

# DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E ESQUIZOFRENIA

## VITAMIN D DEFICIENCY AND SCHIZOPHRENIA

ANA CAROLINA DE FIGUEIREDO **IBRAIM**<sup>1</sup>, ISABELLA MARA COELHO **PEREIRA**<sup>1</sup>, THAMYRIS CRISTINA FERREIRA **PINTO**<sup>1</sup>, ANDRES MARLO RAIMUNDO **DE PAIVA**<sup>2\*</sup>

1. Acadêmicas do curso de graduação em Biomedicina da Universidade Fumec; 2. Docente do curso de graduação em Biomedicina da Universidade Fumec.

\* Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30310-190. [andresp@fumec.br](mailto:andresp@fumec.br)

Recebido em 13/05/2016. Aceito para publicação em 17/06/2016

### RESUMO

A hipótese da esquizofrenia ser um transtorno relacionado ao neurodesenvolvimento baseia-se na possibilidade da doença envolver processos patológicos que se iniciam antes do cérebro atingir a maturidade anatômica. A vitamina D atua no sistema nervoso central, tanto na fase de desenvolvimento quanto na fase adulta. As enzimas necessárias para sua síntese estão presentes no cérebro, assim como o receptor da mesma. Isto indica que a mesma tem um efeito importante sobre o funcionamento do sistema nervoso central, sendo que sua deficiência em diferentes estágios da vida está associada com eventos adversos, tais como desenvolvimento de esquizofrenia, autismo e doença de Parkinson, além de declínio cognitivo. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a associação entre os baixos níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento da esquizofrenia. Foi realizada uma busca no Portal de Pesquisa BVS, sendo selecionados 12 artigos por se adequarem às variáveis de interesse. As principais características apresentadas foram: níveis reduzidos de vitamina D em pacientes que apresentam a doença. Após tratamento com reposição da vitamina, estes apresentaram melhora no quadro. Conclui-se que, apesar de não apresentar um mecanismo definido, estudos sugerem a relação entre os dois fatores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esquizofrenia, deficiência, vitamina D.

### ABSTRACT

The hypothesis of schizophrenia is a disorder related to neurodevelopment is based on the possibility of the disease involve pathological processes that begin before the brain reach anatomical maturity. Vitamin D acts on the central nervous system, both in development phase and in adulthood. The enzymes required for their synthesis are present in the brain, as well as the recipient thereof. This indicates that it has an important effect on the functioning of the central nervous system, and its deficiency in different stages of life is associated with adverse events such as the development of schizophrenia, autism and Parkinson's disease, and cognitive decline. This study aims to conduct a literature review of the association between low serum levels of vitamin D and the development of schizophrenia. A search in the BVS Research Portal was performed and selected 12 articles to suit the variables of interest. The main

features presented were: low levels of vitamin D in patients with the disease. After treatment with vitamin replacement, they showed improvement in the frame. We conclude that, although not present a defined mechanism, studies have shown the relationship between the two factors.

**KEYWORDS:** Schizophrenia, deficiency, vitamin D.

### 1. INTRODUÇÃO

Vitaminas são compostos orgânicos, necessários em pequenas quantidades para o metabolismo normal e que não podem ser fabricadas pelas células do corpo<sup>1</sup>. São essenciais porque participam de diversos processos e mecanismos importantes como: coenzima e antioxidantes. São classificadas em hidrossolúveis e lipossolúveis, devido suas características físico-químicas e ação biológica. As hidrossolúveis são absorvidas pelo intestino e transportadas pelo sistema circulatório até os tecidos em que serão utilizadas, não são armazenadas e são facilmente excretadas pelos rins, por isso devem ser ingeridas diariamente. Neste grupo encontram-se: Tiamina (B1), Riboflavina (B2), Niacina (B3), Ácido Pantotênico (B5), Piridoxina (B6), Biotina (B7), Ácido Fólico (B9), Cobalamina (B12), Ácido Pangâmico (B15), Paba (BX), Inositol, Vitamina C, vitaminas P e F. As lipossolúveis são moléculas relativamente apolares e dependem de solubilização micelar para sua absorção<sup>2</sup>, são armazenadas pelo fígado e não são facilmente excretadas, por isso tendem a se acumular e se ingeridas em excesso podem causar intoxicação. Este grupo compreende as vitaminas A, D, E e K.

Dentre essas, a vitamina D, também conhecida como calciferol é um micronutriente essencial para o funcionamento saudável do organismo e sua forma ativa é o 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Para o ser humano, existem duas fontes de Vitamina D. Uma exógena fornecida pela dieta sob a forma de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e na produção endógena, o calciferol (D<sub>3</sub>), principal fonte que é sintetizada na pele por ação da radiação ultravioleta B (UVB)<sup>3</sup>. Pode ser encontrada naturalmente no leite, ovos e peixes gordurosos. Já a vitamina D<sub>2</sub> é de origem vegetal. A vitamina D está diretamente relacionada à regula-

ção do metabolismo do cálcio e fósforo, sendo um importante regulador da fisiologia osteomineral<sup>4</sup>. Entretanto, receptores deste hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do corpo humano e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido atribuídas a ele, como a diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal, ações no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, atua no sistema nervoso central, tanto na fase de desenvolvimento quanto na fase adulta. A deficiência dessa vitamina pode ocorrer quando a ingestão alimentar é menor do que os níveis diários recomendados, exposição limitada à luz solar, incapacidade de conversão da vitamina D inativa pelos rins ou por deficiência de absorção pelo trato digestivo. A deficiência de vitamina D é uma das principais causas, tanto de raquitismo como de osteomalácia<sup>5</sup>, problemas cardiovasculares, artrite reumatoide e transtornos neuropsiquiátricos como o autismo, depressão e esquizofrenia.

A esquizofrenia é uma perturbação mental grave que apresenta curso e prognóstico variáveis. Os sintomas são classificados em positivos e negativos e abrangem uma série de disfunções cognitivas, emocionais e comportamentais que acometem a percepção, o raciocínio lógico, a linguagem, a comunicação, o afeto, a fluência e produção do pensamento e do discurso, a capacidade hedônica, a vontade, o impulso e a atenção<sup>6</sup>. A doença tem na maior parte dos casos um curso crônico, com exacerbação (surto de piora acentuada) seguida de recuperação parcial (período de remissão), havendo um agravamento progressivo da condição do paciente até chegar à fase residual, que apresenta poucos ou nenhum sintoma positivo, predominando os sintomas negativos. Já no início da doença os sintomas negativos estão praticamente ausentes. As causas da esquizofrenia não são conhecidas, mas, fatores genéticos, ambientais, alterações cerebrais e bioquímicas parecem influenciar o aparecimento e a evolução da doença.

Quadros caracterizados por surtos psicóticos, comportamentos agressivos, automutilação e até mesmo suicídio, podem levar o paciente e às pessoas com que convivem à consequências devastadoras. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, por volta de 24 milhões de pessoas em todo o mundo com idade superior a 18 anos têm esquizofrenia<sup>7</sup>. Considerando a gravidade da doença, torna-se importante um estudo que vise elucidar os mecanismos que levam a esse transtorno neuropsiquiátrico e os tratamentos mais adequados. O objetivo desse estudo é avaliar a relação entre a deficiência de vitamina D e a esquizofrenia, os fatores causadores e mecanismos envolvidos que poderão auxiliar no tratamento da doença.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo utilizou como metodologia a revisão in-

tegrativa da literatura. Esse tipo de revisão tem como objetivo sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado<sup>8</sup>. A revisão integrativa é constituída de seis etapas, são elas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa<sup>9</sup>.

Foi realizada uma busca bibliográfica de publicações referentes à deficiência de vitamina D e esquizofrenia. A população deste estudo foi composta por artigos científicos do banco de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

O quadro 1 representa a estratégia de busca, população e amostra deste estudo.

**Quadro 1.** Estratégia de busca, população e amostra deste estudo.

Fonte	Estratégias de busca	População	Amostra
BVS	Vitamina D (Descritor de assunto) e esquizofrenia (Descritor de assunto)	23	12

A pesquisa dos artigos foi realizada no site da BVS (Biblioteca virtual da saúde) da seguinte forma: no campo de busca foram digitadas as palavras “*Vitamina D*” e “*esquizofrenia*”, o método foi “*integrado*” e filtramos por “*descritor de assunto*”. Foram encontrados 23 artigos, sendo esta a população deste trabalho e selecionados de acordo com os critérios abaixo, 12 artigos para a amostra, como demonstrado no quadro 1.

Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram: artigos científicos disponíveis na íntegra, com acesso eletrônico livre e restrito, publicados a partir do ano de 2010 e que descreviam a relação da deficiência de vitamina D com esquizofrenia ou tratamentos em que a suplementação dessa vitamina foi utilizada.

## 3. RESULTADOS

**Quadro 2.** Autoria, objetivos e principais mecanismos

Autoria	Objetivos	Principais Mecanismos
Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior, 2015	Propor um modelo em que níveis insuficientes de vitamina D, EPA ou DHA em períodos importantes do desenvolvimento poderia ser um mecanismo que contribui para doenças neuropsiquiátricas.	A vitamina D regula a síntese, influencia a liberação e melhora a acessibilidade do receptor de membrana da serotonina.
Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia, 2014	Explorar os níveis de vitamina D na esquizofrenia, incluindo análises estratificadas por sexo.	Baixos níveis de vitamina D são associados ao envelhecimento celular acelerado e ao comprimento dos telômeros.

Serum Vitamin D Levels in Relation to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies, 2014	Resumir os dados disponíveis sobre os níveis de vitamina D e esquizofrenia.	Drogas antipsicóticas podem interagir com produção de vitamina D pela pele. No período gestacional afeta o metabolismo da dopamina.
Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia, 2014	Abordar o tratamento da esquizofrenia, com a suplementação de vitamina D associada com ácido fólico e vitamina B12.	A suplementação precoce com vitamina D é crucial no desenvolvimento do cérebro e também para sua recuperação após insulto.
Vitamin D insufficiency and schizophrenia risk: Evaluation of hyperprolinemia as a mediator of association, 2014	Investigar a relação causal entre 25 (OH) D, hiperprolinemia e esquizofrenia.	A vitamina D é um modulador da transcrição e pode regular a expressão de prolina-desidrogenase (PRODH), que participa do catabolismo da prolina. L-prolina é um neuromodulador em sinapses glutamérgicas. A hiperprolinemia periférica tem sido associada com a diminuição IQ, deficiência cognitiva, perturbação esquizoafetiva, e esquizofrenia.
Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression, 2013	Comparar os níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo e paratormônio em pacientes esquizofrênicos.	Foi mostrado que a enzima mitocondrial 25-hidroxitamina D3-1 alfa-hidroxilase, catalisa a forma ativa da vitamina D 1,25 - di-hidroxitamina D3, foi encontrado no córtex cerebral e cerebelo; assim podem ser ativadas e atuam de forma independente no cérebro.
Low Serum Vitamin D Concentrations in Patients with Schizophrenia, 2012	Avaliar concentrações séricas de vitamina D em pacientes com depressão e esquizofrenia, em comparação a controles saudáveis.	A vitamina D ativa receptores em neurônios que regulam o comportamento. E estimula a liberação de neurotrofina que protege o cérebro, aumentando as defesas antioxidantes e anti-inflamatórias.
The effects of vitamin D on brain development and adult brain function, 2011	Delinear os impactos da vitamina D sobre o desenvolvimento do cérebro.	Sugere que a vitamina D atua como neuroesteroide em processos regulatórios que influenciam o desenvolvimento e função do cérebro e da dopamina.
Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation, 2010	Investigar se os genes associados às doenças psiquiátricas e neurológicas foram enriquecidos por genes relacionados a latitudes (LRGs).	Foram listados genes que relacionam: Vitamina D, genes da latitude (LRGs) e esquizofrenia e confirmado a relação entre eles a nível molecular.
Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update, 2010	Resumir a pesquisa experimental epidemiológica e animal que tem explorado a hipótese entre os níveis de vitamina D neonatal e o risco de esquizofrenia.	Um programa de experiências com animais, desenvolvimento de ensaios e epidemiologia analítica demonstram que o risco de esquizofrenia varia de acordo com a estação, local de nascimento e condição migratória, devido à deficiência de vitamina D.
Vitamin D, light and mental health., 2010	Apoiar a hipótese de que a deficiência de vitamina D pode não só ser um fator no desenvolvimento da doença mais também relacionar com o estado psiquiá-	Os receptores e enzimas da vitamina D são distribuídos em diferentes partes do cérebro e o sistema endócrino da vitamina D atua SNC com ações múltiplas.

Neonatal Vitamin D Status and Risk of Schizophrenia A Population-Based Case-Control Study, 2010	Examinar diretamente a associação entre a vitamina D neonatal e risco de esquizofrenia.	trico dos pacientes adultos. Não há sugestões de mecanismos de associação.
---	---	---

### 3. DISCUSSÃO

A possível associação entre esquizofrenia e vitamina D é limitada em função do número reduzido de amostras de indivíduos portadores da doença. Porém, uma série de estudos meta-analíticos tem implicado essa relação. Segundo CIESLAK *et al.*, 2014<sup>10</sup>, pacientes com transtornos psicóticos, particularmente a esquizofrenia, apresentam baixos níveis séricos de vitamina D quando comparados a indivíduos saudáveis. As amostras, apesar de serem pequenas, são representativas e servem de base para discutirmos os mecanismos que relacionam esses dois fatores.

Estudos realizados com indivíduos esquizofrênicos demonstram que a deficiência de vitamina D é comum em todos. E há uma prevalência de 65,3% em pacientes esquizofrênicos em comparação a indivíduos saudáveis, destacando assim, o seu possível papel na função cerebral<sup>11</sup>. Além disso, estudos preliminares demonstram melhora, especialmente dos sintomas negativos após a suplementação da vitamina D<sup>10</sup>. Os níveis baixos de vitamina D podem desempenhar um papel na patogênese da esquizofrenia. A possível associação entre esse transtorno psiquiátrico e a deficiência da vitamina é sugerida através de diferentes mecanismos<sup>12,13</sup>. O efeito independente de vitamina D no cérebro é um efeito geral e não é específico para uma região particular<sup>14</sup>.

Os resultados obtidos através de um programa coordenado de experiências com animais, desenvolvimento de ensaios e epidemiologia analítica demonstram que o risco de esquizofrenia varia de acordo com a estação de nascimento, local de nascimento e condição migratória, devido à deficiência de vitamina D<sup>15,16</sup>. Valipour *et al.*, 2014<sup>11</sup>, relatou também que pacientes tendem a gastar menos tempo em atividades ao ar livre reduzindo a síntese cutânea da vitamina D.

De acordo com Patrick e Ames, 2015<sup>17</sup>, a deficiência de vitamina D, dos ácidos graxos que são sintetizados pelo Omega-3 como o EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosahexaenoico) em combinação com fatores genéticos levariam a uma disfunção na via da serotonina em períodos importantes do desenvolvimento do cérebro. Isso ocorre, pois, a mesma é sintetizada a partir da enzima triptofano hidroxilase que é ativada pela vitamina D. Níveis insuficientes de serotonina no cérebro contribuem para distúrbios neuropsiquiátricos, depressão e esquizofrenia. Frequências de variantes genéticas envolvidas no desenvolvimento do cérebro estão

relacionadas à esquizofrenia e vitamina D além de possuírem relação molecular entre si<sup>18</sup>.

Estudos comprovam também a presença do receptor de vitamina D no cérebro. A forma ativa da vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) se associa ao VDR (receptor de vitamina D). Esse complexo se liga ao receptor que atua nos elementos de resposta da vitamina D (VDRE), iniciando, assim, a cascata de interações moleculares. Estas, por sua vez, modulam a transcrição de genes específicos que regulam a expressão da enzima (triptofano hidroxilase) responsável pela conversão dessa vitamina e pela síntese do seu metabólito ativo em regiões do cérebro<sup>19</sup>. Os receptores de vitamina D são distribuídos em diferentes partes do cérebro humano e o sistema endócrino da vitamina D atua no SNC como um neuroesteróide com ações múltiplas<sup>20</sup>.

Outro mecanismo proposto por Clelland *et al.*, 2014<sup>21</sup>, é que a insuficiência da vitamina D pode regular a expressão da enzima prolina-desidrogenase (PRODH), resultando no acúmulo tecidual de prolina. Esta, em altas concentrações, ativa receptores glutamérgicos, sendo o glutamato o neurotransmissor excitatório mais importante do SNC, cujos níveis fisiológicos aumentados têm sido associados à diminuição da QI, deficiência cognitiva, a perturbações e esquizofrenia.

#### 4. CONCLUSÃO

Estudos preliminares comprovaram a associação entre vitamina D e esquizofrenia. Houve uma prevalência de baixos níveis séricos de vitamina D entre os pacientes portadores da doença, embora os mecanismos dessa relação ainda não tenham sido definidos.

A suplementação da vitamina D tem sido considerada uma nova possibilidade de tratamento para obter melhora da sintomatologia de transtornos psicóticos, por apresentar menos efeitos colaterais quando comparada ao uso de antipsicóticos específicos.

Ressalta-se a necessidade de mais estudos para elucidar essa relação.

#### REFERÊNCIAS

- [01] Santos Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier editora Ltda; 2006.
- [02] Mourão DM, Sales NS, Coelho SB, Santana HMP. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. Rev. Nutr. vol.18 no.4 Campinas July/Aug. 2005.
- [03] Pereira MU, Solé D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. Rev Paul Pediatr. 2015; 33(1): 104---113.
- [04] Alves FS, Freitas FGS, Bafi AT, Azevedo LCP, Machado FR. Concentrações séricas de vitamina D e disfunção orgânica em pacientes com sepse grave e choque séptico. 2015 Rev Bras Ter Intensiva. 2015; 27(4): 376-382.
- [05] Caderno de atenção básica: carência de micronutrientes. PORTARIA Nº 209, DE 23 DE ABRIL DE 2010. Ministério da saúde. [acesso em 11 mai, 2016] Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0209\\_23\\_04\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0209_23_04_2010.html).
- [06] Pinho LMG, Pereira AMS. Intervenção familiar na esquizofrenia: redução da sobrecarga e emoção expressa. Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental (14), 15-23.
- [07] Ferreira FN, Fernandino DC, Souza GRM, Ibrahim TF, Fukino ASL, Araújo NC, et al. Avaliação das Atitudes de Estudantes da Área da saúde em relação a Pacientes Esquizofrênicos. Revista Brasileira de Educação Médica 39 (4) : 542-557; 2015.
- [08] Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enferm 2008; 17(4): 758-764.
- [09] Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein 2010; 8:102-106.
- [10] Cieslak K, Feingold J, Antonius D, Walsh-Messinger J, Dracxler R, Rosedale M, et al. Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. Schizophr Res 2014;(159)543–545.
- [11] Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Clin Endocrinol Metab, 2014 Oct;99(10):3863–3872.
- [12] Brown HE, Roffman JL. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia. CNS Drugs. 2014 Jul;28(7):611–622.
- [13] Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Arnson U, Amital H. Low Serum Vitamin D concentrations in Patients with Schizophrenia. IMAJ 2012;(14):88–92.
- [14] Jamilian H, Bagherzadeh K, Nazeri Z, Hassanijirdehi M. Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus inpatients with schizophrenia and major depression. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2013;(17):30-34.
- [15] McGrath JJ, Burne TH, Féron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. Schizophrenia Bulletin 2010; 36(6):1073–1078.
- [16] McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia a population-based case-control study. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(9):889-894
- [17] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. Faseb J. 2015;(29):2207–2222.
- [18] Amato R, Pinelli M, Monticelli A, Miele G, Cocozza S. Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. BMC Evolutionary Biology 2010; (10):351.
- [19] Kesby JP, Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. Molecular and Cellular Endocrinology 2011;(347):121–127.
- [20] Humble MB. Vitamin D, light and mental health. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2010;(101):142–149.
- [21] Clelland JD, Read LL, Drouet V, Kaon A, Kelly A, Duff KE, et al. Vitamin D insufficiency and schizophrenia risk: Evaluation of hyperproliferation as a mediator of association. Schizophrenia Research 2014;(156)15–22