



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS

EMYLIANA CRISTINE DA PAZ DE SANTANA

**IMPACTO DA HIPOVITAMINOSE D MATERNAL NA
FISIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO**

Recife
2022

EMYLIANA CRISTINE DA PAZ DE SANTANA

**IMPACTO DA HIPOVITAMINOSE D MATERNA NA
FISIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do
SIB/UFPE

Santana, Emyliana Cristine da Paz de .
Impacto da hipovitaminose D maternal na fisiopatogenia da depressão /
Emyliana Cristine da Paz de Santana. - Recife, 2022.
58 : il., tab.

Orientador(a): Filipe Silveira Duarte
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.
Inclui referências, apêndices.

1. Deficiência. 2. Vitamina D. 3. Depressão . 4. Perinatal. 5. Prole. I.
Duarte, Filipe Silveira . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

EMYLIANA CRISTINE DA PAZ DE SANTANA

IMPACTO DA HIPOVITAMINOSE D MATERNAL NA FISIOPATOGENIA DA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 24/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte
Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE

Profa. Dra. Dayane Aparecida Gomes (Membro Titular)
Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE

Prof. MSc. Anderson de Oliveira Vasconcelos (Membro Titular)
Departamento de Bioquímica - UFPE

Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira (Membro Suplente)
Departamento de Fisiologia e Farmacologia - UFPE

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e ao Espírito Santo por ter me fortalecido e amparado em todos os momentos da minha vida, sem a presença dele eu nada seria e muito menos chegaria aonde atualmente eu estou.

Gostaria de expressar minha eterna gratidão a todos que me auxiliaram no desenvolvimento do meu trabalho e que estiveram comigo durante a graduação.

Agradeço ao meu orientador, Professor Dr. Filipe, por toda paciência, auxílio e ensinamentos, toda a vossa dedicação na orientação do meu TCC foi fundamental para a realização desse trabalho e, posteriormente, a conquista do meu diploma. Desde o dia em que tive o prazer de assistir suas aulas, na disciplina de Farmacologia, passei a admirá-lo profissionalmente e isso tornou-se um quesito relevante na sua escolha como meu orientador. Muito obrigada Professor Filipe!

Agradeço a minha mãe Daniela por tudo, essa mulher maravilhosa que eu amo muito, e me deixou livre para que eu pudesse escrever o meu TCC. Uma pessoa que me inspira, me orienta e direciona para os caminhos corretos, me ama incondicionalmente e reclama comigo também (risos), mas eu a amo demais e não consigo imaginar a Emyliana sem a sua presença. Sou muito grata a Deus pela sua vida e por ter me concedido o privilégio de ser sua filha. Que Deus continue abençoando-a e lhe protegendo de todo mal, minha mãe.

Agradeço a minha segunda mãe, minha vizinha linda, maravilhosa e especial, que sempre esteve ao meu lado nos momentos mais tristes e mais felizes da minha vida. Que Deus lhe conceda muita saúde e preserve a sua vida como o bem mais precioso da Terra. Amo você, vovó. Não deixaria de mencionar e agradecer ao meu vovô Bal, (post mortem), dedico essa minha conquista a ele que sempre cuidou de mim nos mínimos detalhes, torceu por minha felicidade e dizia que eu ia ser doutora, a dor da saudade é imensa e incurável, no entanto consigo sentir o seu amor e presença em meu coração.

Agradeço a toda minha família, ao meu pai, minhas tias, primos e primas, especialmente a minha prima Rebeka, que todo santo dia perguntava sobre o andamento do meu TCC, se preocupou com a definição do tema, se faltava muito para eu terminar, se o meu orientador era legal e se estava dando tudo certo no meu estágio, sempre muito carinhosa e atenciosa. A Paulo e minha tia Dada que nos

acompanhou durante a entrega dos documentos para realizar a matrícula em Biomedicina na UFPE e no breve *tour* pela cidade universitária. Eu amo vocês, família!

Meus amigos foram extremamente fundamentais nessa reta final, sou grata a todos eles. No entanto, destaco minha gratidão a minha amiga Mariany Boumann que com toda paciência do mundo sempre me escutou (coitada!), me deu conselhos e palavras de ânimo, mandou eu criar vergonha na cara e abandonar a preguiça (risos) e me mostrou que eu não estava sozinha, obrigada amiga você é sensacional! A minha amiga Vitória, por todas as nossas conversas, pelo apoio, por sua presença em minha vida, por ter tornado melhor e mais leves os semestres em biomedicina juntamente com meus amigos Fernando, Conrado, Saulo, Clara e outros colegas de graduação, aos amigos que fiz no ônibus universitário (especialmente a Maria, uma pessoa maravilhosa e única que levarei para minha vida) aos motoristas e monitores, aos professores da graduação, aos profissionais maravilhosos que conheci em meus estágios e as minhas amigas que estagiaram junto comigo.

Enfim... Muitas pessoas fizeram parte dessa minha trajetória, seria difícil mencioná-las aqui, no entanto sou grata a todos, vocês têm um lugar mais especial em meu coração.

*"Deus é tão infinitamente vasto. E essa é a obra
d'Ele.
Nós pintamos com pincéis... Ele pinta com bilhões
de estrelas e trilhões de galáxias.
E Ele sabe o meu nome...
O Deus de 1 trilhão de estrelas sabe o meu nome.
E tem um destino traçado para mim.
Eu vou descobrir qual é... Um dia".*

- Filme: Enquanto estivermos juntos.

DE SANTANA, Emyliana Cristine da Paz. **Impacto da hipovitaminose D maternal na fisiopatogenia da depressão**. 2022. 58. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A vitamina D (VD) é um hormônio lipossolúvel de suma importância para manutenção e bom funcionamento do organismo. Suas ações ocorrem pela interação da VD ao receptor de vitamina D (VDR), ambos presentes em vários órgãos, incluindo o cérebro, onde atua como um neuroesteróide biologicamente ativo. Sabe-se que a VD está envolvida no neurodesenvolvimento, sinalização celular e síntese de neurotransmissores, e que a hipovitaminose D pode interferir em várias etapas que são fundamentais para o comportamento, podendo contribuir para o desenvolvimento de determinados transtornos neuropsiquiátricos. Estudos apontam para uma associação entre os níveis reduzidos de VD com a depressão, no entanto, a real contribuição da hipovitaminose D na fisiopatogenia da depressão ainda é pouco compreendida. Essa pesquisa teve por objetivo realizar uma revisão da literatura do tipo integrativa, durante os últimos 10 anos, para analisar o conhecimento científico que se tem sobre a importância da VD para o neurodesenvolvimento e o impacto da hipovitaminose D maternal na fisiopatogenia da depressão perinatal e depressão na prole. Para isso, foi realizada a coleta das principais obras científicas na plataforma do Pubmed (Medline), por meio da busca eletrônica avançada utilizando as principais palavras-chaves (descritores) e operadores booleanos em inglês. Entre os 63 artigos selecionados, 16 atenderam aos critérios de inclusão e, portanto, foram utilizados na presente pesquisa. Apenas 2 artigos analisaram as consequências adversas da hipovitaminose D maternal sobre a depressão na prole, entretanto, os pesquisadores não encontraram correlação entre as duas variáveis. Por outro lado, um número maior de publicações, totalizando 9 artigos entre os selecionados, revelaram alterações significativas nos níveis maternos de VD associadas à depressão gestacional ou depressão pós-parto, embora com resultados bastante contraditórios e conflitantes, havendo, portanto, a necessidade de novos estudos que possam comprovar essa relação. Enquanto inúmeras evidências científicas a partir de modelos animais suportam a associação entre os baixos níveis de VD com as alterações no neurodesenvolvimento, o impacto da hipovitaminose D maternal na fisiopatogenia da depressão da prole, seja durante a infância, adolescência ou vida adulta, é uma questão que ainda permanece a ser esclarecida.

Palavras-chave: Deficiência. Vitamina D. Depressão. Perinatal. Prole.

DE SANTANA, Emyliana Cristine da Paz. **Impact of maternal hypovitaminosis D on the pathophysiology of depression.** 2022. 58. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

Vitamin D (VD) is a fat-soluble hormone that is very importante for the maintenance and normal functioning of the body. Its actions occur through the interaction of VD with the vitamin D receptor (VDR), both present in various organs, including the brain where it acts as an biologically active neurosteroid. It is known that the VD is involved in neurodevelopment, cellular and systemic signaling of neurotransmitters, and that hypovitaminosis D can interfere with several steps that are fundamental for behavior, and may contribute to the development of certain neuropsychiatric disorders. Studies point to an association between reduced levels of VD and depression, however, the real contribution of hypovitaminosis D in the pathophysiology of depression is still poorly understood. This research aimed to conduct an integrative literature review, during the last 10 years, to analyze the scientific knowledge that exists about the importance of maternal VD for neurodevelopment and the impact of hypovitaminosis D on the pathophysiology of perinatal depression and depression in the offspring. For this, the main scientific works were collected on the Pubmed platform (Medline), through controlled electronic search using the main keywords (descriptors) and Boolean operators in English. Among the 63 articles selected, 16 met the inclusion criteria and, therefore, were used in this research. Only two articles analyzed the adverse consequences of maternal hypovitaminosis D on depression in the offspring, On the other hand, a larger number of publications, totaling 9 articles among those selected, revealed significant alterations in maternal VD levels associated with gestational depression or postpartum depression, although with very contradictory and conflicting results, therefore, there is a need to new studies that may prove this relationship. While numerous scientific evidence from animal models supports the association between low VD levels and changes in neurodevelopment, the impact of maternal hypovitaminosis D on the pathophysiology of depression in the offspring, whether during childhood, adolescence or adult life, is a matter of concern that still remains to be clarified.

Key-words: Deficiency. Vitamin D. Depression. Perinatal. Offspring.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estruturas estereoquímicas dos diferentes metabólitos da vitamina D	18
Figura 2 - Via metabólica da vitamina D	21
Figura 3 - Mecanismo de ação genômica e não genômica da vitamina D	23
Figura 4 - Distribuição dos valores médios e medianos obtidos na quantificação sérica da 25(OH)D em participantes de diferentes países e regiões geográficas	26
Figura 5 - Transferência do micronutriente, vitamina D, durante a gestação	30
Figura 6 - Sistemas neurais envolvidos com as emoções e recompensas no transtorno depressivo maior (TDM)	36
Figura 7 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Palavras-chaves (descritores) utilizadas na pesquisa dos artigos científicos no banco de dados eletrônicos (Pubmed).	39
Tabela 2 - Resumo das principais informações extraídas dos artigos selecionados.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	-	Hormônio adrenocorticotrófico
APC	-	Células apresentadoras de antígenos
BDNF	-	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CRH	-	Hormônio liberador de corticotrofina
CYP2R1	-	25-Hidroxilase
CYP24A1	-	24-Hidroxilase
CYP27B1	-	1- α -Hidroxilase
CYP450	-	Família do citocromo P450
D ₂	-	Ergosterol, ergocalciferol
D ₃	-	Colecalciferol
DA	-	Dopamina
DAMPs		<i>Damage-Associated Molecular Pattern</i> (Padrões moleculares associados a danos)
DBP	-	Proteína carreadora de vitamina D
7-DHC	-	7-Dehidrocolesterol
DHCR7	-	7-Dehidrocolesterol-redutase
GABA	-	Ácido Gama-Aminobutírico
GDNF	-	Fator neurotrófico derivado de células gliais
HHA	-	Hipotálamo-hipófise-adrenal
HPLC	-	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> (cromatografia líquida de alta eficiência)
5-HT	-	5-Hidroxitriptamina (serotonina)
IL-6	-	Interleucina-6
IMC	-	Índice de massa corpórea
iNOS	-	Óxido nítrico sintase induzida
IOM	-	<i>Institute of Medicine</i>
LC-MS	-	<i>Liquid Chromatography Mass Spectrometry</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa)

MCP-1	-	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i> (Proteína quimioatraente de monócitos humanos-1)
NA	-	Noradrenalina
NcoR	-	<i>Nuclear Receptor Corepressor</i> (Corepressor de receptor nuclear)
NF-kB		Fator Nuclear Kappa B
NGF	-	Fator de crescimento do nervo
NT-3	-	Neurotrofina-3
NT-4	-	Neurotrofina-4
1,25(OH) ₂ D	-	1,25-Dihidroxivitamina D
25(OH)D	-	25-Hidroxivitamina D
6-OHDA	-	6-Hidroxidopamina
PCR	-	Proteína C reativa
PTH	-	Paratormônio
RXR	-	Receptor do retinóide X
SBEM	-	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SMRT	-	<i>Silent mediator for retinoid and thyroid hormone receptors</i> (Mediador silencioso para receptores de retinóides e hormônios tireoidianos)
SNC	-	Sistema Nervoso Central
SRC	-	<i>Steroid Receptor Coactivator</i> (Coativador dos receptores esteroides)
TDM	-	Transtorno depressivo maior
TPH2		Triptofano hidroxilase 2
TNF-α	-	Fator de Necrose Tumoral-α
UV	-	Raios ultravioletas
UVB	-	Raios ultravioletas B
VD	-	Vitamina D
VDR	-	Receptor de vitamina D
VDRE	-	<i>Vitamin D Response Element</i> (Elementos responsivos à vitamina D)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo geral	16
2.2	Objetivos específicos	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	Tipo de estudo	17
4	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
4.1	METABOLISMO DA VITAMINA D	19
4.1.1	Produção Endógena Da Vitamina D	19
4.1.2	Ativação Da Vitamina D Dietética	20
4.2	MECANISMO DE AÇÃO E DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DO RECEPTOR DE VITAMINA D	22
4.3	AÇÕES FISIOLÓGICAS DO CALCITRIOL	23
4.4	STATUS DA VITAMINA D CORPORAL	24
4.5	HIPOVITAMINOSE D	25
4.5.1	Fatores Que Influenciam O Desenvolvimento Da Hipovitaminose D	27
4.6	VITAMINA D E O CÉREBRO	28
4.6.1	Participação Da Vitamina D No Neurodesenvolvimento	29
4.6.2	Ações Genômicas E Não Genômicas Da Vitamina D E As Implicações Cerebrais Da Hipovitaminose D	31
4.7	TRANSTORNOS DEPRESSIVOS	33
4.7.1	Neurofisiopatologia Da Depressão: Desbalanço Dos Neurotransmissores, Anátomo-Funcional E Mecanismos Moleculares	34
4.7.2	Quadro Inflamatório Na Depressão	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico de curso crônico, recorrente, altamente incapacitante e potencialmente fatal em decorrência do risco de suicídio (Malhi *et al.*, 2018). Clinicamente, ela é caracterizada por humor depressivo e/ou perda do interesse ou prazer por diferentes atividades diárias, em quase todos os dias, por pelo menos duas semanas (DSM-5, 2014), promovendo inúmeras consequências negativas ao indivíduo, o que faz do transtorno depressivo um grande problema de saúde pública considerando a alta prevalência na população mundial (Malhi *et al.*, 2018).

Embora a etiologia da depressão ainda permaneça desconhecida, sabe-se que o transtorno é de natureza multifatorial, estando associado à interação entre vários fatores de risco, entre eles a vulnerabilidade genética, traumas infantis, alterações endócrinas, estresse ao longo da vida, desregulação de neurotransmissores, estresse oxidativo, neuroinflamação e neurodegeneração (Malhi *et al.*, 2018). Inúmeras hipóteses já foram postuladas ao longo do tempo na tentativa de melhor compreender a fisiopatogenia da depressão, entretanto, nenhuma delas ainda é capaz de explicar totalmente as alterações neuroquímicas e comportamentais observadas no transtorno.

A vitamina D (VD) é um hormônio esteroide lipossolúvel cuja produção é mediada pela exposição do tecido cutâneo aos raios ultravioletas B (UVB) produzidos pelo sol. Outra forma de obtenção da VD é pela suplementação ou pela dieta. O principal papel desempenhado pela VD no organismo é a regulação do metabolismo ósseo, através da homeostase mineral do cálcio, fósforo e magnésio cuja importância está atrelada à saúde óssea (Kutner *et al.*, 2018). A VD é encontrada em duas formas inativas, a vitamina D₂ ou ergocalciferol, e a vitamina D₃ ou colecalciferol. A forma ativa da vitamina D é o calcitriol, quimicamente conhecido como 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], que é obtido após a hidroxilação da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] nos rins, através da atividade enzimática da 1 α -hidroxilase. Entretanto, a literatura descreve a presença da 1 α -hidroxilase de forma parácrina em outros tecidos, logo, pode ocorrer a produção/ativação da 1 α ,25-dihidroxivitamina D em células extrarrenais (Castro, 2011).

A avaliação dos níveis séricos desse hormônio se dá pela quantificação da forma [25(OH)D], por ser considerado o melhor indicador biológico uma vez que a

produção da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ depende diretamente da sua concentração. No entanto, a concentração ideal do hormônio para o seu ótimo desempenho funcional ainda é bastante discutida em estudos científicos (Castro, 2011).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou calcitriol além de atuar na remodelação óssea também exerce diversas outras funções biológicas através da sua interação com o receptor nuclear de vitamina D (VDR). As atividades biológicas exercidas pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estão intimamente vinculadas à distribuição tecidual do VDR, dessa forma, seus efeitos sucedem através da sua ligação com o VDR que se heterodimeriza com o receptor retinóide X, levando assim, a regulação da transcrição gênica nos tecidos alvos (Kutner *et al.*, 2018). Por exemplo, nas células β do pâncreas participa da regulação do metabolismo de insulina, em linfócitos (B e T) contribui para o funcionamento do sistema imunológico inato e adaptativo (Hewison, 2012), no endotélio vascular, músculo liso vascular e cardiomiócitos atuando na modulação da frequência cardíaca e da pressão arterial. Além disso, o VDR e a enzima 1α -hidroxilase encontram-se amplamente distribuídos pelo sistema nervoso central contribuindo para o adequado funcionamento cerebral (Kaviani *et al.*, 2020; Rihal *et al.*, 2022), logo o cérebro possui a capacidade de sintetizar a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, tornando-a ativa, quando necessário.

Evidências mostraram uma alta expressão cerebral do VDR durante o período do neurodesenvolvimento, principalmente em células gliais e neuronais, sugerindo que a VD possa estar envolvida no controle do desenvolvimento cerebral influenciando diversos processos essenciais (Harms *et al.*, 2011). Estudos apontam para o envolvimento da VD na neuroproteção, neurogênese, liberação e efeitos regulatórios em diferentes sistemas de neurotransmissores, de tal forma que uma deficiência da VD implicaria em alterações funcionais cruciais atreladas ao bom desempenho cerebral. Dessa forma, a ausência ou diminuição dos níveis desse neuroesteroide no organismo pode favorecer o desenvolvimento de diferentes tipos de transtornos neuropsiquiátricos (Harms *et al.*, 2011; Eyles *et al.*, 2013; Berridge, 2018; Kaviani *et al.*, 2020), entre eles merecendo destaque a depressão (Berridge, 2017), que será objeto do presente estudo.

Vem sendo sugerido que a deficiência de VD pode contribuir tanto para o início quanto para a progressão da depressão, agindo sinergicamente com outros fatores (Cui *et al.*, 2015), além de atuar numa desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e síntese de neurotransmissores, como a serotonina, que se encontra reduzida na depressão (Kaviani *et al.*, 2020). Evidências crescentes vêm mostrando

que pacientes com níveis normais de VD exibem menor probabilidade de evoluir para a depressão (Brouwer-Brolsma *et al.*, 2016; Moy *et al.*, 2016), enquanto o tratamento com a VD melhora os sintomas do humor em pacientes depressivos (Sikoglu *et al.*, 2015; Stokes *et al.*, 2016). Apesar das evidências, ainda não há um consenso sobre a real participação da VD e de que forma ela está envolvida na fisiopatogenia da depressão.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão integrativa para compreender o impacto da deficiência materna de vitamina D (VD) na fisiopatogenia da depressão.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a VD apresentando suas características, funções e metabolismo;
- Relacionar a função reguladora e protetora da VD com a distribuição tecidual dos seus receptores no cérebro;
- Revisar as principais hipóteses envolvidas na fisiopatogenia da depressão;
- Analisar a interrelação entre a hipovitaminose D materna e a susceptibilidade de desenvolvimento da depressão perinatal e na prole.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

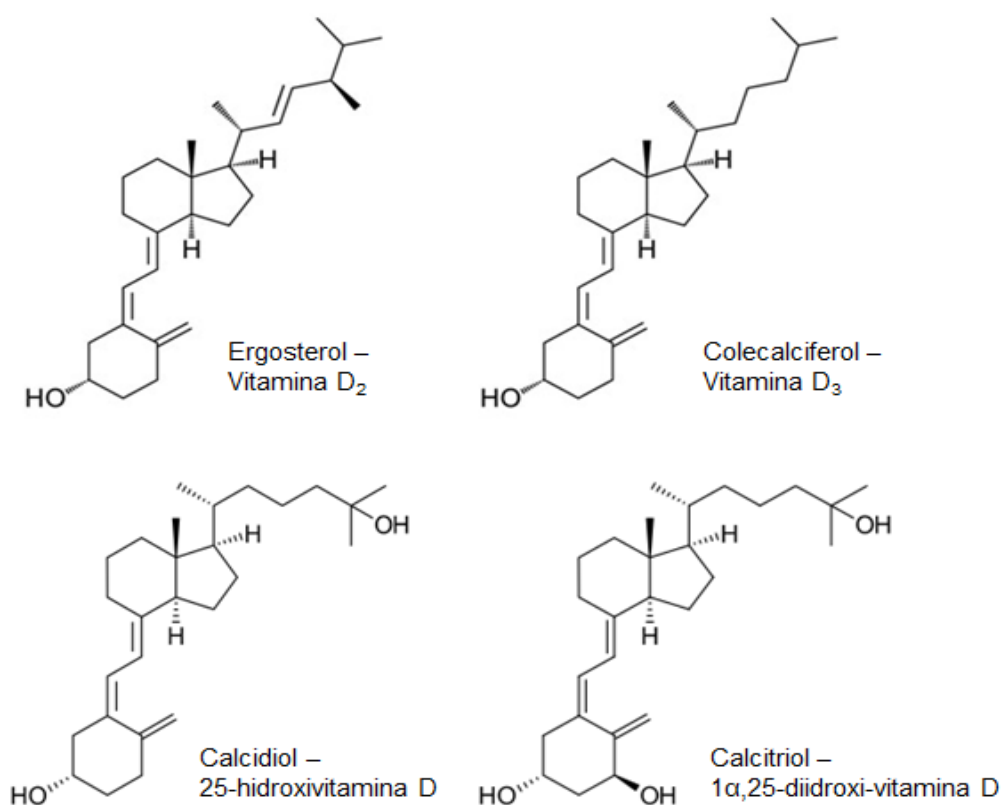
O presente estudo foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa utilizando o sistema de busca das principais obras científicas na base eletrônica de dados do PUBMED (MEDLINE). A pesquisa foi realizada através da busca avançada utilizando o filtro para estudos em humanos, nos últimos 10 anos, no intervalo de tempo compreendido entre 2012 e 2022. Foi utilizado o termo MeSH para a obtenção das variações dos descritores, com as seguintes palavras-chaves (descritores) e operadores booleanos em inglês: (“vitamin D” OR “ergocalciferol” OR “vitamin D2” OR “cholecalciferol” OR “vitamin D3” OR “calcidiol” OR “25-hydroxyvitamin D3” OR “calcitriol” OR “1,25-dihydroxyvitamin D3”) AND (“maternal” OR “maternal diet” OR “maternal dietary” OR “maternal nutrition” OR “pregnant” OR “pregnancy” OR “gravidity” OR “gestation” OR “gestational” OR “uterus” OR “prenatal” OR “perinatal” OR “postnatal” OR “lactation” OR “lactating” OR “mother” OR “mothers”) AND (“neurodevelopmental” OR “developmental” OR “development” OR “Offspring” OR “newborn” OR “fetal” OR “fetus” OR “child” OR “childhood” OR “children” OR “infants” OR “adolescence” OR “adolescentes”) AND (“depression” OR “depressions” OR “depressive” OR “depressive disorder” OR “depressive disorders” OR “mood disorder” OR “mood disorders”) para encontrar os artigos que relacionem a VD com o neurodesenvolvimento e depressão. Os artigos encontrados foram criteriosamente selecionados de acordo com a relevância da obra literária, considerando a fuga do tema e os principais resultados que possam contribuir para alcançar os objetivos do presente trabalho. Para direcionar o estudo, buscou-se responder a seguinte pergunta norteadora: “A hipovitaminose D materna leva a alterações neuroquímicas e no neurodesenvolvimento que possam contribuir para a gênese da depressão perinatal e da prole?” A busca foi realizada por dois pesquisadores e de forma independente e, posteriormente, comparadas entre si a fim de verificar a homogeneidade entre os resultados da busca dos artigos científicos encontrados. Como critérios de inclusão foram considerados os artigos publicados no período entre 2012 e 2022, realizados em humanos, e que contribuíram ou obedeceram à pergunta norteadora. Os critérios de exclusão foram a fuga do tema, artigos de revisão, artigos incompletos e estudos que não foram desenvolvidos em humanos.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Para que a homeostase no organismo seja alcançada, faz-se necessário um bom funcionamento fisiológico garantindo que as funções de órgãos, tecidos e sistemas estejam sendo bem executadas, logo as vitaminas são micronutrientes orgânicos e essências de alta relevância nesse quesito. Vitamina D (VD) é um termo designado a um conjunto de moléculas secoesteróides cuja formação é proveniente do precursor esteroide 7-deidrocolesterol, uma molécula lipossolúvel presente no tecido cutâneo (Galvão *et al.*, 2013).

Dentre as moléculas pertencentes ao grupo da VD encontram-se a molécula ativa, o calcitriol, quimicamente conhecida como 1 α ,25-dihidroxi-vitamina D e seus precursores ergosterol (ou vitamina D₂), colecalciferol (ou vitamina D₃) e calcidiol (ou 25-hidroxivitamina D). A figura 1 mostra as estruturas químicas dessas moléculas a fim de facilitar a compreensão.

Figura 1 - Estruturas estereoquímicas dos diferentes metabólitos da vitamina D.



Fonte: adaptado de Castro *et al.*, 2011.

O metabólito ativo da VD - o calcitriol - foi integrado ao sistema endócrino sendo reconhecido como um hormônio esteroide de acordo com seus aspectos funcionais. O sistema funcional envolvendo a VD é constituído pela molécula ativa, pelas moléculas precursoras (ergosterol, coilecalciferol e calcidiol), pela proteína carreadora ou ligante da VD (DBP) e pelo receptor alvo da VD (VDR); além disso, também há a participação das enzimas que catalisam as reações de ativação e inativação na cascata metabólica da VD (Castro *et al.*, 2011).

4.1 METABOLISMO DA VITAMINA D

Para um bom desempenho funcional do organismo humano, aproximadamente 10 a 20% da VD deve estar presente na dieta, com os outros 80 a 90% da quantidade necessária sendo sintetizados endogenamente através da exposição aos raios solares ultravioletas UVB. As principais formas de consumo nutricional desse micronutriente essencial e lipossolúvel são a vitamina D₂ ou ergosterol, cuja origem é vegetal, merecendo destaque os cogumelos irradiados pelos raios UV; e a vitamina D₃ ou coilecalciferol, de origem animal, presente em peixes de águas frias e profundas como salmão, atum e cavala, os quais possuem alto teor de gordura. Além da origem, as moléculas das vitaminas D₂ e D₃ distingue-se estrutural e funcionalmente, com a vitamina D₂ apresentando uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e um grupamento metil extra na cadeia lateral, de tal forma que a vitamina D₂ apresenta menor atividade se comparada à forma D₃ (Bendik *et al.*, 2014; Maeda *et al.*, 2014).

4.1.1 Produção Endógena Da Vitamina D

A sucessão de eventos envolvidos na produção do hormônio é iniciada pela incidência solar diretamente na pele, único sítio propício a produção da VD, precisamente pela radiação ultravioleta B (UVB) compreendida nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros (Bendik *et al.*, 2014). A pró-VD ou 7-deidrocolesterol (7-DHC) é a substância precursora crucial para a síntese endógena da VD, estando localizada na dupla camada lipídica das membranas celulares do estrato espinhoso e basal da pele (nas camadas profundas da epiderme). É fundamental que haja o balanço enzimático da enzima conversora de 7-DHC em colesterol, 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), para a gênese da vitamina, pois ela

influencia diretamente nas concentrações de 7-DHC posto que sua alta concentração diminui a biodisponibilidade do precursor para a ativação da VD (Castro, 2011; Maeda *et al.*, 2014)

A absorção da luz UV de 290 a 315nm pela pró-VD promove a clivagem fotoquímica entre os carbonos 9 e 10 do anel B pentanoperidrofenantreno e produz a pré-vitamina D₃ na membrana plasmática dos queratinócitos presente na epiderme. Por se tratar de uma substância termoinstável, o calor promove uma reação de isomerização na pré-vitamina D₃ alterando sua conformação espacial tornando-a mais estável, vitamina D₃, já podendo ser excretada da célula e ir para circulação sanguínea através de sua proteína carreadora, DBP, que conduz as moléculas hidrofóbicas de VD aos órgãos-alvo (Maeda *et al.*, 2014)

4.1.2 Ativação Da Vitamina D Dietética

Por serem substâncias lipossolúveis, o coledalciferol (D₃) e o ergosterol (D₂) provenientes da dieta são absorvidos no intestino delgado e transportados pela glicoproteína DBP e direcionadas ao fígado. A partir dessa etapa de transporte pela corrente sanguínea ambas as VD, provenientes da dieta ou da produção endógena, seguirão o mesmo percurso até atingirem a ativação, tornando-as metabolicamente ativas (Chun *et al.*, 2019).

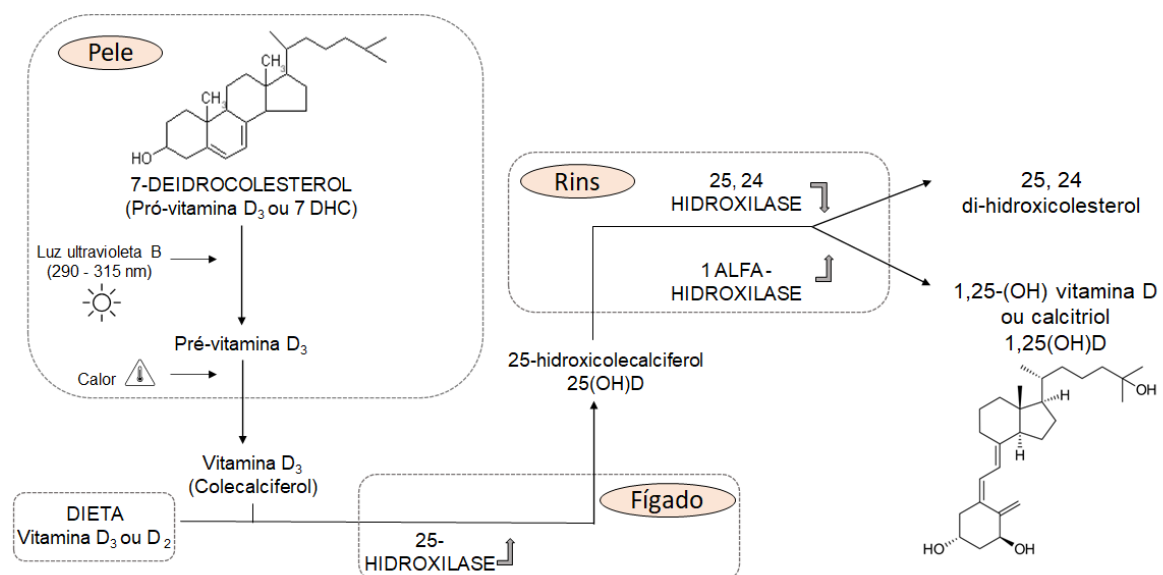
Ao chegar no fígado, D₂ e D₃ passarão por um processo de hidroxilação mediada pela enzima microssomal 25-hidroxilase designada CYP2R1 pertencente à família do citocromo P450 (CYP450) no carbono 25, promovendo a formação do calcidiol ou 25-hidroxivitamina D (25(OH)D₃ e 25(OH)D₂), biologicamente inerte, no entanto encontra-se em maior concentração no organismo. Ligada a proteína DBP, 25(OH)D será conduzida aos rins, ao qual nas células dos túbulos contorcidos proximais contém a presença da enzima mitocondrial 1- α -hidroxilase (CYP27B1), que igualmente a CYP2R1 pertence ao grupo CYP450, ela propicia a hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, originando a 1- α ,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D ou calcitriol], metabólito ativo da VD (Castro, 2011; Galvão *et al.*, 2013).

Tal mecanismo é rigorosamente controlado pelo paratormônio (PTH - hormônio da paratireóide) e pelos níveis de cálcio séricos. Uma vez que a diminuição nos níveis séricos de cálcio estimula as glândulas paratireoides a liberar o PTH, ele age induzindo a transformação da 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, uma vez ativada ela irá

aumentar a absorção de cálcio e fosfato no intestino assim como a reabsorção de cálcio renal e ósseo. Ademais, o próprio calcitriol controla o seu mecanismo de ativação por meio do aumento ou diminuição da atividade da 1α -hidroxilase. A $25(\text{OH})\text{D}$ e a $1,25(\text{OH})\text{D}$ podem sofrer um outro tipo de hidroxilação nos rins e no intestino, no carbono 24 configurando uma forma inativa desse hormônio, $24,25$ -dihidroxitamina D e $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$, pela ação enzimática da 24 hidroxilase (CYP24A1). Esses metabólitos terão como produtos finais o ácido calcitróico e $1,24,25(\text{OH})\text{D}$ -lactona, que posteriormente são eliminados pela bile nas fezes e uma pequena porção excretada na urina, no entanto a $24,25$ dihidroxivitamina D é metabolicamente ativa e atua no processo de reparo de fraturas auxiliando a integridade da estrutura óssea (Maeda *et al.*, 2014).

Todavia, evidências científicas atuais comprovaram a presença da 1α -hidroxilase de forma parácrina e autócrina em outros tecidos, logo, podendo ocorrer a produção/ativação da $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D no intuito de suprir necessidades locais em células extrarrenais como mama, pele, linfonodos, intestino, próstata, sistema circulatório, incluindo o cérebro. A regulação da atividade da enzima de ativação nos outros tecidos independe do PTH, e é controlada por fatores específicos e por citocinas presentes em cada tipo celular (Castro, 2011). A figura 2 esquematiza a rota do metabolismo de ativação da VD endógena e advinda da dieta.

Figura 2 - Via metabólica da vitamina D.



Fonte: Adaptado de Galvão *et al.*, 2013.

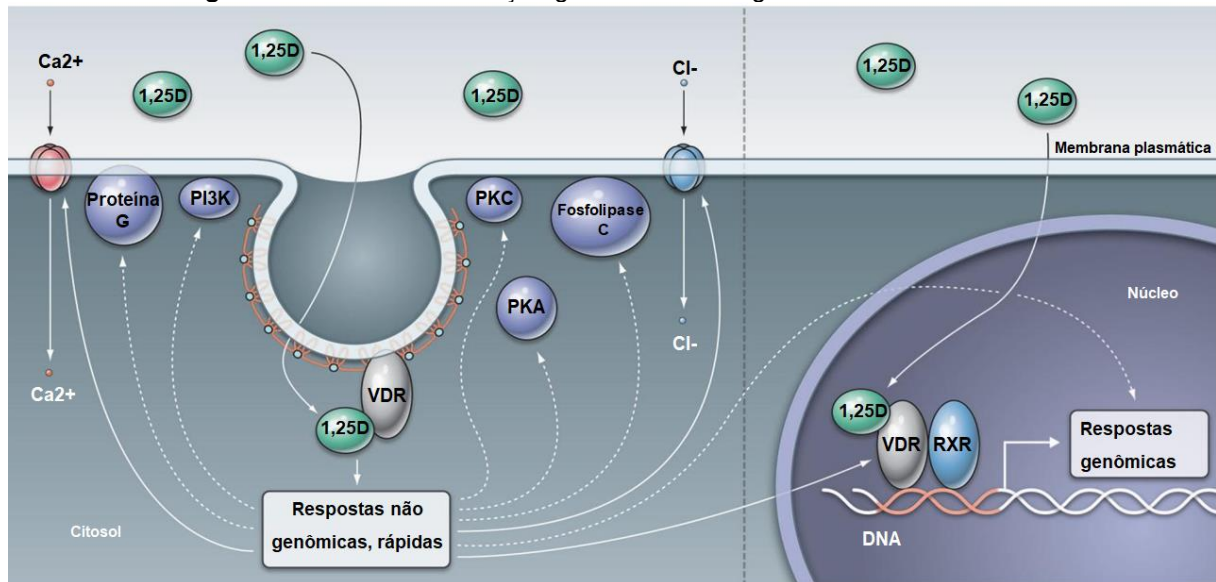
4.2 MECANISMO DE AÇÃO E DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL DO RECEPTOR DE VITAMINA D

O exercício biológico da VD ativa é estabelecido pela interação com o seu receptor hormonal pertencente a superfamília dos receptores nucleares (VDR, *vitamin D receptor*) que se encontra amplamente distribuído em quase todas as células do tecido humano com exceção das hemácias, células de Purkinje e células musculares estriadas maduras. Os principais tecidos que apresentam o VDR são ossos, rins, intestino e glândulas paratireoides, por serem definitivamente órgãos-alvo do calcitriol, do mesmo modo que outros tecidos como o pâncreas, sistema imunológico (inato e adaptativo), coração, músculo e o cérebro também expressam o receptor de VD, em destaque os neurônios e células da glia do sistema nervoso central (Maeda *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2017; Kaviani *et al.*, 2020; Rihal *et al.*, 2022).

O VDR apresenta funções genômicas (de forma direta ou indireta) e respostas não genômicas (rápidas). A sua estrutura nuclear é composta por uma porção hidrofóbica que por sua vez permite a ligação da 1,25(OH)₂D nessa porção, ao se acoplarem ocorre uma alteração conformacional formando o complexo transcricional hormônio-receptor, esse complexo se heterodimeriza com o receptor retinóide X (RXR) configurando o heterodímero 1,25(OH)₂D-VDR-RXR que se liga ao VDRE (elementos de resposta à VD), regiões específicas do DNA de seus genes-alvo, essa fusão do heterodímero com a sequência específica do genoma propicia a ativação ou repressão de genes com auxílio das proteínas co reguladoras, entre elas as co ativadoras (SRC - *steroid receptor coactivator* - e o NCoA-62) e as co repressoras (NcoR - *nuclear receptor corepressor* e SMRT - *silent mediator for retinoid and thyroid hormone receptors*) (Castro *et al.*, 2011).

Nas respostas biológicas rápidas (não genômicas), 1,25(OH)₂D liga-se ao VDR presente nas invaginações da dupla camada lipídica das células, a sinalização intracelular ocorre por meio de canais iônicos transmembranares dependentes de voltagem. A ligação entre a VD e o seu receptor promove a ativação dos canais iônicos, aumenta o influxo de cálcio e cloreto (Ca²⁺, Cl⁻) para o meio intracelular, ocasionando na ativação de segundos mensageiros do citosol como as proteínas quinases e fosfolipase C (Mizwicki e Norman, 2009). A figura 3 representa os diferentes modos de ação da VD através da interação com o seu receptor (VDR).

Figura 3 - Mecanismo de ação genômica e não genômica da vitamina D.



Fonte: Adaptado de Mizwicki e Norman, 2009.

Além disso, o VDR não é exclusivamente ativado pelo calcitriol, pode ser excitado por outras substâncias que estejam em uma concentração mais elevada do que a porção de calcitriol comumente utilizada para ativá-lo e que seja compatível com a molécula de VD, lipossolúvel, como o ácido litocólico, aracdônico e gorduras poli-insaturadas (Castro, 2011).

4.3 AÇÕES FISIOLÓGICAS DO CALCITRIOL

Inicialmente, a função atribuída a VD é a regulação fisiológica osteomineral do cálcio, fósforo e magnésio que está intimamente relacionada com a saúde óssea, por intermédio do recurso de absorção intestinal, reabsorção renal e mobilização mineral óssea na qual a VD liga-se ao VDR presente nos osteoblastos sinalizando a maturação dos monócitos em osteoclastos que dissolvem a matriz óssea através de collagenase e ácido clorídrico a fim de mobilizar os minerais como o cálcio do esqueleto (Holick *et al.*, 2011) ocorrendo a regulação do balanço mineral desses íons, (Kutner *et al.*, 2018) sendo considerada a função clássica do hormônio.

No entanto, a literatura descreve com clareza que o calcitriol encontra-se envolvido em diversos outros processos celulares que contribuem para a homeostase corporal, pois as atividades biológicas exercidas pela $1,25(OH)_2D$ estão intimamente vinculadas à distribuição tecidual do receptor da VD e este encontra-se

abundantemente expresso nas células do organismo juntamente com a presença da enzima de ativação 1 α -hidroxilase que se situa em diversos outros tipos celulares, não obstante esses mecanismos não são totalmente elucidados.

No âmbito dos efeitos biológicos não clássicos do calcitriol está o controle da pressão arterial e modulação da frequência cardíaca, pois interfere no sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio da inibição da renina, além de regular o crescimento das células musculares lisas e endoteliais dos vasos; execução de processos de multiplicação e diferenciação celular e função anti oncogênica (Castro *et al.*, 2011); no intestino, a absorção de cálcio e fósforo é dependente da ação da VD; atuação imunorreguladora, inato e adaptativo, nas células de defesa (linfócitos T - CD4+ e CD8+; e nas células apresentadoras de antígenos - APC), além da modulação da autoimunidade e produção de peptídeos antimicrobianos, catelicidinas e defensinas (Castro *et al.*, 2011; Schwalfenberg, 2011; Hewison, 2012); regulação do metabolismo de insulina em células β pancreáticas por meio de ações rápidas não genômicas regulando o influxo de Ca²⁺ no citosol, assim promove a clivagem da pró-insulina em insulina (Hewison, 2012).

Sobretudo, a VD ativa apresenta propriedades anti-inflamatórias cerebral, neuroproteção, neurogênese, liberação e efeitos regulatórios em diferentes sistemas de neurotransmissores, contribuindo numa melhor plasticidade sináptica e consequentemente na performance e desenvolvimento neurológico (Eyles *et al.*, 2013; Groves *et al.*, 2014; Kaviani *et al.*, 2020).

4.4 STATUS DA VITAMINA D CORPORAL

É de suma importância que haja a avaliação da reserva de VD no organismo, pois esse hormônio esteroide atua em diversos tecidos contribuindo na homeostase sistêmica. A quantificação é realizada pela dosagem do calcidiol, 25(OH)D, que apesar de não ser o metabólito ativo é considerado o melhor indicador biológico uma vez que a produção da 1,25(OH)₂D depende diretamente da sua concentração. Além disso, existem outras razões para utilizar a 25(OH)D e não o calcitriol, como o tempo de meia-vida (25(OH)D apresenta meia-vida de 2 a 3 semanas, em contrapartida o tempo da 1,25(OH)₂D é de 4 a 6 horas. Vale ressaltar que a concentração do calcitriol em casos de deficiência da VD pode estar nos níveis de normalidade, posto que baixos níveis de calcitriol desencadeia uma diminuição do cálcio sérico, essa

hipocalcemia estimula a síntese e liberação do PTH que por sua vez atua elevando a expressão da 1- α -hidroxilase, a enzima conversora da 25(OH)D em 1,25(OH)D.

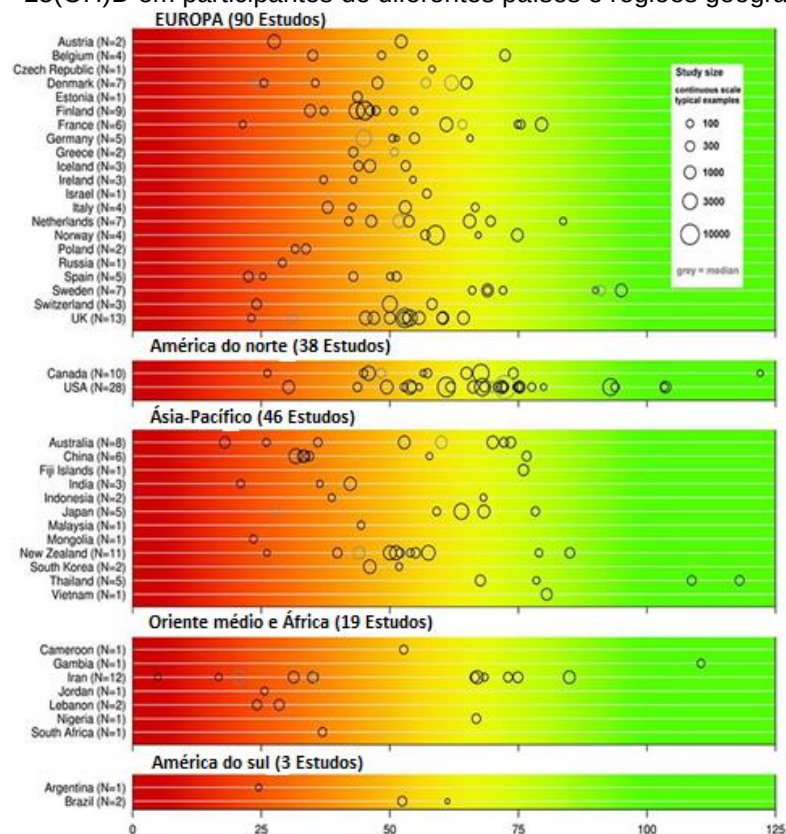
A concentração ideal do hormônio para o seu ótimo desempenho funcional ainda é bastante discutida na literatura científica, não tendo um consenso do valor de suficiência de VD. O estado nutricional da 25(OH)D é classificado em suficiência, insuficiência e deficiência. Enfatizando o contexto fisiológico do ser humano, admite-se que a concentração suficiente da 25(OH)D é a que mantém o nível de PTH e a absorção de cálcio adequados para a manutenção da saúde óssea, assim um compilado de obras literárias médicas consideram que os níveis ideais variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L) (Heaney *et al.*, 2011; Maeda *et al.*, 2014). Outrossim, a interpretação de um conjunto de autores de diferentes estudos, consideram valores acima de 20ng/mL suficiência, entre o intervalo de 12-20ng/mL insuficiência, 5-12ng/mL deficiência e abaixo de 5ng/mL como deficiência grave (Castro, 2011). No entanto, outros especialistas já consideram um quadro de hipovitaminose D quando os níveis plasmáticos de 25(OH)D estão abaixo de 30ng/mL (Holick *et al.*, 2011; Stocklin e Eggersdorfer, 2013; Maeda *et al.*, 2014). Segundo as Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), as concentrações almejadas devem ser acima de 30 ng/mL, dessa forma os benefícios do hormônio tornam-se mais perceptíveis.

4.5 HIPOVITAMINOSE D

Os aspectos moleculares e fisiológicos da VD evidenciados por estudos científicos ratificam a importância da molécula hormonal na homeostase sistêmica, na qual sua deficiência leva a alterações metabólicas que impactam diretamente a saúde dos indivíduos. Dados epidemiológicos certificam que indivíduos com baixos níveis de VD encontram-se amplamente distribuídos na população mundial, tal observação não decorre de fatores como etnia, idade e localização geográfica, dessa forma, a hipovitaminose D trata-se de uma questão de saúde pública mundial e o Brasil encontra-se inserido nesse cenário (Bendik *et al.*, 2014). De acordo com o *Institute of Medicine* (IOM), a hipovitaminose D é definida quando a concentração da 25(OH)D for inferior a 20ng/ml (Holick *et al.*, 2011).

Hilger e colaboradores, em 2014, mapearam o *status* da VD na população mundial por meio de uma revisão sistemática com estudos compreendidos entre 1990 e fevereiro de 2011. Tais estudos passaram por critérios de seleção como desenho transversal ou coortes de base populacional, seleção aleatória de participante de diferentes locais do planeta e concentrações séricas de 25(OH)D conclusivas. A amostra analítica abrangeu 195 estudos com um total de 168.389 participantes de quarenta e quatro países, no entanto somente metade dos estudos foram incluídos no mapa global do *status* de VD, pois o restante foi classificado como não representativos para população-alvo. A Figura 4 ilustra a distribuição dos diferentes valores médios e medianos obtidos pela quantificação sérica da 25(OH)D nos grupos populacionais de diferentes localidades do mundo. O gradiente de coloração do vermelho ao verde reflete o nível e a falta de definição dos valores de referência séricos para 25(OH)D, de modo que a zona vermelha caracteriza a deficiência grave, laranja representa a deficiência, amarela indica a insuficiência e verde os níveis adequados; os círculos cinzas representam os valores medianos e os círculos pretos os valores médios e os tamanhos dos círculos estão de acordo com o tamanho do estudo.

Figura 4 - Distribuição dos valores médios e medianos obtidos na quantificação sérica da 25(OH)D em participantes de diferentes países e regiões geográficas.



Fonte: Hilger *et al.*, 2014.

Esses pesquisadores concluíram que 6,7% da população apresentou valores médios de 25-hidroxivitamina D abaixo 25nmol/l (deficiência), 37,3% apresentaram valores médios abaixo de 50nmol/l (insuficiência) e 88,1% apresentaram valores médios abaixo de 75nmol/l, não havendo discrepâncias entre o gênero e idade. Entretanto, populações da Europa e EUA apresentaram níveis séricos de 25(OH)D mais elevados em comparação aos grupos populacionais do Oriente Médio e África. Além disso, sugeriram que idosos e recém-nascidos institucionalizados são mais propensos a ter baixos níveis de 25(OH)D.

4.5.1 Fatores Que Influenciam O Desenvolvimento Da Hipovitaminose D

Atualmente, existem múltiplos fatores contribuintes na manifestação da hipovitaminose D. Um dos mais prevalentes é a incidência dos raios UVB na terra, uma vez que a posição do eixo translacional da Terra ao redor do sol interfere na quantidade de raios UVB que atinge a superfície terrestre, esse fato deve-se a proximidade ou distância da Linha do Equador, pois quanto mais distante da linha equatorial maior será a dificuldade da travessia da luz solar pela camada atmosférica, devido aumento de sua espessura, acarretando a atenuação nos comprimentos de onda, incluindo a radiação UVB. Além disso, a incidência solar terrestre é influenciada pela mudança nas estações do ano em uma determinada localidade (Castro, 2011; Bendik *et al.*, 2014).

Outro fator deve-se a pigmentação da pele, a melanina é um pigmento de coloração marrom produzido pelos melanócitos, sua concentração na pele intervém na produção de VD, ele compete pelo fóton dos raios UVB diminuindo a disposição de fótons para a fotólise do 7-DHC, conferindo uma fotoproteção natural. De modo que pessoas com tom de pele escuro necessitam de três a cinco vezes mais exposição solar para produzir a VD em quantidades equivalentes a pessoas com tom de pele claro que em condições normais devem se expor ao sol por volta das dez às quinze horas durante cinco a dez minutos (Galvão *et al.*, 2013; Bendik *et al.*, 2014).

Outrossim, razões envolvendo o excesso de gordura corporal, na obesidade, reduz a biodisponibilidade do hormônio, valores elevados do índice de massa corpórea (IMC), sendo maior que 30 kg/m² possui relação inversa com a concentração de 25(OH)D, ou seja, quanto maior o IMC menor o nível plasmático da VD (Holick *et al.*, 2011), assim como a má absorção de lipídeos, um bom exemplo são

os pacientes bariátricos que possuem dificuldades ou são totalmente incapazes de absorver a VD, que por sua vez é lipossolúvel (Walsh *et al.*, 2017). O aspecto mais intrigante da atualidade é pautado no uso de protetores solares, para Holick *et al.* a exposição aos raios UVB com uso de bloqueadores solares com fator de proteção igual ou maior que 30 reduz a síntese de VD em mais de 95%. Ademais, a exposição cutânea à radiação solar UVB com excesso de roupa ou vestimentas com proteção contra os raios UV, também pode contribuir para o desenvolvimento da hipovitaminose D, pela interferência na síntese da VD em função do bloqueio da ação dos raios UVB sobre a pele.

4.6 VITAMINA D E O CÉREBRO

A VD foi designada como um neuroesteróide ativo por possuir diversas funções no sistema nervoso central (SNC), embora ainda não totalmente elucidadas. Tanto a sua forma ativa quanto os seus metabólitos são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e foram encontrados em menor concentração no líquido cefalorraquidiano, embora com menor penetração sanguínea quando comparados a outros esteroides sexuais (Eyles *et al.*, 2013; Cui *et al.*, 2017). O receptor de ligação da VD ativa responsável por suas funções encontra-se distribuído por todo cérebro humano, com a expressão de maior abrangência estando localizada nas regiões do hipotálamo, hipocampo, cerebelo, tálamo, núcleos da base e córtex cerebral, nas células da glia, astrócitos, oligodendrócitos e neurônios dopaminérgicos da substância negra (Eyles *et al.*, 2005; Groves *et al.*, 2014). Cada um desses compartimentos neuroanatômicos é responsável por funções específicas e cruciais na performance global do organismo.

As enzimas do citocromo P450 envolvidas nos processos de produção/ativação do calcitriol, tais como a 1- α -hidroxilase e 24-hidroxilase, estão presentes em várias regiões do SNC, especificamente a 1- α -hidroxilase encontra-se nas células cerebelares de Purkinje, células da glia e neurônios do córtex cerebral, possibilitando a ativação ou inativação de acordo com a demanda local do neuro-hormônio, ainda assim a VD ativa pode autorregular sua eliminação (Cui *et al.*, 2017). No cérebro, a forma ativa da VD exerce seus efeitos através de mecanismos genômicos e não

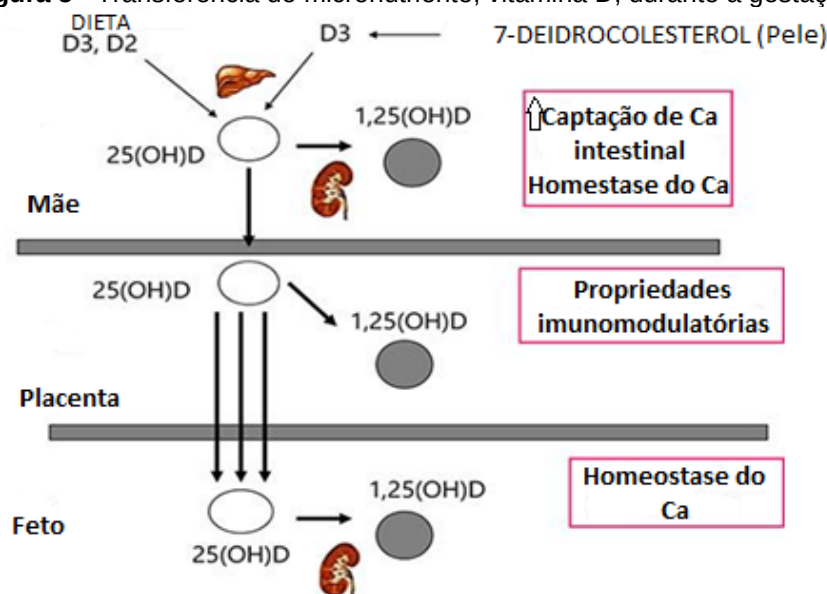
genômicos, e por exercer influência em múltiplos genes alvos no SNC, a expressão genica pode ser diretamente afetada em situações de hipovitaminose D.

4.6.1 Participação Da Vitamina D No Neurodesenvolvimento

O neurodesenvolvimento embrionário é um processo altamente sensível a diferentes estímulos, sendo influenciado pelos fatores ambientais, pela demanda metabólica, pelo aporte sanguíneo, pela disponibilidade de micronutrientes e macronutrientes de origem materna, situações que em conjunto modulam a expressão de genes fetais envolvidos no crescimento e desenvolvimento encefálico (Sanchez-Hernandez *et al.*, 2016). O início de formação do sistema nervoso através do processo de neurulação ocorre após o 18º dia da concepção, onde a partir da diferenciação celular tem-se a formação da placa neural. Posteriormente, ocorre uma invaginação da placa neural estruturando o tubo neural que, subsequentemente, originará o encéfalo e a medula espinhal; até a 6ª semana da concepção ocorre inúmeros eventos celulares que dão início a neurogênese, formação de sinapses e apoptose. A partir da 7ª semana o cérebro começa o seu crescimento e desenvolvimento, dando continuidade ao amadurecimento cerebral após o nascimento (Moore, 2013; Cortés-Albornoz *et al.*, 2021).

Durante o período embrionário ocorre a transferência materno-fetal da forma precursora inativa 25(OH)D3 que permeia o tecido placentário por difusão facilitada e é convertida a forma ativa 1,25(OH)D3 pela ação da enzima 1- α -hidroxilase placentária. O tecido placentário regula o metabolismo da VD de forma parácrina, inativando a 25(OH)D3 pela hidroxilação no carbono 24, o que permite a modulação dos efeitos da VD que pode influenciar o processo gestacional, pois em excesso seus efeitos tornam-se tóxicos e prejudiciais ao feto. Além disso, a forma ativa do neuro-hormônio desempenha funções imunomoduladoras através da estimulação de reações antimicrobianas inatas na placenta, paralelamente à inibição de respostas adaptativas mediadas pelas células T CD4+ (Th1) produtoras de citocinas pró-inflamatórias. Embora a atividade moderada das células Th1 seja fundamental durante a gravidez, a estimulação exacerbada dessas células prejudica a implantação do embrião (Sanchez-Hernandez *et al.*, 2016; Larqué *et al.*, 2018).

Figura 5 - Transferência do micronutriente, vitamina D, durante a gestação.



Fonte: Larqué *et al.*, 2018.

A 25(OH)D, após atravessar a barreira placentária e alcançar o feto, sofre uma hidroxilação produzindo o calcitriol, a forma ativa da VD, cuja principal função é manter a homeostasia dos níveis de cálcio (Ca^{2+}) necessários para a formação fetal (Larqué *et al.*, 2018). Em 2012, Zanatta e colaboradores demonstraram que durante o neurodesenvolvimento o calcitriol promove um aumento do influxo de íons Ca^{2+} no córtex cerebral, com auxílio de proteínas quinases, canais de Cl^- e K^+ e presença de Ca^{2+} intra e extracelular. No SNC, o Ca^{2+} está envolvido na proliferação de vesículas e exocitose de neurotransmissores, na sinalização intracelular e excitação neuronal, assim como na transcrição gênica. Um desequilíbrio nos níveis de Ca^{2+} durante a sinalização neuronal vem sendo correlacionado ao desenvolvimento de diferentes doenças do SNC. Sabe-se que o Ca^{2+} atua no processo de ativação imune microglial, e uma desregulação homeostática nos níveis desse íon resulta em morte celular por vias apoptóticas e necróticas (Mizoguchi, Y; Monji, A., 2017). Considerando que a VD participa na manutenção dos níveis adequados de Ca^{2+} no SNC influenciando os processos de diferenciação, sinalização, apoptose e proliferação celular (Castro *et al.*, 2011; Eyles *et al.*, 2013; Cui *et al.*, 2017), uma disfunção nesse neuro-hormônio pode contribuir para o desenvolvimento dos transtornos neuropsiquiátricos.

Estabelecendo uma relação com a homeostase de cálcio neuronal, a VD atua na função dopaminérgica, por meio da liberação de dopamina na fenda sináptica, uma vez que a liberação de neurotransmissores depende da presença de íons de cálcio, além da possibilidade na participação do desenvolvimento de neurônios

dopaminérgicos (Sanchez-Hernandez et al., 2016); e possui participação efetiva na regulação da expressão gênica através da ligação com o VDR, expresso em todo o cérebro, em locais específicos do genoma.

Diferentes estudos literários apontam para uma função crucial da VD no desenvolvimento cerebral gestacional, e a hipovitaminose D implica em conjunto de alterações no SNC, entre eles as malformações cerebrais e variações neuroanatômicas; redução da neurogênese devido à alteração na expressão de genes envolvidos no ciclo celular e genes pró-apoptóticos; menor diferenciação celular; neurotransmissão, redução da síntese dopaminérgica uma vez que a deficiência do calcitriol prejudica a expressão da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), que participa na via dopaminérgica, e redução da produção de fatores que contribuem para a caracterização da dopamina; baixo desenvolvimento mental, cognitivo e comportamental; redução na expressão de fatores neurotróficos envolvidos nos mecanismos de plasticidade sináptica; e o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, merecendo destaque a depressão (Eyles et al., 2011; Eyles et al., 2013; Groves et al., 2014; Sanchez-Hernandez et al., 2016; Berridge, 2017; Cui et al., 2017; Berridge, 2018; Cortés-albornoz et al., 2021). Assim, a IOM recomenda às gestantes o consumo diário de 600UI de VD para que esse hormônio possa exercer adequadamente suas funções durante o processo do desenvolvimento cerebral do bebê (Larqué et al., 2018).

4.6.2 Ações Genômicas E Não Genômicas Da Vitamina D E As Implicações Cerebrais Da Hipovitaminose D

Em relação às ações biológicas da VD, a maior parte das evidências científicas destacam as funções não clássicas cerebrais. Embora o mecanismo de ação biológica da VD advenha de estudos utilizando animais experimentais (roedores), sabe-se que o modo de ação, o metabolismo, a síntese, a distribuição dos VDR, os níveis séricos e os efeitos homeostáticos são semelhantes entre as espécies roedoras e humanas, diferindo na produção do peptídeo antimicrobiano catelicidina que é estimulado pelo calcitriol em humanos (Eyles et al., 2013; Groves et al., 2014; Cui et al., 2017).

A depleção do calcitriol leva ao comprometimento de várias neurotrofinas presentes nos seres humanos. As neurotrofinas são um grupo de proteínas envolvidas nos processos de sobrevivência, diferenciação e funcionalidade neuronal, tendo

relevância o fator de crescimento nervoso (NGF) que está envolvido na regeneração de nervos periféricos, plasticidade sináptica, neurotransmissão, diferenciação e sobrevivência de neurônios sensoriais, simpáticos e colinérgicos; o fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) que atua na diferenciação e sobrevivência de células dopaminérgicas e noradrenérgicas; a neurotrofina-3 (NT-3) vinculada à transmissão sináptica no hipocampo; e, por fim a neurotrofina-4 (NT-4) que é essencial para sinalização do Ca^{2+} no sistema nervoso. Diante de situações de hipovitaminose D durante o desenvolvimento fetal ocorre a redução de uma outra neurotrofina importante, a p75NTR, que é crucial para os eventos apoptóticos no cérebro (Groves *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2017).

A forma ativa da VD possui ação neuroprotetora contra a lesão ocasionada pela toxicidade da 6-hidroxidopamina (6-OHDA), uma neurotoxina capaz de induzir um processo neurodegenerativo cerebral e desencadear a doença de Parkinson através da depleção de dopamina e seus metabólitos na substância negra. Além disso, exerce funções imunomoduladores diante de uma infiltração com participação de macrófagos e micróglia parenquimatosa, adquirindo função anti-inflamatória no SNC. A associação medicamentosa de VD com a micróglia resultou na inibição de Interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β), e no aumento dos níveis da interleucina 10 (IL-10), citocina anti-inflamatória. Tão somente, estudos mencionam a VD na redução da síntese induzível de óxido nítrico (iNOS) e regulação da enzima gama glutamil-transpeptidase, propondo o grande potencial de atuação da VD no metabolismo antioxidante (Groves *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2017).

Como neuro-hormônio, o calcitriol atua no mecanismo de neurotransmissão através da regulação dos mediadores químicos no sistema nervoso, esse processo de sinalização entre neurônios é dependente do influxo de cálcio no terminal pré-sináptico para que haja liberação dos neurotransmissores. Estudos mostraram que a administração de 1,25(OH)D de 50ng/kg ou 100ng/kg durante 6 semanas elevou os níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no hipocampo e córtex pré-frontal, regiões cerebrais afetadas na depressão, por ser um neurotransmissor inibitório possui ação ansiolítica promovendo relaxamento, consequentemente diminui o estresse psicológico melhorando sintomas depressivos, regulando o humor (Jiang *et al.*, 2014) Ademais, a VD modula a expressão da enzima tirosina quinase que participa da biossíntese de neurotransmissores catecolaminas (dopamina, noradrenalina) envolvidos com a regulação humoral (Marsh *et al.*, 2017), além da ativação da enzima

triptofano hidroxilase 2 (TPH2) que atua na síntese da serotonina (5-HT) levando a um aumento desse neurotransmissor.

4.7 TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Os transtornos depressivos englobam um grupo de doenças psiquiátricas que estão relacionadas a alterações do humor, sendo clinicamente caracterizados pela presença do humor triste, vazio ou irritável, além da perda de interesse ou prazer (APA, 2014). Consequentemente o desânimo juntamente com as alterações somáticas e cognitivas em indivíduos portadores do transtorno influenciam a sua capacidade funcional na sociedade, seja no âmbito social, profissional ou emocional, impactando negativamente na qualidade de vida.

Os transtornos depressivos representam um grave problema de saúde pública face a alta prevalência na população mundial. Estimativas atuais da Organização Mundial da Saúde mostram que aproximadamente 322 milhões de pessoas ao redor do mundo sofrem de algum tipo de transtorno depressivo, sendo mais comuns nas mulheres (OMS, 2017). A depressão é uma condição neurobiológica de alta complexidade, incapacitante e possivelmente fatídico, na qual esse vocábulo, corriqueiramente, é empregado para referir-se a alguma patologia incluída no conjunto dos transtornos depressivos.

Os transtornos depressivos são divididos em subtipos de acordo com as características clínicas, etiologia postulada, curso (breve recorrente, recorrente e crônico) e fatores desencadeantes (exemplo: sazonal e puerperal). O quadro clínico depressivo é de natureza multifatorial, sendo influenciado pela interação entre os fatores genéticos, biológicos e psicossociais, podendo ou não estar relacionado ao histórico familiar, situação financeira, traumas, ansiedade e outros. Além disso, a intensidade sintomatológica da doença pode ser classificada em leve, moderada ou grave.

Entre os diferentes tipos de transtornos depressivos presentes na prática clínica estão o transtorno depressivo maior (TDM) ou depressão clássica, transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância ou medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado (APA, 2014).

O quadro clínico depressivo é composto por uma multiplicidade de sintomas em diferentes esferas psicopatológica, essa sintomatologia clássica, primariamente, é integrada por sinais afetivos relacionados ao humor (melancolia, apatia, irritabilidade, desespero, ansiedade, choro, desesperança e outros), alterações da autovalorização (baixa autoestima, sensação de insuficiência, vergonha e incapacidade), cognitivos (falta de concentração, atenção e memória), instintivo e neurovegetativo (fadiga, falta ou excesso de sono, apetite, libido), psicomotricidade (negativismo, anedonia, desânimo, diminuição de fala em tamanho e volume), alterações ideativas (ideias de morte e de desaparecer, culpa, arrependimento, tédio, realismo depressivo/pessimista). Ainda assim, nas formas mais críticas da doença o indivíduo pode apresentar sintomas psicóticos como delírios e alucinações (Dalgarrondo, 2018; Libuda *et al.*, 2020).

4.7.1 Neurofisiopatologia Da Depressão: Desbalanço Dos Neurotransmissores, Anátomo-Funcional E Mecanismos Moleculares

Apesar dos múltiplos estudos para compreensão da neurobiologia dos transtornos depressivos, ainda há controvérsias nos achados sobre sua fisiopatologia, pois ela não é totalmente elucidada, tornando o seu tratamento preventivo e/ou reversivo desafiador. Os mecanismos utilizados nos estudos para promover os avanços e elevar o conhecimento acerca dos processos fisiopatológicos existentes na depressão, inclui um conjunto de medidas moleculares, neuroquímicas e anatômicas.

Levando em consideração os estudos moleculares relacionados ao TDM, existem três situações que podem estar envolvidas com a fisiopatogenia da doença como: a elevação de produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 6, interleucina-1 β e fator de necrose tumoral- α) que favorece e exacerba a inflamação; fatores neurotróficos e fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que se encontra diminuído, reduzindo a sobrevivência neuronal e por conseguinte o desempenho neurológico; e a desregulação do eixo HHA, especialmente frente ao estresse ocasionado pela depressão, que estimula o hipotálamo a liberar o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) que irá atuar na pituitária produzindo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que estimula as glândulas suprarrenais (adrenal) a produzir cortisol que possui efeito anti-inflamatório, contudo a resistência aos glicocorticóides devida intensa secreção na depressão contribui para

o desequilíbrio dos neurotransmissores monoaminas que estão relacionado com a sensação de bem-estar e manutenção do humor. Pacientes depressivos possuem altos níveis de CRH, devido ao estresse psicológico e social da patologia.

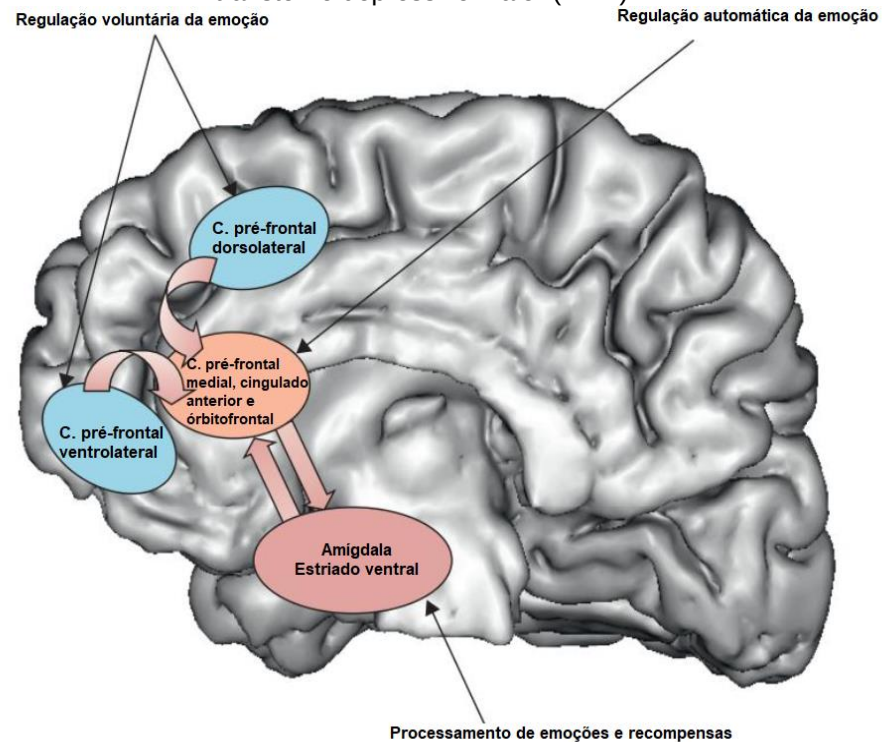
Em relação ao nível anatômico, existem regiões cerebrais envolvidas com o processamento e regulação de emoções e recompensa, que por sua vez diante da síndrome depressiva apresentam anormalidades, visto que na depressão ocorre um descontrole emocional nos indivíduos portadores. As evidências de estudos em neuroimagem fornecem resultados para os sistemas neurais subcorticais (representado pela amígdala e estriado ventral que estão relacionados com o processamento de emoções e recompensas), corticais pré-frontal medial e cingulada anterior (referente ao processamento e a regulação automática ou implícita da emoção) e os pré-frontais laterais (associado ao controle cognitivo e regulação voluntária ou com esforço da emoção).

Esses sistemas podem ser classificados como uma rede límbica (comportamento emocional) composta pela amígdala, córtex pré-frontal medial e cingulada anterior, essa rede é modulada pela serotonina e uma rede de recompensa (prazer, satisfação) que é modulada pela dopamina, sendo integrada pelo corpo estriado ventral, córtex orbitofrontal e pré-frontal medial.

Na TDM ocorre elevação anormal para estímulos emocionais negativos, principalmente o medo, na amígdala, córtex pré-frontal e estriado ventral, onde também ocorre uma redução dos estímulos positivos ao longo do recebimento e antecipação de recompensa em portadores da depressão clássica. Adicionalmente, a conectividade funcional efetiva, o efeito exercido de uma região sobre a outra também evidencia anormalidades no processamento de emoções e recompensa na depressão maior, como exemplo a regulação anormal da amígdala pelo córtex pré-frontal medial acarreta um déficit de atenção a estímulos emocionais positivos (Kupfer *et al.*, 2012).

Além disso, ocorre uma alteração estrutural atrófica no hipocampo, região envolvida com a formação de memórias, modulação humoral e aprendizado. A redução do volume do hipocampo decorre da toxicidade ocasionada pelo estresse psicológico na depressão. A figura abaixo demonstra as regiões cerebrais cujas alterações funcionais apresentam relevância na caracterização emocional depressiva, as setas rosas mostram a conectividade funcional que uma região pode executar sobre a outra.

Figura 6: Sistemas neurais envolvidos com as emoções e recompensas no transtorno depressivo maior (TDM).



Fonte: Adaptado de Kupfer *et al.*, 2012.

A etiologia biológica dos transtornos depressivos também está estritamente relacionada com o estado neuroquímico cerebral, os neurotransmissores monoaminérgicos noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) são considerados antidepressivos naturais, pois modulam e realizam atividades corticais e subcorticais, sobretudo atua regulando o humor, atividade psicomotora, apetite, bem-estar e sono. A perturbação desses neurotransmissores monoaminas seja na síntese, liberação, transporte, recaptção ou em seu balanceamento hormonal, assim como anormalidades em seus respectivos receptores que atuam em diferentes regiões do cérebro pode culminar no aparecimento ou agravamento do quadro depressivo do indivíduo.

A noradrenalina está relacionada com o sistema de alerta e vigilância, agindo paralelamente com outro neurotransmissor monoaminérgico adquire outras funções como regulação do humor, atenção e cognição, sua diminuição no SNC provoca perturbação em meios afetivos interferindo na felicidade, disposição, prazer, interesse e segurança do indivíduo. 5-HT é a substância popularmente conhecida como o hormônio da felicidade e sua função no SNC faz jus a sua notoriedade, a redução nos seus níveis desencadeia o aparecimento da sintomatologia depressiva, abrangendo o medo, solidão, autoacusação, irritabilidade e tristeza, do mesmo modo que esse

neurotransmissor se encontra envolvido com compulsões, sono, sexualidade e memória. Estudos demonstram que pacientes depressivos possuem deficiência de serotonina e que disfunções em seu metabolismo culminam no desenvolvimento da depressão. A dopamina é envolvida com a sensação de prazer, motivação e o estado de recompensa, podendo regular os sentimentos do ser humano, assim é relatado na literatura que a redução nos níveis de DA, neurônios dopaminérgicos e disfunção em seus receptores desencadeia e agrava as manifestações depressivas como medo, apatia e desesperança (Liu *et al.*, 2018).

4.7.2 Quadro Inflamatório Na Depressão

Durante os episódios depressivos ocorrem diversas alterações na funcionalidade normal do cérebro como desbalanço em neurotransmissores, saúde dos neurônios, mudanças estruturais anatômicas e os diferentes fenótipos moleculares, todas essas transformações neurofisiopatológica validam o aparecimento do quadro clínico da depressão levando ao humor triste, anedonia e outros, induzindo assim o processo inflamatório cerebral.

Indivíduos portadores de transtornos depressivos, independente da intensidade, apresentam os sinais cardinais da inflamação, ao qual no SNC ocorre a elevação de citocinas e quimiocinas pró inflamatórias (IL-6, IL-1 β e fator de necrose tumoral - TNF), moléculas de adesão como E-selectina e MCP-1 (proteína quimioatraente de macrófagos humanos-1) e proteína C reativa (PCR), caracterizando a fase aguda da inflamação. Sintomas leves como insônia e irritabilidade possui potencial para desencadear a ativação imunológica cerebral com o intuito de proteção, no entanto o excesso do processo inflamatório torna-se prejudicial à saúde do tecido promovendo com maior intensidade os sintomas depressivos. Além disso, estudos demonstram que a administração de citocinas pró inflamatórias provoca distúrbios emocionais, deprimindo indivíduos sadios (Slavich *et al.*, 2014; Miller *et al.*, 2016)

Em uma situação de intenso estresse psicológico ocorre uma desregulação da composição neuroquímica, elevando a liberação do CRH o que acarreta a liberação do cortisol pelo eixo HPA e na liberação de noradrenalina e adrenalina pelo sistema nervoso simpático. A NA estimula a produção de células de defesa mieloides que por sua vez reconhecerão os padrões moleculares associados a danos (DAMPS), nesse caso são os produtos do estresse, levando a ativação da via de sinalização da

inflamação pelo fator nuclear-KB (NF-KB) ou o inflamassoma NLRP3, uma vez ativado ele sinaliza e exacerba o processo inflamatório promovendo liberação de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e proteínas de fase aguda, além disso pode ocorrer ativação da microglia adquirindo fenótipo pro-inflamatório M1 (Slavich *et al.*, 2014; Seatiawan *et al.*, 2015; Miller *et al.*, 2016).

Essas citocinas produzidas não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, no entanto penetram no cérebro por três formas diferentes, locais com vazamento da barreira hematoencefálica, ligação a moléculas que promove transporte ativo de citocinas no endotélio vascular cerebral e por fibras aferentes vagais que propagam sinais de citocinas. No cérebro, essas citocinas participam do eixo HHA para liberação de CRH, ACTH e posteriormente o cortisol; provoca reduções em neurotrofinas e fatores de crescimento como o BDNF e assim interfere na plasticidade sináptica; cliva o receptor de glicocorticoides, resultando na resistência aos glicocorticoides; e altera via metabólica dos neurotransmissores 5-HT e DA, envolvidos na depressão, reduzindo sua biodisponibilidade (Slavich *et al.*, 2014; Seatiawan *et al.*, 2015; Miller *et al.*, 2016).

Embora ao longo das décadas inúmeras hipóteses tenham sido postuladas para melhor compreender a depressão, a sua fisiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida. Consequentemente, o possível envolvimento de novas substâncias bioativas, outros sistemas de neurotransmissores e alvos moleculares vêm sendo estudados na tentativa de responder as lacunas existentes no que tange à fisiopatogenia da depressão. Entre os estudos nesta direção, se destacam aqueles relacionando o possível envolvimento da VD na depressão. No próximo tópico, apresentamos os principais resultados de estudos que analisaram a eventual correlação entre a VD e o neurodesenvolvimento bem como as possíveis consequências da hipovitaminose D na fisiopatogenia da depressão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a realização dessa revisão integrativa, foi utilizada a base de dados eletrônica do Pubmed. O critério de busca dos artigos científicos foi estabelecido pela combinação dos descritores e os operadores booleanos (em inglês), conforme descrito na Tabela 1.

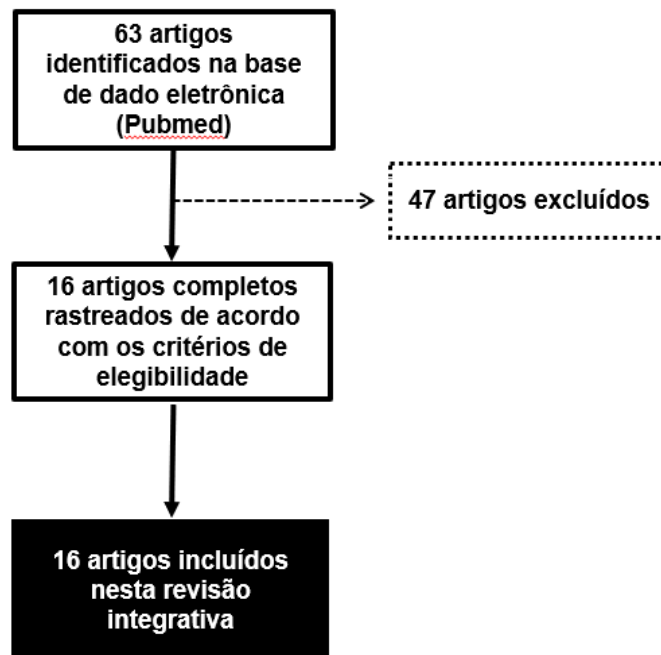
Tabela 1 - Palavras-chaves (descritores) utilizadas na pesquisa dos artigos científicos no banco de dados eletrônicos (Pubmed).

Palavras-chaves (descritores)	
<i>Em inglês</i>	("vitamin D" OR "ergocalciferol" OR "vitamin D2" OR "cholecalciferol" OR "vitamin D3" OR "calcidiol" OR "25-hydroxyvitamin D3" OR "calcitriol" OR "1,25-dihydroxyvitamin D3")
	("maternal" OR "maternal diet" OR "maternal dietary" OR "maternal nutrition" OR "pregnant" OR "pregnancy" OR "gravity" OR "gestation" OR "gestational" OR "uterus" OR "prenatal" OR "perinatal" OR "postnatal" OR "lactation" OR "lactating" OR "mother" OR "mothers")
	("neurodevelopmental" OR "developmental" OR "development" OR "Offspring" OR "newborn" OR "fetal" OR "fetus" OR "child" OR "childhood" OR "children" OR "infants" OR "adolescence" OR "adolescentes")
	("depression" OR "depressions" OR "depressive" OR "depressive disorder" OR "depressive disorders" OR "mood disorder" OR "mood disorders")

Fonte: Autoria própria.

Inicialmente foram identificados 63 artigos indexados. O processo de coleta dos dados foi realizado pela leitura dos títulos e resumos dos artigos disponíveis. Os artigos selecionados nesta primeira etapa foram separados para leitura e análise completa, para que as publicações relevantes pudessem ser identificadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O fluxograma na sequência ilustra a fase de seleção dos artigos que fizeram parte da composição dessa revisão integrativa (Figura 7). Entre os 63 artigos selecionados, 16 responderam aos critérios de inclusão e, portanto, foram utilizados na presente pesquisa para analisar o conhecimento científico que se tem sobre a hipovitaminose D, neurodesenvolvimento e a depressão.

Figura 7 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

A nutrição maternal é um dos fatores de fundamental importância envolvida na patogênese e predisposição de determinadas doenças, as quais podem se propagar a gerações subsequentes. Sabe-se que determinados tipos de dietas durante o período gestacional levam a consequências adversas ao neurodesenvolvimento da prole. A desnutrição durante a gestação tem sido associada a alterações no crescimento e maturação de regiões cerebrais envolvidas na modulação das emoções, especialmente amígdala, córtex pré-frontal, hipotálamo e sistema nervoso autônomo (Cortés-Albornoz *et al.*, 2021). Evidências mostram que as necessidades fetais de determinados nutrientes, como por exemplo a VD, dependem de fontes maternas no período intrauterino, sendo que os níveis de VD no cordão umbilical estão correlacionados com os níveis maternos de VD (Halicioglu *et al.*, 2012). Sabe-se que níveis maternos reduzidos de VD durante a gravidez têm sido associados a diferentes alterações neuropsiquiátricas na prole. Entretanto, pouco se conhece sobre a relação da hipovitaminose D com o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, especialmente com a depressão.

No presente estudo, comparando-se os 16 artigos selecionados, observou-se que apenas 2 deles analisaram as consequências adversas da hipovitaminose D maternal sobre a função cerebral da prole. Strøm e colaboradores, em 2014,

analisaram as concentrações séricas maternas de VD [25(OH)D] a partir da 30ª semana de gestação, e os filhos foram acompanhados para avaliação psiquiátrica durante 22 anos. Os pesquisadores não encontraram correlação entre a deficiência de VD e o risco de desenvolvimento de TDAH e piora do desempenho escolar na prole. Curiosamente, ao contrário da hipótese levantada por esse estudo, os pesquisadores encontraram uma associação direta entre o status da VD maternal e a depressão na prole (Strøm *et al.*, 2014). Uma explicação plausível para esse resultado contraditório e conflitante entre a associação do status de VD e a depressão, seria o fato da ativação do VDR não ocorrer exclusivamente pelo calcitriol, podendo interagir, inclusive, com outras substâncias de natureza compatível (lipossolúvel) podendo haver competição entre as substâncias pela ligação ao VDR e por conseguinte impedindo o desempenho do calcitriol no organismo (Castro, 2011). Mais recentemente, Wang e colaboradores (2020), em um estudo prospectivo de coorte de pares de mães e filhos, avaliaram os níveis de VD durante a gravidez, bem como realizaram uma avaliação psiquiátrica dos filhos ao longo da infância e adolescência. Os pesquisadores não encontraram associação entre o status de VD maternal com a depressão na infância e adolescência da prole. Embora vários estudos já tenham relatado a influência da VD maternal e/ou do cordão umbilical no risco da prole para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos ou do neurodesenvolvimento, incluindo esquizofrenia (Eyles *et al.*, 2018), TDAH (Morales *et al.*, 2015) e autismo (Vinkhuyzen *et al.*, 2018), os mesmos efeitos parecem não estar associados à depressão na prole. Os resultados obtidos por Wang *et al.* (2020) corroboram o estudo de Strøm *et al.* (2014) quando mencionam que a hipovitaminose D durante a gravidez não está associada ao maior risco de desenvolvimento de depressão na prole, quando esta foi analisada ao longo dos 22 anos. Segundo esses autores, uma explicação possível para essa falta de achados é que pode haver períodos de desenvolvimento mais sensíveis durante os quais os efeitos da VD fetal no neurodesenvolvimento são particularmente salientes (Pet & Brouwer-Brolsma, 2016). O momento exato pela qual a VD exerce efeitos sobre o neurodesenvolvimento ainda não é conhecido, entretanto sabe-se que a VD pode ter importância em qualquer estágio da gravidez: no início da gestação, quando regiões cerebrais importantes para a regulação comportamental e neurônios dopaminérgicos se desenvolvem (Almqvist *et al.*, 1996; Gale *et al.*, 2008), no meio da gestação, quando ocorre a formação do circuito neural e mielinização (Keunen *et al.*, 2017; Kinney *et al.* 1988), ou durante a gestação tardia, quando ocorre

o crescimento e desenvolvimento proliferativo do cérebro (Bouyssi-Kobar *et al.*, 2016; Clouchoux *et al.*, 2012; Kostovic e Jovanov-Milosevic, 2006).

Por outro lado, 9 publicações entre os artigos selecionados revelaram alterações significativas nos níveis maternos de VD associadas à depressão gestacional ou depressão pós-parto. Um estudo prospectivo em que analisaram as concentrações de VD no soro de 796 mulheres grávidas com 18 semanas de gestação, mostraram que aquelas com níveis mais baixos de VD apresentam maior intensidade dos sintomas depressivos 3 dias após o parto (Robinson *et al.*, 2014). Gould e cols., em 2015, identificaram concentrações reduzidas de VD no sangue do cordão umbilical (< 25 nmol/L) associado ao maior risco de depressão na 6ª semana após o parto, no entanto o status de VD umbilical não foi associado à depressão aos 6 meses pós-parto (Gould *et al.*, 2015). No estudo prospectivo de coorte realizado com 179 mulheres do Rio de Janeiro (Brasil), Cunha Figueiredo e cols. (2017) mostraram que no 1º trimestre de gravidez, as prevalências de hipovitaminose D nas concentrações <75 , <50 e <30 nmol/L foram de 69,3%, 14,0% e 1,7%, respectivamente, enquanto as prevalências dos sintomas depressivos foram de 20,1%, 14,7% e 7,8% para o 1º, 2º e 3º trimestres da gravidez, respectivamente. Níveis reduzidos de VD [25(OH)D] maternal também foram encontrados durante o 2º trimestre da gravidez e foram associados a níveis elevados dos sintomas da depressão pós-parto na 1ª semana, 6ª semana e 6 meses após o parto (Gur *et al.*, 2014). Esse último estudo sugere que a nutrição e os níveis de VD durante a gravidez são importantes não somente para a saúde geral da mãe e do feto, mas particularmente para a saúde mental da mãe no período pós-parto. Sabe-se que a hipovitaminose D maternal está associada a sintomas depressivos no período pós-parto, e uma hipótese que pode justificar os baixos níveis de VD na mãe é a intensa transferência placentária de 25(OH)D maternal para feto, uma vez que a progenitora é a única fonte da vitamina para o bebê, tanto durante sua formação intrauterina quanto nas suas primeiras semanas de vida através da lactação. Entretanto, a pesquisa não analisou os níveis da VD no cordão umbilical e desconsiderou as eventuais consequências adversas para a saúde mental da prole, como por exemplo a depressão (Gur *et al.*, 2014).

Sabe-se que recém-nascidos de mães com depressão materna apresentam hipovitaminose D em relação àqueles de mães sem depressão. Zhou e cols. (2017) mostraram que bebês nascidos no período de inverno-primavera provenientes de

mães com depressão materna apresentam níveis reduzidos de 25(OH)D e baixo peso ao nascer em relação aos bebês de mães sem depressão. Uma relação inversa foi encontrada entre os escores de depressão materna e as proporções materno-fetais de 25(OH)D (Zhou *et al.*, 2017). Em outro estudo, mulheres grávidas com menores níveis séricos de 25(OH)D associado a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (especificamente IL-6 e relação IL-6/IL-10) apresentaram maior intensidade de sintomas depressivos pós-parto. Considerando a natureza inflamatória da depressão bem como a função anti-inflamatória e imunomoduladora da VD, esses pesquisadores sugeriram que a inflamação possa mediar a relação entre a deficiência de vitamina D e a depressão gestacional ou depressão pós-parto (Accortt *et al.*, 2016).

Tabela 2 - Resumo das principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Artigo	Tipo de estudo	Objetivo	Participantes	Principais resultados e discussão
Wang <i>et al.</i>, 2020	Estudo longitudinal prospectivo de coorte	Examinar a associação entre o status materno de VD durante a gravidez e a depressão na prole durante a infância e a adolescência. E investigar se alguma associação foi modificada pelo risco genético da prole para depressão.	Pares de mães e filhos: os níveis maternos de 25(OH)D foram avaliados, dados genéticos dos filhos e medidas de depressão dos filhos avaliados durante a infância (idade média = 10,6 anos; n = 2938) e/ou adolescência (média de idade=13,8 anos; n = 2.485).	Não houve efeitos significativos nos níveis de 25(OH)D maternal, nem interações entre o escore de risco poligênico com o risco de sintomas depressivos da prole durante a infância ou adolescência.
Zhu <i>et al.</i>, 2020	Ensaio clínico de coorte intervencional	Avaliar o efeito da suplementação oral com VD (1600 UI/dia) por 6 meses em pacientes c/ depressão e deficiência de VD (<75 nmol).	Pacientes da China com depressão, entre 18 a 60 anos, com níveis de VD (≤ 75 nmol) Grupo controle (n=44) Grupo intervenção (n=62)	Poucos estudos analisaram a relação da VD sérica com sintomas de ansiedade. Os pesquisadores encontraram uma relação inversa entre os níveis de VD e ansiedade. Além disso, a suplementação oral com VD melhorou apenas os sintomas da ansiedade em pacientes depressivos com deficiência de VD.
Bahramy <i>et al.</i>, 2020	Estudo transversal	Relacionar os níveis séricos de VD, cálcio, magnésio e cobre com o estresse, ansiedade, depressão e problemas sexuais funcional em adolescentes iranianas grávidas.	Adolescentes iranianas grávidas entre 11 a 19 anos de idade, com gestação única e saudável de 26-32 semanas (n=200).	Níveis séricos insuficientes de VD foi relatado em mais de 90% das adolescentes gestantes, sendo 10% em deficiência grave, 49% em deficiência e 33% fora da normalidade, enquanto que os níveis séricos dos outros micronutrientes (cálcio, magnésio e cobre) estavam normais. Não há correlação significativa entre os níveis séricos de cálcio, magnésio, VD e cobre com função sexual, estresse, ansiedade e depressão.

Accortt et al. 2018	Estudo prospectivo de coorte	Determinar se a deficiência de VD resulta em efeitos adversos perinatais e se a intensidade dos sintomas depressivos na gravidez aumenta esse risco.	Mulheres grávidas (N=101). Deficiência materna dos níveis séricos de VD ($\leq 20\text{ng/ml}$) e sintomas depressivos foram avaliados no início da gravidez. Desfechos perinatais adversos, tais como baixo peso ao nascer, parto prematuro, dimensão reduzida para a idade gestacional e pré-eclâmpsia), foram extraídos dos prontuários médicos.	A deficiência de VD pré-natal e no momento do parto foi associada ao desenvolvimento de um resultado adverso em comparação com aqueles com VD suficiente. Uma taxa maior de desfechos adversos foi encontrada em mulheres que apresentavam deficiência pré-natal de VD e sintomas depressivos elevados associados (60% em mulheres com ambos os fatores de risco associados <i>versus</i> 17% em mulheres com apenas um ou nenhum fator de risco). Deficiência pré-natal de VD e sintomas depressivos elevados durante a gravidez aumentam o risco de desfechos adversos perinatais.
Zhou et al. 2017	Estudo clínico	Investigar se recém-nascidos de mães com depressão maternal apresentam níveis mais baixos de VD em relação a recém-nascidos de mães sem depressão maternal e identificar o mecanismo potencial subjacente a essa associação.	Sintomas depressivos maternos no final da gravidez e concentrações de VD no sangue do cordão umbilical foram medidos em 1.491 pares de mãe-bebê.	Bebês nascidos no período do inverno-primavera de mães com depressão maternal apresentaram níveis reduzidos de VD e baixo peso ao nascer em relação aos bebês de mães sem depressão maternal. Uma relação inversa entre os escores de depressão materna e as proporções feto-maternas de VD foi observada entre os bebês nascidos no inverno-primavera. A depressão maternal reduz as concentrações de VD e o peso de bebês nascidos no inverno-primavera. Uma razão feto-materna diminuída de VD pode estar envolvida nesta via biológica.
Vaziri et al. 2016	Ensaio clínico	Avaliar o efeito da suplementação com VD no final da gravidez na depressão perinatal	169 gestantes em acompanhamento pré-natal de Shiraz (Irã). Grupo placebo e grupo que recebeu 2.000 UI/dia de VD a partir da 26ª a 28ª semanas de gestação até o parto. Amostras de sangue materno foram obtidas entre 26ª a 28ª semanas da gestação, e durante o parto. Os escores de depressão foram avaliados 4 vezes: entre 26ª a 28ª, 38ª a 40ª semana de gestação, e na 4ª e 8ª semanas pós-parto.	No início do estudo, 72,8% das participantes apresentaram deficiência de VD ($<20\text{ ng/mL}$). Não houve diferença nas concentrações séricas basais entre os grupos com menor e maior escore de depressão. O escore de depressão perinatal (38-40ª semana de gestação), bem como a depressão posnatal (4-8ª semanas pós-parto) foi menor no grupo tratado com VD. No parto, o grupo tratado com VD apresentou maior concentração sérica de VD.

Accortt et al., 2016	Estudo prospectivo	Examinar as associações entre o status pré-natal de VD e marcadores inflamatórios e a sintomatologia da depressão pós-parto em uma amostra de mulheres afro-americanas.	O status de VD foi medido no 1º trimestre em uma amostra de 91 mulheres grávidas afro-americanas que tiveram uma amostra de sangue do 2º trimestre analisada para marcadores inflamatórios. Os sintomas depressivos foram avaliados em uma visita pós-parto.	Níveis mais altos de VD no início da gravidez em mulheres afro-americanas podem reduzir os sintomas da DPP. Além disso, mulheres grávidas que apresentaram níveis mais baixos de VD e mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (especificamente IL-6 e relação IL-6/IL-10) relataram intensidade maior de sintomas depressivos pós-parto.
Williams et al., 2016	Ensaio clínico	Avaliar se os níveis séricos maternos de VD, medidos no início e no final da gravidez, estão associados a maior escore de sintomas de depressão em 3 momentos durante a gravidez e 6 a 8 semanas após o parto.	Mulheres grávidas de Michigan foram avaliadas pela escala de depressão 12–20 semanas, 26–28 semanas, 34–36 semanas e 6–8 semanas após o parto. Os níveis de VD foram medidos em 12–20 semanas (N = 117) e 34–36 semanas (N = 112).	Níveis de vitamina D entre 12 e 20 semanas foram inversamente associados aos escores de depressão tanto em 12–20 quanto em 34–36 semanas de gestação. Mulheres com risco de depressão e baixos níveis de VD no início da gravidez estão associados a escores mais altos de sintomas depressivos no início e no final da gravidez.
Gould et al., 2015	Ensaio clínico	Avaliar a associação entre a VD no parto e o risco subsequente de depressão na 6ª semana ou 6 meses pós-parto em mulheres australianas tratadas com ácido docosahexanóico	1.040 mulheres grávidas. Amostras de sangue do cordão umbilical foram coletadas para mensuração da VD. A depressão pós-parto foi avaliada na 6ª semana e 6º mês pós-parto.	Na 6ª semana pós-parto, a concentração de VD foi reduzida (< 25 nmol/L) e associado ao maior risco de depressão pós-parto. No entanto, no 6º mês pós-parto, o status de VD não foi associado à depressão.
Fu et al., 2015	Estudo de coorte	Avaliar a possível relação entre os níveis séricos de VD 24h após o parto e a depressão pós-parto em uma amostra de coorte chinesa.	213 mulheres grávidas recrutadas imediatamente após o parto. Uma amostra de sangue foi obtida 24–48h após o parto para testar os níveis séricos VD. Aos 3 meses após o parto, as mulheres foram rastreadas para depressão pós-parto.	12,2% (26) das mulheres preencheram os critérios para depressão pós-parto. Os níveis séricos de VD em mulheres com depressão pós-parto foram inferiores aos das mulheres sem depressão pós-parto. Houve um aumento do risco de depressão pós-parto associado a níveis de VD $\leq 10,2$ ng/ml.

Cunha Figueiredo et al. 2014	Estudo prospectivo de coorte	Investigar a associação entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH)2D] com a ocorrência de sintomas depressivos ao longo da gravidez.	179 mulheres (20-40 anos) do RJ (Brasil). Gestantes com gravidez única que foram acompanhadas na 5 ^a -13 ^a , 20 ^a -26 ^a e 30 ^a -36 ^a semanas gestacionais. Em cada trimestre da gravidez, as concentrações plasmáticas de 25(OH)D e 1,25(OH)2D foram analisadas, bem como os sintomas depressivos utilizando a Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo.	Os sintomas depressivos são mais prevalentes durante o primeiro trimestre, seguido do segundo e terceiro trimestre. Gestantes depressivas apresentavam fatores predisponentes como obesidade, gravidez não planejada e não ter a presença do companheiro. Mulheres com maiores concentrações de 25(OH)D no 1 ^o trimestre apresentaram menor probabilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos durante a gravidez.
Strøm et al. 2014	Estudo prospectivo de coorte	Avaliar a associação entre o status de VD maternal e desfechos adversos no neurodesenvolvimento da prole.	Acompanhamento pré-natal de 850 mulheres grávidas da Dinamarca e a prole (798 crianças). As concentrações séricas maternas de VD foram quantificadas na 30 ^a semana de gestação e os filhos foram acompanhados por até 22 anos para TDAH, depressão e desempenho escolar.	A maioria das gestantes foi caracterizada com níveis suficientes ou superiores de VD, enquanto 25,5% foram consideradas com deficiência leve a moderada de VD [$<50\text{nmol/l}$]. Ao contrário da hipótese do estudo, os pesquisadores encontraram uma associação direta do status materno de VD com depressão na prole. Não houve correlação entre a deficiência de VD [$<50\text{nmol/l}$] materna com o aumento da taxa de risco de TDAH e piora do desempenho escolar na prole. Os resultados não suportam o benefício da VD sobre a programação fetal em relação aos transtornos comportamentais, afetivos e desempenho escolar.
Black et al., 2014	Estudo transversal de coorte	Investigar relação entre as concentrações séricas de VD e sintomas de depressão, ansiedade em adultos jovens. A hipótese é que baixas concentrações séricas de VD estariam associadas a sintomas depressivos, ansiosos e de estresse elevados.	2.868 crianças foram acompanhadas até a vida adulta. Os participantes homens e mulheres forneceram uma amostra de sangue aos 20 anos de idade para a mensuração da VD sérica. Os sintomas de saúde mental (ansiedade, depressão e estresse) foram avaliados aos 21 anos de idade.	Houve uma associação as concentrações séricas de VD e sintomas de depressão, mas não ansiedade e estresse, em homens adultos jovens.

Robinson et al., 2014	Estudo prospectivo	Avaliar a relação entre o status de VD na gravidez e o risco de sintomas depressivos pós-parto.	Analisaram as concentrações de VD no soro de 796 mulheres grávidas com 18 semanas de gestação.	As mulheres relataram sintomas depressivos 3 dias pós-parto. Mulheres com níveis mais baixos de VD apresentaram níveis mais elevados de sintomas de depressão pós-parto. Sugerem que baixo nível de VD durante a gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento de depressão pós-parto.
Gur et al., 2014	Estudo prospectivo	Avaliar a associação entre a depressão pós-parto com os níveis séricos de VD.	Os níveis séricos de VD foram mensurados no meio da gravidez das mulheres (24-28 semanas de gestação) da Turquia com depressão pós-parto (diagnosticada 6 semanas e 6 meses após o parto). Níveis de VD $\leq 20\text{ng/mL}$ (50nmol/L) foi considerado como deficiência leve, e $\leq 10\text{ng/mL}$ (25nmol/L) foi considerado deficiência grave.	Níveis reduzidos de VD maternal no 2º trimestre da gravidez foram associados com níveis mais altos de sintomas da depressão pós-parto em 1 semana, 6 semanas e 6 meses após o parto. A prevalência da deficiência da VD na gravidez é alta, mesmo no verão e no outono. A incidência de depressão pós-parto foi de 21,1%, 23,2% e 23,7% na 1ª semana, 6ª semana e 6º mês pós-parto. Houve uma correlação negativa significativa entre os níveis de VD e depressão pós-parto em todos os três pontos de tempo estudados.
Nielsen et al., 2013	Estudo de caso-controle	Determinar se o baixo nível de VD durante a gravidez está associado à depressão pós-parto	Mensuraram as concentrações séricas de VD no final da gravidez em 605 mulheres com DPP e 875 controles	Não foi encontrada associação entre as concentrações de VD e o risco de depressão pós-parto. Em uma análise adicional entre mulheres com níveis suficientes de VD ($\geq 50\text{nmol/L}$), o estudo observou uma associação positiva entre as concentrações de VD e depressão pós-parto.

Fonte: Autoria própria.

Mediante os dados mencionados nota-se que a VD representa um micronutriente de fundamental importância para o funcionamento cerebral e que, possivelmente esteja envolvida na fisiopatogenia da depressão. Tal hipótese é sustentada por estudos em animais de laboratório, corroborada pela rica distribuição tecidual dos VDR e pela expressão das enzimas de ativação da VD no cérebro, especialmente no hipocampo, região que sofre atrofia neuronal durante a depressão, e a hipovitaminose D provoca alteração de sua estrutura e função durante o neurodesenvolvimento (Geng et al., 2019; Mulugeta et al., 2020). A VD possui efeito neuroprotetor, ações anti-inflamatórias e antioxidantes, modula a resposta imunológica e reduz a neuroinflamação presente na depressão (Seatiawan et al., 2015). A depleção do calcitriol pode aumentar a produção de citocinas pró inflamatórias

características da depressão pela ativação do NF-KB contribuindo na exacerbação dos sintomas (Geng *et al.*, 2019). Outro mecanismo do calcitriol na fisiopatogenia da depressão deve-se à regulação da biossíntese de neurotransmissores que estão relacionados ao transtorno como a dopamina e noradrenalina, por intermédio da regulação gênica da tirosina hidroxilase, e a serotonina na qual sua síntese cerebral advém do triptofano que sofre ação da enzima TPH2, triptofano hidroxilase 2, transformando-o em 5-hidroxitriptofano e posteriormente em serotonina. A VD ativa transcricionalmente a TPH2 apresentando alta relevância na síntese desse neurotransmissor, por meio da expressão gênica, assim a hipovitaminose D no indivíduo deixa-o susceptível ao desenvolvimento do humor depressivo (Patrick *et al.*, 2014). Ademais, pacientes diagnosticados com TDM possui baixos níveis de GABA no líquido cefalorraquidiano e no cérebro quando comparados com pacientes normais (Mann *et al.*, 2014), dessa forma o calcitriol ao interferir no sistema metabólico desse neurotransmissor promove regulação do humor, através de sua elevação.

O papel regulatório da VD como neuroesteróide ativo na produção de fatores neurotróficos como BDNF, GDNF, NT-3, NT-4 e NGF também tem sido associado a depressão, pois sua função biológica na neurogênese, sobrevivência e diferenciação neuronal influencia na gravidade da doença. Vale ressaltar que a depressão implica em menores concentração de 25(OH)D em pacientes acometidos com o transtorno psiquiátrico, isso deve-se ao fato da aparição das características clínicas da doença: isolamento social ocasionando uma menor produção da 25(OH)D devido à redução à exposição solar e diminuição do apetite, reduzindo o aporte de VD através da dieta.

Diante das inúmeras evidências destacando a participação da hipovitaminose D na depressão, estudos clínicos randomizados “sem falhas biológicas” com a sua suplementação adequada para elevar o calcitriol em nível suficiente para execução de sua função validou resultados positivos, no entanto não elucidam seus efeitos, e o uso concomitante de antidepressivos com a suplementação da VD demonstram resultados benéficos quanto ao quadro clínico da doença (Libuda *et al.*, 2020; Mulugeta *et al.*, 2020).

Kaviani e colaboradores, em 2020, evidenciaram que pacientes depressivos apresentaram uma melhora na gravidade dos sintomas após suplementação com VD na dose de 50.000UI por dia durante 8 semanas, sugerindo que a deficiência do calcitriol está atrelada à piora do quadro clínico da depressão, e que uma intervenção por tempo inferior, ou seja, com duração de 4 semanas de suplementação, reflete em

resultado negativo, de tal forma que a suplementação isoladamente em curto prazo impossibilita os efeitos benéficos da VD na depressão, exceto se a suplementação for utilizada em associação com fármacos antidepressivos (Libuda *et al.*, 2020).

6 CONCLUSÃO

É sabido que a VD possui função pleiotrópica participando de diversos processos no organismo, atuando sobretudo no SNC. Durante o neurodesenvolvimento embrionário, a VD contribui para a formação anatômica cerebral, participa de vários eventos moleculares envolvidos na neurotransmissão, estimula a neurogênese e plasticidade neural, modula o sistema imunológico protegendo o cérebro embrionário contra à ação microbiana, contribui na implantação do embrião, além de influenciar os processos de diferenciação, sinalização, apoptose e proliferação celular que são fundamentais para o processo do desenvolvimento embrionário e, por conseguinte, da formação do bebê. Dessa forma, um estado de hipovitaminose D durante o desenvolvimento embrionário implica em má formação neural, prejudica os níveis de neurotransmissores e vias de sinalização envolvidas na modulação do humor, aumentando a vulnerabilidade do indivíduo para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como a depressão. A hipovitaminose D em indivíduos com diagnóstico de depressão também piora o curso (evolução) da doença, intensificando os sintomas depressivos subjacentes.

Ao analisarmos as evidências obtidas a partir dos estudos de pesquisa clínica, verificou-se a influência negativa dos baixos níveis de VD sobre o neurodesenvolvimento, entretanto, a literatura ainda fornece dados insuficientes sobre o impacto da VD sobre o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, especialmente em relação à depressão. Enquanto inúmeros dados experimentais a partir de modelos animais suportam a ideia da associação entre os baixos níveis de VD com as alterações no desenvolvimento cerebral, o impacto da hipovitaminose D maternal na fisiopatogenia da depressão da prole, seja durante a infância, adolescência ou vida adulta, ainda permanece a ser esclarecido.

Ainda há a necessidade de resposta para duas questões cruciais: primeiro se a hipovitaminose D predispõe ao maior risco para o desenvolvimento da depressão, por intermédio de algum mecanismo da sua fisiopatogenia, ou se a depressão acarreta no aparecimento de deficiência de VD, visto que todos os pacientes depressivos dos artigos lidos cursavam com a hipovitaminose D ou em situação de insuficiência, sendo necessária o desenvolvimento de mais estudos científicos para explicar esse impasse, tornando-o mais claro e compreensível o mecanismo utilizado pelo neuroesteróide na fisiopatologia da depressão.

REFERÊNCIAS

- ACCORTT, E.E. *et al.* Lower prenatal vitamin D status and postpartum depressive symptomatology in African American women: Preliminary evidence for moderation by inflammatory cytokines. **Arch Womens Ment Health**. 2016 Apr;19(2):373-83.
- ACCORTT, E.E. *et al.* Vitamin D deficiency and depressive symptoms in pregnancy are associated with adverse perinatal outcomes. **J Behav Med**. 2018 Oct;41(5):680-689.
- ALMQVIST, P.M. *et al.* First trimester development of the human nigrostriatal dopamine system. **Exp Neurol**, 139(2), 227–237, 1996.
- APA - ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM**. 5 ed. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- BAHRAMY, P. *et al.* Serum Levels of Vitamin D, Calcium, Magnesium, and Copper, and their Relations with Mental Health and Sexual Function in Pregnant Iranian Adolescents. **Biol Trace Elem Res**. 2020 Dec;198(2):440-448.
- BENDIK, I. *et al.* Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. **Front Physiol**, 5: 248, 2014.
- BERRIDGE, M. J. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms. **Pharmacol Rev**, 69(2): 80-92, 2017.
- BERRIDGE, M. J. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). **Am J Physiol Cell Physiol**, 314(2): C135-C151, 2018.
- BLACK L.J. *et al.* Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. **Aust N Z J Psychiatry**. 48(5):464-71, 2014.
- BOUYSSI-KOBAR, M. *et al.* Third Trimester Brain Growth in Preterm Infants Compared With In Utero Healthy Fetuses. **Pediatrics**, 138(5), 2016.

BROUWER-BROLSMA, E.M. *et al.* Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults. **Eur J Nutr** 55:1525–1534, 2016.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. The vitamin D endocrine system. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 55(8): 566-575, 2011.

CHUN, R. F. *et al.* Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. **Front Endocrinol**, 10:718, 2019.

CLOUCHOUX, C. *et al.* Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. **Am J Obstet Gynecol**, 206(2), 173 e171–178, 2012.

CORTÉS-ALBORNOZ, M. C. *et al.* Maternal nutrition and neurodevelopment: A scoping review. **Nutrients**, 13(10): 3530, 2021.

CUI, X. *et al.* Vitamin D and the brain: key questions for future research. **J Steroid Biochem Mol Biol**, 148:305-309, 2015.

CUI, X. *et al.* Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. **Mol Cell Endocrinol**, 453: 131-143, 2017.

CUNHA FIGUEIREDO, A.C. *et al.* Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. **J Psychiatr Res**, 95:1-8, 2017.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. Artmed Editora, 2018.

EYLES, D.W.; BURNE, T.H.J.; MCGRATH, J.J. Vitamin D in fetal brain development. **Semin Cell Dev Biol**, 22(6): 629-636, 2011.

EYLES, D.W.; BURNE, T.H.J.; MCGRATH, J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. **Front Neuroendocrinol**, 34(1): 47-64, 2013.

EYLES D.W. *et al.* The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. **Sci Rep**, 8(1): 17692, 2018.

FU, C.W. *et al.* Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels measured 24 hours after delivery and postpartum depression. **BJOG**, 122(12):1688-94, 2015.

GALE, C.R. *et al.* Princess Anne Hospital Study, G. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. **Eur J Clin Nutr**, 62(1), 68-77, 2008.

GALVÃO, L.O. *et al.* Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med**, 50(4): 324-332, 2013.

GENG, C. *et al.* Vitamin D and depression: mechanism application. **Asia Pac J Clin Nutr**, 28(4): 689-694, 2019.

GOULD, J.F. *et al.* Association of cord blood vitamin D at delivery with postpartum depression in Australian women. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**. 55(5):446-52, 2015.

GUR, E.B. *et al.* Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 179:110-6, 2014.

HARMS, L.R. *et al.* Vitamin D and the brain. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 25(4): 657-669, 2011.

HEANEY, R.P.; HOLICK, M.F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. **J Bone Miner Res**, 26(3): 455-457, 2011.

HEWISON, M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? **Scand J Clin Lab Invest**, 72(sup243): 92-102, 2012.

HILGER, J. *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **Br J Nutr**, 111(1): 23-45, 2014.

HOLICK, M.F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline (Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2011) 96,(1911-1930)). **J Clin Endocrinol Metab.**, 96(12), 2011.

JIANG, P. *et al.* Neurochemical effects of chronic administration of calcitriol in rats. **Nutrients**, 6(12): 6048-6059, 2014.

KAVIANI, M. *et al.* Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. **J Affect Disord**, 269: 28-35, 2020.

KEUNEN, K.; COUNSELL, S.J.; BENDERS, M. The emergence of functional architecture during early brain development. **Neuroimage**, 160: 2-14, 2017.

KINNEY, H.C. *et al.* Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. **J Neuropathol Exp Neurol**, 47(3), 217–234, 1988.

KOSTOVIC, I.; JOVANOVIĆ-MILOSEVIC, N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. **Semin Fetal Neonatal Med**, 11(6), 415–422, 2006.

KUPFER, D.J.; FRANK, E.; PHILLIPS, M.L. Transtorno depressivo maior: novas perspectivas clínicas, neurobiológicas e de tratamento. **Lancet**, 379(9820): 1045-1055, 2012.

KUTNER, A.; BROWN, G. Vitamins D: Relationship between structure and biological activity. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 7, p. 2119, 2018.

LARQUÉ, E. *et al.* Maternal and foetal health implications of vitamin D status during pregnancy. **Ann Nutr Metab**, v. 72, n. 3, p. 179-192, 2018.

LIBUDA, L. *et al.* Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. **Eur J Nutr**, v. 59, n. 8, p. 3415-3424, 2020.

LIU, Y.; ZHAO, J.; GUO, W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. **Front Psychol**, v. 9, p. 2201, 2018.

MAEDA, S.S. *et al.* Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 58, p. 411-433, 2014.

MALHI, G.S.; MANN J.J. Depression. **Lancet**, 392(10161):2299-2312, 2018.

MANN, J.J. *et al.* Anxiety in major depression and cerebrospinal fluid free gamma-aminobutyric acid. **Depress Anxiety**, 31(10): 814-821, 2014.

MARSH, W.K.; PENNY, J.L.; ROTHSCHILD, A.J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. **J Psychiatr Res**, 95: 48-53, 2017.

MILLER, A.H.; RAISON, C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nat Rev Immunol**, 16(1): 22-34, 2016.

MIZOGUCHI, Y.; MONJI, A. Microglial intracellular Ca²⁺ signaling in synaptic development and its alterations in neurodevelopmental disorders. **Front Cell Neurosci**, 11: 69, 2017.

MIZWICKI, M. T., NORMAN, A. W. The Vitamin D Sterol-Vitamin D Receptor Ensemble Model Offers Unique Insights into Both Genomic and Rapid-Response Signaling. **Science Signaling**, 2(75), re4–re4, 2009.

MOORE. K.L. Embriologia Humana. 9ªEd. **Elsevier**. Rio de Janeiro. 2013.

MORALES, E. *et al.* Vitamin D in Pregnancy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder-like Symptoms in Childhood. **Epidemiology**, 26(4), 458–465, 2015.

MOY, F.M. *et al.* Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country. **Public Health Nutr**, 18:1–7, 2016.

MULUGETA, A.; LUMSDEN, A.; HYPPÖNEN, E. Relationship between serum 25 (OH) D and depression: causal evidence from a bi-directional Mendelian randomization study. **Nutrients**, 13(1): 109, 2020.

NIELSEN, N.O. *et al.* Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: a case-control study. **PLoS One**, 8(11):e80686, 2013.

PATRICK, R.P.; AMES, B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. **FASEB J**, 28(6): 2398-2413, 2014.

PET, M.A.; BROUWER-BROLSMA, E.M. The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. **Adv Nutr**, 7(4), 665–678, 2016.

ROBINSON, M. *et al.* Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. **Arch Womens Ment Health**. 17(3):213-9, 2014.

RIHAL, V. *et al.* Therapeutic and mechanistic intervention of Vitamin D in Neuropsychiatric Disorders. **Psychiatry Res**, 317:114782, 2022.

SANCHEZ-HERNANDEZ, D. *et al.* Maternal fat-soluble vitamins, brain development, and regulation of feeding behavior: an overview of research. **Nutr Res**, 36(10): 1045-1054, 2016.

SCHWALFENBERG, G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. **Mol Nutr Food Res**, 55(1): 96-108, 2011.

SETIAWAN, E. *et al.* Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. **JAMA Psychiatry**, 72(3): 268-275, 2015.

SIKOGLU, E.M. *et al.* Vitamin D3 supplemental treatment for mania in youth with Bipolar Spectrum Disorders. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, 25:415–424, 2015.

SLAVICH, G.M.; IRWIN, M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. **Psychol Bull**, 140(3):774, 2014.

STOCKLIN, E.; EGGERSDORFER, M. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. **Int J Vitam Nutr Res**, 83(2): 92-100, 2013.

STOKES, C.S. *et al.* Vitamin D supplementation reduces depressive symptoms in patients with chronic liver disease. **Clin Nutr**, 35:950–957, 2016.

STRØM, M. *et al.* Vitamin D measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes: a prospective study with long-term follow-up. **Ann Nutr Metab**, 64(3-4):254-61, 2014.

VAZIRI, F. *et al.* A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. **BMC Pregnancy Childbirth**, 16:239, 2016.

VINKHUYZEN, A.A.E. *et al.* Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. **Mol Psychiatry**, 23(2), 240-246, 2018.

WALSH, J.S.; BOWLES, S.; EVANS, A.L. Vitamin D in obesity. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, 24(6): 389-394, 2017.

WANG, M.J. *et al.* Maternal vitamin D status during pregnancy and offspring risk of childhood/adolescent depression: Results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). **J Affect Disord**, 265:255-262, 2020.

WILLIAMS, J.A. *et al.* Vitamin D levels and perinatal depressive symptoms in women at risk: a secondary analysis of the mothers, omega-3, and mental health study. **BMC Pregnancy Childbirth**, 16(1):203, 2016.

WHO, **Depression and Other Common Mental Disorders**. Global Health Estimates. Report 2017.

ZHOU, QF. *et al.* Maternal depression attenuates newborn vitamin D concentrations in winter-spring: a prospective population-based study. **Sci Rep**, 7(1): 1522, 2017.

ZHU, C. *et al.* Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. **Brain Behav**, 10(11):e01760, 2020.