2004.

HOLICK, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. **Ann. Epidemiol.**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 73-78, Feb. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clinic Proc.**, [s. l.], v. 88, n. 7, p. 720-755, Jul. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>.

HUANG, Y. N. *et al.* A 1,25-diidroxitamina D3 atenua a produção de mediadores inflamatórios induzida por endotoxinas ao inibir a ativação de MAPK em culturas de neurônios da glia cortical primária. **J. Neuroinflammation**, [s. l.], n. 12, p. 147, 2015.

IZZU, M. *et al.* Vitamin D: not just bone metabolism but a key player in cardiovascular Diseases. **Life**, Basel, v. 11, n. 5, p. 452, May 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11050452>.

JAMILIAN, H. *et al.* The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, [s. l.], v. 94, p. 109651, Aug. 2019.

JETTY, V. *et al.* Safety of 50,000-100,000 units of vitamin D3/Week in vitamin D-deficient, hypercholesterolemic patients with reversible statin intolerance. **N. Am. J. Med. Sci.**, [s. l.], v.8, n. 3, p. 156-62, Mar. 2016.

JHEE, J. H. *et al.* The deficiency of vitamin D is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease. **PLOS One**, São Francisco, v. 12, p. e0171009, 2017.

JU, S-Y.; LEE, Y-J.; JEONG, S-N. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. **J. Nutr. Health Aging**, New York, v. 17, n. 5, p. 447-455.

KARAKAS, M. *et al.* Low levels of serum 25-Hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Philadelphia, v. 98, n. 1, p. 272-80, Jan. 2013.

KHAYZNIKOV, H. *et al.* Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy or myonecrosis can in most cases be solved in a safe, vitamin D supplementation **N Am J Med Sci.**, Hagerstown, v. 7, p. 86-93, 2015.

KIM, D. H. *et al.* Vitamin D and endothelial function. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 2, 575, Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020575>.

KJÆRGAARD, M.;, 2013. JOAKIMSEN, R.; JORDE, R. Lowserum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. **Psychiatry Res.**, Amsterdam, v. 190, n. 2/3, p. 221-225, Dec. 2011.

LAI, Chi-Cheng *et al.* Paricalcitol attenuates cardiac fibrosis and expression of endothelial cell transition markers in isoproterenol-induced cardiomyopathic rats. **Crit. Care Med.**, [s. l.], v. 44, n. 9, p. e866-e874, Sept. 2016.

LALLY, J. *et al.* Vitamin D and clinical symptoms in First Episode Psychosis (FEP): a prospective cohort study. **Schizophr. Res.**, [s. l.], n. 204, p. 381-388, Feb. 2019. DOI: 10.1016/j.schres.2018.08.011.

LÁZARO, Tomé A. *et al.* Efficacy of vitamin D in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. **Actas Esp. Psiquiatr.**, [s. l.], n. 49, p. 12-23, 2021.

LEE, D. M. *et al.* Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. **Eur. J. Endocrinol.**, Oslo, v. 166, n. 1, p. 77-85, Jan. 2012.

LEE, J. H. *et al.* Relationships between 25(OH)D concentration, sarcopenia and HOMA-IR in postmenopausal Korean women. **Climacteric**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 40-46, 2018. DOI: 10.1080/13697137.2017.1395410.

LETT, H. S. *et al.* Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanism, and treatment. **Psychosom. Med.**, New York, v. 66, n. 63, p. 305-315, May/June 2004.

LI, G. *et al.* Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [s. l.], v. 99, n. 3, p. 757-767, Mar. 2014.

LINDQVIST, P. G.; LANDIN-OLSSON, M.; OLSSON, H. Low sun exposure habits is associated with a dose-dependent increased risk of hypertension: a report from the large MISS cohort. **Photochem. Photobiol. Sci.** [s. l.], v. 20, n. 2, p. 285-292, Feb. 2021. DOI: 10.1007/s43630-021-00017-x.

LIU, S.; QUARLES, L. D. How fibroblast growth factor 23 works. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 18, p. 1637-47, 2007.

LOTITO, A. *et al.* Serum parathyroid hormone responses to vitamin D supplementation in overweight/obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 241, Mar. 2017.

MALACHIAS, Bolívar M. V. *et al.* 7a diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Braz J. Hipertens.**, [s. l.], n. 24, p. 2-91, 2017.

MALAGUARNERA, L. Vitamin D and microbiota: two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. **Int. Immunopharmacol.**, [s. l.], n. 79, p. 106112, Feb. 2020. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106112.

MAY, H. T. *et al.* Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular Population. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 159, n. 6, p. 1037-1043, 2010.

MOLINARI, C. *et al.* 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. **Cell. Physiol. Biochem.**, Basel, v. 27, n. 6, p. 661-8, 2011.

MONTGOMERY, S. A.; ASBERG, H. A. new depression scale designed to be sensitive to change. **Br. J. Psychiatr.**, London, v. 134, n. 4, p. 382-389, Apr. 1979.

MOZOS, I.; MARGINEAN, O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. **BioMed. Res. Int.**, [s. l.], v. 2015, 2015.

OHNISHI, H. *et al.* Reversão da homeostase de íons minerais e calcificação dos tecidos moles dos camundongos knockout Klotho pela exclusão de vitamina D 1 α -hidroxilase. **Kidney Int.**, New York, v. 75, p. 1166-72, 2009.

OZ, F. *et al.* Impact of vitamin D insufficiency on the epicardial coronary flow velocity and endothelial function. **Coron. Artery Dis.**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 392-7, 2013.

PALAMANER, S. S. G. *et al.* Vitamin D association and incidents statin-induced myalgia: a retrospective cohort study. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, p. E88877, 2014.

PATHAK, S.; NISAR, M. A.; ROSENTHAL, D. S. Vitamin D deficiency (VDD) and major depressive disorder (MDD): a causal or casual association? **J. Endocrine Society**, Houston, SAT-377, June 2012. Disponível em: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2012.BCH.3.SAT-377>. Acesso em: 18 set. 2021.

PIRES, M. C. C. *et al.* Indicadores de risco para tentativa de suicídio por envenenamento: um estudo caso-controle. **J. Bras. Psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 64, n. 3, p. 193-199, Sept. 2015.

PORTO, C. M. **Associação entre deficiência de vitamina D e riscos cardiovascular e de insuficiência cardíaca em idoso**. 241 f. 2016. Dissertação (Mestrado em Gerontologia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

POSNER, K. *et al.* The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. **Am. J. Psychiatr.**, Washington, v. 168, n. 12, p. 1266-1277, Dec. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10111704>.

RAFIQ, Shamaila; JEPPESEN, Per Bendix. Insulin resistance is inversely associated with the status of vitamin D in both diabetic and non-diabetic populations. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 1742, June 2021. DOI: 10.3390/nu13061742

SARRIS, J. *et al.* Nutracêuticos adjuvantes para depressão: uma revisão sistemática e metanálises. **Sou J. Psiquiatria**, [s. l.], n. 173, p. 575-587, 2016.

SATOH, S. *et al.* Toll-like receptor-4 is upregulated in plaque debris of patients with acute coronary syndrome more than toll-like receptor-2. **Heart Vessels**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 1-5, Sept. 2016. DOI: 10.1007/s00380-014-0565-9.

SCHLÖGL, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D and neurocognitive function. **Clin. Interv. Aging**, [s. l.], v. 9, p. 559-568, Apr. 2014. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S51785>

SCHROTEN, N.F. *et al.* Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: An open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). **Am. Heart J.**, [s. l.], v. 166, n. 2, p. 357-364.e2, Aug. 2013.

SHIMADA, T. *et al.* A vitamina D ações FGF23 independente de receptores na regulação do metabolismo de fosfato e vitamina D. **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, Bethesda, v. 289, p. F1088-F1095, 2005.

SEPEHRMANESH, Z. *et al.* Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. **J. Nutr.**, Rockville, v. 146, n. 2, p. 243-248, Feb. 2016.

SHAFFER, J. A. *et al.* Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Psychosom. Medicine**, New York, v. 76, n. 3, p. 190-196, Apr. 2014.

SIMON, K. C.; MUNGER, K. L.; ASCHERIO, A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. **Curr. Opin. Neurol.**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 246-251, Jun. 2012.

SOMJEN, D. *et al.* 25-Hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. **Circulation**, Baltimore, v. 111, p. 1666-71, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 101, n. 6, dez. 2013. Suplemento 2.

SPEDDING, S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. **Nutrients**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 1501-1518, Apr. 2014.

STOKES, C. S. *et al.* Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease. **Clin. Nutr.**, Oxford, v. 35, n. 4, p. 950-957, Jul. 2016.

TAKEDA, M. *et al.* A administração oral de uma forma activa de vitamina D3 (calcitriol) diminui a aterosclerose em ratinhos através da indução de células T reguladoras e células dendríticas imaturas com funções tolerogénicas. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, [s. l.], v. 30, p. 2495-503, 2010.

TESTA, A. *et al.* Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 25, n. 2, p. 313-9, Feb. 2010.

THOMPSON, P. D.; CLARKSON, P.; KARAS. R. H. Myopathy associated with statin. **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 1681-1690, 2003.

TSIGLOPOULOS, J. *et al.* The association between vitamin D and symptom domains in psychotic disorders: a systematic review. **Schizophr Res.**, [s. l.], v. 237, p. 9-92, Sept. 2021. DOI: 10.1016/j.schres.2021.08.001.

VALIPOUR, G.; SANEI, P.; ESMAILZADEH, A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, [s. l.], v. 99, n. 10, p. 3863-3872, Oct. 2014.

VELLEKKATT, F.; MENON, V. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J. Postgrad Med.**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 74-80, Apr./June 2019.

VERSTUYF, A. *et al.* Vitamin D: a pleiotropic hormone. **Kidney Int.**, New York, v. 78, p. 140-5, 2010.

VOJINOVIC, J. Vitamin D receptor agonists' anti-inflammatory properties. **Ann. N. Y Acad. Sci.**, New York, v. 1317, p. 47e56, May 2014.

WERNEKE, U.; GAUGHRAN, F.; TAYLOR, D. M. Vitamin D in the time of the coronavirus (COVID-19) pandemic: a clinical review from a public health and public mental health perspective. **Ther Adv. Psychopharmacol.**, [s. l.], v. 11, p. 1-27, Jul. 2021. DOI: 10.1177/20451253211027699.

WÖHRLE, S. *et al.* FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal FGF23 signaling and regulating FGF23 expression in bone. **J. Bone Miner. Res.**, New York, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. Geneva: WHO, 2015.

YAZDI, S. A. M.; ABBASI, M.; YAZDI, S. M. M. Epilepsy and vitamin D: a comprehensive review of current knowledge. **Rev. Neurosci.**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 185-201, Feb. 2017. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0044.

YIN, K.; AGRAWAL, D.K. Vitamin D and inflammatory diseases. **J. Inflamm. Res.**, [s. l.], v. 7, p. 69-87, May. 2014.

ZAREI, B. *et al.* Early effects of atorvastatin on Vitamin D and parathyroid hormone serum levels following acute myocardial infarction. **J. Res. Pharm. Pract.**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 7-12, Jan./Mar. 2019.

ZITTERMANN, A.; KOEFER, R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. **Curr. Pin. Clin. Nutr. Metab. Care**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 752-7, Nov. 2008.

APÊNDICE A – FICHA DE PESQUISA**AÇÃO DA VITAMINA D NA DEPRESSÃO E NO RISCO
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES EM
TRATAMENTO
AMBULATORIAL****COLETA DE DADOS****Avaliação da Depressão****Avaliação do Risco Cardio Vascular****Dra. Catarina Porto****2018**

Questionário Sócio Demográfico

Registro

Data Atendimento

Nome

Iniciais

Data Nascimento

Idade

Sexo

Escolaridade

Estado civil

Etnia

Religião

Classificação de renda Brasil

Escola

Banheiro

BanheiroPB

Empregados

EmpregadosPB

Autos

AutosPB

computaador

computadorPB

DVD

DVD_PB

Lava-louça

Lava-louçaPB

Geladeira

GeladeiraPB

Freezer

FreezerPB

Lava-roupa

Lava-roupaPB

Micro-ondas

Micro-ondas PB

Motocicleta

MotocicletaPB

Secador de roupa

Secador de roupaPB

Suprimento água

Suprimento águaPB

Estado da rua

Estado da ruaPB

Pontos Brasil

Classe-Brasil

Questionário MADRS - questões 1 a 5

NomePaciente

1. Tristeza aparente

- ☐ Sem tristeza
- ☐ Parece desanimado mas reage se animando sem dificuldade
- ☐ Aparenta estar triste e desanimado a maior parte do tempo
- ☐ Aparenta estar o tempo todo arrasado extremamente triste

2. Relatos de tristeza

- ☐ Tristeza ocasional adequada às circunstâncias
- ☐ Desanimado ou triste mas se anima sem dificuldade
- ☐ Sensação constante de tristeza ou melancolia mas o humor ainda é influenciado pelas circunstâncias externas
- ☐ Sentimento contínuo de miséria tristeza e desespero

3. Tensão interna

- ☐ Plácido. Sente apenas tensão fugaz
- ☐ Sentimento ocasional de irritabilidade ou desconforto mal-definido
- ☐ Sentimento contínuo de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só consegue controlar com alguma dificuldade
- ☐ Angústia ou pavor contínuo. Pânico opressivo

4. Sono prejudicado

- ☐ Sono habitual
- ☐ Leve dificuldade em pegar no sono ou sono levemente reduzido menos reparador e mais superficial
- ☐ Sono reduzido ou fragmentado em ao menos 2 horas
- ☐ Menos de 2 ou 3 horas de sono

5. Redução do apetite

- ☐ Apetite normal ou aumentado
- ☐ Apetite levemente reduzido
- ☐ Sem apetite. A comida não tem mais sabor
- ☐ Alimenta-se apenas quando é persuadido

Questionário MADRS - questões 6 a 10

NomePaciente

6. Dificuldade de concentração

- ☐ Sem dificuldade de concentração
- ☐ Dificuldade em iniciar atividades
- ☐ Dificuldade de concentração ou raciocínio que reduz a capacidade de ler ou sustentar uma conversa
- ☐ Tem dificuldade incapacitante para ler ou conversar

7. Cansaço

- ☐ Quase nenhuma dificuldade em iniciar atividades. Sem preguiça
- ☐ Dificuldade em iniciar atividades
- ☐ Dificuldade em iniciar atividades rotineiras que são realizadas às custas de esforço
- ☐ Cansaço absoluto. Incapaz de fazer qualquer coisa sem auxílio

8. Incapacidade de sentir

- ☐ Interesse normal no ambiente e nas pessoas
- ☐ Dificuldade em apreciar interesses habituais
- ☐ Perda de interesse no seu ambiente ou em amigos e conhecidos
- ☐ Sentimento de paralisia emocional com incapacidade de ter prazer se enraivecendo ou se magoar ou mesmo uma completa indiferença

9. Pensamentos pessimistas

- ☐ Sem pensamentos pessimistas
- ☐ Idéias flutuantes de fracasso auto-censura auto-depreciação
- ☐ Persistentemente se acusa ou tem idéias definidas mas ainda racionais de culpa ou pecado. Cresc. pessim. em relação a si mesmo
- ☐ Ilusões de ruína remorso ou erro do qual não se pode redimir. Acusa-se de maneira absurda e ainda assim inabalável.

10. Pensamentos suicidas

- ☐ Aprecia a vida ou a aceita como ela é
- ☐ Cansado da vida. Com pensamentos passageiros de suicídio
- ☐ Sente que estaria melhor morto. Pensamentos suicidas são comuns e o suicídio é considerado como uma solução possível
- ☐ Planos explícitos para suicídio à espera de uma oportunidade. Ativamente se prepara para suicídio

Pontuação MADRS

Inventário Avaliação dos Fatores de Risco Cardio Vascular

NomePaciente

1 - Hipertensão Arterial Sistêmica

- ☐ Normal: PAS < 120mmHg + PAD < 80mmHg.
☐ Elevada: PAS entre 120 e 129mmHg + PAD entre 80 e 89mmHg.
☐ Hipertensão Estágio 1 – PAS entre 130 e 139mmHg ou PAD entre 80-89mmHg.
☐ Hipertensão Estágio 2 – PAS acima ou igual a 140mmHg ou PAD acima ou igual a 90mmHg.

2 - Doença Arterial Coronariana - Isquemia Coronariana

- ☐ Ausente ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa

3 - Ateromatose carotídeana

- ☐ Grau I (normal);
☐ Grau II ou estenose leve (entre 1% e 29%);
☐ Estenose moderada nos graus III (entre 30% e 49%) e IV (entre 50% e 69%);
☐ Estenose grave no grau V (entre 70% e 99%) e oclusão no grau VI (100%)

4 - Acidente Vascular Cerebral

- ☐ Ausente ☐ Presente

5 - Doença Arterial Oclusiva Periférica

- ☐ ITB < 0.4 ☐ 0.4 < ITB < 0.90 ☐ 0.91 < ITB < 1.30 ☐ ITB > 1.3

6 - Arritmia Cardíaca

- ☐ Ausente ☐ Moderada
☐ Leve ☐ Severa

7 - Insuficiência Cardíaca - Fração de ejeção ventricular esquerda

- ☐ Reduzida < 40%
☐ Levemente reduzida: 41 a 49%
☐ Normal: 50 a 70%

8 - Insuficiência Cardíaca - Hipertrofia ventricular esquerda

- ☐ Ausente ☐ Moderada
☐ Leve ☐ Severa

Inventário Avaliação dos Fatores de Risco Cardio Vascular

NomePaciente

9 - Diabetes - Glicemia de Jejum

- ☐ Gj $\leq$ 99
☐ 100 < Gj $\leq$ 125
☐ Gj $\geq$ 126

10 - Diabetes - Teste de tolerância oral à glicose com 2 horas (TTOG);

- ☐ TTOG com 2 horas $\geq$ 200 mg / dL
☐ Tolerância à Glicose diminuída : TTOG $\geq$ 140-199 mg/dL

11- Diabetes - Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

- ☐ HbA1c: < 5.7 %
☐ HbA1c: 5.7% a 6.4%
☐ HbA1c: $\geq$ 6.5 %

12 - Diabetes - Resistência à Insulina, calculada pelo índice HOMA-IR

- ☐ HOMA-IR > 3.40
☐ HOMA-IR < 3.40

13 - Marcador Obesidade - ICQ

13 - Marcador Obesidade - Circunferência Abdominal

13 - Obesidade - IMC

- ☐ IMC < 25 - normal
☐ 25 < IMC < 29.90 sobrepeso
☐ 30 < IMC < 34.9 Obesidade grau I:
☐ 35 < IMC < 39.9 Obesidade grau II
☐ IMC > 40 Obesidade grau III

14 - Dislipidemia - Colesterol Total

14 - Dislipidemia - HDL

14 - Dislipidemia - Triglicerídeos

15 - Doença Renal Crônica - RFG (CKD - EPI)

- ☐ G1 - normal
☐ GII - levemente diminuída
☐ GIII - moderada a gravemente diminuída
☐ GIV - gravemente diminuída
☐ GV - falência renal

16 - Doença Renal Crônica - Albuminúria

- ☐ A1 - normal ou levemente aumentada
☐ A2 - moderadamente aumentada
☐ A3 - gravemente aumentada

17 - Hiperparatireoidismo - PTH

18 - Função Tireoidiana - TSH

- ☐ Hipertireoidismo TSH < 0.1
☐ Normal: 0.1 < TSH < 4.5
☐ Hipotireoidismo Leve: TSH 4.5 a 9 mU/L
☐ Hipotireoidismo Grave: TSH $\geq$ 10 mU/L

Inventário Avaliação dos Fatores de Risco Cardio Vascular

NomePaciente

19 - Lipoproteína A

20 - Homocisteína

21 - PCR Ultrassensível

22 - Testosterona Total

23 - 25 Hidroxi Vitamina D

Resultados de Exames

Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS)

NomePaciente

Questões 1 a 5

Durante o último mês:

- C1 - Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?
- C2 - Quis fazer mal a si mesmo (a) ?
- C3 - Pensou em suicídio?
- C4 - Pensou numa maneira de se suicidar?
- C5 - Tentou suicídio?

Ao longo da vida:

- C6 - Já fez alguma tentativa de suicídio?

Risco de suicídio atual

temp

APÊNDICE B – ARTIGO PUBLICADO

<https://doi.org/10.1186/s13063-019-3999-3>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

Catarina Magalhães Porto*, Tatiana de Paula Santana da Silva and Everton Botelho Sougey

Abstrato

fundo: A depressão é uma das principais causas de incapacidade crônica em todo o mundo e um importante fator de risco cardiovascular, aumentando o risco relativo de doença arterial coronariana, bem como as taxas de morbimortalidade cardiovascular. Concomitantemente à alta prevalência de depressão, houve uma redução na exposição à luz solar com o aumento da urbanização e do uso de protetores solares, o que levou a uma redução nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D. Portanto, este artigo descreve um protocolo para um ensaio clínico com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D na depressão e fatores de risco cardiovascular para contribuir com evidências sobre a influência potencial da suplementação na regulação do humor.

Métodos: Este estudo de protocolo foi orientado pelos itens de protocolo padrão: recomendações para ensaios intervencionistas. Um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego será realizado envolvendo 224 adultos (faixa etária de 18 a 60 anos) com depressão que estão tomando antidepressivos e não têm histórico de suplementação de vitamina D, comorbidades psiquiátricas, doença renal crônica, hipercalcemia, ou neoplasia. Os participantes serão recrutados nos ambulatorios psiquiátricos de duas universidades do nordeste do Brasil. Os participantes elegíveis que fornecerem consentimento por escrito serão designados aleatoriamente para o grupo de intervenção ($n = 112$; suplementação de vitamina D 50.000 UI por semana durante 6 meses) ou para o grupo controle ($n = 112$; placebo tomado semanalmente por 6 meses). Medidas para monitorar sintomas depressivos, exames clínicos e exames laboratoriais para avaliar fatores de risco cardiovascular e níveis séricos de vitamina D serão realizadas antes e após o período de intervenção.

Discussão: Até onde sabemos, este será o primeiro ensaio clínico com o objetivo de testar a eficácia da suplementação de vitamina D na redução do risco cardiovascular e como um adjuvante à terapia da depressão por um período prolongado (6 meses). Os resultados contribuirão para a compreensão dos efeitos terapêuticos da suplementação de vitamina D no tratamento da depressão e podem ajudar a orientar políticas públicas direcionadas à suplementação de vitamina para a redução do risco cardiovascular.

Registro de teste: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, RBR-6yJ8s/ Número Universal de Ensaios (UTN) U1111-1217-9237. Registrado em 23 de julho de 2018.

Palavras-chave: Vitamina D, Sintomas depressivos, Transtorno depressivo maior, Doença cardiovascular, Ensaio clínico

* Correspondence: catarinamq@gmail.com

Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife, PE CEP: 50670-901, Brasil



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

fundo

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, com um relatório de mais de 300 milhões de indivíduos afetados em 2015, o que corresponde a 4,4% da população global [1]. A depressão também é considerada um fator de risco cardiovascular, aumentando o risco relativo de doença arterial coronariana, bem como as taxas de morbimortalidade cardiovascular [2–4]. Como a depressão é um distúrbio complexo que provavelmente tem vários subtipos e etiologias, o calcitriol (vitamina D) pode desempenhar um papel importante nessa condição [5].

Os receptores de vitamina D foram identificados em áreas do cérebro envolvidas com a depressão, como o córtex pré-frontal, o hipotálamo e a substância negra. Portanto, esta vitamina é considerada um neurosteróide. Verificou-se também que a vitamina D aumenta a expressão de genes que codificam a tirosina hidroxilase, que é um precursor da dopamina e da norepinefrina [5]. Além disso, o calcitriol pode fornecer proteção significativa contra os efeitos da redução de neurotransmissores (dopamina e serotonina) em doses neurotóxicas de metanfetamina. Verificou-se que o calcitriol desempenha um papel importante nos neurônios em estados *in vitro* e *in vivo* e tem a capacidade de regular fatores tróficos e proteger contra várias lesões [6].

Muitos estudos sugeriram que distúrbios psiquiátricos, como esquizofrenia, alcoolismo e depressão, podem estar associados a baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, 25 (OH) D [7–13]. Estudos recentes relatam que a deficiência de vitamina D pode estar associada a um aumento nas taxas de depressão de 8 a 14% [14–19].

Além disso, um estudo duplo-cego, controlado por placebo, mostrou que a suplementação de vitamina D por 8 semanas foi benéfica, mas não significativa ($p = 0,06$) na redução dos sintomas de depressão, demonstrando uma possível tendência dessa ação hormonal no tratamento da depressão. No entanto, os autores relataram uma melhora na insulinemia e homeostase das células β pancreáticas, interferindo também na capacidade antioxidante total do plasma [20]. Meta-análises recentes conduzidas de acordo com os itens de relatório preferenciais para análises sistemáticas e meta-análises (PRISMA) relatam uma redução estatisticamente significativa nos sintomas depressivos e uma redução clinicamente significativa na depressão após a suplementação de vitamina D [21, 22].

Este artigo apresenta o protocolo para um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com o objetivo de avaliar os efeitos terapêuticos da vitamina D (50.000 UI por semana durante 6 meses) na depressão e fatores de risco cardiovascular em pacientes com depressão em tratamento nas clínicas psiquiátricas de dois hospitais universitários no

nordeste do Brasil em comparação com um grupo controle (placebo uma vez por semana durante 6 meses). A hipótese é que a suplementação de vitamina D é capaz de melhorar os sintomas depressivos e diminuir o risco de suicídio e o risco cardiovascular em pacientes com depressão.

Métodos

Este estudo de protocolo foi orientado pela declaração de itens de protocolo padrão: recomendações para ensaios intervencionistas (SPIRIT) (consulte a Fig. 1a lista de verificação do SPIRIT). O estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego proposto foi fluxograma do estudo e o arquivo adicional 1, a lista de verificação do SPIRIT). O estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego proposto foi devidamente registrado (<http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/>) com o número de registro do estudo RBR-6yjj8qj e o Número Universal de Estudo (UTN) U1111-1217 -9287, 23 de julho de 2018).

O ensaio clínico será conduzido de acordo com os preceitos estipulados na Declaração de Helsínque, e o projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (certificado número 36379347717.0.0000.5208 de 01/01/2018). Todos os participantes serão recrutados nos ambulatórios psiquiátricos da Universidade de Pernambuco e da Universidade Federal de Pernambuco. Avaliaremos 224 adultos do sexo masculino e feminino (18 a 60 anos) com depressão sob cuidados de rotina nas clínicas psiquiátricas por um período de 6 meses.

Critérios de elegibilidade

Indivíduos entre 18 e 60 anos com diagnóstico de depressão (score ≥ 6 pontos na Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Asberg [23]) serão recrutados independentemente de sexo ou sexo. Os participantes precisarão ter um diagnóstico de depressão fornecido por um psiquiatra e com base na CID-10 [24], como F33.0 (depressão leve recorrente), F33.1 (transtorno depressivo moderado recorrente), F33.2 (transtorno depressivo recorrente grave sem sintomas psicóticos, incluindo depressão maior recorrente, depressão endógena e psicose maníaco-depressiva), forma depressiva sem sintomas psicóticos), F33.3 (transtorno depressivo grave com sintomas psicóticos, incluindo depressão maior com sintomas psicóticos, depressão psicótica, psicose maníaco-depressiva na forma depressiva com sintomas psicóticos), F33.8 (outros transtornos depressivos recorrentes) e F33.9 (transtorno depressivo grave recorrente sem sintomas psicóticos, incluindo depressão maior recorrente sem especificação ou depressão unipolar).

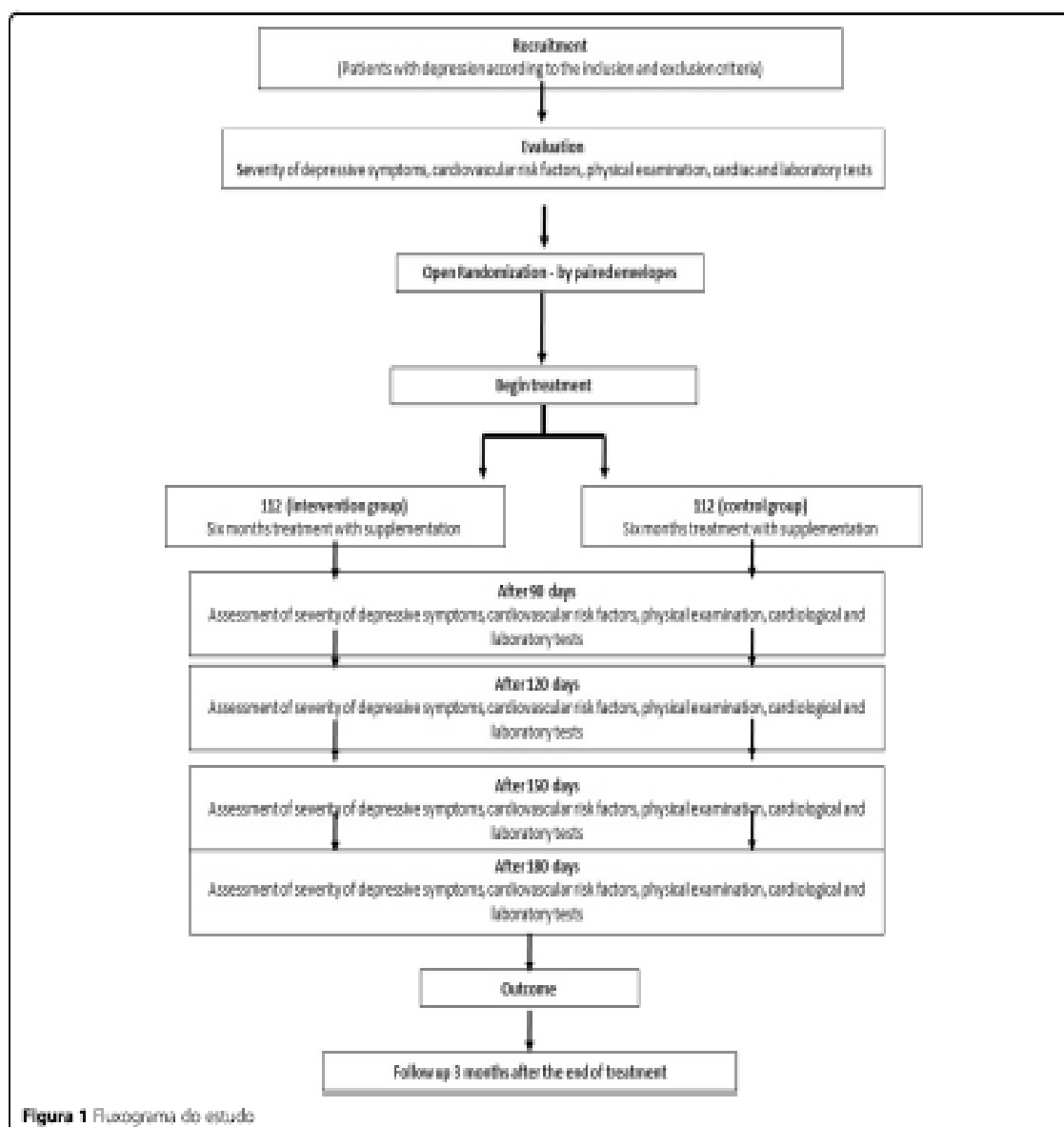


Figura 1 Fluxograma do estudo

Os pacientes podem estar tomando um antidepressivo prescrito por seus psiquiatras. Nenhuma restrição será imposta em relação ao tipo de medicamento antidepressivo. A gravidade da doença pode ser leve, moderada ou grave, conforme avaliado pelo psiquiatra.

Indivíduos com comprometimento cognitivo (determinado pelo Mini-Exame de Saúde Mental [25]), aqueles que já suplementam com vitamina D, aqueles com histórico de comorbidades psiquiátricas, doença renal crônica, hipercalcemia ou neoplasias e mulheres grávidas ou amamentando excluídos do estudo.

Procedimentos operacionais

Dois farmacêuticos farão a randomização e estarão cientes de quais pacientes estão usando vitamina D e quais estão usando o placebo. Os participantes serão divididos em dois grupos (A e B). O pesquisador principal do ensaio clínico entrevistará todos os participantes e preencherá os prontuários clínicos. Uma enfermeira administrará a vitamina D e o placebo, mas não saberá qual substância está sendo administrada aos participantes. Os pacientes e o investigador desconhecem qual cápsula (vitamina D ou placebo) os pacientes estão tomando. Este procedimento é

necessário para evitar viés de observação durante o acompanhamento do laboratório clínico e manter total imparcialidade na avaliação dos efeitos.

Todas as instruções serão precisas e escritas na forma de um manual para garantir a execução de todos os procedimentos determinados para o ensaio clínico, incluindo recrutamento de pacientes, alocação para os grupos de estudo, administração da intervenção, sistemas de registro, critérios para interromper a intervenção, etc. Todas as atividades a serem executadas durante o ensaio clínico serão previamente estabelecidas na forma de uma lista de tarefas distribuída à equipe de investigação.

A avaliação inicial consistirá em preenchimento da ficha de identificação, inventário sociodemográfico, ficha médica padronizada com histórico do paciente, exames físicos e cardiológicos, um questionário abordando a prática de atividades que envolvem exposição à luz solar, declaração padronizada de consentimento informado, entrevista estruturada sobre depressão com o uso da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg, uma escala que aborda o risco de suicídio e o registro dos resultados de exames laboratoriais e cardiológicos. O pesquisador acompanhará os exames e a administração das escalas de depressão e risco suicida.

Os testes laboratoriais serão realizados no laboratório do hospital em que o estudo será desenvolvido. O sangue venoso (10 ml) será coletado de uma veia periférica para a determinação da glicemia de jejum, colesterol (total e frações), uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, homocisteína, proteína C reativa ultrasensível, lipoproteína A, cálcio iônico, e fósforo, bem como níveis hormonais de testosterona total e livre, estradiol, estriol, hormônio luteinizante, hormônio foliculo-estimulante, hormônio estimulador da tireóide (TSH), triiodotironina, tetraiodotironina livre, cortisol, concentração de 25-hidroxivitamina D e hormônio estimulador da paratireóide na admissão no estudo e a cada 90 dias por um período total de 6 meses. A urina será coletada a cada 90 dias para a determinação de 24 h de calciúria e microalbuminúria. Os seguintes equipamentos de laboratório serão utilizados para as determinações: arquiteto C8000 para concentrações de vitamina D e hormônios e CMD 800 com ISE (Wiener Group) para concentrações bioquímicas.

Exames cardiológicos e de imagem (eletrocardiografia, ecocardiograma Doppler, teste de estresse, monitoração eletrocardiográfica [Holter 24 horas] e ultrassonografia Doppler das artérias carótida e vertebral) serão realizados no hospital em que o estudo será desenvolvido.

Quando os participantes retornarem com os resultados do exame, uma randomização simples (cara ou coroa) será realizada para a alocação aos diferentes grupos: 112 indivíduos no grupo da vitamina D₃ e 112 no grupo do

placebo. Uma enfermeira da clínica administrará a vitamina D₃ e o placebo. As cápsulas terão o mesmo tamanho e cor (compostas para o ensaio clínico), e o enfermeiro ficará cego para a alocação dos pacientes para os diferentes grupos.

Os pesquisadores avaliarão os participantes a cada 90 dias. Cada avaliação envolverá os exames clínicos e cardiológicos com a eletrocardiografia e os exames laboratoriais selecionados para o estudo. A avaliação final ocorrerá após 6 meses de intervenção. Os participantes serão submetidos a testes psiquiátricos (Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Asberg [23] e Escala de Classificação de Gravidade Suicida de Columbia [26]), exames clínicos e cardiológicos, além de exames laboratoriais, eletrocardiografia, ecocardiograma Doppler, teste de estresse, Ultra-som Holter 24 horas e Doppler das artérias carótidas e vertebrais.

Como a região em que o ensaio clínico será realizado é ensolarada durante todo o ano, com uma ausência de estações climáticas bem definidas, a sazonalidade não exerce influência sobre a exposição à luz solar ou a síntese de vitamina D [27].

Cálculo do tamanho da amostra

Foram considerados os seguintes para a determinação do tamanho da amostra:

- 1) O objetivo comparativo será uma melhora no escore de depressão entre os pacientes que tomam e os que não tomam vitamina D. Consideramos as porcentagens de sucesso obtidas em um estudo sobre vitamina D [28], no qual foram encontradas melhorias de 69,2% e 65% na depressão pontuações na escala, respectivamente.
- 2) Assumimos 5,0% de taxa de erro aceitável, 80,0% de potência e uma taxa de 1,00 entre os dois grupos.

O tamanho da amostra necessário para cada grupo foi de 112 pacientes (total de 224 pacientes). Este cálculo foi realizado usando o programa Epi Info, versão 6.04.

Redução do risco de viés

A dosagem de vitamina D para suplementação considerada para o estudo (50.000 UI por semana) atende aos critérios pré-estabelecidos em estudos anteriores que apresentaram resultados positivos na redução dos sintomas depressivos [20]. O objetivo de considerar essa variável é minimizar o potencial viés. A vitamina D₃ é bastante segura quando administrada com a posologia prescrita. Dosagens de até 10.000 UI por dia durante 5 meses não induziram sinais de toxicidade, como hipercalcemia e hipercalcitúria [29, 30].

Coleta e gerenciamento de dados, incluindo metadados
As características e procedimentos adotados para cada grupo de teste são os seguintes:

Grupo 1 - Intervenção: 112 participantes receberão suplementação de vitamina D₃ (Addera D3, Laboratório Mantecorp) na dose de 50.000 UI por semana, durante 6 meses.

Grupo 2 - Placebo: 112 participantes receberão uma cápsula de placebo (composta pelo laboratório farmacêutico da Universidade Federal de Pernambuco) uma vez por semana, durante 6 meses.

Os grupos serão submetidos a cinco avaliações no primeiro dia e após 6 meses de intervenção:

- 1) *Questionário abordando características sociodemográficas.* O questionário será aplicado aos participantes em formulário de entrevista e preenchido pelo pesquisador. Os seguintes dados serão registrados: número de identificação atribuído ao participante, idade, sexo, escolaridade, estado civil, etnia e religião.
- 2) *Critérios de Classificação Econômica Brasileira (BECC) - 2011 estabelecidos pela Associação Brasileira de Empresas em Pesquisa [31].* O BECC é um instrumento de segmentação econômica que utiliza um levantamento das características residenciais (presença e quantidade de itens domésticos de conforto e grau de escolaridade do chefe de família) para diferenciar a população. Pontos são atribuídos a cada característica da família, e o total é usado para classificar os estratos econômicos da classe mais alta para a mais baixa: A1, A2, B1, B2, C1, C2, D, E [31].
- 3) *Gravidade da depressão.* Isso é determinado através de uma entrevista clínica estruturada. A Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Åsberg [23] será administrada no início do estudo e após 6 meses de intervenção.
- 4) *Avaliação de risco de suicídio.* A Columbia-Suicide Severity Rating Scale [26] será administrada para avaliar a presença e a intensidade de ideação suicida e comportamento suicida.
- 5) *Fatores de risco cardiovascular.* Estes são (1) hipertensão arterial sistêmica com base nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica [32]; (2) dislipidemia (colesterol total, lipoproteínas de alta e baixa densidade [HDL, LDL] triglicérides) [33]; (3) doença arterial coronariana: cálculo coronariano > percentil 100 ou > 75 para idade ou sexo, teste de estresse cardíaco ou cintilografia do miocárdio com sinais de isquemia miocárdica [34]; (4) acidente vascular cerebral (AVC): condição clínica ou exame

de imagem sugestivo; (5) doença arterial periférica obstrutiva: índice de pressão tornozelo-braquial < 0,9; estenose arterial detectada por ultrassonografia de membros inferiores [35]; (6) aterosclerose carotídea: estenose / espessamento da artéria carótida [33]; (7) insuficiência cardíaca: hipertrofia ventricular esquerda ou redução da função sistólica do ventrículo esquerdo ou disfunção diastólica detectada pelo ecocardiograma Doppler [36]; (8) arritmia: detectada por eletrocardiografia em repouso, Holter de 24 horas ou teste de estresse; (9) diabetes mellitus: redução da tolerância à glicose e resistência à insulina (glicemia de jejum, hemoglobina A1C, teste oral de tolerância à glicose, insulina basal, curva de insulina, avaliação do modelo homeostático) [37, 38]; (10) marcadores séricos de risco cardiovascular (proteína C reativa ultrasensível, homocisteína, lipoproteína A) [33]; (11) hipertiroidismo ou hipotireoidismo (TSH ultrasensível, T4 livre, T3 livre) [39, 40]; (12) doença renal crônica: albuminúria, medida pela taxa de filtração glomerular e calculada com base na Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica [41]; (13) hiperparatireoidismo (HPT, fósforo) [42].

Análise de dados

Os dados serão analisados por meio de medidas estatísticas: valores de média e desvio padrão para variáveis numéricas e frequências percentuais para variáveis categóricas. As comparações intergrupos serão realizadas usando o teste *t* de Student ou Mann-Whitney para variáveis numéricas e o teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. As comparações intragrupo dos valores inicial e final serão realizadas usando o teste *t* de Student pareado ou o teste de Wilcoxon para dados pareados para variáveis numéricas e o teste de McNemar para variáveis categóricas.

Os testes *t* não pareados e emparelhados serão utilizados em situações em que os dados exibem distribuição normal, enquanto os testes Mann-Whitney e Wilcoxon para variáveis emparelhadas serão utilizados em situações em que a normalidade foi rejeitada. O teste de Shapiro-Wilk será usado para determinar a normalidade dos dados, e o teste *F* de Levene será usado para determinar a igualdade de variâncias.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos será calculada como intervalos de confiança de 5% e 95%. Os dados serão inseridos em uma planilha do Excel e o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versão 23) será usado para todos os cálculos estatísticos.

Um estatístico realizará os cálculos e análises estatísticas dos participantes que tomam as substâncias A e B. O cegoira só será eliminado ao final da análise estatística.

Considerações éticas

Este ensaio clínico está em conformidade com a Resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil, que estabelece normas para pesquisas envolvendo seres humanos, e recebeu aprovação do comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) por meio da Plataforma Brasil (certificado, número 79347717.0.0000.5208) em 11 de janeiro de 2018. O recrutamento (triagem de pacientes) foi iniciado em 30 de abril de 2019. Assim, o estudo está atualmente em sua fase inicial (em andamento). O teste clínico (intervenção) deve começar em 1º de outubro de 2019, conforme estipulado no registro: RBR-6yjj8sj / UTN U1111-1217-9237.

Resultados primários

Os principais resultados do estudo são:

- 1) Efeitos terapêuticos da vitamina D na depressão, avaliados pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg
- 2) Efeitos terapêuticos da vitamina D nos fatores de risco cardiovascular, avaliados usando o sistema de pontuação proposto pelo American College of Cardiology (ACC) e pela American Heart Association (AHA) [43, 44] para a prevenção primária do risco de infarto agudo do miocárdio, morte por doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca e derrame fatal e não fatal em um período de 10 anos. O novo sistema de pontuação fornece estimativas específicas com base na idade atual, sexo, raça, pressão arterial, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, diabetes, tabagismo (fumante atual, ex-fumante ou nunca fumado), no tratamento de doenças arteriais sistêmicas, hipertensão, no tratamento com estatinas e no tratamento com aspirina. Após incluir esses dados, a calculadora estima o risco de doenças cardiovasculares: doença nos próximos 10 anos, classificada como baixa (<5%), limítrofe (5 a 7,4%), intermediária (7,5 a 19,9%) ou alta ($\geq 20\%$).

Resultados secundários

Os resultados secundários são:

- 1) Efeitos terapêuticos da vitamina D na redução do risco de suicídio, avaliados usando a Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio da Columbia
- 2) Redução dos fatores de risco cardiovascular, conforme descrito na subseção “Coleta e gerenciamento de dados, incluindo metadados”.

Plano de análise e mensuração dos resultados

Os resultados a serem medidos e analisados são os seguintes:

- 1) Hipertensão: redução da pressão arterial sistólica ou diastólica em 10 mmHg [45]
- 2) Dislipidemia: redução do colesterol total em 100 mg / dL; aumento de HDL em 10 mg / dL; redução de triglicerídeos em 50 a 100 mg / dL [33]
- 3) Doença arterial coronariana: melhora da isquemia miocárdica; redução no escore de cálcio coronário [34]
- 4) Acidente vascular cerebral
- 5) Doença arterial periférica obstrutiva: melhora no índice de pressão tornozelo-braquial $<0,9$; estenose arterial detectada pelo ultra-som de trombose venosa profunda dos membros inferiores [35]
- 6) Aterosclerose carotídea: redução na espessura íntima-média ou no grau de estenose carotídea [33]
- 7) Insuficiência cardíaca: redução no grau de hipertrofia ventricular esquerda ou aumento da função sistólica do ventrículo esquerdo ou melhora e / ou reversão da disfunção diastólica, detectada pelo ecocardiograma Doppler [36]
- 8) Arritmia: redução no número de eventos de arritmia, detectados pelo teste de suporte ou estresse de 24 horas
- 9) Diabetes mellitus: redução da tolerância à glicose e resistência à insulina; melhorias na glicemia de jejum, hemoglobina A1C, teste de tolerância à glicose oral, insulina basal, curva de insulina, avaliação do modelo homeostático [37, 38]
- 10) Marcadores séricos de risco cardiovascular: reduções na proteína C-reativa ultrasensível, homocisteína e lipoproteína A [33];
- 11) Hipertireoidismo ou hipotireoidismo: melhora nos níveis séricos de TSH ultrasensível, T4 livre e T3 livre [39, 40]
- 12) Doença renal crônica: redução da albuminúria, medida pela taxa de filtração glomerular e calculada com base na colaboração na Epidemiologia da Doença Renal Crônica [41]
- 13) Hiperparatireoidismo (HPT): redução ou normalização dos níveis séricos de HPT [42].

Discussão

O objetivo deste protocolo é descrever procedimentos relacionados ao desenvolvimento de um ensaio clínico sobre os efeitos terapêuticos da vitamina D (50.000 UI por semana durante 6 meses) na depressão e nos fatores de risco cardiovascular em pacientes com depressão em atendimento em clínicas psiquiátricas de duas universidades em comparação com um grupo controle que

recebeu um placebo uma vez por semana durante o mesmo período de tempo.

Foi demonstrado que a suplementação de vitamina D em pacientes com depressão melhora os sintomas depressivos, como demonstrado em três revisões sistemáticas [21, 22, 45]. A suplementação de vitamina D teve um efeito moderado estatisticamente significativo em pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos ou transtorno depressivo [22]. Em outra revisão sistemática, a metanálise de todos os estudos sem falhas demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na depressão após a suplementação de vitamina D, com um tamanho de efeito comparável ao do medicamento antidepressivo [18]. Com o objetivo de avaliar o potencial dos nutracêuticos, incluindo a vitamina D, como adjuvantes à terapia antidepressiva, uma importante revisão sistemática e metanálise realizada em 2016 obteve resultados positivos, sugerindo a ação moduladora dos nutracêuticos em relação a várias vias neuroquímicas envolvidas na depressão [46].

A combinação de vitamina D e tratamento antidepressivo tradicional pode levar à otimização da terapia para depressão com maior tolerabilidade e sem efeitos colaterais adicionais. Além disso, os efeitos terapêuticos da vitamina D nos fatores de risco cardiovascular podem ter impacto no risco cardiovascular.

A toxicidade da vitamina D é uma condição rara causada por uma overdose de vitamina D, na qual concentrações marcadamente altas de 25 (OH) D (> 150 ng/ml) são acompanhadas por hipercalcemia grave, hipercalcúria e hipoparatiroidismo, com muito baixo ou até indetectável paratormônio (PTH) [4]. Essa condição é normalmente observada em pacientes que recebem doses maciças de vitamina D (50.000 a 1.000.000 UI) diariamente por vários meses a anos [47, 48].

A hipervitaminose D e a hipercalcemia podem ter uma etiologia exógena, provocada pelo uso excessivo ou descontrolado de altas doses orais de vitamina D ou de seus análogos ou metabólitos. Eles também podem ser endógenos devido à produção excessiva de 1,25 (OH) 2D em doenças granulomatosas, como sarcoidose, tuberculose, linfoma e hipercalcemia infantil idiopática [49]. Mutações no gene 1,25 (OH) 2D (OH) 2 do citocromo P450 D-24-hidroxilase (*CYP24A1*) constituem outra causa de toxicidade da vitamina D e hipercalcemia [50].

De acordo com o Institute of Medicine (IOM) e a Endocrine Society, a toxicidade aguda da vitamina D é extremamente rara na literatura, e outros fatores, como a ingestão de cálcio, podem afetar o risco de desenvolver hipercalcemia e toxicidade da vitamina D. Independentemente de fatores de risco adicionais para toxicidade da vitamina D, muitos estudos oferecem evidências de que a vitamina D é provavelmente uma

das vitaminas lipossolúveis menos tóxicas e é muito menos tóxica que a vitamina A [51, 52].

Considerando os comentários anteriores, a dosagem de vitamina D proposta para o estudo (50.000 UI por semana) atende aos critérios estabelecidos em um estudo anterior, que relatou resultados positivos em termos de redução dos sintomas depressivos [20]. O objetivo do uso dessa dosagem é minimizar possíveis vieses. O risco de toxicidade é mínimo, pois doses de até 10.000 UI por dia (70.000 UI por semana) durante 5 meses não induziram sinais de toxicidade, como hipercalcemia e hipercalcúria, em um estudo anterior [29].

Os resultados do ensaio clínico proposto podem contribuir para a compreensão dos efeitos terapêuticos da suplementação de vitamina D na depressão e no risco de suicídio. Este estudo também pode demonstrar a importância de investigar os níveis séricos de vitamina D em pacientes com depressão. Com relação ao risco cardiovascular, os resultados do estudo poderiam auxiliar na implementação da avaliação dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com depressão, na tentativa de reduzir as taxas de morbimortalidade nessa população. Outro benefício potencial deste ensaio clínico é a contribuição para políticas públicas que abordam a importância dos níveis séricos de vitamina D para a identificação de pacientes com deficiências nessa vitamina e promovem sua suplementação para a prevenção de eventos cardiovasculares, depressão e suicídio.

Os resultados e conclusões deste estudo clínico serão enviados para simpósios nacionais e internacionais, bem como para revistas revisadas por pares.

Ética e propriedade intelectual

Este ensaio clínico recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (certificado número 2.464.997 em 1 de novembro de 2018).

Acesso, reutilização e compartilhamento de dados

Os conjuntos de dados utilizados e analisados durante o estudo serão disponibilizados pelo autor através de qualquer solicitação razoável.

Armazenamento, curadoria e preservação a longo prazo

Os conjuntos de dados utilizados e analisados durante o estudo estarão sob a custódia do pesquisador responsável pelo projeto.

Limitações

O estudo será realizado em apenas duas universidades públicas. Os participantes também precisarão visitar os ambulatórios semanalmente para receber o medicamento, o que pode levar ao absenteísmo. Para contornar esse problema, um membro da equipe de pesquisa pode

visitar a casa do paciente nos casos em que não aparece nas clínicas.

Os medicamentos antidepressivos serão determinados pelo psiquiatra que presta cuidados ao paciente. Assim, os pesquisadores deste ensaio clínico não terão controle sobre o tipo ou dosagem dos antidepressivos prescritos. Essa falta de padronização dos medicamentos antidepressivos pode ser uma fonte de viés na pesquisa.

Status da avaliação

Para comprovação, consulte <http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/>. O julgamento está registrado como número RBR-6yj8sj / UTN U1111-1217-9237 (23 de julho de 2018). O recrutamento (triagem de pacientes) foi iniciado em 30 de abril de 2019. Assim, o estudo está atualmente em sua fase inicial (em andamento). O teste clínico (intervenção) deve começar em 1º de outubro de 2019, conforme estipulado no registro (RBR-6yj8sj / UTN U1111-1217-9237).

Informação suplementar

Arquivo adicional 1. Lista de verificação do SPIRIT 2013: itens recomendados para tratar em um protocolo de ensaio clínico e documentos relacionados. (DOC 123 kb)

Abreviações

HPT: Hiperparatireoidismo; PRISMA: Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises; ESPRITO: Itens de protocolo padrão recomendações para ensaios intervencionistas; SPSS: Pacote Estatístico para as Ciências Sociais; UFPE: Universidade Federal de Pernambuco; UPE: Universidade de Pernambuco

Nota do Editor

A Springer Nature permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados e afiliações institucionais.

Reconhecimentos

Não aplicável.

Contribuição dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para a concepção do estudo e participaram da preparação do pedido de submissão. O OMP concebeu o estudo, desenvolveu os critérios e escreveu este artigo de protocolo. O TPSS e o EBS orientaram todas as fases do artigo e realizaram uma revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Informação dos autores

A EBS é professora permanente do Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco. O TPSS é um pesquisador de pós-doutorado do Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco. CMP é Ph.D. estudante do Programa de Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

Financiamento

Não há fontes de financiamento externo. O protocolo e o julgamento estão sendo financiados pelo pesquisador com recursos pessoais.

Disponibilidade de dados e materiais

Não aplicável.

Aprovação ética e consentimento em participar

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsínque e recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Universidade

Federal de Pernambuco (certificado 2.464.997 em 01/01/2018). O protocolo do estudo também foi registrado retrospectivamente no registro brasileiro de ensaios clínicos (<http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/>) com o número RBR-6yj8sj / UTN U1111-1217-9237 (23 de julho de 2018). O consentimento informado será obtido de todos os participantes do estudo.

Consentimento para publicação

Todos os participantes concordaram com a publicação dos resultados.

Interesses competitivos

Os autores declaram que não têm interesses concorrentes.

Received: 11 February 2019 Accepted: 4 September 2019

Published online: 11 October 2019

Referências

1. World Health Organization. Depression Geneva: WHO; 2015.
2. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamina D e depressão. *J Affect Disord.* 2017;208:56–61.
3. Organização Mundial da Saúde. Depressão: fato. Genebra: OMS; 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs309/en/>. Acessado em 22 de junho de 2018.
4. Hare DL, Touskhosti SR, Johansson P, Jaasma T. Depressão e doença cardiovascular: uma revisão clínica. *Eur Heart J.* 2014;35:1365–72.
5. Bertone-Johnson BR. Vitamina D e a ocorrência de depressão: associação causal ou evidência circunstancial? *Nutr Rev.* 2009;67:481–93.
6. Cass WA, Smith MP, Peters LE. O calcitriol protege contra os efeitos que destroem a dopamina e a serotonina das doses neurotóxicas de metanfetamina. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1094:261–71.
7. Ju SY, Lee YI, Jeong SN. Níveis séricos de 25-hidroxitetramina D e o risco de depressão: uma revisão sistemática e metanálise. *J Nutr Health Aging.* 2013; 17:440–55.
8. Adamson J, Lally J, Gaughran F, Krivoy A, Allen L, Stubbs B. Condições da vitamina D em transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática abrangente. *Psiquiatria Res.* 2017;249:70–85.
9. Fond G, Faugere M, Faget-Agus C, Carmolacce M, Richieri R, Bover L, et al. A hipovitaminose D está associada a sintomas negativos, risco de suicídio, agorafobia, remissão funcional prejudicada e consumo de antidepressivos na esquizofrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0932-0>.
10. Kocovska E, Gaughran F, Krivoy A, Meier UC. Deficiência de vitamina D como um potencial fator de risco ambiental na esclerose múltipla, esquizofrenia e autismo. *Psiquiatria de Frente.* 2017;8:1–11.
11. Casado GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Papel potencial da vitamina D no tratamento da depressão e ansiedade. *Diagnos do SNC.* 2018;33:619–37.
12. Schneider B, Weber B, Farnsch A, Stein J, Fritz J. Vitamina D na esquizofrenia, depressão maior e alcoolismo. *J Transmissão Neural.* 2009; 107(7):839–42.
13. Fond G, Godin O, Schürhoff F, Bena F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. A hipovitaminose D está associada à depressão e ansiedade na esquizofrenia: resultados da coorte nacional FACE-SZ. *Psiquiatria Res.* 2018;270:104–10.
14. Kjørgaard M, Jakobsen R, Jorde R, Løwenstein Os níveis de 25-hidroxitetramina D estão associados à depressão em uma população norueguesa adulta. *Psiquiatria Res.* 2011;193:221–8.
15. Stokes CS, Grünhage F, Baus C, Volmer DA, Wölgastfeld S, Riemenschneider M, et al. A suplementação de vitamina D reduz os sintomas depressivos em pacientes com doença hepática crônica. *Clin Nutr.* 2016;35:990–7.
16. Bahmani A, Madoom SR, Maghsoodi S, Soleimani R, Khayatzadeh SS, Anahit S, et al. A suplementação com altas doses de vitamina D está associada a uma redução no escore de depressão entre meninas adolescentes: um estudo de acompanhamento de nove semanas. *J Diet Suppl.* 2018;15:170–82.
17. Jhee JH, Kim H, Park S, Yun HR, Jung ST, Koo YK, et al. A deficiência de vitamina D está significativamente associada à depressão em pacientes com doença renal crônica. *PLOS One.* 2017;12:e0171009.
18. Hoogendijk WJ, Lips P, Oik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. A depressão está associada à diminuição da 25-hidroxitetramina D e ao aumento dos níveis do hormônio da paratireóide em adultos mais velhos. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:508–12.
19. Zhu G, Zhao M, Zhang W, Zhang B, Yang Y, Zhang Y, et al. A relação entre a concentração sérica de vitamina D, o volume intracraniano total e a

- gravidade dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior. *Psiquiatria da Frente*. 2019;10(323):1–7.
20. Sepehrmoneh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazaroli N, Assarlan A, Asemi Z, et al. A suplementação de vitamina D afeta o inventário de depressão, a resistência à insulina e os biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com transtorno depressivo maior: um estudo clínico randomizado e controlado. *J Nutr*. 2016;146(243):4.
 21. Spedding S. Vitamina D e depressão: uma revisão sistemática e metanálise comparando estudos com e sem falhas biológicas. *Nutrients*. 2014;6:1501–18.
 22. Shaffer JA, Edmondson DJ, Wasson LT, Fabian L, Homma K, Ezeokoli N, et al. Suplementação de vitamina D para sintomas depressivos: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Psychosom Med*. 2014;76:190–4.
 23. Montgomery SA, Asberg M. Uma nova escala de depressão projetada para ser sensível à mudança. In: *J Psiquiatria*. 1979;134:382–9.
 24. Organização Mundial da Saúde. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com Disquete, vol. 1. São Paulo: EDUSP; 1994.
 25. Dumont CS, Gillette-Guyonnet S, Andrieu G, Carret P, Ousset B, Vellet B. Rapide du Mini Examen du Estado Mental: estudo REAL. *FR, La Revue de Médecine Interne*. 2003;24(345):505.
 26. Poinier K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Finkelstein KJ, Oquendo MA, et al. Escala Columbia-Suicide Severity Rating Scale: validade inicial e achados de consistência interna de três estudos multi-site com adolescentes e adultos. *Sou J Psiquiatria*. 2011;168(1266):77.
 27. Bandeira F, Griz L, Reese E, Lima DG, Th AC, Diniz ET, et al. Deficiência de vitamina D e sua relação com a densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa que vivem nos trópicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(2):7–30.
 28. Pathak S, Nisar MA, Rosenthal DS. Deficiência de vitamina D (VDD) e transtorno depressivo maior (VDM): uma associação causal ou causal? *J Endocr Soc*. 2017. <https://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings2013.BCH.33A7-377>. Acessado em 18 de outubro de 2016.
 29. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Resposta sérica humana ao 25-hidroxicolecalciferol à dosagem oral prolongada com colecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:204–10.
 30. Sepehrmoneh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazaroli N, Assarlan A, Asemi Z. A suplementação de vitamina D afeta o inventário de Depressão de Beck, a resistência à insulina e os biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com transtorno depressivo maior: um ensaio clínico randomizado e controlado. *J Nutr*. 2016;146(243):4.
 31. Associação Brasileira de Empresas em Pesquisa. Critério de classificação econômica no Brasil. São Paulo: Associação Brasileira de Empresas em Pesquisa; 2015.
 32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / AHA / ASH / ASPC / NMA / PCNA diretrizes para a prevenção, detecção, avaliação, e controle da pressão alta em adultos. *J Am Coll Cardiol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>.
 33. Faludi AA, Igar MDO, Sampaio JF, Chaves APM, Bianco HT, Alfene Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2Supl.):1–76.
 34. Cesar LA, Fereira JF, Armaganijon D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(2Supl. 2):1–69.
 35. Presti C, Miranda F Jr, Casella IB, De Luccia N, Cowie MR. Projeto diretrizes SBACV: Doença arterial obstrutiva dos membros inferiores: diagnóstico e tratamento. Recife: Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular; 2015.
 36. Associação Americana do Coração. Medição da fração de ejeção da insuficiência cardíaca. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/diagnosing-heart-failure/ejection-fraction-heart-failure-measurement>. Acessado em 25 de maio de 2019.
 37. William T, Callalu MD. Padrões de atendimento médico em diabetes 2017. *American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1–S134.
 38. Milech A, Perez Angelucci A, Golbert A, Mathews A, Carlinho Faria AJ, Nimalho AC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015–2016). São Paulo: AC Farmacêuticos; 2016.
 39. Melo AL, Scheffel RS, Meyer EL, Masetto GM, Canvalho GA, Graf H, et al. O consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hiperparatireoidismo: recomendações do Departamento de Tiroide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(205–24).
 40. Berra G, Valman M, Sgarbi JA, Bergamo LM, Andrade NC, Bravo PP, et al. Diretrizes de prática clínica para o tratamento do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(365–91).
 41. KDIGO. Diretriz de prática clínica para avaliação e tratamento da doença renal crônica. Suplemento Int. Int. 2013;3:1–150.
 42. Bandeira F, Griz L, Chaves M, Carvalho NC, Borges LM, Lazzaretti-Castro M, et al. Diagnóstico e manejo do hiperparatireoidismo primário: uma declaração científica do Departamento de Metabolismo Ósseo, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(405–24).
 43. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EL, et al. Diretrizes da ACC / AHA para 2019 sobre prevenção primária de doenças cardiovasculares: um relatório da Força-Tarefa do American College of Cardiology / American Heart Association sobre as diretrizes da prática clínica. *J Am Coll Cardiol*. 2019;63(25). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.
 44. Azevedo TA, Moreira MLV, Nacira ACSN. Estimativa de risco cardiovascular pela aplicação do ASCVD Risk Estimator em um hospital universitário. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;3(1):400–8.
 45. Molachias Bolívar MM, Souza Weimar KSB, Flaynik FL, Rodrigues OTS, Brandão AA, Neves MFT. Pa Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Braz J Hipertens*. 2017;24(2–91).
 46. Sarris J, Murphy J, Michoulen D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, Ng CH. Nutracêuticos adjuvantes para depressão: uma revisão sistemática e metanálise. *Sou J Psiquiatria*. 2016;173(575–87).
 47. Holick MF. A vitamina D não é tão tóxica quanto se pensava: uma perspectiva histórica e atualizada. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(561–4).
 48. Holick MF. A pandemia de deficiência de vitamina D: abordagens para diagnóstico, tratamento e prevenção. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;18: 153–65.
 49. Mardynowska-Suchowiencka E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Toxicidade da vitamina D - uma perspectiva clínica. *Endocrinol diaterio (Lusanna)*. 2018;9(55).
 50. Tebbens PJ, Singh RJ, Kumar R. Hipercalcemia mediada por vitamina D: mecanismos, diagnóstico e tratamento. *Endocr Rev*. 2016;37(521–40).
 51. OIM (Instituto de Medicina). Ingestão dietética de referência para cálcio e vitamina D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. p. 1–1111.
 52. McCullough PJ, Lehrera DS, Amend J. Dosagem oral diária de vitamina D 3 usando 5000 a 50.000 unidades internacionais por dia em pacientes hospitalizados a longo prazo: informações de uma experiência de sete anos. *J Sarcid Biochem Mol Biol*. 2019;189:228–38.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS

Questionário Sócio Demográfico									
Registro		Data Atendimento							
Nome							Iniciais		
Data Nascimento		Idade	Sexo	Escolaridade		Estado civil			
Etnia		Religião							
Classificação de renda Brasil									
Escola		Banheiro		BanheiroPB					
Empregados		EmpregadosPB		Autos		AutosPB		computaador	
DVD		DVD_PB		Freezer		FreezerPB		Lava-roupa	
Lava-louça		Lava-louçaPB		Geladeira		GeladeiraPB		Secador de roupa	
Micro-ondas		Micro-ondas PB		Motocicleta		MotocicletaPB		Secador de roupaPB	
Suprimento água		Suprimento águaPB		Estado da rua		Estado da ruaPB		Pontos Brasil	
								Classe-Brasil	

Medicamentos em uso Antecedentes Pessoais

NomePaciente

Informar medicamentos em uso

Antecedentes Psiquiátricos

Tipos de Depressão

Quantos episódios

Antecedentes Familiares de Depressão

Sofreu abuso sexual na infância:

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa AÇÃO DA VITAMINA D NA DEPRESSÃO E NO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES EM TRATAMENTO AMBULATORIAL, que está sob a responsabilidade da pesquisadora CATARINA MAGALHÃES PORTO. **Endereço:** Av. Prof. Moraes Rego, 1235-Cidade Universitária, Recife-PE, 50670-901, telefones: 81-9.96557408, email: catarinamqo@gmail.com, para contato da pesquisadora responsável (inclusive ligações a cobrar).

Este documento se chama Termo de Consentimento e pode conter alguns tópicos que o/a senhor(a) não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe solicitando, para que o(a) senhor(a) esteja bem esclarecido(a) sobre tudo que será feito. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, o(a) Sr.(a) não será penalizado(a) de forma alguma. O(A) Senhor(a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O objetivo geral desta pesquisa é avaliar os efeitos terapêuticos da suplementação com a Vitamina D na depressão e no risco cardiovascular. Como objetivos específicos, a presente pesquisa pretende avaliar os possíveis efeitos terapêuticos com a vitamina D nos fatores de risco cardiovasculares clínicos e laboratoriais no início e após 6 meses de exposição ao tratamento, assim como a força de possíveis efeitos terapêuticos atribuídos à vitamina D em variáveis relacionadas à depressão.

- Benefícios: comprovar o efeito da suplementação com vitamina D3 nos pacientes portadores de depressão acompanhados nos ambulatórios de psiquiatria da UFPE e da UPE; todos participantes terão seu risco cardiovascular avaliado, farão exames cardiológicos como eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, holter, exames laboratoriais bioquímicos, hematológicos, sorológicos, incluindo perfil hormonal tireoidiano, gonadal, adrenal.
- Risco: há risco de constrangimento e de vazamento de dados, que serão minimizados pelo compromisso do pesquisador em manter a anonimidade dos pacientes, além de que os dados da pesquisa serão armazenados em hd's externos protegidos por senha

Este estudo será realizado em pacientes adultos portadores de depressão, na faixa etária entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, atendidos de rotina nos ambulatórios de psiquiatria da UFPE e UPE, no período de seis meses.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador),,,,,,,,,,,,,,

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar da pesquisa AÇÃO DA VITAMINA D NA DEPRESSÃO E NO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES EM TRATAMENTO AMBULATORIAL, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência /tratamento). O pesquisador se compromete a preservar a minha privacidade e assegura a confidencialidade dos dados, imagens e informações coletadas, garantindo que os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho exposto acima, incluindo sua publicação na literatura científica especializada. Dúvidas ou outras informações a qualquer momento poderão ser esclarecidas com o médico responsável pela pesquisa e no Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE no endereço acima, bem como poderei apresentar reclamações ou recursos em relação à pesquisa. Por tal razão e nestas condições, dou o meu consentimento livre e esclarecido para a participação como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob a responsabilidade da Pesquisadora CATARINA MAGALHÃES PORTO. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador principal, no endereço acima informado, pelo período de 5 anos.

Impressão digital

Local e data: _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

TESTEMUNHA 1:

Nome:

Assinatura:

TESTEMUNHA 2:

Nome:

Assinatura:

ANEXO A – ESCALA DE MONTGOMERY E ASBERG (MADRS)

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

1. Apparent sadness

Representing despondency, gloom and despair (more than just ordinary transient low spirits), reflected in speech, facial expression, and posture. Rate by depth and inability to brighten up.

0 = No sadness.	☐
2 = Looks dispirited but does brighten up without difficulty.	☐
4 = Appears sad and unhappy most of the time.	☐
6 = Looks miserable all the time. Extremely despondent	☐

2. Reported sadness

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or the feeling of being beyond help and without hope.

0 = Occasional sadness in keeping with the circumstances.	☐
2 = Sad or low but brightens up without difficulty.	☐
4 = Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.	☐
6 = Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.	☐

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

3. Inner tension

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil, mental tension mounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

0 = Placid. Only fleeting inner tension.	☐
2 = Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort.	☐
4 = Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.	☐
6 = Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.	☐

4. Reduced sleep

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

0 = Sleeps as normal.	☐
2 = Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced, light or fitful sleep.	☐
4 = Moderate stiffness and resistance	☐
6 = Sleep reduced or broken by at least 2 hours.	☐

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

5. Reduced appetite

Representing the feeling of a loss of appetite compared with when-well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

0 = Normal or increased appetite.	☐
2 = Slightly reduced appetite.	☐
4 = No appetite. Food is tasteless.	☐
6 = Needs persuasion to eat at all.	☐

6. Concentration difficulties

Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to an incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.

0 = No difficulties in concentrating.	☐
2 = Occasional difficulties in collecting one's thoughts.	☐
4 = Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduced ability to read or hold a conversation.	☐
6 = Unable to read or converse without great difficulty.	☐

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

7. Lassitude

Representing difficulty in getting started or slowness in initiating and performing everyday activities.

0 = Hardly any difficulty in getting started. No sluggishness.	☐
2 = Difficulties in starting activities.	☐
4 = Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.	☐
6 = Complete lassitude. Unable to do anything without help.	☐

8. Inability to feel

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

0 = Normal interest in the surroundings and in other people.	☐
2 = Reduced ability to enjoy usual interests.	☐
4 = Loss of interest in the surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.	☐
6 = The experience of being emotionally paralysed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.	☐

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

9. Pessimistic thoughts

Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.

0 = No pessimistic thoughts.	☐
2 = Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self- depreciation.	☐
4 = Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.	☐
6 = Delusions of ruin, remorse or irredeemable sin. Self- accusations which are absurd and unshakable.	☐

10. Suicidal thoughts

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and preparations for suicide. Suicide attempts should not in themselves influence the rating.

0 = Enjoys life or takes it as it comes.	☐
2 = Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.	☐
4 = Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intenstion.	☐
6 = Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.	☐

ANEXO B – ESCALA DE AVALIAÇÃO DO RISCO DE SUICÍDIO DE COLUMBIA (C-SSRS)

Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS)

Versão

de 14/01/2009

**Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.;
Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.**

**A
v
i
s
o
:**

Esta escala se destina a ser utilizada por clínicos treinados. As perguntas da Escala de Avaliação do Risco de Suicídio de Columbia (C-SSRS) são sugestões de investigação. Acima de tudo, a determinação da presença de tendência suicida depende do julgamento clínico.

As definições dos eventos com comportamento suicida desta escala são baseadas nas definições utilizadas em **The Columbia Suicide History Form**, desenvolvido por John Mann, MD e Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J.J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, págs. 103 - 130, 2003.).

Para a reprodução do C-SSRS entre em contato com Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; contato para pedidos e treinamento posnerk@childpsych.columbia.edu

C-SSRS AI ready Enrolled Subjects-Brazil/Portuguese-Version of 12 Mar10 - Mapi Research Institute.

ID5353/C-SSRS-Already Enrolled_AU3.0_por-BR

IDEAÇÃO SUICIDA		
Faça as perguntas 1 e 2. Se as respostas para ambas forem negativas, passe para a seção "Comportamento Suicida". Se a resposta para a pergunta 2 for "sim", faça as perguntas 3, 4 e 5. Se a resposta para a pergunta 1 ou 2 for "sim", preencha a seção abaixo "Intensidade da ideiação".	Antes de ingressar no estudo: Momento em que ele / ela se sentiu com maior tendência suicida	Desde o início do estudo:
1. Desejo de estar morto/a O/A paciente confirma ter pensamentos sobre o desejo de estar morto/a ou de não mais viver ou desejar dormir e nunca mais acordar. Você desejou estar morto/a ou desejou poder dormir e nunca mais acordar? Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos Pensamentos suicidas não-específicos de querer pôr fim à vida / cometer suicídio (p. ex., "Eu pensei em me matar") sem idéia sobre como se matar / métodos associados, intenções ou planos durante o período de avaliação. Você já pensou realmente em se matar? Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
3. Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir O/A paciente confirma pensamentos de suicídio e já pensou em pelo menos um método durante o período de avaliação. Isto difere de um plano específico com elaboração de detalhes de hora, lugar ou método (i.e. pensou no método de se matar, porém sem um plano específico). Inclui pessoas que diriam, "Eu pensei em tomar uma overdose de remédio, mas nunca fiz um plano específico de quando, onde ou como eu a realizaria.....e eu nunca levaria isso adiante". Você tem pensado em como poderia fazer isso?	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
4. Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico Pensamentos suicidas ativos de se matar e o/a paciente relata ter alguma intenção de pôr esses pensamentos em prática, ao invés de "Eu tenho os pensamentos mas eu, com certeza, não os levarei adiante". Você teve esses pensamentos e teve alguma intenção de colocá-los em prática? Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção Pensamentos sobre se matar com detalhes do plano, totalmente ou parcialmente elaborados e o/a paciente tem alguma intenção de executá-lo. Você já começou a elaborar ou já elaborou os detalhes de como se matar? Você pretende executar esse plano? Caso sim, descreva:	Sim Não ☐ ☐	Sim Não ☐ ☐
INTENSIDADE DA IDEAÇÃO		

Razões para ideação Que tipos de razão você teve para pensar em querer morrer ou se matar? Foi para acabar com o sofrimento ou pôr fim à maneira como você estava se sentindo (em outras palavras, você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo) ou foi para chamar a atenção, se vingar, ou provocar a reação de outras pessoas? Ou ambos? (1) Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas. (2) Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas. (3) Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento. (4) Sobretudo para acabar com o sofrimento (você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo). (5) Com certeza para acabar com o sofrimento (você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo). (0) Não se aplica ao seu caso		
--	--	--

Responder somente para tentativas efetivas	Data da tentativa mais recente:	Data da tentativa mais letal:	Data da tentativa inicial / primeira:
Letalidade efetiva / Danos físicos: 0. Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves (escoriações superficiais). 1. Danos físicos leves (i.e. letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses). 2. Danos físicos moderados: necessidade de cuidados médicos (i.e. consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes). 3. Danos físicos relativamente graves; necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (i.e. coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas). 4. Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (i.e. coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais). 5. Morte	Enter Code	Enter Code	Enter Code
Letalidade potencial: Responder somente se letalidade efetiva=0 Letalidade provável da tentativa efetiva mesmo se não houve nenhum dano físico (os exemplos a seguir, apesar de não apresentarem dano físico efetivo, têm um potencial de letalidade muito elevado: colocou a arma na boca e puxou o gatilho, mas a arma não disparou e por isso não houve dano físico; deitou no trilho do trem com este se aproximando, mas saiu do trilho antes do trem passar). 0 = Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão 1 = Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte 2 = Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica	Enter Code	Enter Code	Enter Code

ANEXO C – QUESTIONÁRIO – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL/2011 DA ABEP



Critério de Classificação Econômica Brasil

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é exclusivamente de **classes econômicas**.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto / Até 3ª. Série Fundamental	0
Primário completo / Ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	42 - 46	0,9%
A2	35 - 41	4,1%
B1	29 - 34	8,9%
B2	23 - 28	15,7%
C1	18 - 22	20,7%
C2	14 - 17	21,8%
D	8 - 13	25,4%
E	0 - 7	2,6%

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos

- Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há mais de 6 meses
- Bem alugado em caráter eventual
- Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Note bem: o termo “empregados mensalistas” se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou continua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Máquina de Lavar

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semi-automáticas. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

- Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse de geladeira;
- Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª. porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	4 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	6 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	6 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	2 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmarções freqüentes do tipo "...

conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B..." não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem, porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

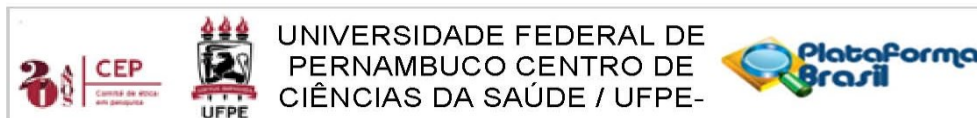
DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA

CLASSE	Total BRASIL	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	0,9%	1,5%	0,5%	0,4%	1,3%	0,6%	0,6%	1,6%	1,1%	2,2%
A2	4,1%	3,3%	3,2%	2,8%	3,5%	3,4%	4,5%	6,0%	4,2%	7,1%
B1	8,9%	5,9%	6,0%	4,6%	7,2%	8,3%	10,6%	11,4%	9,6%	11,5%
B2	15,7%	8,7%	8,0%	9,6%	14,3%	14,1%	19,0%	18,8%	19,4%	18,8%
C1	20,7%	11,3%	12,3%	16,1%	18,0%	23,1%	22,4%	23,9%	27,0%	17,9%
C2	21,8%	19,9%	21,8%	24,4%	21,5%	24,6%	21,5%	18,5%	18,5%	17,7%
D	25,4%	36,9%	40,7%	36,6%	31,5%	24,8%	20,7%	17,7%	18,3%	21,9%
E	2,6%	12,5%	7,5%	5,5%	2,6%	1,2%	0,7%	2,1%	1,9%	2,9%

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	42 a 46	9.733
A2	35 a 41	6.564
B1	29 a 34	3.479
B2	23 a 28	2.013
C1	18 a 22	1.195
C2	14 a 17	726
D	8 a 13	485
E	0 a 7	277

**ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA COM SERES HUMANOS - CAAE Nº 79347717.0.0000.5208 EM
11/01/2018**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AÇÃO DA VITAMINA D NA DEPRESSÃO E NO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES EM TRATAMENTO AMBULATORIAL

Pesquisador: Catarina Magalhães Porto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 79347717.0.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

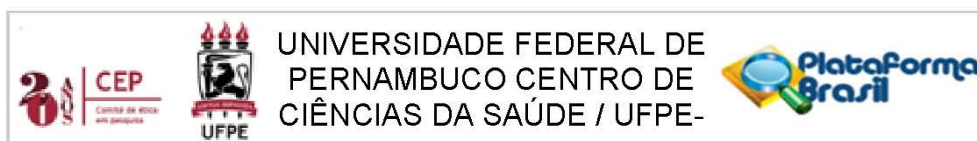
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.464.997

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutorado de Catarina Magalhães Porto, vinculada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tendo como orientador o professor Everton Botelho Sougey. Tem como finalidade avaliar os possíveis efeitos terapêuticos com a vitamina D nos fatores de risco cardiovasculares clínicos e laboratoriais no início e após 6 meses de exposição ao tratamento, assim como a força de possíveis efeitos terapêuticos atribuídos à vitamina D em variáveis relacionadas à depressão. Será realizado estudo prospectivo, tipo ensaio clínico duplo cego randomizado controlado com placebo. A amostra é constituída por dois grupos, com um total de 224 participantes, todos pacientes adultos portadores de depressão, na faixa etária entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, atendidos nos ambulatórios de psiquiatria da UFPE e UPE. Os participantes serão separados em dois grupos de forma aleatória, com um grupo

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



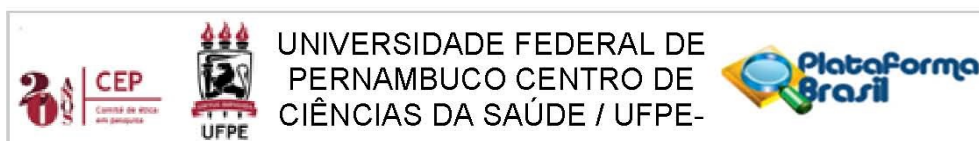
Continuação do Parecer: 2.464.997

de 112

pacientes que receberá o tratamento convencional com antidepressivo, acrescido da suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol), 50.000 UI por via oral, semanalmente, durante seis meses, enquanto o outro grupo de 112 pacientes que além do tratamento antidepressivo, receberá placebo, também via oral, a cada semana, durante seis meses. Os pacientes serão submetidos à avaliação de depressão pela Escala de Montgomery e Asberg (MADRS), validada em 1979. Esta escala será aplicada no início da pesquisa e ao término de 6 meses. Na avaliação cardiológica de rotina, os participantes serão submetidos ao exame físico, cardiológico, exames eletrocardiográficos e laboratoriais, realizados pela pesquisadora no início da pesquisa e a cada 90 dias, até o término do estudo e ecodopplercardiográfico e monitorização por HOLTER-24 horas, no início da pesquisa e ao término, após 6 meses. Estes exames diagnósticos cardiológicos e laboratoriais serão realizados no HC-UFPE, que já oferece este tipo de serviço.

Os pacientes serão submetidos à coleta de 10 mL de sangue venoso, por meio de punção venosa periférica, para determinações laboratoriais de metabólitos: glicemia de jejum, colesterol total e frações, uréia, creatinina, proteínas totais, albumina, homocisteína, PCR ultrasensível, lipoproteína A, cálcio iônico, fósforo, bem como a dosagens hormonais de testosterona total e livre, estradiol, estriol, hormônio luteinizante, hormônio foliculoestimulante, hormônio tireoestimulante, triiodotironina, tetraiodotironina livre, cortisol, concentração de 25-hidroxivitamina D, hormônio estimulante das paratireóides, na admissão da pesquisa e a cada 90 dias, perfazendo um total de 6 meses. A urina será coletada a cada 90 dias, para dosagem da calciúria nas 24 horas e microalbuminúria. Os equipamentos utilizados para dosagens laboratoriais serão: Architect C8000 para as dosagens de vitamina D e hormonais e CMD 800 com

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.464.997

ISE da

Wiener Group equipamentos para dosagens bioquímicas.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Avaliar os efeitos terapêuticos da suplementação com a Vitamina D na depressão e no risco cardiovascular.

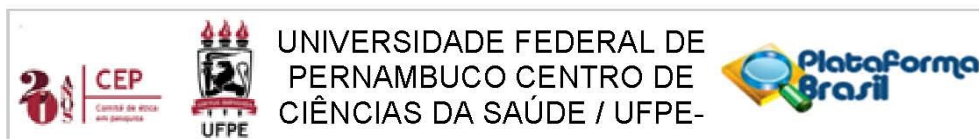
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Investigar associações dos efeitos terapêuticos da vitamina D com as características sócio-demográficas e clínicas;
- b) Investigar possíveis efeitos terapêuticos com a vitamina D nos fatores de risco cardiovascular clínicos e laboratoriais no início e após 6 meses de exposição ao tratamento;
- c) Investigar a força de possíveis efeitos terapêuticos atribuídos à vitamina D em variáveis relacionadas à depressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora informa que há risco de constrangimento e de vazamento de dados, que serão minimizados pelo compromisso da pesquisadora em manter o anonimato dos participantes, além de que os dados da pesquisa serão armazenados em hd's externos protegidos por senha; a dosagem semanal da vitamina D3 (50.000UI) não oferece riscos ao participante, uma vez que é preconizada pelas Sociedades Americana e Brasileira de Endocrinologia, assim como os pacientes que possuem contraindicação para suplementação com Vitamina D3 serão excluídos da Pesquisa. Os riscos relacionados à coleta de exames laboratoriais e à punção venosa periférica serão os mesmos a que já estão submetidos os pacientes rotineiramente durante coleta no laboratório do Hospital das Clínicas, amenizados pelo fato da coleta ser realizada por profissionais treinados para este fim.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.464.997

Em relação aos benefícios, informa que todos participantes terão seu risco cardiovascular avaliado através da realização de exames cardiológicos e de laboratório, incluindo perfil hormonal tireoidiano, gonadal, adrenal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As pendências apresentadas foram acatadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta a documentação necessária.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

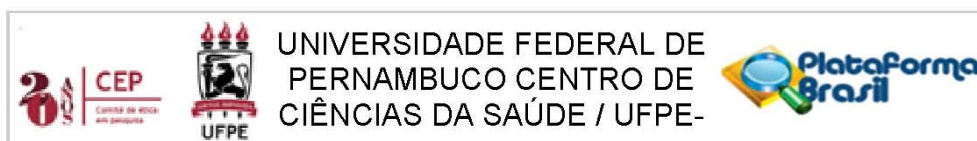
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



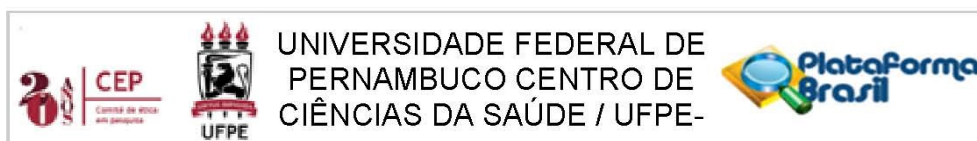
Continuação do Parecer: 2.464.997

Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_977749.pdf	05/01/2018 08:36:31		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	cartaresposta.docx	05/01/2018 08:35:18	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadocorrigido2.docx	05/01/2018 08:34:56	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	cartarespostaaocp.docx	08/12/2017 16:35:15	Catarina Magalhães Porto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcorrigido.docx	08/12/2017 16:34:20	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	katia.pdf	26/10/2017 11:29:31	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	bandeira.pdf	26/10/2017 11:28:56	Catarina Magalhães Porto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	26/10/2017 11:28:06	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	24/10/2017 14:10:15	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	declaracaodevinculo.jpg	19/10/2017 14:07:16	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	cartaanuenciassaldocruz.pdf	19/10/2017 14:06:10	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	cartaanuenciapsiquiatriaHC.pdf	19/10/2017 14:04:15	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	anuenciacardio.pdf	19/10/2017 13:59:08	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	termodecompromissoHC.pdf	18/10/2017 15:02:31	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	termoautorizacaoosvaldocruz.pdf	18/10/2017 15:01:45	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	Lattesorientadorfinal.pdf	18/10/2017 14:55:07	Catarina Magalhães Porto	Aceito
Outros	Lattespesquisadorprincipal.pdf	18/10/2017	Catarina Magalhães	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.464.997

Outros	Lattespesquisadorprincipal.pdf	14:52:40	Porto	Aceito
--------	--------------------------------	----------	-------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 11 de Janeiro de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
 (Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br