

VITAMINA D E ESQUIZOFRENIA: EXISTE UMA RELAÇÃO?

Gabriela Alves de Andrade Silva¹
Maria Clara Nunes de Freitas²
William Azevedo Dunningham³

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno grave, heterogênea, cujas causas ainda pouco conhecidas, com sintomas psicóticos que prejudicam significativamente o funcionamento social. Um dos fatores etiológicos deve-se a uma lesão ou anormalidade de estruturas cerebrais e disfunções de neurotransmissores. A vitamina D tem efeito importante sobre o funcionamento do sistema nervoso central. E a sua deficiência em diferentes estágios da vida está associada a anormalidades neuroanatômicas e neurofisiológicas que se assemelham à condição do paciente esquizofrênico. **Objetivo:** Descrever as evidências científicas acerca da associação entre os baixos níveis de vitamina D com a ocorrência da esquizofrenia. **Métodos:** Revisão sistemática, de estudos observacionais, incluídos artigos que avaliaram indivíduos com esquizofrenia associada com a deficiência de vitamina D. Foram utilizadas como base de dados as plataformas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde-Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (BVSLILACS) e Cochrane Library. As variáveis analisadas incluem a prevalência da esquizofrenia, alterações cerebrais vinculadas à esquizofrenia, alterações causadas pela deficiência de vitamina D no sistema nervoso central e a relação entre a esquizofrenia e a deficiência de vitamina D. **Resultados:** Foram encontrados 573 artigos, dos quais foram selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos, esses registros evidenciam a correlação da hipovitaminose D com a esquizofrenia.

Palavras-chaves: Sistema nervoso central; Esquizofrenia; Vitamina D.

VITAMIN D AND SCHIZOPHRENIA: IS THERE A RELATIONSHIP?

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a severe, heterogeneous disorder of little known cause, with psychotic symptoms that significantly impair social functioning. One of the etiological factors is due to an injury or abnormality of brain structures and neurotransmitter dysfunction. Vitamin D has an important effect on the functioning of the central nervous system. And its deficiency at different stages of life is associated with neuroanatomical and neurophysiological abnormalities that resemble the condition of the schizophrenic patient. **Aim:** To verify the scientific evidence about the association between low levels of vitamin D and the prevalence of schizophrenia. **Methods:** This is a systematic review of observational studies, including articles that evaluated individuals with schizophrenia associated with vitamin D deficiency. PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library-Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (BVSLILACS) and Cochrane Library platforms were used as databases. The variables analyzed include the prevalence of schizophrenia, changes caused by schizophrenia in the central nervous system, changes caused by vitamin D deficiency in the central nervous system and the relationship between schizophrenia and vitamin D deficiency. **Results:** 573 articles were found, of which 11 articles were selected by inclusion and exclusion criteria, these records show the correlation of hypovitaminosis D with schizophrenia.

Keywords: Central nervous system; Schizophrenia; Vitamin D.

¹ Curso de Medicina FTC, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: gabriela.a.andrade@gmail.com

² Curso de Medicina FTC, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: mariaclaranunesdefreitas@gmail.com

³ Curso de Medicina FTC, Faculdade Zarns, Salvador, Bahia, Brasil. Faculdade de Medicina da Bahia – FMB – UFBA, E-mail: wdunningham1@gmail.com

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental ainda pouco conhecido caracterizado por anormalidades na percepção, cognição e afeto^{1,2}. É comum observar que o paciente que sofre desse transtorno ouve vozes alucinatórias, tem ideias delirantes de grandeza e\ou medo intenso, podem sentir-se perseguidos por fontes imaginárias, podem também se expressar por meio de um discurso incoerente, com desconexão associativa, sequências anormais de raciocínio e são com frequência socialmente retraídos².

Além disso, vários estudos levantam a hipótese de que a esquizofrenia é um transtorno relacionado à neurodegeneração/neurotoxicidade, propondo que suas alterações neuropatológicas são decorrentes da progressão clínica da doença, sendo as lesões cerebrais observadas na fase inicial da esquizofrenia resultado de um insulto neuropatológico relacionado ao estado psicótico^{1,3,4}.

A vitamina D pode ser encontrada em duas formas: a vitamina D2 e a vitamina D3. O corpo produz a vitamina D3 (colecalfiferol) através da exposição ao sol, enquanto a vitamina D2 (ergocalciferol) está presente em suplementos, alimentos fortificados e alguns vegetais e fungos². Outrossim, pesquisas científicas demonstram diversas funções e ações da vitamina D em todo o cérebro, defendendo sua classificação como um neuro-esteróide\ neuro-hormônio que tem a capacidade de modular a expressão de subunidades de receptores GABAérgicos subtipo A e dos receptores glutamatérgicos N-metil D-aspartato (NMDA), desempenhando um papel relevante na fisiopatologia de vários transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia^{1,3}.

Assim como outros neuro-esteróides, os metabólitos da vitamina D conseguem ultrapassar a barreira hematoencefálica, sendo que no cérebro adulto, isoenzimas pertencentes ao sistema P450, CYP27B1, envolvidas na conversão de 25(OH)D3 em 1,25(OH)2D, estão presentes nos neurônios e células gliais³. Estas enzimas apresentam-se em grande concentração na substância negra e nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, o que indica que o cérebro tem potencial para sintetizar o metabólito ativo da vitamina D, 1,25(OH)2D. Além disso, o receptor de vitamina D (RVD) está expresso de forma significativa no *nucleus accumbens*, tálamo, córtex temporal, orbital e cingulado, amígdala, neurônios piramidais do hipocampo e sistema olfatório de ratos e humanos^{4,5}. A propósito, o processo de toxicidade em algumas dessas estruturas, principalmente no córtex frontal e hipocampo, está diretamente relacionado com a fisiopatologia da esquizofrenia^{1,3,4,5}.

Estudos experimentais realizados em ratos comprovaram o efeito da deficiência de vitamina D em vários aspectos do desenvolvimento encefálico, como o aumento no volume e

comprimento total do cérebro e dos ventrículos laterais, além de uma diminuição da espessura cortical¹. Vale ressaltar que o aumento dos ventrículos e a diminuição da espessura da substância cinzenta cortical são algumas das anormalidades neuroanatômicas mais frequentemente encontradas na esquizofrenia. Embora o aumento dos ventrículos não seja observado em todos os pacientes esquizofrênicos, é um grande preditor da severidade dos sintomas psicóticos³. Sendo assim, o objetivo deste estudo é descrever as evidências científicas acerca da associação entre os baixos níveis de vitamina D com a ocorrência da esquizofrenia.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática com dados secundários de estudos observacionais, seguindo o Prisma Statement⁶. A fim de contemplar a pergunta de investigação do estudo, foram utilizadas como base de dados as plataformas PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual de Saúde-Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (BVS-LILACS) e Cochrane Library, restritas aos idiomas português, inglês e espanhol, com data de publicação entre 1990 e 2022. Foram incluídas as palavras-chave e descritores investigativos no DeCS, “Vitamina D”, “Esquizofrenia”, “Sistema Nervoso Central”. Durante a busca das publicações, foi utilizado o operador booleano “AND” com a intenção de combinar os descritores citados anteriormente, gerando os seguintes métodos de busca: “Vitamin D” and “schizophrenia”, “Vitamin D” and “central nervous system”, “Schizophrenia” and “central nervous system”. Os descritores apareceram combinados ou não no título, no resumo ou nas palavras chaves dos estudos. As buscas foram realizadas até 18/05/2023.

As variáveis de interesse incluíram a prevalência da esquizofrenia, alterações do sistema nervoso central relacionadas com a esquizofrenia, alterações causadas pela deficiência de vitamina D no sistema nervoso central e a relação entre a esquizofrenia e a deficiência de vitamina D.

Os estudos selecionados foram avaliados pela escala de qualidade metodológica Newcastle Ottawa, que é um questionário composto por 8 questões, em que foram pontuadas de 1-9. A escala contempla os seguintes domínios de avaliação do risco de viés: seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos no estudo, métodos para avaliação dos desfechos, comprovação da exposição e seguimento adequado. Diante da ausência de um escore para avaliação de risco de viés foi estabelecida uma classificação: 1-3 pontos (baixa qualidade), 4-6

pontos (moderada qualidade), 7-9 pontos (alta qualidade), sendo utilizados os artigos de alta a moderada qualidade⁷.

Como critérios de inclusão, foram analisados estudos observacionais, artigos que avaliaram indivíduos com esquizofrenia relacionada com a deficiência de vitamina D. Foram excluídos estudos que contemplaram pacientes diagnosticados com outros transtornos psiquiátricos, indivíduos que faziam uso de drogas psicodislépticas e estudos com duplicidade nas plataformas.

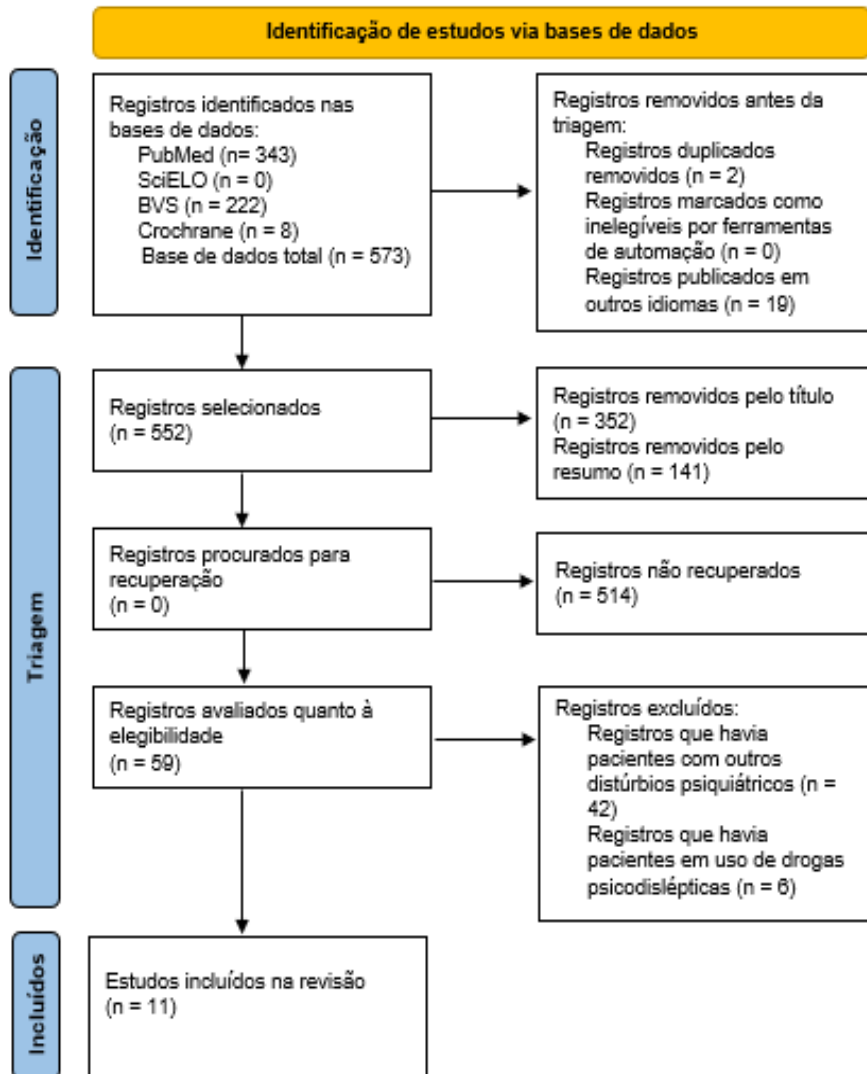
Após a remoção das duplicatas, duas investigadoras independentes examinaram todos os títulos e resumos. Obtiveram os textos completos e efetuaram uma triagem adicional quando os estudos eram considerados elegíveis. As divergências foram resolvidas por consenso.

Quanto à classificação do nível de evidência, os artigos foram avaliados segundo a escala GRADE. O sistema Grading the quality of evidence and the strength of recommendations (GRADE) foi elaborado com o objetivo de estabelecer critérios claros para avaliar a qualidade de evidências científicas com posterior definição da direção e a força das recomendações com base nos achados. Essa escala gradua a qualidade da evidência em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa, sendo selecionados os artigos qualificados como alta e moderada⁸.

RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente um total de 573 artigos pelas bases de dados. Destes, 2 foram excluídos por estarem duplicados e 19 por estarem em outro idioma e 552 foram rastreados. Após leitura dos títulos e resumos 493 foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos na metodologia. Dentre os 59 selecionados, 11 trabalhos foram considerados elegíveis após serem analisados na íntegra.

Figura 1 – Processo de seleção dos estudos avaliados



Quadro 1 – Síntese qualitativa dos estudos selecionados

Autor e ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
Holmøy T, Moen SM. 2010 ⁹	Estudo observacional	Revisar sobre a homeostase da vitamina D intratecal na saúde e na doença	Níveis subótimos de vitamina D desempenham um papel na esquizofrenia
Faivre S, Roche N, Lacerre F, Dealberto MJ, 2019 ¹⁷	Estudo observacional	Avaliar o estado da vitamina D numa população de acordo com os diagnósticos psiquiátricos	Os pacientes analisados eram mais deficientes em vitamina D do que a população em geral

Zoghbi M et al., 2019 ¹²	Estudo observacional	Avaliar a relação entre os níveis de vitamina D e o desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia	A deficiência de vitamina D em pacientes com esquizofrenia pode estar associada a um baixo funcionamento geral
Bulut SD et al., 2016 ¹⁴	Estudo de caso controle	Investigar a relação entre os níveis de vitamina D e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia	Relação entre níveis mais baixos de vitamina D e o aumento da gravidade dos sintomas positivos e negativos
Shivakumar V et al., 2015 ¹⁵	Estudo observacional	Examinar a associação entre o nível sérico de vitamina D e o volume da substância cinzenta (GM) do hipocampo em pacientes com esquizofrenia	Observado que quanto menor o nível sérico de vitamina D, menor era o volume de GM do hipocampo direito nesses pacientes
Graham KA et al., 2013 ¹¹	Estudo observacional	Avaliar a relação do status de vitamina D com medidas de sintomas positivos, negativos em adultos com esquizofrenia	Níveis mais baixos de vitamina D em indivíduos com esquizofrenia foram associados a sintomas negativos mais graves e déficits cognitivos gerais
Autor e ano	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
McGrath JJ et al., 2010 ¹⁶	Estudo de caso controle	Examinar diretamente a associação entre o status neonatal de vitamina D e o risco de esquizofrenia	Tanto as baixas como as altas concentrações de vitamina D neonatal estão associadas ao aumento do risco de esquizofrenia
Neriman A, Hakan Y, Ozge U., 2021 ⁵	Estudo de caso controle	Investigar as taxas de deficiência de vitamina D sobre os sintomas clínicos e as funções cognitivas em pacientes com esquizofrenia	A eliminação da deficiência de 25OHD pode melhorar o tempo de atenção total e os sintomas positivos e negativos na esquizofrenia
Gurholt TP et al., 2018 ¹⁰	Estudo de caso controle	Investigar uma associação entre os níveis atuais de vitamina D e S-folato com o volume intracraniano (ICV) de pacientes	Associação positiva significativa entre S-25(OH)D em adultos e ICV

		adultos com transtornos mentais graves	
Ayles DW et al., 2018 ⁴	Estudo de caso controle	Explorar a avaliação do status de vitamina D de uma população analisando a hipótese de que a deficiência pré-natal de vitamina D pode aumentar o risco de esquizofrenia posterior	A otimização do status materno de vitamina D pode resultar na prevenção primária da esquizofrenia
Salavert J et al., 2017 ¹³	Estudo observacional	Determinar se os pacientes com um primeiro episódio de psicose (PEF) apresentavam níveis mais baixos de vitamina D em comparação com os controles	Há uma deficiência de vitamina D mais acentuada nos pacientes com esquizofrenia

Tabela 1 - Índice de qualidade metodológica dos estudos elegíveis

Autor e ano	Seleção	Comparabilidade	Exposição	Total
Holmøy T et al. 2010	+++	++	+	6
Faivre S et al. 2019	+++	+	++	6
Zoghbi M et al. 2019	++	+	++	5
Bulut SD et al. 2016	++	++	+++	7
Shivakumar V et al. 2015	+++	+	+++	7
Graham KA et al. 2013	++	++	+	5
Mcgrath JJ et al. 2010	++	+	+++	6
Neriman A, Hakan Y, Ozge U. 2021	+++	++	++	7
Gurholt TP et al. 2018	+	+	++	5
Ayles DW et al. 2018	+++	++	+++	8
Salavert J et al. 2017	+++	++	+++	8

Tabela 2 - Classificação do nível de evidência

Autor e ano	Nível de evidência
Holmøy T et al. 2010	Alta
Faivre S et al. 2019	Moderada
Zoghbi M et al. 2019	Alta
Bulut SD et al. 2016	Moderada
Shivakumar V et al. 2015	Moderada
Graham KA et al. 2013	Moderada
Mcgrath JJ et al. 2010	Alta
Neriman A, Hakan Y, Ozge U. 2021	Moderada
Gurholt TP et al. 2018	Moderada
Ayles DW et al. 2018	Moderada
Salavert J et al. 2017	Alta

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão foi avaliar a associação entre a hipovitaminose D e a esquizofrenia. A análise dos estudos evidenciou que a vitamina D desempenha um papel marcante na esquizofrenia^{4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}, desde o desenvolvimento fetal dos doentes^{12, 13, 16} até a gravidade dos sintomas em pacientes com a doença em curso^{12, 14}. Indivíduos com deficiência neonatal de vitamina D, definida como níveis abaixo de 20,4 nmol/L, apresentam um risco significativamente aumentado de 44 % de desenvolver esquizofrenia⁴, indicando a importância da vitamina D durante o desenvolvimento fetal¹⁶. Os níveis mais baixos de vitamina D estão correlacionados com a gravidade dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia^{5, 12, 14}. À medida que a deficiência de vitamina D se intensifica, os escores dos sintomas dos pacientes tendem a se elevar, assinalando a importância do monitoramento dos níveis de vitamina D em pacientes com esquizofrenia que estão em tratamento¹⁴.

Diversos estudos revelam uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com esquizofrenia. A vitamina D desempenha um papel significativo na saúde cerebral^{4, 12, 15, 16}, afetando áreas como o hipocampo e o córtex devido à expressão elevada de seus receptores^{4, 5, 9, 14}. Além disso, influencia a produção de neurotransmissores como acetilcolina, dopamina e serotonina, indicando uma possível conexão entre níveis baixos de vitamina D e funções cognitivas⁵. Em pacientes com esquizofrenia, a deficiência de vitamina D parece impactar áreas cerebrais relevantes como hipocampo, tálamo, amígdala, córtex pré-

frontal, hipotálamo, sugerindo que baixos níveis pré-natais e no início da vida podem estar relacionados ao desenvolvimento da esquizofrenia^{4, 14}. A hipótese é que a falta de vitamina D prejudica a neurogênese e afeta a migração e diferenciação neuronal^{14, 17}, podendo levar à acentuação dos sintomas negativos dos pacientes com esquizofrenia^{5, 12, 14}.

A suplementação de vitamina D pode ser considerada como um complemento potencial para o tratamento de sintomas psicóticos, especialmente em pacientes que não respondem bem à terapia antipsicótica convencional^{9, 11, 13, 16, 17}. Além disso, a deficiência de vitamina D deve ser monitorada em pacientes psiquiátricos, com ênfase na exposição adequada à luz solar e ajustes na dieta^{11, 12, 13}. Porém um dos estudos analisados⁵ afirma que o aumento dos níveis séricos de vitamina D não melhorou os sintomas negativos ou positivos em pacientes com esquizofrenia residual (quase sempre refratária ao uso de antipsicóticos) do sexo masculino com baixos níveis de vitamina D.

Observamos que houve limitação no número de estudos e contradições sobre a necessidade da reposição de vitamina D em pacientes com esquizofrenia. Isso demonstra que são necessárias pesquisas adicionais sobre o assunto abordado. Essas investigações científicas devem ser projetadas tendo o ensaio clínico randomizado como prioridade, visto que é o tipo de estudo ideal para análise discutida, a fim de estabelecer a plausibilidade da reposição da vitamina D nesses pacientes.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesta revisão concluímos que a vitamina D desempenha um papel significativo na esquizofrenia, desde o desenvolvimento fetal dos doentes até a magnitude dos sintomas em pacientes com a doença. A suplementação de vitamina D pode ser benéfica, especialmente para sintomas psicóticos resistentes à terapia convencional. No entanto, existem controvérsias concernentes à eficácia da reposição de vitamina D, indicando a necessidade de mais pesquisas, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, para estabelecer sua utilidade em pacientes com esquizofrenia. Em resumo, a vitamina D desempenha um papel relevante na esquizofrenia, mas sua aplicação prática ainda requer investigações adicionais.

REFERÊNCIAS

1- Eserian JK, Kalleian EA. Associação entre níveis de vitamina D e esquizofrenia: Evidências epidemiológicas e pré-clínicas. *Rev Neurocienc.* 2013; 21(3): 461-467.

- 2- Arthur C. Guyton e John E. Hall. Tratado de Fisiologia Médica. 11^a ed. São Paulo: Elsevier Editora Ltda. 2006.
- 3- Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011[acesso 15 de setembro de 2022]; 25(4): [657-669]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.009>.
- 4- Ayles DW, Trzaskowski M, Vinkhuyzen AA, Mattheisen M, Méier S, Gooch H, et al. The association between neonatal vitamin D status and the risk of schizophrenia. *Nature Scientific Reports*. 2018; 8:1. DOI: 10.1038/s41598-018-35418-z.
- 5- Neriman A, Hakan Y, Ozge U. The psychotropic effect of vitamin D supplementation on schizophrenia symptoms. *BMC Psychiatry*; 2021; 21(309). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03308-w>.
- 6- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews.
- 7- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Acessado em 24 de maio de 2021.
- 8- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- 9- Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010; 122(190): 88-92. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01383.x.
- 10- Gurholt TP, Osnes K, Nerhus M, Jørgensen KN, Lonning V, Berg AO, et al. Vitamin D, Folate and the Intracranial Volume in Schizophrenia and Bipolar Disorder and Healthy Controls. *Nature Scientific Reports*; 2018; 8:10817. DOI:10.1038/s41598-018-29141-y.
- 11- Graham KA, Keefe RS, Lieberman JA, Calikoglu AS, Lansing KM, Perkins DO. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*; 2014. doi:10.1111/eip.12122.
- 12- Zoghbi M, Haddad C, Hallit S, Nabout R, Medlej-Hashim M, Hachem D, Azar J, et al. Cognition and physical functioning in patients with schizophrenia: any role for vitamin D? *Nutricional Neurociência*; 2019. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1580830.

13- Salavert J, Grados D, Ramiro N, Carrión MI, Fadeuilhe C, Palma F, et al. Association between vitamin D status and schizophrenia: A study of first-episode psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*; 2017 May; 205(5): [409-412].

14- Bulut SD, Bulut S, Atalan DG, Berkol T, Gürçay E, Türker T, et al. The Relationship between Symptom Severity and Low Vitamin D Levels in Patients with Schizophrenia. *Plos one*; October 2016; 11(10). DOI:10.1371/journal.pone.0165284.

15- Shivakumar, V., et al., Vitamina D sérica e volume de substância cinzenta do hipocampo na esquizofrenia. *Pesquisa em Psiquiatria: Neuroimagem* (2015).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psy.chresns.2015.06.006>.

16- McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Pauline Ko, Burne TH, et al. Status Neonatal de Vitamina D e Risco de Esquizofrenia: Um estudo de caso-controle baseado na população. *Psiquiatria Arch Gen*; 2010; 67(9):889-894.

17- Faivre S, Rochec N, Lacerrec F, Dealbertob MJ. Vitamin D deficiency in a psychiatric population and correlation between vitamin D and CRP; 2019.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013700619300442>.