

Papel da vitamina D no estabelecimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos

The role of vitamin D in the development and treatment of neuropsychiatric disorders

Jaqueline Kalleian Eserian¹

¹Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Psicobiologia. Pesquisador Científico do Instituto Adolfo Lutz

Resumo

Atribui-se principalmente à vitamina D o papel de regulador da fisiologia osteomineral, entretanto, pesquisas recentes indicam que a mesma possui funções no sistema nervoso central, podendo ser classificada como um neuroesteróide. A vitamina D possui mais de 900 genes-alvos potenciais, portanto, muitas ações biológicas relativas à mesma ainda não foram descobertas. Tanto as enzimas necessárias para a síntese do metabólito ativo de vitamina D quanto seu receptor estão presentes no cérebro, indicando um possível papel da vitamina D na manutenção de suas funções. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre o papel da vitamina D no estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos, e verificar se a utilização de vitamina D como tratamento dos mesmos produz resultados clínicos satisfatórios. Evidências indicam uma associação entre baixos níveis de vitamina D e o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos, sendo que a suplementação com vitamina D resulta em melhora dos sintomas em alguns dos transtornos neuropsiquiátricos explicitados neste artigo. Apesar das evidências mostrarem dados bastante contundentes, ainda não está completamente claro se as associações entre a vitamina D e os transtornos neuropsiquiátricos têm relação causal ou circunstancial, sendo de suma importância que estudos futuros possam vir a responder essa questão.

Palavras-chave: Vitamina D. Transtornos mentais. Sistema nervoso central.

Abstract

Vitamin D is known by its role on bone mineral physiology, however, recent studies point that vitamin D also plays a role in central nervous system, which leads to the classification of vitamin D as a neurosteroid. Many biological actions related to vitamin D have not been studied yet. The enzymes required for the synthesis of vitamin D active metabolite and its receptor are present in the brain, indicating that vitamin D may play a role in the maintenance of its functions. The objective of this paper is to review literature about the role vitamin D plays in the development of neuropsychiatric disorders, and to verify if vitamin D treatment is effective. Evidences show an association between low levels of vitamin D and development of neuropsychiatric disorders, and also that vitamin D supplementation is effective in the treatment of some symptoms exhibited by these patients. It is not completely clear if these associations are causal or circumstantial; new studies should be designed in order to answer this question.

Keywords: Vitamin D. Mental disorders. Central nervous system.

INTRODUÇÃO

Atribui-se principalmente à vitamina D o papel de regulador da fisiologia osteomineral, principalmente do metabolismo do cálcio, embora pesquisas recentes indiquem que a mesma participa de diversos processos celulares, como síntese de antibióticos naturais em células de defesa, modulação de autoimunidade e controle da pressão arterial (CASTRO, 2011). A vitamina D possui mais de 900 genes-alvos potenciais, o que corresponde a 3% do genoma humano (CASTRO, 2011), portanto, muitas ações biológicas relativas à mesma ainda não foram descobertas.

Os níveis de vitamina D dependem da exposição solar, pigmentação da pele, uso de roupas fechadas, nutrição e ingestão de suplementos (VAN SCHOOR, 2011), sendo que a dieta se torna mais importante à medida que a exposição solar diminui. É possível se determinar os níveis

de vitamina D através da dosagem sérica de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D3). Embora não haja um consenso sobre a quantidade ideal de vitamina D, a maioria dos pesquisadores concorda que a dosagem sérica de 25(OH)D3 deve ser maior que 50 nmol/L, embora também haja recomendação de níveis maiores, como 75 ou 100 nmol/L. A deficiência de vitamina D ocorre quando a dosagem sérica se apresenta em níveis menores que 25 nmol/L (VAN SCHOOR, 2011), sendo que uma parcela significativa da população mundial se encaixa neste perfil, independentemente das variáveis idade, etnia e localização. (CASTRO, 2011; VAN SCHOOR, 2011)

Observa-se que os níveis de 25(OH)D3 sérico se apresentam em quantidades sub-ótimas em diversos países, incluindo o Brasil. Estudos realizados em diversas sub-populações brasileiras indicam prevalência de baixos níveis séricos de 25(OH)D3 em 51,5% dos adolescentes (PETERS, 2012), 40-58% em adultos e 42-83% em idosos (CASTRO, 2011).

Correspondência / Correspondence: Jaqueline Kalleian Eserian. Instituto Adolfo Lutz, Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes. Avenida Dr. Arnaldo, 355, 5º andar - Cerqueira César, CEP: 01246-900 - São Paulo, SP - Brasil Telephone: (11) 30682930 . Email: jkeserian@ial.sp.gov.br

Embora a vitamina D tenha sido descoberta há mais de 50 anos, somente a partir dos anos 80 (KESBY, 2011) que se afirmou sua função no sistema nervoso central, sendo que a partir daí a vitamina D passou a ser classificada também como um neuroesteróide.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre o papel da vitamina D no estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos, e verificar se a utilização de vitamina D como tratamento dos mesmos produz resultados clínicos satisfatórios.

VITAMINA D X CÉREBRO

Estudos mostram que tanto as enzimas necessárias para a síntese do metabólito ativo de vitamina D, 1,25-diidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D₃), quanto o receptor de vitamina D (VDR) (KESBY, 2011) estão presentes no cérebro, indicando um possível papel da vitamina D na manutenção das funções normais do órgão. O VDR é encontrado em diversos locais do cérebro, tais como núcleo accumbens, córtex temporal, orbital e cingulado, amígdala, tálamo, neurônios piramidais do hipocampo e sistema olfatório, tanto de ratos como de humanos (HARMS, 2011). A deficiência de vitamina D em vários estágios da vida pode estar associada com diversos eventos cerebrais adversos (KESBY, 2011).

A vitamina D regula a sinalização neurotrófica através da regulação do fator de crescimento derivado de células gliais (GDNF) e do fator de crescimento neural (NGF), sendo importante para a sobrevivência e migração de neurônios em desenvolvimento no cérebro (KESBY, 2011). O GDNF é um importante modulador do desenvolvimento, sobrevivência e função de neurônios dopaminérgicos. Já o NGF se relaciona ao crescimento e sobrevivência de neurônios em desenvolvimento, principalmente neurônios colinérgicos que se projetam para o hipocampo.

Devido à propriedade de regular esses fatores neurotróficos, alguns estudos sugerem que a vitamina D atue como uma substância neuroprotetora. Esses efeitos neuroprotetores podem ser observados em estudos *in vitro*, nos quais há diminuição da morte celular mediada pelo glutamato em culturas de células neuronais do córtex, hipocampo e mesencéfalo (KESBY, 2011), e em estudos *in vivo*, sendo possível observar que o tratamento com vitamina D atenua a depleção nos níveis de dopamina e serotonina causada pela administração repetida de metanfetamina (KESBY, 2011).

A administração de 6-hidroxidopamina, que é um composto sintético neurotóxico utilizado para induzir a doença de Parkinson em modelos experimentais, causa diminuição da função celular dopaminérgica (SMITH, 2006), aumento da morte celular dopaminérgica (SANCHEZ, 2009; SMITH, 2006) e diminuição do conteúdo dopaminérgico nos tecidos (KESBY, 2011), sendo que o tratamento prévio com vitamina D diminui essas respostas, levando também a um aumento de GDNF (SANCHEZ, 2009; SMITH, 2006).

Estudos sugerem que o desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral pode ser dependente dos níveis de GDNF, o que consequentemente poderia afetar a liberação de dopamina no núcleo accumbens (KESBY, 2011). Levanta-se a hipótese de que a redução de GDNF observada em animais deficientes em vitamina D (KESBY, 2011) poderia alterar a ordem de desenvolvimento das vias dopaminérgicas, o que possivelmente contribuiria para o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos.

DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva e crônica que causa perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra (KESBY, 2011). A DP leva ao déficit dos sistemas dopaminérgico, colinérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. Os sintomas mais comuns encontrados na DP são acinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural (NAKABAYAH et al., 2008).

Diversos estudos epidemiológicos tentam achar uma relação entre a DP e os níveis de vitamina D ou tempo de exposição ao sol. Pacientes com DP apresentam maior taxa de deficiência de vitamina D (KESBY, 2011) e maior taxa de fratura no quadril (KESBY, 2011) quando comparados ao controle, o que pode estar relacionado à menor mobilização de cálcio associada à deficiência de vitamina D. Entretanto, é preciso considerar que a própria doença faz com que os pacientes não tenham muita atividade ao ar livre, devido à debilidade que causa, o que diminui a síntese cutânea de vitamina D nos mesmos.

Através de estudos de coorte foi possível estabelecer uma relação entre níveis séricos de vitamina D e incidência da DP. É possível observar uma diminuição de 65% na incidência da DP em indivíduos com níveis séricos de vitamina D maiores ou iguais a 50 nmol/L ao comparar-se com indivíduos com níveis séricos menores ou iguais a 25 nmol/L (KNEKT, 2010).

O tratamento da DP com vitamina D foi demonstrado em um estudo de caso, no qual houve melhora dos sintomas de rigidez e acinesia, possibilitando a diminuição da dose de levodopa administrada ao paciente, droga considerada padrão-ouro no tratamento da DP (DEREX, 1997).

ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico severo caracterizado por alterações do pensamento, alucinações, delírios e alterações no contato com a realidade (DELISI, 1992).

A partir de observações epidemiológicas, foi possível estabelecer uma relação entre baixos níveis de vitamina D e esquizofrenia. Observou-se que pessoas nascidas nos meses correspondentes ao inverno/primavera apresentam maior risco de desenvolver esquizofrenia durante a vida (HARMS, 2011), havendo uma correlação positiva

com o aumento da latitude (KESBY, 2011). A produção de vitamina D é associada tanto às estações do ano como à latitude, sendo a síntese cutânea menos eficiente durante o inverno e em locais com maiores latitudes (KESBY, 2011).

Estudos epidemiológicos apontam que pessoas nascidas em áreas urbanas apresentam maior risco de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida quando comparadas àquelas que vivem em área rural, devido ao fato das mesmas estarem mais propensas a desenvolver deficiência de vitamina D, provavelmente devido a diferenças no estilo de vida (HARMS, 2011). A segunda geração de migrantes de pele negra que migra para áreas mais frias também apresenta maior risco de desenvolver esquizofrenia, devido à maior probabilidade de desenvolvimento de deficiência de vitamina D por causa da quantidade de melanina na pele (KESBY, 2011).

Diversos estudos tentam reproduzir a associação entre esquizofrenia e vitamina D estabelecida a partir de observações epidemiológicas. A suplementação com vitamina D durante o primeiro ano de vida levou à diminuição significativa do risco de desenvolvimento de esquizofrenia (KESBY, 2010); mães cujos filhos desenvolveram esquizofrenia apresentaram menores níveis de vitamina D durante a gestação (KESBY, 2010); e recém-nascidos com baixos níveis de vitamina D apresentaram risco duas vezes maior de desenvolvimento de esquizofrenia ao longo da vida (MCGRATH, 2010).

Dados preliminares apontam a existência de uma relação entre quantidade de vitamina D ingerida e risco isolado de sintomas psicóticos subclínicos, sugerindo que os níveis de vitamina D na idade adulta podem influenciar o risco de desenvolvimento de psicose; entretanto, esses dados foram baseados em questionários de frequência de alimentação, não sendo possível definir claramente o papel da vitamina D neste caso (EYLES, 2012).

DEPRESSÃO

A depressão pode ser caracterizada por baixo nível motivacional generalizado. Estudos clínicos e pré-clínicos sugerem que baixos níveis de serotonina no sistema nervoso central poderiam desencadear a doença (MEDSCAPE NEUROLOGY). Idosos deficientes em vitamina D apresentam maior risco de depressão, sendo a severidade dos sintomas associada à diminuição de 25(OH)D3 e aumento de paratormônio (EYLES, 2012).

Em um estudo prospectivo realizado em idosos durante um período de seis anos, verificou-se associação entre baixos níveis de vitamina D no início do estudo e subsequente depressão no follow-up de três e seis anos (MILANESCHI Et al., 2010). Outro estudo do mesmo tipo encontrou baixos níveis de vitamina D em crianças na idade de nove anos e sintomas depressivos no follow-up realizado na idade de onze e catorze anos (TOLPPANEN, 2011).

Indivíduos que receberam suplementação com vitamina D na dose de 400 ou 600 U.I./dia durante um período de seis meses relataram melhora na sensação de bem-estar com a dose mais alta (LEEDAHL et al., 2012). Em

outro estudo no qual indivíduos receberam placebo ou suplementação com vitamina D na dose de 20.000 ou 40.000 U.I./semana durante um período de um ano, observou-se que indivíduos suplementados apresentaram diminuição significativa na pontuação do Inventário de Beck para Depressão, instrumento utilizado para avaliar a intensidade da doença, no qual um maior número de pontos equivale à intensidade mais grave (LEEDAHL et al., 2012).

Em idosas suplementadas com vitamina D na dose de 500.000 U.I./ano durante um período de três a cinco anos, não se observou associação entre a suplementação com vitamina D e depressão (SANDERS et al., 2011).

Resultados discrepantes entre os estudos podem ser explicados através da diferença das doses de vitamina D utilizadas nos mesmos. Embora não se saiba qual a dose ideal de vitamina D para o tratamento de sintomas depressivos, resultados positivos parecem estar correlacionados a doses mais altas (LEEDAHL et al., 2012).

DEMÊNCIA E COGNIÇÃO

A demência é uma síndrome caracterizada pela perda da capacidade cognitiva, de modo a interferir na autonomia do indivíduo, afetando principalmente pessoas da terceira idade (CHANG, 2003).

Estudos realizados em idosos apontam associação entre baixos níveis de 25(OH)D3 e baixa pontuação em testes cognitivos, havendo uma correlação positiva entre baixos níveis de 25(OH)D3 e desempenho prejudicado no teste de Mini Mental (LLEWELLYN et al., 2009), teste rápido para avaliação da função cognitiva. Entretanto, esses estudos apresentam um fator que pode causar confusão, uma vez que pacientes com comprometimento cognitivo tendem a se expor menos em atividades externas, portanto, a deficiência de vitamina D poderia ser então consequência do comprometimento cognitivo, e não causa.

Embora alguns estudos não apontem associação entre baixos níveis de 25(OH)D3 e tarefas que envolvem memória, associações significativas são encontradas entre baixos níveis de 25(OH)D3 e desempenho prejudicado em diversos testes de funções executivas e de velocidade psicomotora, como conectar pontos e associar símbolos a números (BUJELL et al., 2009).

Estudos prospectivos apontam que baixos níveis de 25(OH)D3 levam a um subsequente prejuízo da cognição (LLEWELLYN et al., 2009), sendo que pacientes com níveis de 25(OH)D3 menores que 25 nmol/L apresentam uma taxa de declínio cognitivo maior após o *follow-up* de três e seis anos quando comparados a pacientes com níveis adequados (LLEWELLYN et al., 2009).

A doença de Alzheimer se caracteriza pelo depósito de placas de proteína beta amilóide ao redor dos neurônios (MEDSCAPE NEUROLOGY). Verificou-se que pacientes com Alzheimer que possuíam níveis séricos de 25(OH)D3 adequados obtiveram melhor desempenho no teste do Mini-Mental do que pacientes com níveis mais baixos, o que reforça a teoria de que existe uma relação

entre os níveis de 25(OH)D3 e a cognição em pacientes com Alzheimer (OUDSCHOORN, 2008). Além disso, evidências apontam que o 1,25(OH)2D3 auxilia os macrófagos de pacientes com Alzheimer na recuperação da habilidade de fagocitar a proteína beta amiloide (MIZWICKI et al., 2012), levando à hipótese de que a vitamina D seria benéfica no tratamento da doença.

AUTISMO

O autismo é uma disfunção do desenvolvimento que afeta o comportamento, a capacidade de comunicação e a interação social. Levanta-se a hipótese de que baixos níveis maternos de vitamina D poderiam estar relacionados ao desenvolvimento da doença (CANNELL, 2008).

Estudos apontam um aumento na prevalência de autismo em crianças nascidas em locais com maiores latitudes e em filhos de migrantes de pele negra, assim como no caso da esquizofrenia. Além disso, é observada uma redução na espessura do metacarpo em meninos autistas (EYLES, 2012), o que leva à hipótese de que baixos níveis de vitamina D durante o desenvolvimento poderiam acarretar nesta doença. Em um estudo realizado com crianças autistas, observou-se uma redução significativa nos níveis de 25(OH)D3 e 1,25(OH)2D3, embora o estudo tenha sido realizado com poucos indivíduos (EYLES, 2012). A administração de diversas vitaminas, incluindo a vitamina D, em doses baixas (150 U.I. ou 3,57 mcg) durante um período de três meses melhorou o sono e problemas gastrointestinais em crianças autistas (CANNELL, 2008).

EPILEPSIA

O termo epilepsia engloba diferentes síndromes de desordens neurológicas caracterizadas por convulsões (CHANG, 2003). Verificou-se que a administração de altas doses de vitamina D protege o cérebro contra a excitotoxicidade ao aumentar a expressão de parvalbumina no núcleo caudado e putâmen de ratos (DEVIRAGH, 1989), o que é um indicativo de que a vitamina D poderia ser benéfica no tratamento de convulsões.

A administração de vitamina D em animais resultou em aumento do limiar eletroconvulsivo, diminuição da severidade das convulsões e intensificação da ação de agentes anticonvulsivantes, como valproato e fenitoína (HARMS, 2011). Apesar das evidências obtidas em estudos de pesquisa básica, a relação entre baixos níveis de vitamina D e risco de convulsão ainda não está bem estabelecida.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença crônica que causa desmielinização progressiva no sistema nervoso central (MEDSCAPE NEUROLOGY). A relação entre esclerose múltipla e vitamina D foi proposta após a observação de que indivíduos que residem em áreas de maior latitude, juntamente com uma dieta deficiente em vitamina D, apresentam alta prevalência da doença (HAYES, 2000).

Estudos apontam uma associação entre baixos

níveis de vitamina D e aumento do risco de desenvolvimento de esclerose múltipla (HARMS, 2011), sendo este risco diminuído com a suplementação de vitamina D (MUNGER et al., 2006). Foi demonstrado que a administração de 1,25(OH)2D3 previne completamente a encefalomielite autoimune experimental, quadro utilizado como modelo experimental de esclerose múltipla na pesquisa básica (HAYES, 2000). O mecanismo de ação pelo qual a vitamina D atua na esclerose múltipla ainda não foi elucidado, mas especula-se que possa ser devido aos efeitos imunomodulatórios da mesma (HARMS, 2011).

ESTRESSE

O estresse é definido por um conjunto de reações fisiológicas exageradas que podem levar o organismo ao desequilíbrio. O estresse prolongado leva a um nível crônico elevado de glicocorticóides, o que induz à atrofia neuronal e morte celular eventual (HARMS, 2011). Algumas evidências apontam que a vitamina D poderia atenuar os efeitos dos glicocorticóides. Foi observado que a 1,25(OH)2D3 atua como antagonista da dexametasona, um glicocorticóide sintético, em relação a seus efeitos inibitórios na diferenciação celular (OBRADOVIC, 2006).

Em indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D3 menores que 50 nmol/L, observa-se maior risco relativo de hipertensão do que em indivíduos com níveis séricos maiores que 75 nmol/L (WENG, 2013). Em animais, a dieta deficiente em vitamina D leva ao aumento da pressão sanguínea, o que é revertido pela suplementação com a mesma (WENG, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisarmos as evidências obtidas a partir de estudos epidemiológicos e estudos de pesquisa clínica, verifica-se a existência de uma associação entre baixos níveis de vitamina D e o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos, a qual é embasada por evidências obtidas a partir de estudos de pesquisa básica, que apontam que a vitamina D possui diversas ações no sistema nervoso central que condizem com o estabelecimento de transtornos neuropsiquiátricos e com a possível utilização da mesma no tratamento desses transtornos.

É possível verificar também que após a suplementação com vitamina D há melhora dos sintomas em alguns dos transtornos neuropsiquiátricos explicitados neste artigo. A suplementação com vitamina D é uma opção de tratamento bastante atrativa, pois é segura, simples e barata; entretanto, se a vitamina D for adotada como tratamento para transtornos neuropsiquiátricos, provavelmente será utilizada como terapia complementar em conjunto com outros medicamentos.

Apesar das evidências mostrarem dados bastante contundentes, ainda não está completamente claro se as associações entre vitamina D e transtornos neuropsiquiátricos têm relação causal ou circunstancial. Faz-se necessário realizar estudos de pesquisa básica e clínica relacionando a vitamina D com aspectos neurológicos,

psiquiátricos e cognitivos, pois não é possível inferir algo de definitivo somente através de estudos observacionais. Além disso, é necessário verificar a possibilidade da existência de um valor limite dos níveis de 25(OH)D3 a partir do qual um indivíduo passa a apresentar risco de desenvolver transtornos neuropsiquiátricos, além de se determinar qual a dose de vitamina D que leva ao funcionamento adequado do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

- BUELL, J.S., et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, Oxford, v. 64, n. 8, p. 888–95, 2009.
- CANNELL, J.J. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*, Birmingham, v. 70, n. 4, p. 750-9, 2008.
- CASTRO, V.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.
- CHANG, B.S.; LOWENSTEIN, D.H. Epilepsy. *N. Engl. J. Med.*, Waltham, v. 349, n. 13, p. 1257–66, 2003.
- DELISI, L. The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull.*, Oxford, v. 18, n. 2, p. 209-15, 1992.
- DEREX, L.; TROUILLAS, P. Reversible parkinsonism, hypophosphoremia, and hypocalcemia under vitamin D therapy. *Mov. Disord.*, Oxford, v. 12, n. 4, p. 612–3, 1997.
- DEVIRAGH, P.A.; HAGLID, K.G.; CELIO, M.R. Parvalbumin increases in the caudate-putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *PNAS*, Boston, v. 86, n. 10, p. 3887–3890, 1989.
- EYLES, D.W.; BURNE, T.H.; 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.*, Oxford, v. 34, n. 1, p.47-6, 2012.
- HARMS, L.R, et al. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Nova Iorque, v. 25, n. 4, p. 657-9, 2011.
- HAYES, C.E. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc.*, Cambridge, v. 59, n. 4, p. 531-5, 2000.
- KESBY, J.P., et al. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology (Berl)*, Berlim, v. 208, n. 1, p. 159-68, 2010.
- KESBY, J.P., et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol.*, Londres, v. 5, n. 347, p. 121-7, 2011.
- KNEKT, P. E., et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.*, Chicago, v. 67, n. 6, p. 808-11, 2010.
- LEEDAHL, D.D., et al. Hypovitaminosis D in Psychiatric Inpatients: Clinical Correlation with Depressive Symptoms, Cognitive Impairment, and Prescribing Practices. *Psychosomatics*, Amsterdam, v. 54, n. 3, p. 257-62, 2012.
- LLEWELLYN, D.J.; LANGA, K.M.; LANG, I.A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, Thousand Oaks, v. 22, n. 3, p. 188–95, 2009.
- MCGRATH, J.J., et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*, Chicago, v. 67, n. 9, p. 889-94, 2010.
- MILANESCHI, Y., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.*, Chevy Chase, v. 95, n. 7, p. 3225-33, 2010.
- MIZWICKI, M.T., et al. Genomic and nongenomic signaling induced by 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D $_3$ promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis.*, Lansdale, v. 29, n. 1, p. 51-62, 2012.
- MUNGER, K.L., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, Chicago, v. 296, n. 23, p. 2832–2838, 2006.
- NAKABAYASHI, T.I.K. et al. Prevalência de depressão na doença de Parkinson. *Rev. psiquiatr. Clín.*, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 219-27, 2008.
- MEDSCAPE NEUROLOGY. Alzheimer disease. Home page disponível em: < <http://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview> >. Acesso em: 24 jan. 2013.
- OBRADOVIC, D. et al. Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *Journal of Neurochemistry*, Malden, v. 96, n. 2, p. 500-09, 2006.
- OUDSHOORN, C., et al. Higher serum vitamin D $_3$ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, Allschwilerstrasse, v. 25, n. 6, p. 539-43, 2008.
- PETERS, B.S. et al. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. *J Hum Nutr Diet*, Malden, v. 25, n. 1, p. 69-74, 2012.
- SANCHEZ, B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J. Neurosci. Res.*, Malden, v. 87, n. 3, p. 723–32, 2009.
- SANDERS, K.M, et al. Annual high-dose vitamin D $_3$ and mental well-being: randomised controlled trial. *Brit. J. Psychiatry*, Londres, v. 198, n. 5, p. 357–64, 2011.
- SMITH, M.P., et al. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem. Res.*, Copenhagen, v. 31, n. 4, p. 533–39, 2006.
- TOLPPANEN, A.M., et al. The association of serum 25-hydroxyvitamin D(3) and D(2) with depressive symptoms in childhood – a prospective cohort study. *J. Child Psychol. Psychiatry*, Malden, v. 53, n. 7, p. 757-66, 2012.
- VAN SCHOOR, N.M., LIPS, P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, Nova Iorque, v. 25, n. 4, p. 671-80, 2011.
- WENG S., et al. Vitamin d deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLoS One*, San Francisco, v. 8, n. 1, 2013.

Submetido em 27.02.2013;

Aceito em 25.04.2013.