

Mortalidade em idosos como desfecho da associação de sintomas depressivos e deficiência de 25(OH)D: uma revisão integrativa

Mortality in older adults as an outcome of the association of depressive symptoms and 25(OH)D deficiency: an integrative review

Mortalidad en el anciano como resultado de la asociación de síntomas depresivos y deficiencia de 25(OH)D: una revisión integradora

Recebido: 24/04/2023 | Revisado: 03/05/2023 | Aceitado: 05/05/2023 | Publicado: 10/05/2023

Bruna Daniel Rabelo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6396-3088>
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: bruna.rabelo@ufsc.br

Ione Jayce Ceola Schneider

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6339-7832>
Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil
E-mail: ione.schneider@ufsc.br

Resumo

A depressão é uma doença que causa grande incapacidade e possui alta prevalência entre idosos. Também de expressiva distribuição se encontra a deficiência de vitamina D, que favorece o desenvolvimento de sintomas depressivos. Tanto a depressão quanto baixos níveis de vitamina D isoladamente são preditores de maior mortalidade. Esta revisão integrativa teve o objetivo de levantar informações acerca da combinação de deficiência de vitamina D e presença de depressão, e a influência na mortalidade em idosos. Foi realizada pesquisa nas bases de dados eletrônicas BVS, Embase, Cochrane e PubMed, sem restrição do tipo de estudo, linguística ou de tempo, com os descritores “depressão”, “deficiência de vitamina D”, “idosos”, “mortalidade”, e suas variações. A busca inicial identificou 302 artigos. Após exclusão dos duplicados e dos trabalhos que não englobaram todos os descritores de interesse, foram incluídos dois artigos para a presente revisão integrativa. Identificou-se que a população estudada tinha baixos níveis de 25(OH)D, e que isto se associou à ocorrência de sintomas depressivos. A análise conjunta de depressão e deficiência de 25(OH)D, e o impacto na mortalidade foi realizada em apenas um dos artigos. Neste, os indivíduos deprimidos com maior risco de óbito apresentavam deficiência de 25(OH)D. Em conclusão, observou-se associação entre depressão e baixos níveis de vitamina D, relacionando-se à maior mortalidade. Estas variáveis são modificáveis, porém, a literatura apresenta poucos dados neste contexto para permitir uma tomada de decisão. Mais pesquisas na área poderão esclarecer a relação que existe entre depressão, deficiência de vitamina D e mortalidade, e possibilitar modificação no curso deste desfecho.

Palavras-chave: Sintomas depressivos; Deficiência de vitamina D; Idosos; Mortalidade.

Abstract

Depression is a disease that causes great disability and has a high prevalence among the older adults. Also of expressive distribution is the deficiency of vitamin D, which favors the development of depressive symptoms. Both depression and low vitamin D levels are predictors of higher mortality. This integrative review aimed to objective was to gather information about the combination of vitamin D deficiency and the presence of depression, and the influence on mortality in older adults. A search was carried out in the electronic databases BVS, Embase, Cochrane and PubMed, no restrictions on type of study, language or time, with the descriptors “depression”, “vitamin D deficiency”, “older adults”, “mortality”, and their variations. The initial search identified 302 articles. After excluding duplicates and papers that did not include all the descriptors of interest, two articles were included for this integrative review. It was identified that the studied population had low levels of 25(OH)D, and that this was associated with the occurrence of depressive symptoms. The joint analysis of depression and 25(OH)D deficiency, and the impact on mortality was performed in only one of the articles. In this study, depressed individuals with a higher risk of death had 25(OH)D deficiency. In conclusion, there was an association between depression and low levels of vitamin D, relating to higher mortality. These variables are modifiable, however, the literature presents little data in this context to allow decision making. Further research in the area may clarify the relationship between depression, vitamin D deficiency and mortality, and enable changes in the course of this outcome.

Keywords: Depressive symptoms; Vitamin D deficiency; Older adults; Mortality.

Resumen

La depresión es una enfermedad que causa gran discapacidad y tiene una alta prevalencia entre los ancianos. También de expresiva distribución es la deficiencia de vitamina D, que favorece el desarrollo de síntomas depresivos. Tanto la depresión como los niveles bajos de vitamina D por sí solos son predictores de una mayor mortalidad. Esta revisión integradora tuvo como objetivo recopilar información sobre la combinación de la deficiencia de vitamina D y la presencia de depresión, y la influencia en la mortalidad en los adultos mayores. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas BVS, Embase, Cochrane y PubMed, sin restricciones de tipo de estudio, idioma o tiempo, con los descriptores “depresión”, “deficiencia de vitamina D”, “ancianos”, “mortalidad”, y sus variaciones. La búsqueda inicial identificó 302 artículos. Después de excluir duplicados y artículos que no incluían todos los descriptores de interés, se incluyeron dos artículos para esta revisión integradora. Se identificó que la población estudiada presentaba niveles bajos de 25(OH)D, y que esto estaba asociado a la aparición de síntomas depresivos. El análisis conjunto de depresión y deficiencia de 25(OH)D, y el impacto en la mortalidad se realizó solo en uno de los artículos. En este estudio, las personas deprimidas con un mayor riesgo de muerte tenían deficiencia de 25(OH)D. En conclusión, hubo asociación entre depresión y niveles bajos de vitamina D, relacionándose con mayor mortalidad. Estas variables son modificables, sin embargo, la literatura presenta pocos datos en este contexto que permitan la toma de decisiones. La investigación adicional en el área puede aclarar la relación entre la depresión, la deficiencia de vitamina D y la mortalidad, y permitir cambios en el curso de este resultado.

Palabras clave: Síntomas depresivos; Deficiencia de vitamina D; Ancianos; Mortalidad.

1. Introdução

Os transtornos depressivos compreendem um grupo de doenças que apresentam determinadas características em comum: presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. A diferença entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida. Dentre estes, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) representa a condição clássica, e é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração, envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas (American Psychiatric Association [APA], 2022). Não existem efeitos claros da idade no curso do TDM, entretanto, observam-se diferenças nos sintomas, onde melancolia e perturbações psicomotoras são mais comuns em pessoas mais velhas (Malhi & Mann, 2018).

Aproximadamente 280 milhões de pessoas são afetadas pelo TDM todos os anos. É a segunda doença que mais contribui para a morbidade global, e entre os adultos com 60 anos ou mais, estima-se prevalência de 5,7% (Ferrari et al., 2013; World Health Organization [WHO], 2021). A pandemia da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) propiciou um cenário de risco, no qual se verificou aumento de 27,6% nos casos de depressão em todas as faixas etárias, sugerindo-se que uma das principais causas foi o estresse gerado pelo isolamento social, associado ao medo da infecção, à morte de pessoas próximas e às preocupações financeiras (WHO, 2022). Dados preliminares em relação à prevalência da depressão em uma coorte de sobreviventes brasileiros de formas moderadas ou graves da COVID-19, com idade média de 55,7 anos (mediana de 56,4 anos), mostrou que aproximadamente 8% estavam deprimidos (Damiano et al., 2022).

Fatores biológicos e sociais atuam mutuamente na fisiopatologia do TDM. No contexto da influência ambiental para o transtorno, abusos sexual, físico ou emocional durante a infância se associam fortemente com o desenvolvimento de TDM (Otte et al., 2016). Dentre os mecanismos biológicos, sugere-se a neuroinflamação como determinante para a instalação e desenvolvimento do transtorno (Kouba et al., 2022). Concomitante a isto, tem-se a disfunção neuroendócrina e comprometimento da neurogênese, e a depleção de monoaminas como contribuintes para a progressão da doença (de Haan et al., 2017; Miller & Raison, 2016; Yao et al., 2023).

A hipótese da depleção de monoaminas, na década de 1950, foi a primeira teoria a ser proposta para explicar a fisiopatologia do TDM. Esta hipótese surgiu ao se verificar que o uso de reserpina, indicada para o tratamento da hipertensão arterial, reduzia a disponibilidade de monoaminas e desencadeava sintomas depressivos, mas que eram revertidos com o uso de L-DOPA, um precursor de dopamina e noradrenalina (Malhi & Mann, 2018).

Esta proposta não explicava todos os aspectos da doença, então outras hipóteses foram surgindo como complementar

na neurobiologia da depressão. Dentre elas, o aspecto biológico mais consistente da disfunção neuroendócrina é a alta cortisolemia em indivíduos deprimidos, resultado da combinação de liberação excessiva de cortisol no estresse crônico e comprometimento do feedback negativo no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), mediado por receptores de glicocorticoides dessensibilizados. Ainda que em uma área limitada, o cérebro adulto apresenta neurogênese, controlada por proteínas reguladoras, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). O giro denteado do hipocampo é uma das regiões em que se observa essa formação de novos neurônios, e se apresenta atrofiada em indivíduos com depressão. A desregulação do eixo HPA diminui a síntese de BDNF, prejudicando então a manutenção da homeostase neuronal, incluindo a desregulação de outros sistemas de neurotransmissores, como o glutamatérgico e o gabaérgico (Malhi & Mann, 2018; Tian et al., 2022).

Em análises *post-mortem*, identificou-se em cérebros de pacientes deprimidos ativação microglial e neuroinflamação. Fatores pró-inflamatórios, derivados de doenças inflamatórias crônicas, como asma e artrite reumatoide, ou também de disbiose intestinal e infecções graves, podem desencadear a manifestação de sintomas depressivos. As citocinas de origem periférica têm capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica em pontos de permeabilidade ou via nervo vago. Uma vez no sistema nervoso central, ativam a micróglia, células especializadas com reconhecido papel na imunidade, e promovem, a partir da neuroinflamação então disseminada, desregulação glutamatérgica, menor síntese de monoaminas e redução na síntese de BDNF, resultando na instalação do transtorno depressivo (Kouba et al., 2022; Malhi & Mann, 2018).

O tratamento para o transtorno consiste em psicoterapia e medicamentos. Para indivíduos resistentes a estas intervenções, isoladas ou combinadas, a terapia eletroconvulsiva é o tratamento com melhor evidência empírica. A farmacoterapia atual vem sendo ampliada com a investigação do uso de antidepressivos glutamatérgicos, como a cetamina, além da clássica intervenção com antidepressivos modificadores de monoaminas (Otte et al., 2016; Tian et al., 2022).

Estudos demonstram alta mortalidade entre idosos deprimidos (Astorga-Aliaga et al., 2022; Brandão et al., 2019; Felipe et al., 2022; Tsai et al., 2022). Dentre os fatores determinantes para o óbito, observa-se o suicídio, mas também os comportamentos de risco à saúde observados em indivíduos com depressão, como tabagismo, sedentarismo e má alimentação, que favorecem a ocorrência de doenças crônicas, e estas, por sua vez, aumentam o risco de episódios depressivos maiores (APA, 2022). Além disso, indivíduos que convivem com sintomas depressivos sem o adequado tratamento têm maior risco de mortalidade quanto maior o tempo sem intervenção (White et al., 2016).

Considerando o aspecto multifatorial do TDM, e sua etiologia ainda sem causa totalmente elucidada, estudos persistem no esclarecimento da fisiopatologia da depressão. Neste contexto, uma metanálise realizada por Li et al. (2019) identificou que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para o desenvolvimento do transtorno depressivo em idosos.

A expressão “vitamina D” abrange um grupo de metabólitos obtidos principalmente por via endógena a partir de exposição solar, que propicia de 80 a 90% de substrato (vitamina D3 ou colecalciferol), ou pela dieta e/ou suplementação (tanto vitamina D3 quanto vitamina D2, o ergocalciferol). A maioria dos alimentos não contém vitamina D, e atualmente muitos produtos alimentícios são enriquecidos na tentativa de suprir as necessidades dietéticas. Dentre as poucas fontes dietéticas naturais, tem-se produtos de origem animal e vegetal irradiados por raios ultravioletas; peixes gordurosos, como o salmão, fornecem vitamina D3 a partir de 7-desidrocolesterol (7-DHC), e fungos comestíveis disponibilizam vitamina D2 a partir do ergosterol. Na via endógena, com início a partir da exposição solar (290 a 315nm), o precursor 7-DHC presente na membrana plasmática de células da derme e epiderme absorve a radiação e um de seus anéis é clivado, resultando em um secosteroide, a pré-vitamina D3. Essa molécula termolábil sofre um rearranjo e se converte em vitamina D3, que por sua vez, ao ser estericamente incompatível com a membrana em que está situada, ganha o espaço extracelular e se difunde para a corrente sanguínea a partir de capilares próximos (Holick, 2023).

A exposição solar supre a maior parte da necessidade de vitamina D3 para a manutenção de níveis sanguíneos

adequados. No entanto, vários fatores afetam sua síntese cutânea, incluindo envelhecimento, que causa afinamento da pele e consequente menor reserva do precursor esteroide 7-DHC, a estação do ano e a variação geográfica determinando a quantidade de radiação UVB que chega na superfície terrestre, a quantidade de melanina na pele, o uso de protetor solar e as roupas compridas (Lips, 2010).

Na circulação, vitaminas D3 e D2, advindas do metabolismo endógeno e da dieta, requerem uma proteína de transporte na corrente sanguínea devido à lipossolubilidade, a *vitamin D binding protein* (DBP). Subsequente, ocorrem reações de hidroxilação nesses precursores para permitir a interação com o *vitamin D receptor* (VDR), o receptor de alta afinidade para a vitamina D (Holick, 2008). Vitaminas D2 e D3 sofrem 25-hidroxilação por enzimas microsossomais do citocromo P450 2R1 (CYP2R1), expressas majoritariamente no fígado, formando 25-hidroxicolecalciferol ou calcidiol (25(OH)D). Esta é a forma que possui maior afinidade pela DBP, com percentual de ligação à proteína de 85 a 90%, sendo então o metabólito de maior concentração circulante e com maior tempo de meia-vida, podendo chegar a três semanas (Bikle et al., 2017). Devido a isto, e por refletir tanto a síntese endógena quanto a aquisição via dieta e/ou suplementação, a dosagem de 25(OH)D é o melhor marcador bioquímico para investigar o estado nutricional de vitamina D (Tsuprykov et al., 2018). Posteriormente, principalmente nos túbulos distais dos rins, ocorre a conversão para a forma bioativa, 1 α ,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol (1 α ,25(OH)2D), através da enzima mitocondrial 1 α -hidroxilase (CYP27B1), que é estimulada pelo paratormônio (PTH) na hipocalcemia, e inibida pelo fator de crescimento derivado de fibroblastos 23 (FGF23) e pela própria 1 α ,25(OH)2D em forma de feedback negativo. A inativação de 25(OH)D e 1 α ,25(OH)2D é catalisada pela enzima mitocondrial 24-hidroxilase (CYP24A1), expressa em maiores quantidades nos rins e intestino, cuja regulação se dá pela 1 α ,25(OH)2D e pelo PTH (Holick, 2007).

A ação biológica da 1 α ,25(OH)2D é mediada pelo VDR, um receptor nuclear que atua como fator de transcrição. Quando 1 α ,25(OH)2D se liga ao VDR, ocorre uma dimerização com o receptor retinoide X (RXR), e então este heterodímero se liga a sequências específicas no DNA conhecidas como elementos de resposta à vitamina D (VDRE), desencadeando aumento ou supressão na expressão gênica. 1 α ,25(OH)2D também pode exercer efeito fisiológico rápido, entre segundos e minutos, através da ativação de vias não-genômicas. Nesta via, o VDR está situado em invaginações da membrana da célula-alvo, e a sinalização intracelular acontece por meio da indução de canais voltagem-dependente de transporte de íons transmembrana, controle do influxo e quantidade do íon cálcio no citosol, e ativação de segundos mensageiros (Norman, 2006).

O conhecimento de que a 1 α -hidroxilase apresenta também expressão extrarrenal, e a ampla distribuição de VDR, além dos tecidos clássicos como ossos, intestino e rins, reforçam o conceito de funções não-esqueléticas da vitamina D e o seu envolvimento no mecanismo de múltiplas doenças. Evidências demonstram que seu déficit se associa a maior risco de diabetes Tipo 2 (Lucato et al., 2017), prejuízo da função imunológica (Prietl et al., 2013) e maior risco de câncer (Feldman et al., 2014).

A deficiência de vitamina D é reconhecida como um problema de saúde global, e questões analíticas, como a não-equivalência entre os testes laboratoriais disponíveis, associadas à variabilidade populacional e geográfica, e ainda o efeito do seu *status* em diferentes condições de saúde refletem na dificuldade em se estabelecer um ponto de corte para a concentração de 25(OH)D. Porém, a comunidade científica concorda atualmente que se deve manter uma concentração de 25(OH)D mínima que permita a homeostase do cálcio sem desenvolver hiperparatireoidismo secundário (Quadro 1).

Quadro 1 - Valores de referência de 25(OH)D (nmol/L) para estimar o nível sérico de vitamina D no organismo de acordo com diferentes instituições.

SBPC/ML e SBEM (Brasil)¹	Endocrine Society (EUA)²	Institute of Medicine (EUA)³	European Calcified Tissue (Europa)⁴	Scientific Advisory Committee on Nutrition (Reino Unido)⁵
Deficiência <50	Deficiência <50	Deficiência <30	Deficiência 25 a 50	Deficiência <30
Normal (população em geral) 50-150	Insuficiência 50 a 74	Insuficiência 30 a 50	Suficiência 50 a 75	Insuficiência 30 a 50
Ideal (população de risco, por exemplo os idosos) 75-150	Suficiência ≥75	Suficiência ≥50		Suficiência ≥50

Nota. SBPC/ML: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial; SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; EUA: Estados Unidos da América. Em ¹Ferreira et al., (2020); ²Holick et al., (2011); ³Institute of Medicine (2011); ⁴Lips et al., (2019); ⁵Scientific Advisory Committee on Nutrition, (2022).

Um trabalho realizado por Cashman et al. (2016) buscou identificar a prevalência de deficiência de 25(OH)D na Europa, reunindo estudos que utilizaram a mesma metodologia para determinação do analito. Dos 55.844 indivíduos europeus incluídos, 13,0% apresentaram concentração de 25(OH)D <30 nmol/L, e 40,4% tiveram 25(OH)D <50 nmol/L. Outro trabalho avaliou dados de um estudo longitudinal realizado com 5.356 idosos residentes da comunidade na Irlanda, adotando como ponto de corte para deficiência de 25(OH)D a concentração de 30 nmol/L, onde se encontrou prevalência de 13,1% (IC95%: 12,1-14,2) (Laird et al., 2018).

A preocupação em se manter níveis adequados de 25(OH)D vai além da manutenção da saúde óssea, e abrange a prevenção de múltiplas doenças, assim como a mortalidade. Um estudo longitudinal realizado com 1.915 homens europeus residentes na comunidade, com idade entre 40 e 79 anos, avaliou a associação entre concentração sanguínea de vitamina D e mortalidade, identificando 23,5% de óbitos por todas as causas, em um seguimento médio de 12,3 anos, e os que morreram eram mais velhos e possuíam níveis séricos mais baixos de vitamina D (Dejaeger et al., 2022). Em uma revisão sistemática de estudos observacionais identificou-se, na maioria dos estudos incluídos, associação inversa não linear entre concentração de 25(OH)D e mortalidade por todas as causas, e essa foi progressivamente menor com aumento da 25(OH)D até certo ponto, além do qual não houve mais diminuição. Esse limiar de concentração de vitamina D variou entre os estudos, compreendendo valores de 52 a 100 nmol/L, predominando valores próximos a 75 nmol/L (Heath et al., 2019).

No contexto da relação entre sintomas depressivos e deficiência de vitamina D, é possível localizar no cérebro, através de imuno-histoquímica, a presença de VDR e 1 α -hidroxilase em várias regiões, mais acentuadamente em neurônios da amígdala e em células gliais do hipotálamo, regiões estas implicadas na fisiopatologia da depressão (Eyles et al., 2005). Ainda, o envolvimento da vitamina D na neuroimunomodulação, regulação de fatores neurotróficos, neuroproteção e neuroplasticidade (Fernandes de Abreu et al., 2009) fortalece a correlação da vitamina D com o mecanismo de transtornos neurológicos e psiquiátricos (Bivona et al., 2021; Geng et al., 2019).

Metanálise realizada por Anglin et al. (2013) identificou, em um total de 31.424 participantes, que pessoas deprimidas apresentaram níveis mais baixos de vitamina D. Nos estudos transversais incluídos, houve aumento da razão de chances de depressão naqueles com menor nível sérico de 25(OH)D (OR: 1,31; IC95%: 1,00-1,71), e nos estudos de coorte, ocorreu aumento significativo do risco de depressão na categoria com menor vitamina D (HR: 2,21; IC95%: 1,40-3,49). Outro trabalho analisou prospectivamente dados de um biobanco do Reino Unido (Ronaldson et al., 2022), onde os participantes sem depressão no início do estudo (n=127.244) com insuficiência (20 a 50 nmol/L) e deficiência (<20 nmol/L) de vitamina D foram mais propensos a desenvolver depressão, respectivamente, 14% (OR: 1,14; IC95%: 1,07-1,22) e 24% (OR: 1,24; IC95%: 1,13-1,36) comparados aos com níveis suficientes.

Dadas estas informações, identifica-se a disseminação da investigação da relação entre deficiência de vitamina D e sintomas depressivos. No entanto, a mortalidade é um desfecho importante a ser considerado, e a literatura atual é deficiente na disponibilização desta informação. Assim, norteada pela estratégia PICO (Cañón & Buitrago-Gómez, 2018), esta revisão integrativa teve como objetivo responder à seguinte pergunta de pesquisa: A associação de déficit de vitamina D e sintomas depressivos aumenta o risco de mortalidade em idosos?

2. Metodologia

Com o intuito de sintetizar o conhecimento a respeito da combinação de sintomas depressivos e deficiência de vitamina D e o impacto na mortalidade em idosos, este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura (Souza et al., 2010), que foi realizada a partir de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, Cochrane e PubMed, em abril de 2023. Na seleção dos trabalhos, não houve restrição quanto ao tipo de estudo, nem linguística ou de tempo. As estratégias de busca estão expostas no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas para pesquisa nas bases de dados eletrônicas.

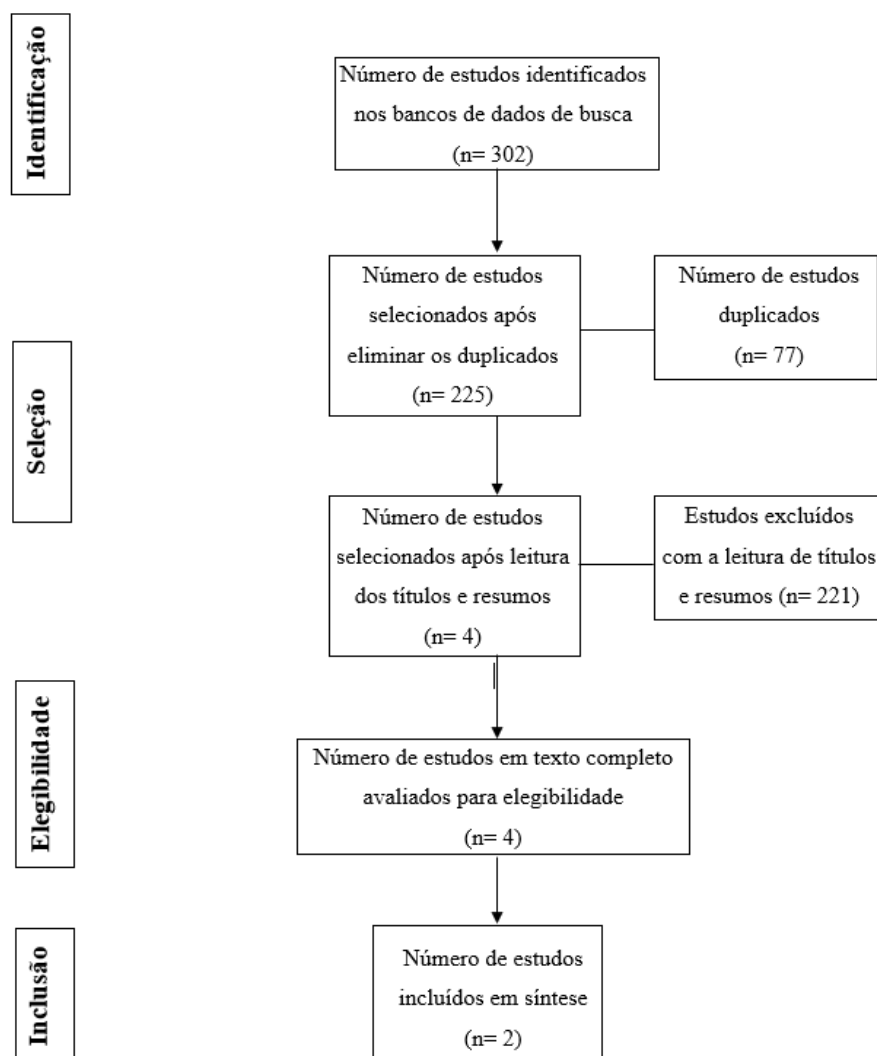
Base de dados	Estratégias de busca	Número de estudos identificados
BVS	("Idoso" OR "Fenômenos Fisiológicos da Nutrição do Idoso" OR "Idoso de 80 Anos ou mais" OR "Aged" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Aged, 80 and over" OR "Aging" OR "Geroscience" OR "Elderly" OR "Oldest old" OR "Biological Aging" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Elder Nutritional Physiology") AND ("Vitamina D" OR "Deficiência de Vitamina D" OR "Colecalciferol" OR "Ergocalciferóis" OR "Calcifediol" OR "Calcitriol" OR "25-Hidroxitamina D 2" OR "Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency" OR "Cholecalciferol" OR "Ergocalciferols" OR "Calcifediol" OR "Calcitriol" OR "25-Hydroxyvitamin D" OR "Vitamin D3" OR "Vitamin D 3" OR "Cholecalciferols" OR "Vitamin D Deficiencies" OR "Ergocalciferol" OR "Calciferols" OR "Vitamin D2" OR "Vitamin D 2" OR "25-Hydroxyvitamin D3" OR "25 Hydroxyvitamin D3" OR "25-Hydroxyvitamin D 3" OR "25 Hydroxyvitamin D 3" OR "Calcidiol" OR "25-Hydroxycholecalciferol" OR "25 Hydroxycholecalciferol") AND ("Depressão" OR "Transtorno Depressivo" OR "Transtorno Depressivo Maior" OR "Depression" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder, Major" OR "Depressive Symptom" OR "Depressive Symptoms" OR "Depressive Disorders" OR "Major Depressive Disorder" OR "Major Depressive Disorders" OR "Depressive Disorders, Major" OR "Symptoms, Depressive" OR "Symptom, Depressive") AND ("Mortalidade" OR "Mortality" OR "Mortalities")	46 estudos
COCHRANE	("Aged" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Aged, 80 and over" OR "Aging" OR "Geroscience" OR "Elderly" OR "Oldest old" OR "Biological Aging" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Elder Nutritional Physiology") AND ("Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency" OR "Cholecalciferol" OR "Ergocalciferols" OR "Calcifediol" OR "Calcitriol" OR "25-Hydroxyvitamin D" OR "Vitamin D3" OR "Vitamin D 3" OR "Cholecalciferols" OR "Vitamin D Deficiencies" OR "Ergocalciferol" OR "Calciferols" OR "Vitamin D2" OR "Vitamin D 2" OR "25-Hydroxyvitamin D3" OR "25 Hydroxyvitamin D3" OR "25-Hydroxyvitamin D 3" OR "25 Hydroxyvitamin D 3" OR "Calcidiol" OR "25-Hydroxycholecalciferol" OR "25-Hydroxycholecalciferol") AND ("Depression" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder, Major" OR "Depressive Symptom" OR "Depressive Symptoms" OR "Depressive Disorders" OR "Major Depressive Disorder" OR "Major Depressive Disorders" OR "Depressive Disorders, Major" OR "Symptoms, Depressive" OR "Symptom, Depressive") AND ("Mortality" OR "Mortalities")	34 estudos
EMBASE	("aged" OR "aged patient" OR "aged people" OR "aged person" OR "aged subject" OR "elderly" OR "elderly patient" OR "elderly people" OR "elderly person" OR "elderly subject" OR "senior citizen" OR "senium" OR "very elderly" OR "aged, 80 and over" OR "very old") AND ("vitamin D" OR "calcitriol" OR "calcifediol" OR "vitamin D deficiency" OR "vitamin D test kit" OR "vitamin blood level" OR "ergocalciferol" OR "coleciferol" OR "vitamin D status") AND ("depression" OR "depressive disease" OR "depressive disorder" OR "depressive illness" OR "depressive state" OR "depressive symptom" OR "major depression" OR "major depressive disorder") AND ("mortality" OR "mortality risk")	160 estudos
PUBMED	("Aged" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Aged, 80 and over" OR "Aging" OR "Geroscience" OR "Elderly" OR "Oldest old" OR "Biological Aging" OR "Elder Nutritional Physiological Phenomena" OR "Elder Nutritional Physiology") AND ("Vitamin D" OR "Vitamin D Deficiency" OR "Cholecalciferol" OR "Ergocalciferols" OR "Calcifediol" OR "Calcitriol" OR "25-Hydroxyvitamin D" OR "Vitamin D3" OR "Vitamin D 3" OR "Cholecalciferols" OR "Vitamin D Deficiencies" OR "Ergocalciferol" OR "Calciferols" OR "Vitamin D2" OR "Vitamin D 2" OR "25-	46 estudos

Hydroxyvitamin D3" OR "25 Hydroxyvitamin D3" OR "25-Hydroxyvitamin D 3" OR "25 Hydroxyvitamin D 3" OR "Calcidiol" OR "25-Hydroxycholecalciferol" OR "25 Hydroxycholecalciferol") AND ("Depression" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder, Major" OR "Depressive Symptom" OR "Depressive Symptoms" OR "Depressive Disorders" OR "Major Depressive Disorder" OR "Major Depressive Disorders" OR "Depressive Disorders, Major" OR "Symptoms, Depressive" OR "Symptom, Depressive") AND ("Mortality" OR "Mortalities")

Fonte: Autores (2023).

As referências encontradas foram exportadas para o aplicativo *web* Rayyan a fim de realizar a seleção, sendo elencados os artigos que abordavam a deficiência e/ou insuficiência de vitamina D em associação a sintomas depressivos. Foram excluídos os trabalhos que consideraram a vitamina D apenas do ponto de vista da suplementação, estudos com outra população que não fossem idosos e ainda que não trouxessem a análise da mortalidade como desfecho. A Figura 1 demonstra a seleção dos estudos que compuseram a presente revisão integrativa.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

O Quadro 3 sintetiza os resultados da revisão integrativa da literatura de estudos epidemiológicos que investigaram a associação de deficiência de vitamina D e sintomas depressivos na mortalidade em idosos. Dentre os resultados, foram

incluídos dois estudos longitudinais prospectivos, um realizado na Holanda e outro na Austrália. Os estudos abrangeram indivíduos de 60 anos ou mais residentes da comunidade.

Quadro 3 - Revisão de literatura de estudos que associaram déficit de vitamina D, sintomas depressivos e mortalidade em idosos.

Autor / Ano / Local	Objetivos	Métodos	Resultados
Hirani et al., 2014, Austrália.	Avaliar a associação entre o nível sérico de 25(OH)D e algumas condições de saúde, dentre estas sintomas depressivos e mortalidade, e identificar a concentração de vitamina D em que ocorrem estes desfechos.	Análise de uma coorte de base populacional com 1.659 homens de 70 anos ou mais. Os dados da linha de base foram coletados entre janeiro de 2005 e junho de 2007. 25(OH)D foi mensurada por radioimunoensaio manual (DiaSorin) e os sintomas depressivos mensurados pela escala GDS abreviada. Estudo longitudinal prospectivo adicional avaliou a mortalidade, com acompanhamento até fevereiro de 2012. Foram adotadas três categorias para concentração de 25(OH)D: <50 nmol/L, 50 a 74,9 nmol/L e >75 nmol/L.	Sintomas depressivos e mortalidade por todas as causas foram associados a níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 50nmol/L, e a concentração ideal da vitamina, conforme os achados do estudo, está entre 50 a 74,9 nmol/L, sem benefício adicional quando >75 nmol/L.
van den Berg et al., 2016, Holanda.	Verificar se os níveis de 25(OH)D predizem remissão da depressão em 2 anos de acompanhamento, e estudar o efeito do nível sérico da vitamina D na mortalidade.	Estudo longitudinal prospectivo com 367 indivíduos com 60 a 93 anos, clinicamente deprimidos, sendo acompanhados por dois anos. O diagnóstico clínico foi baseado nos critérios da APA (DSM IV). Os dados da linha de base foram coletados entre 2007 e 2010. A gravidade dos sintomas depressivos foi avaliada a cada 6 meses por um questionário de autorrelato. A concentração de 25(OH)D foi avaliada no início do estudo por cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem. Os pontos de corte da 25(OH)D foram: deficiência grave (<10 nmol/L), deficiência (10 a 25 nmol/L), insuficiência (25 a 50 nmol/L), hipovitaminose (50 a 75 nmol/L) e suficiência (>75 nmol/L).	Vitamina D não teve efeito no curso ou remissão da depressão, exceto pela tendência à menor taxa de remissão em pacientes com deficiência grave de vitamina D. Níveis mais baixos de 25(OH)D predizem mortalidade entre idosos deprimidos.

Fonte: Autores (2023).

Considerando a fisiologia da vitamina D, o envelhecimento favorece o seu déficit, deste a síntese cutânea, onde o substrato desta vitamina (7-DHC) está diminuído, até a queda na expressão de seus receptores (VDR), que vão diminuindo com o avanço da idade (Jiang et al., 2020). Valores de 25(OH)D abaixo de 30 nmol/L se associam a risco aumentado de raquitismo/osteomalácia, e concentrações de 50 a 125nmol/L são consideradas apropriadas e seguras no contexto da saúde musculoesquelética (Bouillon et al., 2019). Consenso de especialistas europeus, realizado pelo método *Delphi*, abordando as recomendações sobre prevenção, diagnóstico e tratamento de deficiência de vitamina D (Pludowski et al., 2022), definiram os seguintes níveis de 25(OH)D: abaixo de 50 nmol/L é considerada deficiência; maior ou igual a 50 e menor de 75 nmol/L, insuficiência; e de 75 a 125 nmol/L, suficiência. A concentração sérica de 25(OH)D nos dois estudos foram mensuradas no início do acompanhamento, e demonstraram valores médios semelhantes. Hirani et al. (2014) encontraram 55,90 nmol/L ($\pm 22,20$), enquanto van den Berg et al. (2016), 52,66 nmol/L ($\pm 23,25$).

Nos estudos incluídos nesta revisão não foram considerados alguns parâmetros que interferem no *status* da vitamina D, como a avaliação da vitamina D dietética, o uso de protetor solar e o tempo gasto ao ar livre. Porém se registrou em ambos os estudos a estação do ano em que a coleta de sangue foi realizada, e houve associação do nível sanguíneo de 25(OH)D com o

período do ano de forma esperada, com maior concentração no verão e menor no inverno. Isto é importante pois a exposição à luz UV é a principal fonte de vitamina D (Holick, 2008).

A deficiência de vitamina D, em especial nos idosos, grupo de risco, é de conhecimento da comunidade científica, logo, é comum a suplementação deste nutriente. Considerando que a quantificação de 25(OH)D no soro reflete tanto o metabolismo endógeno, quanto a aquisição via dieta e/ou suplementação (Tsuprykov et al., 2018), é importante registrar, nos estudos, os indivíduos que suplementam. No estudo de Hirani et al. (2014), 6,6% dos homens tomavam suplementos de vitamina D. Usuários e não usuários da suplementação tinham níveis de 25(OH)D comparáveis. Por outro lado, van den Berg et al. (2016) realizaram uma análise de sensibilidade excluindo os participantes que estavam em suplementação, mas não houve diferença nos resultados, portanto, o dado de suplementação foi omitido.

No trabalho de Hirani et al. (2014), o grupo com concentração de 25(OH)D <50 nmol/L associou-se significativamente à ocorrência de sintomas depressivos (OR: 1,64; IC95%: 1,10-2,42), e as demais categorias não apresentaram diferença significativa quanto à prevalência destes. van den Berg et al. (2016) trabalharam com uma coorte projetada para estudar a depressão em idosos, onde todos os participantes tinham diagnóstico de algum transtorno depressivo, e estes, por sua vez, considerando a concentração média de 25(OH)D encontrada, estiveram relacionados à ocorrência de deficiência de vitamina D.

Os ensaios disponíveis para dosagem da 25(OH)D sérica são dois: os do tipo competitivos, baseados no uso do metabólito marcado e uma proteína ligadora (imunoensaios), e os baseados em cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS). Os imunoensaios são de menor custo, menor tempo de execução e maior simplicidade, enquanto o LC-MS detecta o analito de forma direta, tem maior especificidade e sensibilidade, considerado padrão-ouro na investigação da concentração sanguínea de 25(OH)D. Além dessa diferença entre os métodos, existem os vieses intramétodo, como exemplo as condições fisiológicas do paciente: etnia, gravidez, hemodiálise (Giustina et al., 2020). Os dois trabalhos incluídos utilizaram metodologias diferentes para a dosagem sérica de 25(OH)D; enquanto que no estudo de Hirani et al. (2014) foi utilizado radioimunoensaio, no de van den Berg et al. (2016) recorreram à LC-MS. Dosagens obtidas de metodologias diferentes não são comparáveis, e isto constitui uma das dificuldades em se padronizar os pontos de corte para a vitamina D.

Mulheres têm duas vezes mais chances do que os homens de desenvolver depressão durante a vida (Kuehner, 2017). A análise transversal de Hirani et al. (2014) utilizou uma população apenas de homens, e o estudo de van den Berg et al. (2016) precisou agrupar de acordo com o sexo, considerando que sua população de estudo era heterogênea.

No estudo de Hirani et al. (2014), durante o acompanhamento para a investigação da mortalidade, 355 homens morreram (21,4%). Quando comparados ao grupo com concentração de 25(OH)D >75 nmol/l, os participantes com 25(OH)D <50 nmol/L tiveram aumento de 42% no risco de mortalidade (HR: 1,42; IC95% 1,05-1,92), mas o grupo 50 a 74,9 nmol/L não apresentou risco significativo (HR: 0,86; IC95%: 0,63-1,19).

Finalizado o tempo de acompanhamento no trabalho de van den Berg et al. (2016), 280 pacientes (76,3%) ainda estavam participando, foram contabilizadas 24 mortes (6,5%) e 63 perdas de acompanhamento (17,2%). Os indivíduos que foram a óbito tinham função renal diminuída, eram mais fumantes e menos ativos fisicamente. Também tiveram níveis basais significativamente menores (36,2±16,1 nmol/L) de 25(OH)D em comparação aos que ainda estavam em acompanhamento (54,4±23,6 nmol/L). Após 2 anos de acompanhamento, não foi encontrado efeito da 25(OH)D (OR: 0,87; IC95%: 0,69-1,10) na gravidade ou estado da depressão. O grupo com deficiência de vitamina D (<25 nmol/L) apresentou 2,19 mais chances (IC95%: 0,82-5,89) de ainda estar com depressão após o curso de 2 anos comparado aos demais grupos.

4. Conclusão

Nesta revisão, encontraram-se apenas dois trabalhos que estudaram a mortalidade no contexto de baixos níveis de vitamina D e sintomas depressivos. Porém, uns dos estudos incluídos, mesmo verificando que 25(OH)D <50 nmol/L esteve relacionada com a ocorrência de sintomas depressivos e com mortalidade por todas as causas, não analisou a exposição conjunta da deficiência de vitamina D e sintomas depressivos, e mortalidade como desfecho. A literatura apresenta poucos dados no tocante à análise de mortalidade em condições de baixos níveis de vitamina D e sintomas depressivos. Considerando que estas são condições modificáveis, tanto a partir da suplementação de vitamina D, quanto pelo adequado rastreio, diagnóstico e tratamento da depressão, mais estudos que busquem entender a dinâmica e o desfecho oriundo da combinação destas variáveis, contribuirão com informações para a implementação de políticas e ações para a assistência em saúde da população idosa.

Agradecimentos

IJCS agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Processo 307848/2021-3).

Referências

- Astorga-Aliaga, A., Díaz-Arroyo, F., Carreazo, N. Y., Caballero, K. C., Rodríguez-Cuba, M. A., Runzer-Colmenares, F. & Parodi-García, J. (2022). Depression symptoms and mortality in elderly peruvian navy veterans: a retrospective cohort study. *Advances in Gerontology*, 12, 56–62. <https://doi.org/10.1134/S2079057022010039>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., rev. ed.).
- Anglin, R. E. S., Samaan, Z., Walter, S. D. & McDonald, S. D. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 202(2), 100-107. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.106666>
- Bikle, D., Bouillon, R., Thadhani, R. & Schoenmakers, I. (2017). Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 105-116. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.007>
- Bivona, G., Lo Sasso, B., Gambino, C. M., Giglio, R. V., Scazzone, C., Agnello, L. & Ciaccio, M. (2021). The role of vitamin D as a biomarker in Alzheimer's disease. *Brain Sciences*, 11(3), 334. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030334>
- Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A. & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
- Brandão, D. J., Fontenelle, L. F., da Silva, S. A., Menezes, P. R. & Pastor-Valero, M. (2019). Depression and excess mortality in the elderly living in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(1), 22-30. <https://doi.org/10.1002/gps.5008>
- Cañón, M. & Buitrago-Gómez, Q. (2018). The research question in clinical practice: a guideline for its formulation. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 47(3), 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.06.004>
- Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., Moreno, L., Damsgaard, C. T., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Jorde, R., Grimnes, G., Moschonis, G., Mavrogianni, C., Manios, Y., Thamm, M., Mensink, G. B., Rabenberg, M., Busch, M. A., Cox, L., & Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American journal of clinical nutrition*, 103(4), 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- Chesney, R. W. (2012). Theobald Palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrientes*, 4(1), 42-51. <https://doi.org/10.3390/nu4010042>
- Damiano, R. F., Caruso, M. J. G., Cincoto, A. V., de Almeida Rocca, C. C., de Pádua Serafim, A., Bacchi, P., Guedes, B. F., Brunoni, A. R., Pan, P. M., Nitri, R., Beach, S., Fricchione, G., Busatto, G., Miguel, E. C., Forlenza, O. V., & HCFMUSP COVID-19 Study Group. (2022). Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: preliminary findings from a brazilian cohort study. *General hospital psychiatry*, 75, 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2022.01.002>
- Dejaeger, M., Antonio, L., Bouillon, R., Moors, H., Wu, F. C. W., O'Neill, T. W., Huhtaniemi, I. T., Rastrelli, G., Forti, G., Maggi, M., Casanueva, F. F., Slowikowska-Hilczler, J., Punab, M., Gielen, E., Tournoy, J., & Vanderschueren, D. (2022). Aging Men With Insufficient Vitamin D Have a Higher Mortality Risk: No Added Value of its Free Fractions or Active Form. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(3), e1212-e1220. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab743>
- Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M. & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 29(1), 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>

- Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E. & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*, 14(5), 342–357. <https://doi.org/10.1038/nrc3691>
- Felipe, L. R. S., Barbosa, K. S. S. & Virtuoso, J. S., Jr. (2022). Sintomatologia depressiva e mortalidade em idosos da América Latina: uma revisão sistemática com metanálise. *Pan American Journal of Public Health*, 46, e205. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.205>
- Fernandes de Abreu, D. A., Eyles, D. & Féron, F. (2009). Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), S265-S277. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2009.05.023>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T. & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLOS Medicine*, 10(11), e1001547. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Ferreira, C. E. S., Moreira, C. A. & Vasconcellos, L. S. (2020). Template for the laboratory's report of 25-hydroxyvitamin D: recommendations from the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 56(1), 1-2. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200052>
- Geng, C., Shaikh, A. S., Han, W., Chen, D., Guo, Y. & Jiang, P. (2019). Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 28(4), 689-694. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0003)
- Giustina, A., Adler, R. A., Binkley, N., Bollerslev, J., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., Ebeling, P.R., Feldman, D., Formenti, A. M., Lazaretti-Castro, M., Marcocci, C., Rizzoli, R., Sempos, C. T. & Bilezikian, J. P. (2020). Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(1), 89-116. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
- de Haan, P., Klein, H. C. & 't Hart, B. A. (2017). Autoimmune aspects of neurodegenerative and psychiatric diseases: a template for innovative therapy. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 46. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00046>
- Heath, A. K., Kim, I. Y., Hodge, A. M., English, D. R. & Muller, D.C. (2019). Vitamin D Status and Mortality: A Systematic Review of Observational Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(3), 383. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030383>
- Hirani, V., Cumming, R. G., Naganathan, V., Blyth, F., Le Couteur, D. G., Handelsman, D. J., Waite, L. M. & Seibel, M. J. (2014). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and multiple health conditions, physical performance measures, disability, and all-cause mortality: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(3), 417-425. <https://doi.org/10.1111/jgs.12693>
- Holick, M. F. (1996). Vitamin D and Bone Health. *The Journal of Nutrition*, 126(4), S1159-S1164. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_4.1159S
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holick, M. F. (2008). Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutrition Reviews*, 66(10 Suppl 2), S182-S194. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x>
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M. & Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Holick, M.F. (2023). The one-hundred-year anniversary of the discovery of the sunshine vitamin D3: historical, personal experience and evidence-based perspectives. *Nutrients*, 15(3), 593. <https://doi.org/10.3390/nu15030593>
- Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium, Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Del Valle, H. B. (Eds.). (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/13050>
- Jiang, Y., Liao, L., Li, J., Wang, L. & Xie, Z. (2020). Older age is associated with decreased levels of VDR, CYP27B1, and CYP24A1 and increased levels of PTH in human parathyroid glands. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 7257913. <https://doi.org/10.1155/2020/7257913>
- Kouba, B. R., Camargo, A., Gil-Mohapel, J. & Rodrigues, A. L. S. (2022). Molecular basis underlying the therapeutic potential of vitamin D for the treatment of depression and anxiety. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7077. <https://doi.org/10.3390/ijms23137077>
- Laird, E., O'Halloran, A. M., Carey, D., Healy, M., O'Connor, D., Moore, P., Shannon, T., Molloy, A. M. & Kenny, R. A. (2018). The prevalence of Vitamin D Deficiency and the determinants of 25(OH)D concentration in older Irish adults: data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *The Journals of Gerontology*, 73(4), 519-525. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx168>
- Li, H., Sun, D., Wang, A., Pan, H., Feng, W., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Tao, L., Li, X., Wang, W., Xiang, Y.T. & Guo, X. (2019). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and depression in older adults: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(11), 1192-1202. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.022>
- Lips, P. (2010). Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 121(1-2), 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.021>
- Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., Stepan, J., El-Hajj Fuleihan, G. & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and middle east countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*, 180(4), 23-54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
- Lucato, P., Solmi, M., Maggi, S., Bertocco, A., Bano, G., Trevisan, C., Manzano, E., Sergi, G., Schofield, P., Koudrat, Y., Veronese, N. & Stubbs, B. (2017). Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 100, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.016>
- Malhi, G. S. & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

- McMollum, E. V., Simmonds, N., Becker, J. E. & Shipley, P. G. (1922). Studies on experimental rickets: an experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry*, 53(2), 293-312. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)85783-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85783-0)
- Miller, A. H. & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews*, 16(1), 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Norman, A. W. (2006). Minireview: vitamin D Receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, 147(12), 5542-5548. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0946>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C. & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Pludowski, P., Takacs, I., Boyanov, M., Belaya, Z., Diaconu, C. C., Mokhort, T., Zherdova, N., Rasa, I., Payer, J. & Pilz, S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*, 14(7), 1483. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
- Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R. & Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- Ronaldson, A., Arias de la Torre, J., Gaughran, F., Bakolis, I., Hatch, S. L., Hotopf, M. & Dregan, A. (2022). Prospective associations between vitamin D and Depression in Middle-aged adults: findings from the UK Biobank cohort. *Psychological Medicine*, 52(10), 1866-1874. <https://doi.org/10.1017/S0033291720003657>
- Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). (2022). *Vitamin D fortification working group*, London – UK. <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Tian, H., Hu, Z., Xu, J. & Wang, C. (2022). The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*, 3(3), e156. <https://doi.org/10.1002/mco.2.156>
- Tsai, S. J., Hsiao, Y. H., Liao, M. Y. & Lee, M. C. (2022). The influence of depressive mood on mortality in elderly with different health status: evidence from the Taiwan Longitudinal Study on Aging (TLISA). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6922. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116922>
- Tsuprykov, O., Chen, X., Hocher, C. F., Skoblo, R., Yin, L. & Hocher, B. (2018). Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 87-104. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.11.014>
- van den Berg, K., Marijnissen, R. M., van den Brink, R. H. S., Naarding, P., Comijs, H. C. & Oude Voshaar, R. C. (2016). Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *Journal of Psychosomatic Research*, 83, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.03.004>
- White, J., Zaninotto, P., Walters, K., Kivimäki, M., Demakakos, P., Biddulph, J., Kumari, M., De Oliveira, C., Gallacher, J. & Batty, G. D. (2016). Duration of depressive symptoms and mortality risk: the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *The British Journal of Psychiatry*, 208(4), 337-342. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.155333>
- World Health Organization. (2021). *Depression*. Geneva, Suíça. <https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- World Health Organization. (2022). *Mental Health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact*. Geneva, Suíça. https://who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
- Yao, H., Zhang, D., Yu, H., Shen, H., Liu, H., Meng, F., Wu, X., Zhang, G. & Wang, X. (2023). The microbiota-gut-brain axis in pathogenesis of depression: a narrative review. *Physiology & Behavior*, 260, 114056. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114056>