

**Relação entre deficiência de vitamina D, doença de alzheimer e disfunção cognitiva em idosos: Uma Revisão Sistemática**

**Relationship Between Vitamin D Deficiency, Alzheimer's Disease, and Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Systematic Review**

**Relación entre la deficiencia de vitamina D, la enfermedad de Alzheimer y la disfunción cognitiva en los ancianos: una revisión sistemática**

Recebido: 25/09/2019 | Revisado: 30/09/2019 | Aceito: 10/10/2019 | Publicado: 15/10/2019

**Thayanne Gabryelle Visgueira de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-4504>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [thayanne\\_visgueira@hotmail.com](mailto:thayanne_visgueira@hotmail.com)

**Diana Stefany Cardoso de Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0649>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [diana.scardoso@outlook.com](mailto:diana.scardoso@outlook.com)

**Loanne Rocha dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5418-6715>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [loanners@gmail.com](mailto:loanners@gmail.com)

**Stéfany Rodrigues de Sousa Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-3522>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: [tefy--20@hotmail.com](mailto:tefy--20@hotmail.com)

**Resumo**

O objetivo deste estudo foi descrever, em uma revisão sistemática, os resultados de estudos que investigaram uma possível relação entre os níveis séricos de vitamina D em idosos, doença de alzheimer e disfunção cognitiva nestes. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, Scielo e Science Direct. As palavras-chave utilizadas foram: “vitamin d”, “hypovitaminosis d”, “cognitive dysfunction”, “disease alzheimer” e “alzheimer”. O protocolo de revisão sistemática seguiu as recomendações do Manual do Revisor do Instituto Joanna Briggs. Foram utilizados 12 estudos para compor esta revisão. Os

ensaios clínicos foram conduzidos com indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de 65 anos, em 8 diferentes países. Todos os estudos selecionados avaliaram a deficiência de vitamina D através das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) e realizaram teste de avaliação da função cognitiva no idosos. Pode-se observar que idosos com doença de alzheimer ou com deficiência cognitiva apresentaram menores concentrações de 25 (OH) D em comparação àqueles normais, e os escores dos métodos de avaliação cognitiva foram menores nos indivíduos com menores concentrações de 25 (OH) D.

**Palavras-chave:** Micronutrientes; Neuroproteção; Disfunção Cognitiva; Envelhecimento.

### **Abstract**

The aim of this study was to describe, in a systematic review, the results of studies that investigated a possible relationship between serum vitamin D levels in the elderly, alzheimer's disease and cognitive dysfunction in these. The bibliographic survey was performed in the Pubmed, Scielo and Science Direct databases. The keywords used were: "vitamin d", "hypovitaminosis d", "cognitive dysfunction", "disease alzheimer" and "alzheimer". The systematic review protocol followed the recommendations of the Joanna Briggs Institute Reviewer Manual. Twelve studies were used to compose this review. Clinical trials were conducted with individuals of both sexes, aged over 65 years, in 8 different countries. All selected studies evaluated vitamin D deficiency by serum 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) concentrations and performed a cognitive function assessment test in the elderly. It can be observed that elderly with Alzheimer's disease or cognitive impairment had lower 25 (OH) D concentrations compared to normal, and the scores of cognitive assessment methods were lower in individuals with lower 25 (OH) D concentrations.

**Keywords:** Micronutrients; Neuroprotection; Cognitive Dysfunction; Aging.

### **Resumen**

El objetivo de este estudio fue describir, en una revisión sistemática, los resultados de los estudios que investigaron una posible relación entre los niveles séricos de vitamina D en los ancianos, la enfermedad de Alzheimer y la disfunción cognitiva en estos. La encuesta bibliográfica se realizó en las bases de datos Pubmed, Scielo y Science Direct. Las palabras clave utilizadas fueron: "vitamina d", "hipovitaminosis d", "disfunción cognitiva", "enfermedad de Alzheimer" y "Alzheimer". El protocolo de revisión sistemática siguió las recomendaciones del Manual de revisión del Instituto Joanna Briggs. Se utilizaron doce estudios para componer esta revisión. Se realizaron ensayos clínicos con individuos de ambos

sexos, maiores de 65 años, en 8 países diferentes. Todos los estudios seleccionados evaluaron la deficiencia de vitamina D mediante las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) y realizaron una prueba de evaluación de la función cognitiva en los ancianos. Se puede observar que los ancianos con enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo tenían concentraciones más bajas de 25 (OH) D en comparación con lo normal, y las puntuaciones de los métodos de evaluación cognitiva fueron más bajas en individuos con concentraciones más bajas de 25 (OH) D.

**Palabras clave:** Micronutrientes; Neuroprotección; Disfunción Cognitiva; Envejecimiento

## 1. Introdução

A doença de alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente em idosos, chegando a 70% de todos os casos. Suas manifestações clínicas caracterizam-se por perda de funções cognitivas e neuropsiquiátricas, resultando em uma deficiência progressiva e perda da qualidade de vida no envelhecimento (Serenikii & Vitali, 2008; Correia et al., 2015; Jicha & Carr, 2010).

Segundo a Associação Internacional da Doença de Alzheimer (ADI) no ano de 2010 existiam no mundo 35,6 milhões de pessoas com a doença de alzheimer e a cada 20 anos estima-se que esse número dobre, podendo chegar em 2050 a 115,4 milhões de pessoas convivendo com a doença (Schlögl & Holick, 2014; Instituto Alzheimer Brasil, 2012).

Diante disso, estudos têm sido direcionados à descoberta de medicamentos para o tratamento da patologia, contudo, ainda não há um agente efetivo para combatê-la no momento. Todavia, já foram identificados alguns fatores de risco relacionada a doença, entre os quais estão os genéticos, idade, nível de escolaridade, prática de atividade física, estado nutricional e hábito alimentar (Correia et al., 2015; Bigueti, De Lellis, & Dias, 2018; Bane & Cole, 2015).

Nesse contexto, a alimentação saudável tem sido bastante relacionada com a prevenção da Doença de Alzheimer e estudos têm mostrado papel importante de nutrientes como vitaminas e minerais na redução do risco de demência e no retardo do declínio cognitivo. A vitamina D, em especial, tem sido constantemente associada à prevenção desses distúrbios, bem como sua deficiência tem relação com o comprometimento da função neurocognitiva em idosos (Gezen-ak, Yilmazer, & Dursun, 2014; Pogge, 2010; Hu et al., 2013).

Essa possível associação vem sendo melhor investigada em idosos devido a alta

prevalência de hipovitaminose D nessa faixa etária, acima de 65 anos. Tal prevalência deve-se a diversos mecanismos que levam a essa deficiência, como a redução da síntese cutânea, a alteração do metabolismo da vitamina D, consequência de doenças associadas, a ingestão alimentar inadequada, a redução da biodisponibilidade e o aumento do catabolismo, devido ao uso de glicocorticoides e imunossupressores (Dusso et al., 2005; Zhou et al., 2006; Annweiler & Beauchet, 2014).

Estudos têm demonstrado que a vitamina D e seus metabólitos, a exemplo da 1,25-dihidroxitamina D [1,25 (OH) 2 D], parecem contribuir para a neuroproteção, modulando a produção do crescimento nervoso, diminuindo a expressão do canal de cálcio do tipo L e regulando a toxicidade das espécies reativas de oxigênio. Além disso, parecem estar envolvidos em outros mecanismos neuroprotetores, incluindo fagocitose amilóide e depuração, e vasoproteção (Mizwicki et al., 2013; Masoumi et al., 2009; Schlögl & Holick, 2014).

Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever, em uma revisão sistemática, os resultados de estudos que investigaram uma possível relação entre os níveis séricos de vitamina D em idosos, Doença de Alzheimer e disfunção cognitiva nestes.

## **2. Metodologia**

Elaborou-se um protocolo de revisão sistemática seguindo as recomendações do Manual do Revisor do Instituto Joanna Briggs (2014), o qual foi registrado no banco de dados internacional de revisões sistemáticas Prospero (2016).

### *Crítérios de Elegibilidade*

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, Scielo e Science Direct, considerando os seguintes critérios de elegibilidade: estudos originais com dosagem de vitamina D sérica em idosos saudáveis, com deficiência cognitiva leve, moderada, grave ou com Doença de Alzheimer que tratassem de uma possível relação entre os níveis séricos baixos de vitamina D e uma maior predisposição a desenvolver disfunção cognitiva ou doença de Alzheimer. Foram incluídos neste estudo os artigos pertinentes ao tema publicados no intervalo de tempo de 10 anos (2008-2018).

### *Estratégia de busca*

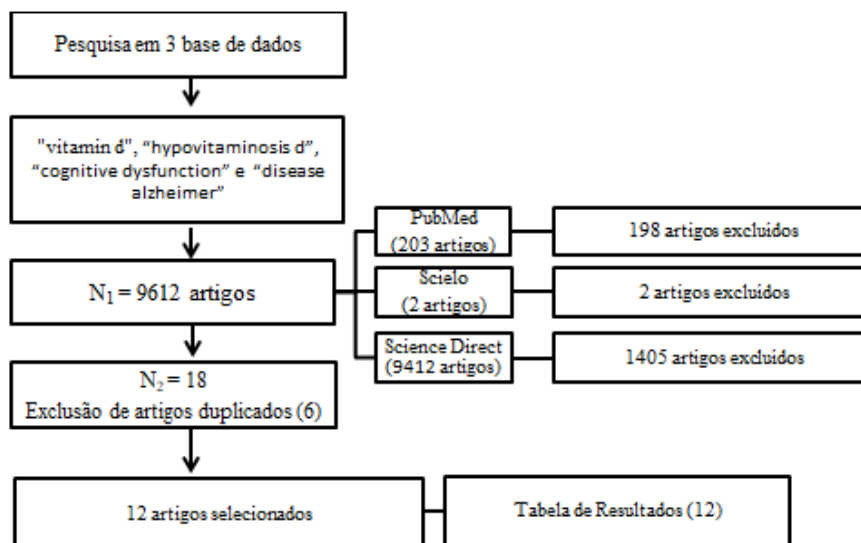
Assim, foram selecionados primeiramente os artigos por meio da leitura breve dos títulos e resumos em cada base de dados. As palavras-chave utilizadas foram: “vitamin d”, “hypovitaminosis d”, “cognitive dysfunction”, “disease alzheimer” e “alzheimer”, as quais foram colocadas de forma cruzada no momento da busca.

Diante disso, encontrou-se 9612 artigos (N<sub>1</sub>), sendo 203 artigos no Pubmed, 2 artigos no Sielo e 9412 artigos no Science Direct. Eliminou-se artigos de revisão, que não quantificavam as concentrações séricas de vitamina D, estudos conduzidos com animais, que não estavam disponíveis em sua íntegra e que se referiam a outras temáticas (não relacionadas a vitamina D, ou doença de Alzheimer e deficiência cognitiva, ou que relacionasse a vitamina D com outras patologias) (N<sub>2</sub>). Posteriormente, excluíram-se os artigos duplicados, ou seja, aqueles que apareciam em mais de uma base de dados.

Nesse sentido, foram utilizados 12 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade para a construção desta revisão sistemática, entretanto foram acrescentados mais 7 artigos para melhor discussão do tema.

Extraíu-se os dados dos estudos incluídos usando o formulário do Instituto Joanna Briggs, que consiste em descrever os artigos: detalhes do estudo, método, resultados e comentário dos autores. O levantamento bibliográfico abrangeu os seguintes tipos de estudos: prospectivos de coorte e transversais.

**Figura 1.** Fluxograma do procedimento metodológico para busca de artigos. Teresina, PI, Brasil, 2019.



FONTE: Próprio autor (2019).

### 3. Resultados

### *Descrição dos estudos*

A partir da avaliação de 12 estudos incluídos nesta revisão, observou-se que os ensaios clínicos foram conduzidos com indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de 65 anos, em 8 diferentes países. A duração dos estudos prospectivos de coorte variaram entre 2 a 30 anos. Todos os estudos selecionados avaliaram as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) através de espectrometria de massa em tandem por cromatografia líquida. Os testes utilizados para avaliação da função cognitiva no idosos foram: o Mini-Estado Mental Exame (MMSE), em 8 dos estudos, o Teste Conjunto de Isaacs, o Benton Teste de Retenção Visual, o Trail Making Test (TMT) A e B e o Teste de Lembrete Seletivo Gratuito e Gratuito (FCSRT), em 1 dos estudos, e o Pfeiffer Short Mental State Questionnaire (SPMSQ), em 2 dos estudos.

### *Relação entre deficiência de vitamina D e risco de desenvolver doença de alzheimer ou demência*

Os resultados de 11 ensaios clínicos demonstraram que idosos com Doença de Alzheimer ou com deficiência cognitiva apresentaram menores concentrações de 25 (OH) D em comparação àqueles normais, e os escores dos métodos de avaliação cognitiva utilizados (MEEM e SPMSQ) foram menores nos indivíduos com menores concentrações de 25 (OH) D. Um dos estudos analisados não observou essa associação entre vitamina D, Doença de Alzheimer e demência em idosos.

**Tabela 1.** Síntese dos estudos avaliados quanto a associação entre as concentrações séricas de vitamina D e a doença de alzheimer ou demência em idosos. 2019.

| <b>Autor, ano.</b>            | <b>Tipo de estudo</b> | <b>População</b>   | <b>Protocolo</b>  | <b>Resultado</b>   |
|-------------------------------|-----------------------|--|---|--|
| <b>Litjeons et al. (2014)</b> | Coorte prospectivo    | 1658 indivíduos de ambos os sexo, livres de demência, doença cardiovascular ou acidente vascular.<br><br>Idade média de 73 ± 4,5<br><br>Local: EUA | As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) foram determinadas por espectrometria de massa em tandem por cromatografia líquida.<br><br>Duração: 6 anos | A deficiência de vitamina D está associada a um risco substancialmente maior de demência por todas as causas e doença de Alzheimer |

|   |                       |  |  |  |
|---|-----------------------|--|--|--|
| <b>Buell et al. (2010)</b>                      | Transversal           | 318 indivíduos (231 mulheres e 87 homens), com demência associada a Doença de Alzheimer e com acidente vascular cerebral e saudáveis.<br><br>Idade média: 73,5 ± 8,1<br><br>LOCAL: EUA | A Doença de Alzheimer foi definida com base nos critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e da Associação Americana de Doenças do Aparelho e Doença de Alzheimer.   | -Havia 76 participantes (23,9%) com demência, 41 classificados como provável DA.<br><br>-A média das concentrações de 25 (OH) D foi menor nos indivíduos com demência.<br><br>-Houve maior prevalência de demência entre os participantes com insuficiência de 25 (OH) D |
| <b>Nagel et al. (2015)</b>                      | Transversal           | 1373 indivíduos de ambos os sexos<br><br>Idade média: 75,6 ± 6,6<br><br>Local: Alemanha  | A demência foi definida como escore do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) ≤ 24. O nível sérico de 25-OHD [ng / mL] foi medido por imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA).  | Identificou-se 75 participantes (43% mulheres) com demência. As concentrações de 25-OHD foram significativamente menores nos participantes com demência em comparação com pessoas sem demência.  |
| <b>Olsson et al. (2017)</b>                     | Coorte longitudinal   | 1182 indivíduos do sexo masculino<br><br>Idade média: 71 anos<br><br>Local: Suécia   | Mediu-se a 25-hidroxivitamina D do plasma [25 (OH) D] com o uso de espectrometria de massa, avaliou-se a ingestão dietética de vitamina D com o uso de registros dietéticos de 7 dias.<br><br>A capacidade cognitiva foi avaliada com o uso do Mini-Mental State Examination<br><br>Duração: 18 anos | Não houve associação entre o status basal de vitamina D e o risco a longo prazo de demência ou comprometimento cognitivo ao longo de um período de 18 anos   |
| <b>Afzal, Bojesen &amp; Nordestgaard (2014)</b> | Prospectivo de coorte | 10186 indivíduos brancos de ambos os sexos<br><br>Idade média: 57 ± 8<br><br>Local: Dinamarca  | Informações sobre diagnósticos de incidentes de Doença de Alzheimer e demência vascular foi coletada dos diagnósticos digitados no National Danish Patient Registry e no National Registro Dinamarquês de  | Observou-se uma associação de 25 (OH) D plasmática reduzida com risco aumentado do desfecho combinado de Doença de Alzheimer e demência vascular   |

| Causas de Morte                |                           |   |  |   |
|--------------------------------|---------------------------|---|--|---|
| Duração: 30 anos               |                           |   |  |   |
| <b>Llewellyn et al. (2010)</b> | Prospectivo de coorte     | 858 indivíduos de ambos os sexos<br><br>Idade média: > 65 anos<br><br>Local: Itália   | Foi quantificado os níveis de 25-hidroxitamina D sérica (25 [OH] D). O declínio cognitivo foi avaliado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), e o declínio substancial foi definido como 3 ou mais pontos.   | Observou-se um declínio cognitivo substancial no MMSE em idosos com deficiência severa de 25 (OH) D sérica (níveis <25 nmol / L) em comparação com aqueles com níveis suficientes de 25 (OH) D (= 75 nmol / L)  |
| Duração: 6 anos                |                           |   |  |   |
| <b>Ouma et al. (2018)</b>      | Transversal               | 230 participantes de ambos os gêneros, divididos em 3 grupos principais: indivíduos saudáveis, pacientes com comprometimento cognitivo leve e pacientes com doença de Alzheimer<br><br>Idade: > 74 anos<br><br>Local: Japão | O estado cognitivo foi avaliado usando o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). As concentrações séricas de 25 ( OH ) D3 (ng / ml) e 1,25 ( OH ) 2D3 (pg / ml) foram determinadas por radioimunoensaio competitivo  | As concentrações de MMSE e soro de 25 ( OH ) D3 poderiam ser biomarcadores úteis para predição e diagnóstico de MCI e vários estágios da Doença de Alzheimer . Os resultados suportam a utilidade da suplementação de vitamina D no regime de terapia AD                        |
| <b>Feart et al. (2017)</b>     | Prospectivo de coorte     | 916 participantes de ambos os sexos<br><br>Idade: > 65 anos<br><br>Local: França  | Cinco testes foram administrados na linha de base e diferentes acompanhamentos: o Mini-Estado Mental Exame (MMSE), o Teste Conjunto de Isaacs, o Benton Teste de Retenção Visual, o Trail Making Test (TMT) A e B e o Teste de Lembrete Seletivo Gratuito e Gratuito (FCSRT).<br><br>Realizou-se uma avaliação do status de vitamina D | Em comparação com indivíduos com suficiência de 25 (OH) D ( n = 151), os participantes com deficiência de 25 (OH) D ( n = 218) exibiram um declínio cognitivo mais rápido. A deficiência de 25 (OH) D foi associada com um risco quase três vezes maior de Doença de Alzheimer. |
| Duração: 12 anos.              |                           |   |  |   |
| <b>Jorde et al. (2015)</b>     | Transversal e prospectivo | 8060 indivíduos de ambos os sexos<br><br>Idade: > 65 anos   | No estudo transversal, o soro de 25-hidroxitamina D (25 (OH) D) foi medido e a função cognitiva (Mini  | Todos os testes de função cognitiva foram positivamente associados com níveis séricos de 25 (OH) D O soro 25 (OH) D   |



|                                 |                    |   |  |  |
|---------------------------------|--------------------|---|--|--|
|                                 |                    | Local: Noruega  | Exame do Estado Mental) testada em 4624 indivíduos. No estudo prospectivo, o soro 25 (OH) D foi medido em amostras de 1994 e comparado com a função cognitiva testada em 2001 e em 2007.   | de 1994 previu similarmente a função cognitiva 7 a 13 anos depois, demonstrando que existe uma associação entre o soro 25 (OH) D e a cognição.   |
|                                 |                    |   | Duração: 12 anos   |  |
| <b>Annweiler et al. (2010)</b>  | Transversal        | 752 participantes do sexo feminino<br><br>Idade: $\geq 75$ anos<br><br>Local: EUA     | Divididas em 2 grupos de acordo com soro de 25 (OH) D concentrações: deficiente, ( $<10$ ng / ml), e não deficiente ( $>$ ou = $10$ ng / mL). O comprometimento cognitivo foi definido como escore Pfeiffer Short Mental State Questionnaire (SPMSQ) $< 8$   | Em comparação com mulheres com concentrações séricas de 25 (OH) D $>$ ou = $10$ ng / mL (n = 623), as mulheres com deficiência de 25 (OH) D (n = 129) tiveram uma pontuação SPMSQ média mais baixa e mais frequentemente tiveram um escore SPMSQ $< 8$ .   |
| <b>Toffanello et al. (2014)</b> | Coorte prospectivo | 1927 idosos de ambos os sexos<br><br>Idade Média: $73,9 \pm 6,7$<br><br>Local: Itália | Participantes divididos em 3 grupos: com deficiência de vitamina D ( $<50$ nmol / L), com insuficiência (50-75 nmol / L) e suficientes em vitamina D ( $\geq 75$ nmol / L). A função cognitiva foi medida de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) | Os participantes com deficiência de 25OHD ou insuficiência foram mais propensos a ter escores no MMSE em declínio durante o acompanhamento do que aqueles que eram 25OHD suficientes. Entre os participantes cognitivamente intactos os riscos de desenvolver deficiência cognitiva global foram menores quando comparados aos indivíduos normais. |
| <b>Peterson et al. (2016)</b>   | Transversal        | 40 indivíduos, sendo 14 homens e 26 mulheres<br><br>Idade Média: $71 \pm 8$           | Divididos em 3 grupos: deficientes ( $> 30$ ng/ml), Insuficientes (30-40 ng/dl) e suficientes ( $> 40$ ng/dl) em vitamina D. A função cognitiva foi medida de acordo com o Mini Exame do Estado Mental (MMSE)  | Houve uma correlação inversa significativa entre a vitamina D plasmática e a idade. A vitamina D plasmática também se correlacionou significativamente com o escore Mini-Mental State Exam e backwards digit score, mas não com outros   |

---

FONTE: Próprio autor (2019).

#### 4. Discussão

Como um hormônio esteroide lipossolúvel, a vitamina D possui uma ampla gama de efeitos promotores de saúde e tem benefícios terapêuticos potenciais no combate a muitos distúrbios, principalmente no que diz respeito a distúrbios neurocognitivos associados à idade. Contudo, a população idosa apresenta, constantemente, níveis séricos insuficientes da vitamina D, fato que fez com que, nos últimos anos, as associações entre vitamina D e Doença de Alzheimer ou demência tenha atraído atenções crescentes (Pogge, 2010; Gezen-ak, Yilmazer, & Dursun, 2014; Zittermann, 2014; Muscogiuri et al., 2014).

Diante disso, existem possíveis justificativas que podem explicar a grande prevalência de hipovitaminose D em idosos. Com a idade, a capacidade da pele de sintetizar a vitamina D diminui significativamente. MacLaughlin & Holick (1985) descreveram que a capacidade da pele de sintetizar vitamina D é reduzida em mais de 50% aos 70 anos de idade em comparação com os 20 anos de idade; no entanto, verificaram também que o envelhecimento não afeta a absorção intestinal de vitamina D. Além disso, diminuição da espessura da pele com a idade, também é considerada uma razão para a diminuição da síntese de vitamina D com o envelhecimento (Maclaughlin & Holick, 1985; Precisa et al., 1993).

Outros fatores que podem está relacionados aos menores níveis de vitamina D sérica em idosos condizem com o estado nutricional desses indivíduos. Nesse sentido, a desnutrição pode ser um fator causal não apenas para a deficiência de vitamina D, mas também para outras vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis que são importantes para a função neurocognitiva. Assim como, alterações no olfato e no paladar e distúrbios da mastigação e deglutição, também são situações que contribuem para uma diminuição no aproveitamento dos alimentos (Clegg et al., 2013; Methven et al., 2012; Guiglia et al., 2010; Schlögl & Holick, 2014).

No presente trabalho, um único estudo, dentre os 12 analisados, apresentou resultados que demonstraram não haver associação entre o status basal de vitamina D e o risco a longo prazo de desenvolver demência ou comprometimento cognitivo ao longo de um período de 18 anos (Olsson et al., 2017). Tal resultado também foi observado por Barnard & Colon-Emeric

(2010), os quais sugeriram que a função cognitiva medida pelo MMSE não estava associada à concentração de 25 (OH) D, baseando-se na falta de significância estatística entre as concentrações vitamina D e os resultados dos testes cognitivos nos estudos originais.

Esta revisão resumiu estudos que continham medidas de 25 (OH) D e relacionou-os com medidas de demência em idosos com Doença de Alzheimer ou com deficiência cognitiva leve, moderada e grave. A maioria dos estudos analisados mostrou que os indivíduos com Doença de Alzheimer ou com deficiência cognitiva apresentaram menores concentrações de 25 (OH) D em comparação àqueles normais, e os escores dos métodos de avaliação cognitiva utilizados (MEEM e SPMSQ) foram menores nos indivíduos com menores concentrações de 25 (OH) D. Os estudos incluíram populações diversas, testes cognitivos, testes estatísticos, métodos de vitamina D e agrupamentos de acordo com o nível de demência e com as concentrações sanguíneas de vitamina D.

Um metanálise de Etgen et al. (2012) observou que os participantes com baixo nível de vitamina D apresentaram um risco aumentado de comprometimento cognitivo em comparação com o status normal de vitamina D. Da mesma forma, Balion et al. (2012) descobriram que os pacientes com Doença de Alzheimer tinham uma concentração mais baixa de vitamina D em comparação com os controles e os participantes com concentrações mais altas de vitamina D tinham uma pontuação média maior no Mini-Exame do Estado Mental através de metanálises, o mesmo método de avaliação cognitiva utilizado em 8 dos 12 estudos incluídos nesta revisão (Etgen et al., 2012; Balion et al., 2012).

Corroborando com o presente estudo, os resultados de Annweiler, Llewellyn & Beauchet (2013), indicaram uma grande associação entre a baixa concentração de 25OHD e a Doença de Alzheimer, com concentrações de 25OHD sendo mais baixas em casos de Doença de Alzheimer em comparação com controles. Achados semelhantes foram observados por Shah et al. (2012), onde verificou-se menores concentrações séricas de 25OHD em 70 casos de Doença de Alzheimer, em comparação com 35 controles, e por Kenect et al. (2014), que ao analisar 5010 indivíduos livres de demência no início do estudo, verificaram que uma concentração mais alta de vitamina D esteve associada a um menor risco de demência após um seguimento de 17 anos.

Shen & Ji (2015), em uma metanálise, concluíram que os dados disponíveis na literatura mostraram que a deficiência de vitamina D pode estar associada ao aumento do risco de desenvolver Doença de Alzheimer e demência, mas ressaltam que há necessidade de confirmar mais essas associações, tendo em vista intervenções seguras e efetivas com o

intuito de melhorar o status da vitamina D, além de esclarecer os potenciais efeitos benéficos da suplementação de vitamina D na prevenção desses distúrbios.

Diante das evidências sobre a associação entre os baixos níveis de vitamina D sérica e o maior risco em desenvolver Doença de Alzheimer ou demência, questiona-se ainda se existe uma associação contrária à pesquisada, ou seja, a doença afetando as concentrações de 25OHD, uma vez que o idoso acometido por esta apresenta deficiência cognitiva e funcional, diminuindo sua exposição ao sol ou dificultando a ingestão de alimentos ricos de vitamina D, por exemplo. Nesse contexto a literatura ainda é inconclusiva, contudo, estudos já mostraram que a associação entre baixas concentrações de 25OHD e Doença de Alzheimer já existe em casos com a doença na forma leve, que geralmente não exibem grandes deficiências funcionais (Holick, 2007; Sato et al., 2005; Annweiler et al., 2012).

Quanto aos possíveis efeitos da suplementação de vitamina D na prevenção da Doença de Alzheimer ou demência, os resultados ainda são inconclusivos. Annweiler et al. (2012), em estudo de com 498 mulheres idosas com 75 anos ou mais, verificou que a ingestão dietética mais elevada de vitamina D pode reduzir o risco de desenvolver a doença após um seguimento de 7 anos. Já, Rossom et al. (2012), em estudo com 4143 mulheres com 65 anos ou mais sem provável demência no início do estudo, não observou associação entre vitamina D combinada com suplemento de tratamento com carbonato de cálcio e comprometimento cognitivo incidente.

É oportuno mencionar ainda algumas possíveis limitações na presente revisão. Dentre estas estão o número de estudos elegíveis, que é relativamente pequeno, o fato da maioria dos estudos terem englobado tanto homens como mulheres, pois sabe-se que ambos têm uma incidência de Doença de Alzheimer, contudo, nesse aspecto, ressalta-se a escassez de trabalhos que realizem a análise de subgrupo de gênero para explorar o efeito do gênero na associação entre deficiência de vitamina D e risco de desenvolver a doença, e por fim, alguns parâmetros referentes a determinação da concentração de vitamina D e ao método de avaliação cognitiva, diferiram em alguns estudos.

## **5. Conclusão**

Diante do exposto, pode-se inferir que idosos com Doença de Alzheimer ou com deficiência cognitiva apresentaram menores concentrações de 25 (OH) D em comparação àqueles normais, e os escores dos métodos de avaliação cognitiva foram menores nos indivíduos com reduzidas concentrações de 25 (OH) D. Ressalta-se a necessidade de mais

estudos que permitam excluir a possibilidade dessas associações resultarem do desenvolvimento da doença, em vez de serem causais, e que avaliem a eficácia das suplementações de vitamina D na prevenção desses distúrbios neurocognitivos em idoso.

## Referências

Afzal, S, Bojesen, SE & Nordestgaard BG. (2014). Redução da 25-hidroxivitamina D e risco de doença de Alzheimer e demência vascular. *Alzheimers Dement*, 10 (3), 296-302.

Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G & Beauchet O. (2012). Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: Cross-sectional association. *Eur J Neurol* 19, 1023-1029

Annweiler C, Llewellyn DJ & Beauchet O. (2013). Concentrações séricas baixas de vitamina D na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e uma meta-análise. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33 (3), 659-674.

Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, David J & Parminder R. (2012). Vitamina D, cognição e demência: Uma revisão sistemática e meta-análise. *Neurology*, 79 (13), 1397-1405.

Barnard K & Colon-Emeric C. (2010). Efeitos extraceléticos da vitamina D em idosos: doença cardiovascular, mortalidade, humor e cognição. *Am J Geriatr Pharmacol*, 8, 4–33.

Bigueti BCP, De Lellis JZ & Dias JCR. (2018). Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. *Revista Ciências Nutricionais Online*, 2(2), 18-25.

Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. (2010). 25-Hidroxivitamina D, demência e patologia cerebrovascular em idosos que recebem serviços domiciliares. *Neurologia*, 74, 18–26.

Clegg A, Jovem J, Iliffe S, Rikkert MO & Rockwood K. (2013). Fragilidade em idosos. *Lanceta*, 381(9868), 752-762

Correia J, et al. (2015). *Programa nacional para promoção da alimentação saudável nutrição e doença de Alzheimer*.

Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K & Förstl H. (2012). Deficiência de vitamina D, comprometimento cognitivo e demência: uma revisão sistemática e meta-análise. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33, 297–305.

Gezen-ak D, Yilmazer S & Dursun E. (2014). Por que a vitamina D na doença de Alzheimer? A hipótese. *J Alzheimers Dis*, 40, 257-69.

Guiglia R, Musciotto A, Compilato D, et al. (2010). Envelhecimento e saúde bucal: efeitos em tecidos duros e moles. *Curr Pharm Des*, 16 (6), 619-630.

Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357, 266-281.

Instituto Alzheimer Brasil. (2012). *Alzheimer deve ser prioridade mundial, diz a OMS*.

Jicha GA & Carr, SA. (2010). Evolução conceitual na doença de Alzheimer: implicações para a compreensão do fenótipo clínico da doença neurodegenerativa progressiva. *Jornal da doença de Alzheimer*, 19 (1), 253-272.

Knekt P, Sääksjärvi k, Järvinen R, Marniemi J, Mönnistö S, Kanerva N, et al. (2014). Concentração sérica de 25-hidroxivitamina D e risco de demência. *Epidemiologia*, 25, 799-804.

Littlejohns T, Henley W, Iain AL, Annweiler C, Paulo HM, Chaves L, Kestenbaum BR, Lewis HK, Kenneth M, Langa OL, Katarina KOS, Maya S & David JL. (2014). Vitamina D e o risco de demência e doença de Alzheimer. *Neurology*, 83 (10), 920-928.

Llewellyn D, Iain A, Lang DR, Kenneth M, et al. (2010). Vitamina D e Risco de Declínio Cognitivo em Pessoas Idosas. *Arch Intern. Med*, 170 (13), 1135-1141.

Maclaughlin J & Holick MF. (1985). Envelhecimento diminui a capacidade da pele humana para produzir vitamina D3. *J Clin Invest*, 76 (4), 1536-1538.

Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. (2009). 1alfa, 25-di-hidroxivitamina D3 interage com curcumindes para estimular a depuração de beta-amilóide por macrófagos de pacientes com doença de Alzheimer. *J Alzheimers Dis*, 17 (3), 703-717.

Methven L, Allen VJ, Withers CA & Gosney MA. (2012). Envelhecimento e sabor. *Proc Nutr Soc*, 71 (4), 556-565.

Mizwicki MT, Li G, Fiala M, et al. (2013). 1a, 25-di-hidroxivitamina D3 e a resolvin D1 reajustam o balanço entre a fagocitose  $\beta$ -amilóide e a inflamação em pacientes com doença de Alzheimer. *J Alzheimers Dis*, 34 (1), 155-170.

Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Domador G, Orio F, et al. (2014). Mecanismos em endocrinologia: vitamina D como um potencial contribuinte na saúde e doença endócrina. *Eur J Endocrinol*, 171, R101-10.

Nagel G, Herbolsheimer F, Riepe M, Nikolaus T, Denking MD, Peter R, et al. (2015). Concentrações séricas de vitamina D e função cognitiva em um estudo de base populacional entre adultos idosos no sul da Alemanha. *J Alzheimers Dis*, 45, 1119-26.

Olsson E, Byberg L, Karlstrom B, Cederholm T, Melhus H & Sjögren P. (2017). A vitamina D não está associada a demência ou comprometimento cognitivo incidente: um estudo de acompanhamento de 18 anos em idosos da comunidade. *Am J Clin Nutr*, 105 (4), 936-943.

Pogge E. (2010). Vitamina D e doença de Alzheimer: existe um link? *Consulte Pharm*, 25, 440-50.

Precisa AG, Morris HÁ, Horowitz M & Nordin C. (1993). Efeitos da espessura da pele, idade, gordura corporal e luz solar no soro 25-hidroxivitamina D. *Am J Clin Nutr*, 58 (6), 882-885.

Sato Y, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, & Satoh K. (2005). Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 86, 576- 581.

Schlögl M & Holick MF. (2014). Vitamina D e função neurocognitiva. *Clin Interv Aging*, 9, 559-568

Shah I, Petroczi A, Tabet N, Klugman A, Isaac M & Naughton DP. (2012). Low 25OH vitamin D2 levels found in untreated Alzheimer's patients, compared to acetylcholinesteraseinhibitor treated and controls. *Curr Alzheimer Res*, 8.

Zittermann A. (2014). Vitamina D e doença cardiovascular. *Anticancer Res*, 34, 4641-8.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Thayanne Gabryelle Visgueira de Sousa – 40%

Diana Stefany Cardoso de Araújo – 20%

Loanne Rocha dos Santos – 20%

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo- 20%