

EFETIVIDADE DA TERAPIA COM VITAMINA D EM IDOSOS COM DEPRESSÃO

Resumo: Analisar a efetividade da terapia com vitamina D em idosos com depressão, em comparação ao uso de placebos. Revisão sistemática de literatura. Para seu desenvolvimento, efetuou-se pesquisa em bases de dados para a saúde, seguida da aplicação dos critérios de elegibilidade, considerando textos completos em inglês, português e Ensaios Clínicos Randomizados publicados entre 2008-2020. Em sequência, mediante leitura dos títulos e resumos aos pares, seis publicações compuseram a amostragem final. Os achados indicaram, majoritariamente, inexistir diferenças significativas entre os sintomas depressivos em idosos suplementados com a vitamina D em comparação ao uso do placebo. Os achados não mostraram evidências significativas, atestando que a suplementação da vitamina D não refletiu melhores resultados para a depressão em idosos. Contudo, importante mencionar que uma publicação registrou melhorias em pacientes dialíticos com depressão vascular, melhorando o funcionamento cardiovascular desses pacientes após a suplementação.

Descritores: Vitamina D, Depressão, Idosos.

Effectiveness of vitamin d therapy in elderly people with depression

Abstract: To analyze the effectiveness of vitamin D therapy in elderly people with depression, compared to the use of placebos. Systematic literature review. For the development of the study, a search was performed in the health's databases, followed by the application of the eligibility criteria, considering the complete texts in English and Portuguese; Randomized Clinical Trials published between the 2008-2020. In sequence, through the reading of the titles and abstracts in pairs, six publications made up the final sample. The selected articles stated that there were no significant differences between depressive symptoms in the elderly related to vitamin D supplementation compared to the use of placebo. The findings showed no significant evidence, attesting that vitamin D supplementation did not reflect better results for depression in the elderly. However, it is important to mention that one publication recorded improvements in dialysis patients with vascular depression, improving the cardiovascular functioning of these patients after supplementation.

Descriptors: Vitamin D, Depression, Seniors.

Efectividad de la terapia con vitamina d en ancianos con depresión

Resumen: Analizar la efectividad de la terapia con vitamina D en ancianos con depresión, en comparación con el uso de placebos. Revisión sistemática de la literatura. Para el desarrollo del estudio se realizó una búsqueda en las bases de datos de salud, seguida de la aplicación de los criterios de elegibilidad, considerando los textos completos en inglés y portugués; ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2008-2020. En secuencia, mediante la lectura de títulos y resúmenes por parejas, seis publicaciones conformaron la muestra final. Los artículos seleccionados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los síntomas depresivos en los ancianos relacionados con la suplementación con vitamina D en comparación con el uso de placebo. Los hallazgos no mostraron evidencia significativa, lo que atestigua que la suplementación con vitamina D no reflejaba mejores resultados para la depresión en los ancianos. Sin embargo, es importante mencionar que una publicación registró mejoras en pacientes de diálisis con depresión vascular, mejorando el funcionamiento cardiovascular de estos pacientes después de la suplementación.

Descriptores: Vitamina D, Depresión, Mayores.

André Oliveira Ferro

Estudante de Medicina do Centro
Universitário de Patos, Patos, Paraíba,
Brasil.

E-mail: andreferro@med.fiponline.edu.br

Mariana Soares de Araújo

Estudante de Medicina do Centro
Universitário de Patos, Patos, Paraíba,
Brasil.

E-mail: marianaaraujo@med.fiponline.edu.br

Érika Ruanna Alencar da Silva

Estudante de Medicina do Centro
Universitário de Patos, Patos, Paraíba,
Brasil.

E-mail: erikasilva@med.fiponline.edu.br

Flávia Thalia Guedes Farias

Estudante de Medicina do Centro
Universitário de Patos, Patos, Paraíba,
Brasil.

E-mail: flaviafarias@med.fiponline.edu.br

Ana Julia César Rodrigues

Estudante de Medicina do Centro
Universitário de Patos, Patos, Paraíba,
Brasil.

E-mail: anarodrigues@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

Doutora e Pós-Doutora em Promoção de
Saúde. Docente no Curso de Medicina do
Centro Universitário de Patos, Patos,
Paraíba, Brasil.

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

Submissão: 10/04/2021

Aprovação: 22/05/2021

Publicação: 17/06/2021



Como citar este artigo:

Ferro AO, Araújo MS, Silva ERA Farias FTG, Farias FTG, Rodrigues AJC, Sousa MNA. Efetividade da terapia com vitamina D em idosos com depressão. São Paulo: Rev Remecs. 2021; 6(10):33-41.

DOI: <http://doi.org/10.24281/rremecs2021.6.10.33-41>

Introdução

A vitamina D, também conhecida como colecalciferol, é um hormônio esteroide obtido por meio da transformação de sua forma inativa presente na pele, o 7-deidrocolesterol, ao ser exposto à radiação ultravioleta B (UVB) ou, de forma alternativa, obtido na dieta¹⁻⁵.

Ela vem sendo objeto de estudo nas últimas décadas por sua ampla gama de funções, que se estende desde o metabolismo do cálcio e da formação óssea até mesmo a imunidade. Essa vitamina também é um neuro esteroide capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica e apresenta receptores no hipocampo, região cerebral associada a transtornos depressivos⁶. Esses achados dão suporte a possíveis mecanismos influenciadores do humor, tal como podem apresentar potencial fator preventivo e de tratamento para desordens como a da depressão⁷.

A depressão e os transtornos do humor se configuram como um grande problema de saúde global por impactar a qualidade de vida, morbidade e mortalidade da população⁷⁻⁹. O Brasil tem ocupado a segunda posição em número de casos na América, com mais de 11 milhões de acometidos pelo agravo¹⁰.

Assim sendo, tem ocupado a pauta de muitas discussões atualmente, já que a incidência tem sido cada vez mais crescente^{9,11}. Como sintomas do paciente depressivo podem-se citar a falta de apetite, a falta de energia, insônia e a perda de interesse pelas atividades cotidianas, assim como a sensação de ansiedade⁸.

A depressão é uma doença crônica incapacitante de difícil tratamento. Nos idosos, estudos indicam prevalência que variam entre 8% a 14%¹²⁻¹³. E muitos são os fatores relacionados ao transtorno neste

grupo. Para citar alguns, tem-se sexo feminino, doenças crônicas/comorbidades, uso regular de medicamentos, índice de massa corporal (IMC) e pior percepção de saúde¹². Outro estudo acrescenta dependência física, incapacidade funcional, menor apoio e interação social, baixo engajamento nas atividades¹⁴.

Autores também destacam que exposição solar decorrentes de variações climáticas tem implicações em episódios sazonais de transtornos afetivos, especialmente quando em períodos de inverno quando a exposição ao sol é menor^{8,15}. Estudo apontou que baixos níveis plasmáticos do metabólito hepático da Vitamina D, o 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], podem estar associados à ocorrência de sintomas depressivos⁷.

Todavia, ainda não se fez claro se a sua suplementação em baixas ou altas doses tem eficácia na amenização do quadro depressivo². Para a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), o nível sérico desejado para a população em geral, até os 60 anos, é de 20ng/mL. A partir dessa idade ou na presença de uma comorbidade, o nível desejado está entre 30ng/mL e 60ng/mL. Níveis séricos acima de 100ng/mL representam toxicidade¹⁶.

Diante dos estigmas ainda presentes no trato com pacientes que apresentam desordens de humor, o desafio em tratar pacientes com comorbidades e a interação medicamentosa pode ocorrer especialmente em pacientes idosos¹. Portanto, reforça a importância do desenvolvimento de uma terapia simples e segura como estratégia para prevenção e tratamento desse problema de saúde pública.

Objetivo

Analisar a efetividade da terapia com vitamina D em idosos com depressão, em comparação ao uso de placebos.

Material e Método

Revisão sistemática de literatura a qual objetiva a limitação de vieses por meio da aplicação de estratégias científicas, reunindo, analisando criticamente e sumarizando os estudos pertinentes capazes de responder a um questionamento clínico específico e, para isso, preconiza-se o cumprimento de sete fases: construção do protocolo de pesquisa, elaboração da pergunta norteadora, busca dos estudos, seleção dos estudos, avaliação crítica dos estudos, coleta dos dados e síntese dos dados¹⁷.

De posse destas etapas, foi definida a seguinte questão norteadora, utilizando-se a estratégia PICO, na qual a população (P) idosos com depressão, a intervenção (I) o uso de Vitamina D, a comparação (C) o uso de placebo e o desfecho (O) a melhor resposta terapêutica. Portanto, o questionamento base formulado foi: em idosos com depressão, a terapia com vitamina D, em comparação ao uso de placebo, apresenta uma melhor resposta terapêutica?

Por conseguinte, delinear-se e aplicaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/*Medical Subject Headings* (MeSH) em inglês que foram: *Depression, Vitamin D, placebo, therapeutics e aged*. Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: apresentar uma metodologia de Ensaio Clínico Randomizado (ECR), visto que a revisão sistemática é do tipo intervenção, além da distinção de artigos publicados no período de 2008 a 2020, considerando os textos completos em inglês e português.

Com a associação dos elementos da estratégia PICO, aplicando os operadores booleanos a partir dos DeCS, a coleta de dados foi realizada da seguinte forma: *Depression AND Vitamin D AND placebo AND therapeutics AND aged*, realizaram-se buscas na *US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED)* identificando-se 24 artigos após a aplicação dos critérios de inclusão. Seguindo categoricamente o mesmo procedimento nas bases de dados *Science Direct, World Wide Science (The Global Science Gateway), Search Science*, não foram encontrados resultados que contemplassem a temática abordada.

Por conseguinte, através da leitura dos títulos e resumos aos pares, assim como pela execução dos critérios de elegibilidade. Tendo sido excluídos os artigos que não correspondiam ao tema. Dentre os seis artigos elegíveis, um foi descartado por não apresentar o desfecho do ensaio clínico. Desse modo, cinco publicações compuseram a amostragem final. (Fluxograma 1).

A partir da leitura integrada e aos pares dos artigos incluídos na amostragem final, foi possível realizar uma avaliação da qualidade da evidência. Foi analisada a presença dos seguintes critérios que diminuem a qualidade da evidência quando presentes: limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e qualidade (quadro 3). Os fatores analisados que, quando presentes, aumentam a qualidade da evidência foram: Elevada magnitude de efeito, Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa e gradiente dose-resposta (quadro 4). Além disso, os artigos foram organizados de acordo com suas características, como: autores, ano de publicação,

título, amostra, população, dose, tempo, fatores avaliados, instrumento e outros.

O nível de evidência confere a relevância da evidência científica e a credibilidade na informação utilizada, facilitando a determinação de uma recomendação. Considerando o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (sistema GRADE)¹⁸ que mensura a qualidade da evidência por meio de uma classificação em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo. Visto que os artigos selecionados desse estudo se classificam como ensaio clínico randomizado, sendo considerado o estudo mais adequado para questões

relacionadas à intervenção, dessa forma, classificando-se como alta evidência pelo sistema GRADE.

Resultados

De acordo com o quadro 1, pode-se observar que todos os estudos se caracterizam como ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e utilizam placebo para controle. Além disso, pode-se inferir que todos os artigos selecionados foram publicados na última década (2011-2020) e possuem origem diversificada, estando presentes estudos da China, Irã, EUA e Reino Unido.

Quadro 1. Caracterização dos artigos de acordo com autores, ano de publicação, título, tipo de estudo, nível de evidência do estudo, país de origem e base de dados.

N	Título	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	País de Origem
I	Efficacy of High-Dose Supplementation With Oral Vitamin D3 on Depressive Symptoms in Dialysis Patients With Vitamin D3 Insufficiency ¹	Estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego	Moderada	China
II	Adjunctive Vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial ⁶	Estudo de intervenção, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Baixa	Canadá
III	Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Elderly Patients: A Randomized Clinical Trial ⁷	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Alto	Irã
IV	Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial ⁸	Ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Alto	Reino Unido
V	Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores A Randomized Clinical Trial ¹⁵	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	Alto	EUA

Fonte: Dados de pesquisa, 2020.

Constatou-se, a partir da análise dos estudos e pelos resultados do quadro 2, que os ensaios possuem características divergentes relacionadas ao número de pacientes, características da população-alvo, dose e frequência de suplementação de Vitamina D versus placebo, tempo de terapêutica e acompanhamento, instrumentos de avaliação dos critérios psiquiátricos e psicológicos relacionados à depressão.

Quadro 2. Caracterização dos artigos de acordo com população, amostra, dose, tempo, fatores avaliados e instrumentos.

N	População	Amostra	Dose	Tempo	Fatores Avaliados	Instrumento
I	Indivíduos >18 anos que tenham sido submetidos à hemodiálise ou diálise peritoneal estável por pelo menos 3 meses.	746 pacientes	50.000 UI /semana de VD3 (colecalfiferol) e placebo	52 semanas	Sintomas depressivos, dados sociodemográficos, dados clínicos, índices nutricionais, inflamatórios biomarcadores e concentrações plasmáticas de VD3	Versão chinesa de Beck Depression Inventory (BDI) II; Versão chinesa de Mini-Mental State Exam; amostras de sangue para avaliação de níveis séricos de Vitamina D
II	Indivíduos entre 18 e 65 anos que atendiam aos critérios para transtorno depressivo maior (pontuação maior que 7 no Hamilton Escala de Depressão) após o tratamento de pelo menos 8 semanas com um adequado dose de um único agente antidepressivo farmacológico de primeira linha.	125 pacientes	28.000 UI/semana de VD3 ou placebo	12 semanas	Gravidade da depressão, níveis séricos de vitamina D (25 (OH) D); função renal e hepática; informações demográficas, médicas, medicamentosas e psiquiátricas; avaliação dos sinais vitais; exame físico.	M.I.N.I. Internacional Entrevista neuropsiquiátrica (MINI); Beck Depression Inventory-II (BDI-II) e Fawcett-Clark Pleasure Capacity Scale (FCPS).
III	Adultos >60 anos com depressão moderada a grave	78 pacientes	50.000 U/ semana de VD3 ou placebo	8 semanas	Níveis séricos de vitamina D; sintomas depressivos.	Escala de Depressão Geriátrica-15 (GDS-15)
IV	Mulheres adultas >70 anos com fator de risco identificado para fratura de quadril, fratura desde a idade 50, e / ou com alto risco de baixo teor de vitamina D e osteoporose	2317 pacientes	500.000 UI/ ano ou placebo (no outono/inverno)	3-5 anos	Níveis séricos de 25-hidroxitamina D; sintomas depressivos.	Questionário Geral de Saúde, o 12-item Short Form Health Survey, the Patient Global Impression-Improvement scale and the WHO Well-Being Index.
V	Adultos >50 anos com incidente de depressão ou risco de depressão recorrente e participantes de VITAL-DEP (estudo auxiliar ao VITAL, um ensaio clínico randomizado de doenças cardiovasculares e câncer prevenção entre 25 871 adultos nos EUA)	18.353 pacientes	2.000 UI / dia de (colecalfiferol) e óleo de peixe (Omacor; uma cápsula de 1g/d contendo 840 mg de ácidos graxos ômega-3 como 465 mg de ácido eicosapentaenoico e 375mg de ácido docosaenoico	5,3 anos	Níveis séricos de 25-hidroxitamina D; sintomas depressivos.	Depressão, ou presença de sintomas depressivos clinicamente relevantes (PHQ-8)

Fonte: Dados de pesquisa, 2020.

De acordo com os quadros 3 e 4, é possível classificar como majoritariamente alto o nível de evidência dos estudos pelo sistema GRADE. Devido à dificuldade na avaliação de uma amostra populacional heterogênea e reduzida, apenas dois dos estudos selecionados apresentaram fatores como limitações metodológicas, inconsistência dos achados e imprecisão. Isso prejudicou a qualidade do ensaio clínico e, portanto, o nível de evidência se manteve moderado a baixo. Por outro lado, os fatores que aumentam (elevada magnitude de efeito, fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa e gradiente dose-resposta) estavam contemplados nos estudos. Os estudos são caracterizados como ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e placebo-controle de bom delineamento, mascaramento e com achados consistentes, apesar das limitações individuais.

Quadro 3. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados para compor essa pesquisa - fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência.

N	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade
I	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Moderada
II	Presente	Presente	Ausente	Presente	Baixa
III	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
IV	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta
V	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alta

Fonte: Dados de pesquisa, 2020.

De acordo com o quadro 3 e 4, três artigos não apresentaram nenhum dos critérios que diminuem a qualidade do estudo, portanto, caracterizando-se como de alta evidência. Em um dos artigos observou-se a presença de dois fatores que diminuem a evidência do trabalho (limitações metodológicas e inconsistência), em um artigo estava presente um dos fatores (inconsistência), tornando-os de moderada a baixa evidência. Além disso, buscaram-se identificar os fatores que aumentam o nível de evidência.

Desse modo, pode-se inferir que os três critérios que aumentam o nível de evidência segundo a classificação do sistema GRADE estava presente em n=3 dos artigos selecionados. A classificação do nível

de evidência de um estudo é dada avaliando-se a presença ou ausência de critérios que aumentam e que diminuem a qualidade dos estudos realizados.

Sendo assim, quando não se identificam os fatores que diminuem a evidência, infere-se que estão presente os fatores que elevam, consequentemente, o nível de evidência é classificado como alto. No entanto, de modo inverso, quando há presença de um fator que diminui o nível de evidência, depreende-se que está ausente um critério que aumenta o nível de evidência.

Quadro 4. Fatores responsáveis pelo aumento do nível de evidência.

N	Viés de publicação	Elevada magnitude de efeito	Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa	Gradiente dose-resposta	Nível de evidência de acordo com os critérios do sistema GRADE
I	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Moderada
II	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Baixa
III	Ausente	Presente	Presente	Presente	Alta
IV	Ausente	Presente	Presente	Presente	Alta
V	Ausente	Presente	Presente	Presente	Alta

Fonte: Dados de pesquisa, 2020.

Discussão

O mau funcionamento físico e os sintomas depressivos repercutem negativamente na qualidade de vida das pessoas de todas as idades, em especial idosos. Com a depressão se tornando cada vez mais prevalente, encontrar formas de diminuir sintomas depressivos e as limitações funcionais é necessidade imperativa.

Assim, tratamento de baixo custo e com menores efeitos colaterais são objetivos para pesquisadores da área da saúde. A vitamina D tem sido percebida como uma alternativa e uma esperança na terapia contra desordens de humor, devido à facilidade de acesso, sua relação com o metabolismo do cálcio e a presença de receptores cerebrais alvos na terapêutica da depressão. Ademais, estudos associam os baixos níveis sérios da Vitamina D à sintomatologia depressiva²⁰⁻²³.

Todavia, os resultados desta revisão foram desanimadores. Pesquisa descreveu não haver diferença significativa entre pacientes que fizeram uso da Vitamina D e placebo em quaisquer de seus testes acerca da competência mental de seus participantes⁷. Os resultados foram inconsistentes e a

base de evidências foi insuficiente para concluir com certeza se há ou não conexão causal entre o humor e a suplementação da Vitamina.

Em outra investigação, os sintomas desenvolvidos pelos grupos placebo e uso de Vitamina D3 não apresentaram diferenças significativas em relação à incidência ou recorrência da depressão clínica⁸. Esses achados não apoiam o uso de Vitamina D3 em adultos para prevenir a depressão.

Importante mencionar, contudo, que embora a análise da maioria das amostras não tenha apresentado benefícios quanto à suplementação de vitamina D, em um caso houve depressão vascular¹, quando problemas cardiovasculares podem repercutir no sistema nervoso a ponto de interferir no humor.

Apesar dos resultados anteriores, estudo demonstrou efetividade do tratamento com vitamina D¹⁵. No artigo *“Effect of Vitamin D Supplementation on Depression in Elderly Patients: A Randomized Clinical Trial”*¹⁵ atestou-se a redução do score da depressão de 9,25 para 7,48 no grupo de vitamina D ($p = 0,0001$), mediante a suplementação da vitamina.

Esses resultados, por sua vez, indicaram que a suplementação de vitamina D pode melhorar a depressão em pessoas com 60 anos ou mais.

Estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de intervenção paralela em 125 pacientes canadenses com depressão sem remissão⁶ ressaltou que o papel de agente terapêutico da vitamina D no tratamento do transtorno depressivo é promissor, mas ainda não está esclarecido e sofre muitas influências do estilo de vida da população. Os autores afirmaram que seu estudo não foi capaz de responder à questão da utilidade clínica do nutriente, mas destacaram que a falta de evidências decorrem de alguns desafios dessa intervenção nos ensaios clínicos, tais como o pequeno número de participantes e a grande variabilidade entre eles, além do longo período de testes. Ainda assim pode fornecer orientação para estudos semelhantes acerca do papel da vitamina D no mal depressivo.

Apesar dos estudos selecionados tenham apresentado, em geral, qualidade e nível de evidência alto de acordo com os critérios do sistema GRADE¹⁸, um dos desafios para a fidedignidade deles foi a diferença de dose utilizada. Os estudos discordaram quanto à dose suplementada na população de amostragem. Elas variaram entre doses diárias de mais que 400 UI, chegando até 5.000 UI, e doses semanais superiores a 20.000 UI.

Independente da dose administrada, os resultados ainda indicaram uma provável ineficácia da suplementação no tratamento e na profilaxia da depressão. Importante frisar que seu uso pode apresentar risco de toxicidade a depender dos níveis séricos apresentados após o início da suplementação.

Limitação do Estudo

Há escassez de estudos, especialmente, de boa qualidade metodológica sobre o uso de suplementação de vitamina D em idoso, sendo esta a maior limitação desta revisão. Assim sendo, espera-se alertar para o debate sobre o objeto de estudo, bem como despertar o interesse dos pesquisadores para efetivação de novos estudos clínicos para que os resultados possam ser metanalisados posteriormente.

Conclusão

A maior parte dos artigos selecionados não demonstrou efetividade clínica na terapia com vitamina D em idosos com depressão. Contudo, a diferença na dose suplementada da vitamina pode ter colaborado para os achados. Assim sendo, sugere-se a realização de novos estudos e metodologia mais bem delineada.

Conclui-se não haver resultados significativos com a suplementação da vitamina D, pois apenas um estudo dentre os selecionados atestou que na depressão clínica a suplementação é promissora.

Referências

1. Wang Y, Liu Y, Lian Y, Li N, Liu H, Li G. Efficacy of High-Dose Supplementation With Oral Vitamin D3 on Depressive Symptoms in Dialysis Patients With Vitamin D3 Insufficiency: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *J Clinical Psychopharmacology*. 2016; 36(3):229-235.
2. Araújo APM, Sousa MNA, Lima Júnior UM. Eficácia da suplementação de vitamina D sobre o quadro clínico de crianças asmáticas: revisão sistemática. *Academus Rev Cient Saúde*. 2020; 5(1):28-38.
3. Castro LCGD. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinologia Metabologia*. 2011; 55(8):566-575.
4. Martini BA, Adami FS, Conde SR, Fassina P. Cálcio e vitamina D em adultos atendidos em ambulatório de nutrição. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2018; 31(1):1-7.

5. Rodrigues BB, Corrêa N, Neto SXN, Borges NMP, Silva MP, Fernandes RFD. Vitamina D na regulação do organismo humano e implicações de sua deficiência corporal. *Brazilian J Health Review*. 2019; 2(5):4682-4692.
6. Aucoin M, Cooley K, Anand L, Furtado M, Canzonieri A, Fine A et al. Adjunctive Vitamin D in the treatment of non-remitted depression: Lessons from a failed clinical trial. *Complementary therapies in Medicine*. 2017; 38-45.
7. Alavi NM, Khademalhoseini S, Vakili Z, Assarian F. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2019; 38(5):2065-2070.
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2011; 198(5):357-364.
9. Lucena CYF, Toledo MA, Sousa MNA. Avaliação do Distúrbio Depressivo em Pacientes na Atenção Primária à Saúde. *Rev Psicologia*. 2021; 15(54):250-262.
10. Mendes GL, Stefani AH, Gomes R, Maione G, Bessa G, Argentato A et al. Terapêuticas convencionais e exercícios físicos relacionados à melhora de depressão em idosos: revisão sistemática. *Arq Bras Educação Física*. 2020; 3(1):43-56.
11. Medeiros GLF, Toledo MA, Sousa MNA. Depressão em idosos: Implicações sociais e outras intercorrências. *Rev Psicologia*. 2020; 14(53):474-483.
12. Corrêa ML, Carpena MX, Meucci RD, Neiva-Silva L. Depressão em idosos de uma região rural do Sul do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2020; 25 (6):2083-2092.
13. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013; 43(3):471-481.
14. Oliveira MCC, Pereira KD, Oliveira MAC, Pinto MART, Lucena JMC, Leite MF et al. Principais fatores associados à depressão em idosos institucionalizados. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(1):1120-1132.
15. Okereke OI, Reynolds CF, 3rd MD, Chang G, Vyas CM, Cook NR et al. Effect of Long-term Vitamin D3 Supplementation vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2020; 471-480.
16. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Castro ML, Vasconcellos LS, Madeira M et al. Consensus-reference ranges of vitamin D [25 (OH) D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Jornal Bras Patologia Med Laboratorial*. 2017; 377-381.
17. Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Rev Latino Am Enferm*. 2004; 12(3):549-556.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2014.
19. Leão RDCH, Silva VDL, Moreira RDS. Latent Class Analysis: a new vision of the phenomenon of depression in elderly men in the Brazilian Northeast. *Rev Bras Geriatria Gerontologia*. 2017; 20(6):814-825.
20. Baldoino FRR, Mota GA, Cunha M, Andrade ARO, Melo HP, Garcês TCDCS. Atualizações científicas sobre a deficiência de vitamina D, de ácido fólico e magnésio na depressão. *Research, Society and Development*. 2021; 10(2):e49910212572-e49910212572.
21. Leite TDSM, Fett CA, Stoppiglia LF, Neves T, Figueiredo KRFV, Rodrigues RAS et al. Prevalence and factors associated with depression in the elderly: a cross-sectional study. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2020; 53(3):205-214.
22. Oliveira CA, Paes SCJ, Borges MMG, Furtado TA, Soares AS, Tangerino TV et al. Análise da correlação entre hipovitaminose D, dor crônica e depressão em idosos. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2020; 12(12):e4738-e4738.