



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

HIPOVITAMINOSE D E ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS:

Uma Revisão Sistemática

JUCIANNY SALES SILVA

JÚLIA OLIVEIRA AIRES LUZ SERRANO

Campina Grande - PB

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

HIPOVITAMINOSE D E ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS:

Uma Revisão Sistemática

JUCIANNY SALES SILVA

JÚLIA OLIVEIRA AIRES LUZ SERRANO

Monografia apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para a conclusão do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande sob orientação da professora Cátia Sueli de S. Eufrazino.

Campina Grande-PB

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

S586h

Silva, Jucianny Sales.

Hipovitaminose D e alterações cognitivas em idosos: uma revisão sistemática / Jucianny Sales Silva, Júlia Oliveira Aires Luz Serrano. – Campina Grande, 2015.

47 f.; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Cátia Sueli de S. Eufrazino, Dra.

1.Cognição. 2.Demência. 3.Vitamina D. 4.Idosos. I.Serrano, Júlia Oliveira Aires Luz.
II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.895.8:577.161.2-053.9(043.3)

JUCIANNY SALES SILVA

JÚLIA OLIVEIRA AIRES LUZ SERRANO

HIPOVITAMINOSE D E ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS:

Uma Revisão Sistemática

Monografia apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para a conclusão do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande.

Campina Grande, 15 de Junho de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a Cátia Sueli do S. Eufrazino

Prof.^a Consuelo Padilha Vilar Salvador

Prof^a Alana Abrantes Nogueira de Pontes

DEDICATÓRIA

Às nossas famílias, pelo apoio, incentivo e amor devotados. Aos nossos pacientes, pelos ensinamentos diários e pela demonstração de confiança.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, que permitiu o acontecimento de tudo isso, ao longo de nossas vidas, e não somente nestes anos como universitárias, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbramos, um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

A nossa orientadora Dra. Cátia Eufrazino, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos professores que nos proporcionaram o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional.

Aos nossos pais, rochas que nos edificaram com bons alicerces, heróis presentes em todos os momentos, fáceis ou difíceis, pelo amor, incentivo e apoio incondicional e que nos são os maiores exemplos de caráter e força, os quais iremos sempre honrar.

Aos nossos maridos, filho, irmãos e sobrinhos, que nos momentos de ausência dedicados ao estudo superior, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente!

Aos amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da nossa formação e que vão continuar presentes em nossas vidas com certeza.

Aos nossos pacientes por terem nos ajudado a nos tornar pessoas melhores, verdadeiramente humanas. Levaremos conosco o ensinamento que nos foi oferecido e poderemos trazer saúde aos que nos procurarem ao longo da vida. Reconhecemos humildemente que nem sempre alcançaremos a cura, mas nossos braços estarão sempre estendidos em sinal da nossa gratidão.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigado.

“Saber muito não lhe torna inteligente. A inteligência se traduz na forma que você recolhe, julga, maneja e, sobretudo, onde e como aplica esta informação.”

Carl Sagan

RESUMO

Hipovitaminose D e Alterações Cognitivas em Idosos

INTRODUÇÃO: A vitamina D tem seu papel bem estabelecido no metabolismo ósseo e do cálcio. Hodiernamente, diversos estudos têm demonstrado o seu papel extraesquelético, tentando correlacionar com o desenvolvimento de patologias que se apresentam em ascensão de prevalência, tais como os distúrbios cognitivos. Mesmo presente em todas as faixas etárias, a deficiência de vitamina D é deveras frequente em idosos.

OBJETIVO: Avaliar a associação entre Função Cognitiva com a baixa concentração dos níveis de Vitamina D em idosos.

MÉTODOS: Foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos, sobre correlação da deficiência de vitamina D e alterações cognitivas em idosos nos bancos de dados eletrônicos LILACS, MEDLINE, SCIELO, PUBMED, Web of Science; publicados no período de janeiro de 2005 a junho de 2015, incluindo publicações em Inglês, Espanhol e Português. Dois autores de forma independente extraíram os dados e qualidade dos estudos usando critérios pré-definidos, sendo excluídos os artigos que contivessem estudos em animais e incluíssem pessoas com idade inferior a 60 anos.

RESULTADOS: Ao todo, 35 artigos foram selecionados de acordo com os critérios pré-definidos. A maior parte foi classificada com qualidade ótima ou boa, proveniente dos Estados Unidos da América e Europa, sendo estudos transversais, com pacientes com 60 anos ou mais, com deficiência de Vitamina D e demência, em periódicos de Neurologia. No total, somando-se os trabalhos, a população avaliada compreendeu a 38.822 indivíduos.

CONCLUSÃO: Os estudos selecionados encontraram-se em uma classificação satisfatória em relação à sua qualidade de elaboração (Classes A e B), adquirindo maior fidelidade à função de pesquisa do estudo. A faixa etária avaliada encontra-se acima dos 60 anos de idade e níveis insuficientes de 25 OH vitamina D nestes se demonstraram mais presentes. Neste trabalho evidenciou-se uma maior relação, por meio dos artigos avaliados, da associação entre níveis séricos de 25 OH vitamina D abaixo de 20 ng/mL com a presença de alterações cognitivas.

PALAVRAS-CHAVE: Cognição. Demência. Vitamina D. Idosos.

ABSTRACT

Hypovitaminosis D and Cognitive Changes in Elderly

INTRODUCTION: Vitamin D has its well-established role in bone and calcium metabolism. In our times, several studies have demonstrated its extraskelletal paper, trying to correlate with the development of diseases that present rising prevalence, such as cognitive disorders. Although present in all age groups, vitamin D deficiency is quite common in the elderly.

OBJECTIVE: To evaluate the association between cognitive function with the low concentration of vitamin D levels in the elderly.

METHODS: We conducted a literature review of articles on correlation of vitamin D deficiency and cognitive impairment in the elderly in electronic databases LILACS, MEDLINE, SciELO, PubMed, Web of Science; published from January 2005 to June 2015, including publications in English, Spanish and Portuguese. Two authors independently extracted data form and quality of the studies using predefined criteria, and the articles that contained animal studies and to include people under the age of 60 years.

RESULTS: A total of 35 articles were selected according to predefined criteria. Most of it was classified as excellent or good quality, from the United States and Europe, and cross-sectional studies with patients 60 years or older, disabled Vitamin D and dementia in neurology journals. In total, summing up the work, the population evaluated included the 38.822 individuals.

CONCLUSION: The selected studies met in a satisfactory rating in relation to their production of quality (Class A and B), acquiring greater fidelity to the search function of the study. The valued age is above 60 years and insufficient levels of 25 OH vitamin D are shown in these longer present. This work showed up a larger relationship, through the reviewed articles, the association between serum 25 OH vitamin D below 20 ng / mL in the presence of cognitive impairment.

KEYWORDS: Cognition. Dementia. Vitamin D. Elders.

LISTA DE TABELAS E FIGURA

FIGURA 1-O metabolismo da vitamina D.....	19
TABELA 1–Classificação dos artigos quanto à qualidade	32
TABELA 2-Características relevantes dos artigos selecionados.....	33
TABELA 3- Frequência de participação das especialidades nos artigos	36
TABELA 4- Faixa etária dos pacientes	37
TABELA 5- Níveis de vitamina D dos indivíduos ao diagnóstico	37
TABELA 6– Tipo de alteração cognitiva	38
TABELA 7- Participação da população em programas de rastreamento	38
TABELA 8– Presença de sintomas ao diagnóstico	39

LISTA DE SIGLAS

7-DHC-7-Desidrocolesterol

25(OH) D- 25- hidroxivitamina D

ATP -Trifosfato de Adenosina

CYP2R - Enzima do Citocromo P450

DA -Doença de Alzheimer

EUA –Estados Unidos da América

FOX -Fosforilação Oxidativa

GDNF -Fator Neurotrófico Derivado da Glia

Inos- Óxido Nítrico Sintase

MCI -Comprometimento Cognitivo Leve

NT-3 -Neurotrofina-3

RNAm – Ácido Ribonucléico Mensageiro

SBEM–Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

VDR -Proteína de Ligação à Vitamina D

VDR-KO -VDR knock-out

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO.....	12
2JUSTIFICATIVA.....	14
3OBJETIVOS	15
3.1Objetivo geral.....	15
3.2Objetivos específicos.....	15
4REVISÃO DE LITERATURA	16
5 METODOLOGIA.....	25
5.1Desenho do estudo.....	25
5.2Objeto do estudo.....	25
5.3Critérios de inclusão dos artigos.....	25
5.4Critérios de exclusão dos artigos.....	25
5.5Critérios de sistematização para análise secundária.....	25
5.6Estratégia para pesquisa nos bancos de dados.....	25
5.7Critérios de sistematização.....	26
5.8Estratégia para síntese das informações.....	26
5.9Estratégia para elaboração descritiva das informações.....	26
5.10Qualidade dos artigos.....	26
5.11Planejamento estatístico.....	27
5.12Conflitos de interesse.....	27
6RESULTADOS.....	28
6.1Seleção dos artigos.....	28

6.2A Qualidade da descrição.....	32
6.3Origem dos artigos.....	32
6.4Tipos de estudo.....	33
6.5Ano de publicação dos artigos.....	33
6.6Periódicos de publicação dos artigos.....	33
6.7Especialidades pertencentes aos periódicos de publicação.....	35
6.8Nacionalidades das populações estudadas.....	36
6.9Número de indivíduos estudados em cada trabalho.....	36
6.10Idade dos indivíduos estudados	36
6.1125 OH vitamina D dos indivíduos ao diagnóstico.....	37
6.12Tipo de alteração cognitiva.....	38
6.13Informação sobre a participação dos estudados em programas de rastreamento.....	38
6.14Presença de sintomas ao diagnóstico.....	39
7DISCUSSÃO.....	40
8CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
APÊNDICE.....	47

1 INTRODUÇÃO

Sabemos que a vitamina D é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, tanto que sua deficiência em crianças leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo e, em adultos, à osteomalácia, ao hiperparatiroidismo secundário e desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Além disso, fraqueza muscular também pode ocorrer, elevando ainda mais a ocorrência de quedas e de fraturas ósseas em idosos (MAEDA, 2014).

O déficit de vitamina D é altamente prevalente e constitui um problema de Saúde Pública em todo o mundo, gerando o interesse em determinar o que pode acarretá-lo. Vários estudos têm revelado uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, mesmo em áreas que recebem luz solar suficiente, incluindo o Brasil. Pode acometer mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada. Na Austrália, Índia e Arábia Saudita, 30-50% das crianças e adultos tem níveis de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D] abaixo de 20ng/mL. Do mesmo modo, na Noruega, mais que 40% da população apresenta níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL. A prevalência de deficiência de vitamina D aumenta cerca de 50% com a idade devido à exposição ao sol reduzida, à baixa geração de vitamina D e à ingestão oral inferior desse composto (SCHLÖGL, 2014).

Recentemente, a descoberta do receptor da vitamina D (VDR), presente em altas concentrações em várias áreas do sistema nervoso central e em tecidos não envolvidos no metabolismo do cálcio (como pele, placenta, mama, próstata e células do cólon), e a identificação da enzima 1 α -hidroxilase em tecidos extra renais, vêm possibilitando a correlação da hipovitaminose D com efeitos extra esqueléticos, o que torna a vitamina D passível de se tornar um fator de risco modificável para várias doenças, inclusive a demência (LLEWELLYN, 2010).

Ao nível molecular, o cérebro tem a capacidade de sintetizar a forma ativa da vitamina D dentro de muitos tipos de células e regiões, com predominância no hipotálamo e grandes neurônios no interior da substância negra. Para Nagpal e cols. (apud LLEWELLYN, 2010. p. 1136), a 1,25(OH)₂ D, por meio da sua atividade transcricional, foi capaz de regular direta ou indiretamente pelo menos 200 genes que estão envolvidos no controle da proliferação, apoptose e angiogênese celular em diversos tecidos, demonstrando que a vitamina D atua como um agente autócrino e

parácrino. Quando nos referimos à sua função, a vitamina D contribui para neuroproteção através da modulação da produção de fator de crescimento do nervo (NGF), neurotrofina-3, fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), óxido nítrico sintase (iNOS) e acetilcolina-transferase (LLEWELLYN, 2010).

Estudos epidemiológicos demonstraram que a baixa ingestão de vitamina D está associada com declínio cognitivo, aumento no risco da doença de Alzheimer e depressão. O mecanismo sugerido para essa associação inclui a formação e agregação β -amiloide, uma desregulação no sistema gabaérgico e um aumento no influxo de cálcio nos neurônios, todos esses fatores que regulam o sistema nervoso central. (GU, 2012).

Sutherland e cols. (1992 apud GU, 2012) forneceram a primeira evidência de que o VDR está expresso no cérebro humano. Isso foi feito usando sondas de DNA complementares radio marcadas, demonstrando que o RNA mensageiro do VDR é expresso no cérebro *post-mortem* de pacientes com Doença de Alzheimer ou doença de Huntington. O VDR é comum em regiões importantes do cérebro humano, incluindo o hipocampo, que é particularmente afetado por desordens neurodegenerativas e importante para a memória, expresso também no córtex pré-frontal, giro cingulado, tálamo, substância negra, núcleo geniculado lateral, hipotálamo e cerebelo. Além disso, os níveis de 25 (OH) D estão inversamente associados com um risco para o desenvolvimento de calcificação vascular, que é conhecido como um marcador da carga de aterosclerose e um fator de risco para demência (GU, 2012).

Os desenvolvimentos clínicos da doença de Alzheimer e demência vascular são muito complexos, uma vez que várias vias fisiopatológicas conduzem a processos neurodegenerativos e vasculares, que possuem similaridade com outros processos, como infartos macroscópicos, muito comuns em cerca de um terço a metade das pessoas senis e, frequentemente, coexistem com patologias no cérebro nesta população (ETGEN, 2011).

Dessa forma, torna-se um fator limitante nas pesquisas. No entanto, faz-se necessário o conhecimento sobre a influência dos níveis de vitamina D sobre fatores cognitivos, visto que a população idosa mundial tem elevado número de diagnósticos de distúrbios neurocognitivos, bem como de hipovitaminose D, e sua suplementação é simples e poderá ser acessível, inclusive no âmbito econômico (ETGEN, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

Visto que pessoas de todo o mundo estão vivendo mais, de acordo com o "*Health Statistics 2014*", publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), indivíduos idosos e acometidos pela Hipovitaminose D tornam-se pacientes cada vez mais comuns. Paralelamente, a prevalência de patologias de ordem Neurodegenerativas e Neurocognitivas encontra-se em ascensão principalmente nessa população, em doenças como a Depressão e as Síndromes Demenciais.

Faz-se necessário ampliar o conhecimento para estabelecer se há associação entre concentração de vitamina D e alterações cognitivas em idosos, pois o diagnóstico correto desta condição e conhecimento de fatores de melhora ou piora poderão contribuir para elaboração de estratégias de suplementação mais eficazes para esta população de risco.

3OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre Função Cognitiva e Demência com a concentração dos níveis de Vitamina D em idosos;

3.2 Objetivo específico

Relacionar os baixos níveis séricos de Vitamina D no organismo de idosos e a prevalência de doenças que se caracterizam por déficit da cognição.

4REFERENCIAL TEÓRICO

A hipovitaminose D é um distúrbio altamente prevalente em todo o mundo, principalmente em idosos. Apesar de ser um conhecimento não muito difundido, a vitamina D é de extrema importância para a saúde, já que, por se tratar de um hormônio endócrino, está presente em várias funções do corpo humano. Estudos recentes demonstraram que a mesma possui como alvo vários fatores que levam à neurodegeneração através de ações imunorreguladoras, antioxidantes e antisquêmicas. (WILSON, 2014).

Além disso, está relacionada com a função de regular fatores neurotróficos, acetilcolina e apuramento do peptídeo beta amilóide, bem como a prevenção do hiperparatireoidismo. Com a possibilidade de impedir a perda neuronal, a questão vigente é, se corrigindo a hipovitaminose D entre adultos mais velhos, pode-se prevenir o declínio cognitivo nesses (ETGEN, 2011).

Ao lado de seus efeitos conhecidos há tempos sobre o metabolismo fosfocálcico e ósseo, estão as propriedades neuroesteroidais da vitamina D, indispensáveis para o funcionamento fisiológico e proteção do sistema nervoso central. Cerca de um bilhão de pessoas estão atualmente insuficientes em vitamina D em todo o mundo, sendo a maioria deles idosos, com uma prevalência variando de 50 a 80% de acordo com a área geográfica. Uma vez que tanto a hipovitaminose D quanto o declínio cognitivo/demência são comuns em adultos mais velhos, o envolvimento de hipovitaminose D relacionada com a idade e a demência recentemente tem sido questionado (GILLETTE-GUYONNET, 2012).

O envelhecimento está associado a várias doenças que podem potencialmente deteriorar o estado de saúde e piorar a qualidade de vida. A longevidade, que normalmente é acompanhada por um envelhecimento saudável, é uma característica multifacetada em que uma variedade de genes, fatores ambientais, sociais e questões estocásticas estão envolvidos (BRIONES, 2014).

Nos últimos anos, o papel da vitamina D tem sido restaurado como um hormônio anti-inflamatório e imunomodulador. Além disso, tem sido estudado como ajuda para reduzir a inflamação relacionada ao telômero e sua enzima estabilizadora de comprimento, a telomerase. Os telômeros, terminais dos cromossomos lineares que

encurtam em cada divisão celular, têm sido demonstrados como a principal causa da senescência humana e seu comprimento foi determinado como um marcador do envelhecimento biológico. Além disso, a taxa de atrito dos telômeros é reforçada por inflamação e estresse oxidativo. Neste ponto de vista, um estudo recente relatou uma correlação positiva entre a concentração sérica de vitamina D e o comprimento dos telômeros, enfatizando as vantagens potenciais da vitamina D para atrasar o processo de envelhecimento (BRIONES, 2014).

A prevalência de deficiência de vitamina D

A Sociedade Endócrina dos Estados Unidos, que trata da avaliação e tratamento de pacientes com doenças específicas que estão em risco de deficiência de vitamina D, definiu como nível de corte 20 ng/ml (50 nmol/L) para deficiência de vitamina D. O relatório do Instituto Americano de Medicina, que aborda a ingestão dietética de referência de vitamina D na população norte-americana saudável, concluiu que 16 ng/ml (40 nmol/L) devem ser o ponto de corte para a deficiência de vitamina D, mas, para a saúde óssea máxima, a equipe recomendou o nível de 20 ng/ml (SCHLÖGL, 2014).

Com base na definição dos EUA Endocrine Society, a prevalência de deficiência de vitamina D equivale a quase um terço da população. Na Europa, a deficiência de vitamina D em idosos é mais provável em mulheres que em homens, e é mais comum no sul que no norte. Dados dos EUA a partir do estilo de vida saudável na Europa em Nutrição em Adolescentes (estudo HELENA), que obteve amostras de sangue a partir de 1.006 adolescentes em nove países europeus diferentes, também indicou que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente, mesmo em crianças. É importante ressaltar que a deficiência de vitamina D está associada a um aumento significativo da prevalência de hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, diabetes tipo 2, doença renal crônica e disfunção endotelial (SCHLÖGL, 2014).

No que se refere ao nosso país, a recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) é que a análise do metabólito 25-hidroxivitamina D(25(OH)D) deve ser utilizada para a avaliação do estado de vitamina D de um indivíduo (Evidência A). Concentrações acima de 30 ng/ml são desejáveis e devem ser alvo para as populações de maior risco porque, acima dessa concentração, os benefícios da vitamina D são mais evidentes, especialmente em relação a doenças

osteometabólicas e na redução de riscos (Evidência B). Para a conversão da concentração de 25 (OH) D concentração de ng/ml em nmol/L, o fator de multiplicação 2.5 é aplicado (MAEDA, 2014).

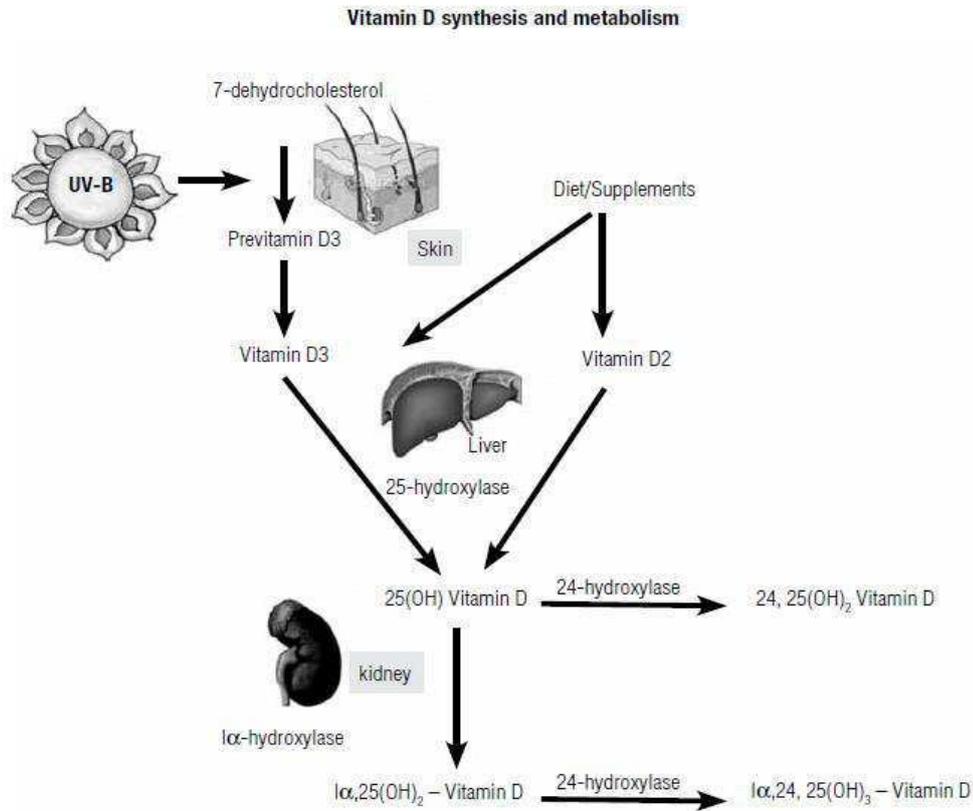
O metabolismo de vitamina D

A vitamina D₃ é produzida na pele humana com a influência da luz solar (ultravioleta B, 290-315 nm) a partir de 7-desidrocolesterol (7-DHC), precursor do colesterol. Os principais fatores que influenciam a produção cutânea de vitamina D₃ incluem hora do dia, estação, latitude, pigmentação da pele, uso de filtro solar e idade (CASTRO, 2011).

A vitamina D, a partir de síntese cutânea ou ingestão dietética/suplementar, está ligada à proteína de ligação à vitamina D (VDR), sendo transportada para o fígado, onde é hidroxilada em C-25 pela enzima do citocromo P450 (CYP2R). Além disso, a 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] é o principal metabólito circulante de vitamina D. Nos rins, ocorre uma segunda hidroxilação na posição-C1 pelo citocromo P450 [5 (OH) D-1 α -hidroxilase; CYP27B1]. Isto resulta na produção de 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25 (OH) ₂D], o metabólito biologicamente ativo da vitamina D. A concentração sanguínea de 1,25(OH)₂D é regulada por meio de um mecanismo de feedback, através de uma indução da 25(OH)D-24-hidroxilase, CYP24A1, bem como pelo paratormônio, cálcio, fator de crescimento de fibroblastos e várias citocinas, tais como interferon γ e fator de necrose tumoral α (CASTRO, 2011).

Durante muito tempo considerou-se que apenas os rins fossem capazes de converter 25(OH)D para 1,25(OH)₂D. No entanto, experiências in vitro e estudos em doentes com nefrectomia mostraram que numerosas células extra renais, incluindo queratinócitos, monócitos, macrófagos, osteoblastos e células da próstata e do cólon, são capazes de expressar o 1 α -hidroxilase de modo a converter a 25(OH)D nessas células para 1,25(OH)₂D, funcionando de maneira autócrina para regular uma variedade de processos metabólicos que não estão relacionados com o metabolismo do cálcio (CASTRO, 2011) (figura 1).

FIGURA 1- O metabolismo da vitamina D.



Fonte: CONRADO, MIRANDA-FILHO, BANDEIRA (2010).

Receptor da vitamina D no cérebro

Deve-se notar que a sinalização da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é conduzida através do VDR, que partilha as suas características estruturais com a mais ampla família de receptores nucleares esteróides. Em 1992, Sutherland e cols. forneceram a primeira evidência que o VDR está expresso no cérebro humano, usando sondas radioativas de ácido desoxirribonucleico complementar. Os autores demonstraram que o ácido ribonucleico mensageiro VDR é expresso no cérebro *post-mortem* de pacientes com doença de Alzheimer (DA) ou a doença de Huntington (WILSON, 2014).

Num estudo de referência, Eyles e cols. descreveram que o VDR e CYP27B1 são difundidos em regiões importantes do cérebro humano, incluindo o hipocampo, que é particularmente afetado por desordens neurodegenerativas. Além disso, o VDR está também expresso no córtex pré-frontal, giro cingulado, cérebro anterior basal, caudado/putâmen, tálamo, substância negra, núcleo geniculado lateral, hipotálamo e

cerebelo. De modo importante, os polimorfismos do gene VDR estão associados com o declínio cognitivo, DA, doença de Parkinson e esclerose múltipla(WILSON, 2014).

Os polimorfismos do VDR foram identificados como BsmI, TaqI, ApaI e FokI, sendo estes os únicos que alteram o comprimento da proteína VDR, produzindo o alelo F truncado e o alelo f alongado. Desde que foi visto que a vitamina D, em cooperação com o seu receptor, poderia melhorar a longevidade, surgiu a hipótese de que sobreviver à extrema velhice poderia ser influenciado por genótipos VDR-FokI. A esse respeito, estudos identificaram vários polimorfismos associados com o risco aumentado de muitas doenças comuns susceptíveis de limitar o tempo de vida, como distúrbios autoimunes e neoplasias (VARZANEH, 2012).

Vitamina D e o cérebro

A evidência para um papel da vitamina D na função cerebral iniciou mais de duas décadas atrás, com resultados autorradiográficos de receptores de vitamina D no cérebro de animais experimentais e a demonstração de que a $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ estava presente no líquido cefalorraquidiano. Os estudos em animais revelaram a presença de VDR no neuroepitélio durante o início da neurogênese e, em fases posteriores, em uma área envolvida na manutenção de células estaminais neurais, a zona subventricular (BUELL, 2008).

Um estudo anterior sobre pacientes com doença de Alzheimer revelou a presença de RNAm VDR em seres humanos. No entanto, a presença e a acessibilidade de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$, necessário para a ativação da via nuclear, permaneceram obscuras. Anteriormente, pensava-se que as concentrações cerebrais de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ dependessem das concentrações plasmáticas, até que hormônios biossintéticos foram encontrados em células neuronais e gliais, células de Purkinje cerebrais e no córtex cerebral. Estas áreas são particularmente vulneráveis à idade e a doenças relacionadas com a degeneração. Além disso, o VDR e enzimas catalíticas foram localizados no cérebro, indicando um papel funcional para a vitamina D nesse órgão (WILSON, 2014).

1, 25 (OH)₂D₃ e proteção neuronal

A evidência da vitamina D no cérebro ressaltou o potencial para a função biológica. Estudos têm mostrado que a vitamina D pode proteger a estrutura e

integridade de neurônios através de vias de desintoxicação e síntese de neurotrofina. Similar aos benefícios dos nutrientes antioxidantes tradicionais, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibe a óxido nítrico sintase (iNOS), uma enzima regulada positivamente durante eventos isquêmicos, e em pacientes com doença de Alzheimer e Parkinson. Além disso, aumenta vias antioxidantes inatas, elevando a gamaglutamiltransferasee, posteriormente, a glutathione, que é um antioxidante natural que protege a integridade dos oligodendrócitos importantes para o processamento mental. (BUELL, 2008).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumenta a produção de neurotrofinas, tais como neurotrofina-3 (NT-3) e a linha celular glial derivada do fator neurotrófico (GDNF), que são proteínas necessárias para a sobrevivência neuronal no envelhecimento e condições neuropatológicas. Quando a síntese da neurotrofina é diminuída, a orientação espacial está comprometida, e o hipocampo, envolvido nessa função e no processamento e aprendizagem, é especialmente sensível à idade ou a patologias relacionadas com a degeneração. (BUELL, 2008).

A NT-3 é encontrada no hipocampo e neocórtex, protegendo a transmissão nervosa e sináptica e aumentando a transmissão de sinal em células do hipocampo que são conhecidos por ter altos níveis de RNAm VDR. Outra neurotrofina protetora, o GDNF, afeta a sobrevivência e diferenciação das células dopaminérgicas. Em modelos animais, o tratamento com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aumentou as concentrações de GDNF e reduziu o estresse oxidativo na doença de Parkinson. Em apoio a essas conclusões, a depleção de vitamina D intrauterina resultou na redução dos níveis de GDNF, além de alterações morfológicas no cérebro de roedores recém-nascidos, que permaneceram alteradas até a idade adulta (BUELL, 2008).

Vitamina D e função neurocognitiva

O cérebro, como a maioria dos órgãos, sofre declínio gradual no metabolismo energético durante o envelhecimento. Os neurônios exigem grandes quantidades de energia para realizar sua função, como disparo de potenciais de ação e neurotransmissão, e são vulneráveis aos efeitos da diminuição do metabolismo energético relacionados à idade. A fonte de energia vem principalmente a partir da glicose entregue via suprimento de oxigênio e ambos são diminuídos durante o envelhecimento, como ilustrado em exames de imagem clínicos que mostram redução dependente da idade de utilização da glicose na maioria das regiões do cérebro

humano. Da mesma forma, estudos experimentais em cérebro de ratos mostram uma diminuição do consumo de oxigênio dependente da idade, especialmente no hipocampo e no córtex, regiões do cérebro envolvidas no processamento da memória. Assim, a diminuição no metabolismo energético durante o envelhecimento provavelmente contribui para a deterioração cognitiva relacionada com a idade. (SCHLÖGL, 2014).

Quando os neurônios não conseguem adaptar-se ao declínio relativo à idade na taxa metabólica basal, tornam-se suscetíveis a doenças neurodegenerativas. As mitocôndrias atendem às demandas de energia neuronais através do seu processo metabólico mais importante, a fosforilação oxidativa (FOX), gerando a moeda de energia universal, trifosfato de adenosina (ATP). Os radicais livres são produzidos durante a função mitocondrial normal como um resultado de transferência de elétrons. Níveis de radicais livres produzidos são determinados tanto pela taxa de metabolismo da energia, quanto pela integridade dos sistemas redox. Por conseguinte, a redução na capacidade de transdução de energia mitocondrial, comumente vista no envelhecimento, é, em seguida, associada a um aumento progressivo na produção de radicais livres. A manutenção da homeostase redox torna-se crucial para a função neuronal, pois a perturbação na homeostase de energia pode mudar as células de um estado reduzido para um estado oxidado, predispondo a danos neuronais, disfunção e morte (SCHLÖGL, 2014).

Antioxidantes e hormônios dietéticos e/ou farmacológicos são algumas das terapias propostas para combater mudanças relacionadas à idade no estado redox e função cognitiva. Um dos hormônios em ascensão como agente terapêutico para fornecer neuroproteção no envelhecimento do cérebro é a vitamina D. Mais recentemente, uma meta-análise mostra que a concentração de vitamina D é ainda mais baixa em pacientes com doença de Alzheimer quando comparados com controles pareados por idade (ANNWEILER, 2013).

Estudos da deficiência em modelos animais e investigações epidemiológicas têm apoiado um papel da vitamina D em doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas. A caracterização comportamental do VDR knock-out (VDR-KO) no rato revelou alterações compatíveis com o desenvolvimento osteomuscular diminuído e comprometimento motor (reduzido comprimento do passo, hiperlocomoção e redução

da habituação no teste de campo aberto). Enquanto alguns estudos não relataram deficiências observadas na memória ou ansiedade trabalhando no modelo VDR-KO, outros tiveram comportamento semelhante à ansiedade e comprometimento comportamental (MCGRATH, 2007).

Em modelos animais embrionários, a deficiência de vitamina D durante o desenvolvimento fetal resultou em alterações morfológicas cerebrais, deficiências motoras e de memória e dificuldades de aprendizado. Enquanto modelos in vitro em animais sugerem benefícios neuroprotetores de vitamina D por exposição, há inconsistências na literatura clínica relacionados com a vitamina D e função cognitiva em idosos. Em um estudo de caso-controle pequeno (n = 84) em indivíduos no estudo Tromso, indivíduos com hiperparatireoidismo secundário (SHPT) (n = 21) tiveram um pior desempenho em testes cognitivos associados à memória de trabalho, velocidade de processamento (teste Stroop), língua (associação de palavras orais controladas) e humor em comparação com indivíduos sem SHPT (n = 63). Embora os autores também revelassem que baixos níveis séricos de 25 (OH) D foram significativamente associados com humor, eles não foram capazes de detectar uma associação com 25 (OH) D e função cognitiva; isso pode ser, em grande parte, devido à bateria cognitiva limitada, bem como ao pequeno tamanho da amostra em estudo (MCGRATH, 2007).

Numa investigação em coorte transversal muito maior de dados NHANES III, não houve associação entre 25 (OH) D e função cognitiva na adolescência (16-19 anos) e em adultos jovens (20-59 anos), mas revelou uma associação inversa entre 25 (OH) D e um teste de aprendizagem e memória em adultos mais velhos (60 -90 anos). Em outro estudo transversal com oitenta idosos ambulatoriais (40 com demência leve e 40 idosos sem demência > 60anos), foi relatado que a deficiência de vitamina D (<50 nmol / l) foi associada com pior desempenho em testes globais de função cognitiva. Outra associação positiva entre a vitamina D e uma medida mundial de cognição foi relatada por Pryzbesky e cols. em um estudo retrospectivo com trinta e dois indivíduos com mais de 60 anos de idade que estavam sendo avaliados em uma clínica de memória. Os autores relataram correlações entre concentrações de 25 (OH) D e desempenho no EstadoMini-MentalExamination (MMSE) (MCGRATH, 2007).

Vitamina D e comprometimento cognitivo leve

O Comprometimento Cognitivo Leve(MCI) é uma condição que representa um estado intermediário da função cognitiva entre as mudanças vistas no envelhecimento, mas não cumpre os critérios para demência. Peterson estimou que entre 10% e 20% das pessoas com 65 anos ou mais sofrem de MCI e vários outros estudos demonstraram que pacientes com MCI estão em maior risco de desenvolver demência. Uma meta-análise de Etgene cols.com 7.688 participantes sugeriu um risco mais de duas vezes maior de comprometimento cognitivo em pacientes com deficiência de vitamina D. Os autores mostraram um aumento do risco de desenvolver transtorno cognitivo em pessoas com baixa de 25 (OH) D em comparação com aqueles com níveis normais D 25 (OH) (oddsratio: 2,39; intervalo de confiança de 95%: 1,91-3,00; P, 0,0001). Apenas cinco estudos transversais e longitudinais foram incluídos na meta-análise, que sublinha a necessidade de estudos prospectivos futuros (ETGEN, 2012).

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho do estudo

Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais.

5.2 Objeto do estudo

Levantamento bibliográfico de artigos sobre correlação da deficiência de vitamina D e alterações cognitivas em idosos nos bancos de dados eletrônicos LILACS, MEDLINE, SCIELO, PUBMED e Web Of Science no período de janeiro de 2005 a junho de 2015.

5.3 Critérios de inclusão dos artigos

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos publicados no período de Jan/2005 a Junho/2015;
- Publicações em idioma Inglês, Português e Espanhol;
- Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar a correlação entre deficiência de vitamina D e alterações cognitivas em idosos

5.4 Critérios de exclusão dos artigos

- Artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão, no que diz respeito ao período de publicação, aos idiomas e a população alvo;
- Publicações na forma de Relatos de Caso, Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de artigos originais além de Revisões de Literatura;
- Estudos envolvendo animais.
- Estudos envolvendo pessoas com menos de 60 anos de idade.

5.5 Critérios de sistematização para análise secundária

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise de dados seguiu o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto.

5.6 Estratégia para pesquisa nos bancos de dados

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas ocorreu por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal:

Vitamina D, Demência, Cognição, Idosos (Vitamin D, Dementia, Cognition, Elders).

5.7 Critérios de sistematização

Todos os artigos buscados no MEDLINE com os descritores e período determinados, com resumo e texto disponível na íntegra, na língua inglesa, foram inicialmente incluídos.

Todos os resumos foram lidos, em separado, pelos dois autores; cada autor selecionou os trabalhos considerados relevantes para a revisão; os títulos selecionados pelos dois foram incluídos; os títulos selecionados por apenas um dos autores foram reavaliados por ambos e decidiu-se incluí-los ou não na revisão.

5.8 Estratégia para síntese das informações

Todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Indexou-se ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados que são de relevância para a revisão.

O banco de dados sistematizou as informações coletadas dos trabalhos (Apêndice 1).

5.9 Estratégia para elaboração descritiva das informações

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas e assim foi criado um corpo de texto.

5.10 Qualidade dos artigos

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores. A partir da quantidade de variáveis presentes, utilizando a Ficha de Sistematização de Dados, os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;
- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

5.11 Planejamento estatístico

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha e então foi realizada a análise descritiva.

5.12 Conflitos de interesse

Não houve qualquer conflito de interesses entre os envolvidos no estudo.

6. RESULTADOS

6.1. Seleção dos artigos

Inicialmente, foram analisados 35 (trinta e cinco) artigos publicados entre o período de Janeiro de 2005 a Junho de 2015, selecionados no período compreendido entre Dezembro de 2014 a Junho de 2015 nos bancos de dados do PUBMED, MEDLINE, LILACS, Web Of Science e SCIELO e que relacionassem o declínio cognitivo à hipovitaminose D.

Dentre os artigos pesquisados por meio dos seguintes descritores:

Vitamina D, Demência, Cognição, Idosos (Vitamin D, Dementia, Cognition, Elders), foram selecionados os seguintes:

1-ANNWEILER C, BARTHA R, KARRAS SN, GAUTIER J, ROCHE F, BEAUCHET O. Vitamin D and white matter abnormalities in older adults: a quantitative volumetric analysis of brain MRI. *ExpGerontol.* 2015 Mar;63:41-7. doi: 10.1016/j.exger.2015.01.049. Epub 2015 Jan 30. PubMed PMID: 25645292.

2 -NAGEL G, HERBOLSHEIMER F, RIEPE M, NIKOLAUS T, DENKINGER MD, PETER R, WEINMAYR G, ROTHENBACHER D, KOENIG W, LUDOLPH AC, VON ARNIM CA. Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. *J Alzheimers Dis.* 2015 Feb 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25649649.

3-MOON JH, LIM S, HAN JW, KIM KM, CHOI SH, KIM KW, JANG HC. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *ClinEndocrinol (Oxf).* 2015 Feb 2. doi: 10.1111/cen.12733. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25641087.

4 -TOT BABBERICH EDE N, GOURDEAU C, POINTEL S, LEMARCHANT B, BEAUCHET O, ANNWEILER C. Biology of subjective cognitive complaint amongst geriatric patients: vitamin d involvement. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(2):173-8. PubMed PMID: 25654506.

5 -WILSON VK, HOUSTON DK, KILPATRICK L, LOVATO J, YAFFE K, CAULEY JA, HARRIS TB, SIMONSICK EM, AYONAYON HN, KRITCHEVSKY SB, SINK KM; HEALTH, AGING AND BODY COMPOSITION STUDY. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):636-41. doi: 10.1111/jgs.12765. Epub 2014 Mar 17. PubMed PMID: 24635412; PubMed Central PMCID: PMC3989387.

6-BUELL JS, SCOTT TM, DAWSON-HUGHES B, DALLAL GE, ROSENBERG IH, FOLSTEIN MF, TUCKER KL. Vitamin D is associated with cognitive function in

elders receiving home health services. J Gerontol A BiolSci Med Sci. 2009 Aug;64(8):888-95. doi: 10.1093/gerona/glp032. Epub 2009 Apr 17. PubMed PMID: 19377013; PubMed Central PMCID: PMC2981461.

7-OUDSHOORN C, MATTACE-RASO FU, VAN DER VELDE N, COLIN EM, VAN DER CAMMEN TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. Dement GeriatrCognDisord. 2008;25(6):539-43. doi: 10.1159/000134382. Epub 2008 May 26. PubMed PMID: 18503256.

8-BARTALI B, DEVORE E, GRODSTEIN F, KANG JH. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: the nurses' health study. J Nutr Health Aging. 2014 Apr;18(4):400-6. doi: 10.1007/s12603-013-0409-9. PubMed PMID: 24676321; PubMed Central PMCID: PMC4198067.

9 -LLEWELLYN DJ, LANG IA, LANGA KM, MELZER D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. J Gerontol A BiolSci Med Sci. 2011 Jan;66(1):59-65. doi: 10.1093/gerona/glq185. Epub 2010 Nov 1. PubMed PMID: 21041201; PubMed Central PMCID: PMC3011960.

10- LITTLEJOHNS TJ, HENLEY WE, LANG IA, ANNWEILER C, BEAUCHET O, CHAVES PH, FRIED L, KESTENBAUM BR, KULLER LH, LANGA KM, LOPEZ OL, KOS K, SONI M, LLEWELLYN DJ. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2014 Sep 2;83(10):920-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755. Epub 2014 Aug 6.

11-- LLEWELLYN, D J. et. al. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. ARCH INTERN MED. v. 170, n. 13, p. 1135-1141, jul./2010. doi: 10.1001/archinternmed.2010.173.

12- SLININ Y, PAUDEL ML, TAYLOR BC, FINK HA, ISHANI A, CANALES MT, YAFFE K, BARRETT-CONNOR E, ORWOLL ES, SHIKANY JM, LEBLANC ES, CAULEY JA, ENSRUDKE;OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN (MROS) STUDY RESEARCH GROUP.25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. Neurology. 2010 Jan 5;74(1):33-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7197b. Epub 2009 Nov 25.

13-PETERSON A, MATTEK N, CLEMONS A, BOWMAN GL, BURACCHIO T, KAYE J, QUINN J. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. J Nutr Health Aging. 2012 Oct;16(10):898-901. doi: 10.1007/s12603-012-0378-4.

14 - BUELL JS, DAWSON-HUGHES B, SCOTT TM, WEINER DE, DALLAL GE, QUI WQ, BERGETHON P, ROSENBERG IH, FOLSTEIN MF, PATZ S, BHADELIA RA, TUCKER KL.25-HydroxyvitaminD, dementia,and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. Neurology. 2010 Jan 5;74(1):18-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7. Epub 2009 Nov 25.

15-ROSSOM RC, ESPELAND MA, MANSON JE, DYSKEN MW, JOHNSON KC, LANE DS, LEBLANC ES, LEDERLE FA, MASAKI KH, MARGOLIS KL. **Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative.** J Am Geriatr Soc. 2012 Dec;60(12):2197-205. doi: 10.1111/jgs.12032. Epub 2012 Nov 23.

16-PETERSON AL, MURCHISON C, ZABETIAN C, LEVERENZ JB, WATSON GS, MONTINE T, CARNEY N, BOWMAN GL, EDWARDS K, QUINN JF. **Memory, mood, and vitamin D in persons with Parkinson's disease.** J Parkinsons Dis. 2013;3(4):547-55. doi: 10.3233/JPD-130206.

17-GRANIC A, HILL TR, KIRKWOOD TB, DAVIES K, COLLERTON J, MARTIN-RUIZ C, VON ZGLINICKI T, SAXBY BK, WESNES KA, COLLERTON D, MATHERS JC, JAGGER C. **Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline in the very old: the Newcastle 85+ Study.** Eur J Neurol. 2015 Jan;22(1):106-15, e6-7. doi: 10.1111/ene.12539. Epub 2014 Aug 13.

18-GRØNLI O, KVAMME JM, JORDE R, WYNN R. **Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis.** BMC Psychiatry. 2014 May 8;14:134. doi: 10.1186/1471-244X-14-134.

19-KEYIMU K, ZHOU XH, MIAO HJ, ZOU T. **Relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and mild cognitive impairment in elderly Uygur people.** Int J ClinExp Med. 2014 Dec 15;7(12):5282-8. eCollection 2014.

20-TOLPPANEN AM, WILLIAMS DM, LAWLOR DA. **The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance.** Epidemiology. 2011 Jan;22(1):113-7. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f74683.

21-WILKINS CH, BIRGE SJ, SHELINE YI, MORRIS JC. **Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans.** J Natl Med Assoc. 2009 Apr;101(4):349-54.

22-AFZALA, S; BOJESENA, S E; NORDESTGAARD, BG. **Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia.** Alzheimer's & Dementia. Copenhagen, v.10, n. 3, p.296-302, jul./2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>>. Acesso em: 19 jun. 2015.

23-ANNWEILER, C. et al. **Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women.** Neurology., v. 74, p 27-32, jan. /2010.

24-ANNWEILER,C. et. al. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: A large population-based study. *Neurology.* v. 75, p.1810–1816, nov./ 2010.

25-ANNWEILER,C. et. al. Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer ' s Disease: A 7-Year Follow-up. *Journal of Gerontology.* v. 67, n.11, p.1205–1211, nov./2012. Disponível em: <10.1093/gerona/gls107>. Acessoem: 19 jun. 2015.

26-ANNWEILER,C. et. al. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *European Journal of Neurology.* v. 19, p. 1023–1029, jan./ 2012. Disponível em: <10.1111/j.1468-1331.2012.03675.x >. Acessoem : 19 jun. 2015.

27-BABBERICH, E N T. et. al. Biology of Subjective Cognitive Complaint Amongst Geriatric Patients: Vitamin D Involvement. *Current Alzheimer Research.* v. 12, n. 2, p. 173-178, 2015.

28- BROUWER-BROLSMA, E M. et. al. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. *European Journal of Nutrition.* v. 52, p. 917–925, jun./2012. Disponível em: <10.1007/s00394-012-0399-0>. Acessoem: 19 jun. 2015.

29-CHEI, CL. et. al. Vitamin D Levels and Cognition in Elderly Adults in China. *Journal of American Geriatrics Society.* v. 62, n. 11, p. 2125–2129, nov./2014. Disponível em: <10.1111/jgs.13082 >. Acessoem: 19 jun. 2015.

30- MILMAN, S. et. al. Individuals with Exceptional Longevity Manifest a Delayed Association Between Vitamin D Insufficiency and Cognitive Impairment. *Journal of American Geriatrics Society.* New York, v. 62, n. 1, p. 153–158, jan./2014. Disponível em: <10.1111/jgs.12601>. Acessoem: 19 jun. 2015.

31- PRZYBELSKI, R J; BINKLEY, N C. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Archives of Biochemistry and Biophysics* ,Elsevier. Madison, v. 460, p. 202–205, jan./2007. Disponível em: <10.1016/j.abb.2006.12.018>. Acesso em: 19 jun. 2015.

32- LAPID, M.I. et. al. Hypovitaminosis D in Psychogeriatric Inpatients. The Journal of Nutrition, Health & Aging. v.17, n. 3, p. 231 -234, mar./2013.

33- SCHNEIDER A. L. C. et. al. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *European Journal of Neurology.* v.21, p. 1211–1218, abr./2014. Disponível em: <10.1111/ene.12460>. Acesso em: 19 jun. 2015.

34-TOFFANELLO, E D. et. al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women The Pro.V.A. Study. Neurology. v.83, p. 2292–2298, dez./2014.

35- GEZEN-AK, D. et al. Association between Vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer’s disease. Tohoku J. Exp. Med, v.212, p. 275 – 282, 2007.

6.2. A qualidade da descrição

Foi realizada análise de acordo com a quantidade de elementos sistematizados apresentados nos artigos segundo critérios definidos por Figueiredo e Neto (2001). Entre os 35 artigos selecionados, a maioria (19 artigos –54,30%), foi classificada como pertencente à Classe B. Outros 14 artigos (40%) foram classificados como pertencentes à Classe A e 02 artigos (5,70%) à Classe C. Nenhum artigo foi classificado na classe D.

TABELA1-Classificação dos artigos quanto à qualidade.

Qualidade da Descrição	n	%
Classe A (Excelente)	14	40%
Classe B (Ótima ou Boa)	19	54,30%
Classe C (Regular)	02	5,70%
Classe D (Ruim)	-	-
Total	35	100

6.3. Origem dos artigos

A distribuição geográfica dentre os artigos selecionados demonstra-se de acordo com a tabela 2, na qual se observa que 16 artigos (45,71%), é proveniente da Europa, bem como 16 artigos (45,71%) também são de origem Norte Americana. Outros 03 trabalhos (8,33%) foram realizados na Ásia. Não foram encontrados

trabalhos publicados no continente Africano, Sul Americano ou Oceania. Referente ao Brasil, especificamente, nenhum trabalho foi encontrado.

6.4 Tipos de estudo

Os trabalhos selecionados encontram-se nas seguintes categorias: Estudo Transversal, Estudo de Coorte, Estudo Caso - Controle e Ensaio Clínico Randomizado. A maioria dos trabalhos encontra-se na categoria de Estudos Transversais com 18 artigos (51,43%) dentre os 35 selecionados. Em seguida, com 14 artigos (40%), encontram-se os Estudos de Coorte. Também foram encontrados 02 estudos do tipo Caso-Controle e 01 Ensaio Clínico Randomizado, conforme a tabela 2.

6.5 Ano de publicação dos artigos

Uma vez estabelecido o critério de seleção dos trabalhos, como publicações entre os anos de 2005 a 2015, a maior parte dos mesmos encontrou-se no ano de 2014, com 10 trabalhos ou 28,57% do total. Em seguida, aparece o ano de 2015 como detentor de 05 trabalhos. A distribuição cronológica dos mesmos pode ser observada na tabela 2.

6.6 Periódicos de publicação dos artigos

Os periódicos de publicação dos trabalhos encontram-se conforme a tabela 2, notando-se maior prevalência dos trabalhos no periódico americano Neurology, com 07 artigos publicados. Outros 28 periódicos também foram identificados por publicar os trabalhos selecionados.

TABELA 2 – Características relevantes dos artigos selecionados

ARTIGO	ORIGEM DO ARTIGO PUBLICADO	TIPO DE ESTUDO	ANO DE PUBLICAÇÃO	PERIÓDICO DE PUBLICAÇÃO	Nº DE INDIVÍDUOS ESTUDADOS	ORIGEM DOS PARTICIPANTES
1	Europa	Transversal	2015	Experimental Gerontology	75	Europeus (caucasianos)
2	Europa	Transversal	2015	Journal of Alzheimer's Disease	1373	Europeus

3	Ásia	Coorte	2015	ClinicalEndocrinologyOxf.	405	Sul Coreanos
4	Europa	Transversal	2015	Current AlzheimerResearch	99	Europeus (caucasianos)
5	America do Norte	Coorte	2014	Journal of the American Geriatrics Society	2777	Americanos
6	America do Norte	Transversal	2009	The journalsofgerontology	1080	Americanos (caucasianos e afro-americanos)
7	Europa	Transversal	2008	Dementiaand GeriatricCognitive Disorders	225	Europeus
8	America do Norte	Transversal	2014	The Journal of Nutrition, Health & Aging	1185	Americanos
9	America do Norte	Transversal	2011	The journalsofgerontology	3325	Americanos
10	America do Norte	Coorte	2014	Neurology	1658	Americanos
11	Europa	Coorte	2010	ArchInternMed	858	Europeus
12	America do Norte	Coorte	2010	Neurology	1604	Americanos
13	America do Norte	Coorte	2012	The Journal of Nutrition, Health & Aging	159	Americanos
14	America do Norte	Transversal	2009	Neurology	318	Americanos
15	America do Norte	Coorte	2012	J AmGeriatrSoc	4143	Americanos
16	America do Norte	Coorte	2013	J ParkinsonsDis	286	Americanos
17	Europa	Transversal	2014	EuropeanJournalofNeurology	775	Europeus
18	Europa	Caso Controle	2014	BMC psychiatry	95	Europeus
19	Ásia	Ensaio Randomizado	2014	Int J ClinExpMed	124	Chineses
20	Europa	Transversal	2011	Epidemiology	4319	Americanos
21	America do Norte	Transversal	2009	J NatlMedAssoc	60	Europeus e Africanos

22	Europa	Transversal	2013	Plosone	80	Europeus
23	Europa	Coorte	2010	Neurology	752	Europeus
24	Europa	Coorte	2010	Neurology	5596	Europeus
25	Europa	Transversal	2012	Journal of American Gerontology	498	Europeus
26	Europa	Transversal	2011	Neurology	95	Europeus
27	Europa	Coorte	2015	Current Alzheimer Research	99	Europeus
28	Europa	Transversal	2013	European Journal of Nutrition	593	Europeus
29	América do Norte	Transversal	2014	Journal of American Geriatric Society	2004	Chineses
30	América do Norte	Transversal	2014	Journal of American Gerontology	253	Americanos
31	América do Norte	Coorte	2006	Elsevier	80	Americanos
32	América do Norte	Transversal	2013	The Journal of Nutrition, Health & Aging	141	Americanos
33	América do Norte	Coorte	2014	European Journal of Neurology	1652	Americanos
34	Europa	Coorte	2014	Neurology	1927	Europeus
35	Ásia	Caso-Controle	2007	Journal EXP MED	109	Turcos

6.7 Especialidades pertencentes aos periódicos de publicação

Das especialidades nas quais se encontravam os periódicos que publicaram os trabalhos, a Neurologia aparece como a possuidora da maioria dos artigos, com 14 publicações ou 40% do total. Adiante, aparece Geriatria, com 08 publicações ou 22,85% do total, tendo em sequência Clínica Médica, com 06 publicações ou 17,17%. Artigos referentes a demais especialidades também foram selecionados, como pode ser visto na tabela 3.

TABELA 3 -Frequência de participação das especialidades nos artigos.

Especialidade	n	%
Endocrinologia	01	2,85%
Nutrição	04	11,43%
Neurologia	14	40%
Epidemiologia	01	2,85%
Geriatria	08	22,85%
Clínica Médica	06	17,17%
Psiquiatria	01	2,85%
Total	35	100

6.8 Nacionalidades das populações estudadas

Das populações estudadas nas pesquisas selecionadas, houve o predomínio da população europeia, estudada em 16 trabalhos ou 45,71% do total. Em seguida aparece a população norte americana em 15 trabalhos ou 42,85 % do total, algo que pode ser observado na tabela 2.

6.9 Número de indivíduos estudados em cada trabalho

Os trabalhos apresentaram as quantidades de pessoas estudadas mediante a tabela 2. No total, somando-se todos os artigos analisados, foram estudados 38.822 indivíduos.

6.10 Idade dos indivíduos estudados

A idade dos indivíduos estudados encontrou-se na faixa etária que compreende indivíduos maiores de 60 (sessenta) anos, correspondendo à idade avaliada em 32 artigos ou 91,43% do total de trabalhos. Os demais trabalhos não

especificaram a faixa etária avaliada. A idade da população estudada nesses artigos distribuiu-se de acordo com a tabela 4.

TABELA4 - Faixa etária dos pacientes.

Idade	n	%
Sem referência	03	8,57%
≥60 anos	32	91,43%
Total	35	100

6.11 25OH vitamina D dos indivíduos ao diagnóstico

Os níveis de 25 OH detectados na população diagnosticada com algum tipo de alteração cognitiva conforme cada estudo mostrou-se encontrar principalmente menor que 20ngl/mL em 28 estudos ou 80% do total. Também foram encontrados níveis de 25 OH maiores ou iguais a 20ngl/mL em 03 estudos. Outros estudos, 04 dentre os selecionados, não mencionaram os níveis exatos de 25 OH Vitamina D dos pacientes diagnosticados, conforme demonstrado na tabela 5.

TABELA 5 – Níveis de vitamina D dos indivíduos ao diagnóstico.

25OH vitamina D ao diagnóstico	n	%
Sem referência	04	11,43%
Maior ou igual a 20 ng/mL	03	8,57%
Menor que 20ng/mL	28	80%
Total	35	100

6.12 Tipo de alteração cognitiva

No que abrange as alterações cognitivas mencionadas em todos os estudos selecionados, a principal alteração encontrada foi a demência, em 17 estudos ou 48,57% do total de artigos. Um pior desempenho cognitivo foi citado como alteração encontrada em 11 trabalhos ou 31,43% dos artigos. Foram citadas outras alterações cognitivas em 04 artigos e em 03 artigos não houve alteração cognitiva nos indivíduos estudados, de acordo com a tabela 6.

TABELA 6 – Tipo de alteração cognitiva.

Tipo de alteração cognitiva	n	%
Sem alteração	03	8,57%
Demência	17	48,57%
Pior desempenho cognitivo	11	31,43%
Outros	04	11,43%
Total	35	100

6.13 Informação sobre a participação dos estudados em programas de rastreamento

Quanto à participação da população estudada em cada artigo em programas de rastreamento, em 18 artigos ou 51,43% do total a população encontrava-se em programas de rastreamento. Em 13 dos artigos (37,14% do total) a população não se encontrava em programas de rastreamento e em 04 artigos não havia qualquer informação a respeito, como evidenciado na tabela 7.

TABELA 7 - Participação da população em programas de rastreamento.

Em programas de rastreamento	n	%
Sem referência	04	11,43%
Sim	18	51,43%
Não	13	37,14%
Total	35	100

6.14 Presença de Sintomas ao Diagnóstico

Em 20 artigos, ou 57,14% do total, a população apresentava sintomas ao diagnóstico, enquanto em 03 dos estudos não havia sintomas ao diagnóstico. Em 12 trabalhos não foi realizada referência quanto à presença ou não de sintomas, conforme se observa na tabela 8.

TABELA 8 – Presença de sintomas ao diagnóstico.

Presença de sintomas	n	%
Sem referência	12	34,28%
Presente	20	57,14%
Ausente	03	8,58%
Total	35	100

7 DISCUSSÃO

Uma vez que a maioria dos estudos selecionados encontrou-se em uma classificação satisfatória em relação à sua qualidade de elaboração (Classes A e B), respondendo a vários itens propostos, adquiriram maior fidelidade à função de pesquisa do estudo. A maioria dos artigos incluídos no presente trabalho consistiu em estudos do tipo transversal que, apesar de não sugerirem exatamente uma relação de causalidade entre o tema proposto, demonstraram uma grande representatividade da população estudada. Os estudos de coorte avaliados auxiliaram na avaliação de como a hipovitaminose D poderia, ao longo do tempo, influenciar no aparecimento de alterações cognitivas que cursem com seu declínio na população exposta, ajudando a avaliar a dimensão da relação existente entre declínio cognitivo e níveis insuficientes de vitamina D sérica. Assim, apesar da existência desta relação na maioria dos trabalhos selecionados, ainda se demonstra necessária maior amplitude de estudos envolvendo outros tipos de pesquisa bem como um número maior destas. O crescente número de publicações observadas nos últimos anos pode, em breve, enriquecer e consolidar tal relação satisfatoriamente.

A variedade dos periódicos aos quais pertencem os artigos selecionados, bem como as diversas especialidades envolvidas em tais estudos, demonstraram a influência da carência da vitamina D no curso de patologias envolvidas com o sensorio e com outros sistemas que, inclusive, podem vir a cursar com prejuízo cognitivo como alterações vasculares encefálicas, assim como sugeriu Schlögl (2014).

A diversidade da população envolvida nos trabalhos entre muitas nacionalidades, de acordo com os artigos incluídos neste trabalho, ainda concentra-se em caucasianos, apesar da população estudada incluir afro-descendentes em suas pesquisas. Estudos como o de Wilkins (2009), afirmaram que a deficiência de vitamina D é comum em adultos mais velhos e mais prevalente entre as pessoas com pele pigmentada, além de sugerir que os afro-descendentes podem ter um risco especialmente aumentado para o prejuízo cognitivo, como resultado de sua deficiência de vitamina D. Assim, talvez exista uma necessidade de relacionar melhor o impacto da hipovitaminose D no curso do declínio cognitivo entre uma maior diversidade de populações, inclusive a respeito de diferentes etnias, em todo mundo. A maioria dos artigos selecionados, 37,14% dos mesmos, envolveu pesquisas com mais de 1000

indivíduos e, totalizando-se os trabalhos avaliados, uma população de 38.822 pessoas, demonstrando uma amostragem importante na constatação da relação estudada entre vitamina D e cognição.

Observa-se que na faixa etária avaliada, acima dos 60 anos, a presença de níveis insuficientes de 25(OH) D se demonstrou mais presente. Neste trabalho evidenciou-se uma maior relação, por meio dos artigos avaliados, da associação entre níveis abaixo de 20 ng/mL (80%) com a presença de alterações cognitivas desde MCI à demência, sendo compatível ao que afirma Schlögl (2014). No entanto, os artigos selecionados não demonstraram diretamente alguma referência com relação entre a suficiência de 25(OH) D em idosos como um possível fator de prevenção do declínio cognitivo, o que demonstra a necessidade de maiores estudos que correlacionem tanto a deficiência quanto a suficiência de 25(OH) D com a cognição.

Apesar de um grande número de artigos não citarem a presença de sintomas em seus pacientes ao diagnóstico das alterações cognitivas, em 57,14% destes já havia a presença de sintomas (principalmente quando abaixo de 20 ng/mL). As principais alterações envolvidas consistiram em certo grau de demência (48,57% dos estudos) assim como um pior desempenho da função cognitiva (31,43% dos estudos); o mesmo já mencionado nos estudos de Schlögl (2014) e Llewellyn (2010), que observaram uma associação significativa entre os baixos níveis de 25 (OH) D e aumento da probabilidade de comprometimento cognitivo. Peterson (2013) também associou os níveis baixos de vitamina D aos efeitos cognitivos que, por sua vez, também influenciariam no número de quedas acidentais em idosos. Melhores resultados envolvendo a relação vitamina D e alterações cognitivas podem ser esperados nos próximos anos uma vez que em significativo número de trabalhos, 51,43% do total, evidenciou-se que a população estudada encontrava-se em programas de estudos (rastreamento).

Por meio do presente estudo constatou-se que a relação entre alterações cognitivas em idosos e hipovitaminose D aparenta ser bastante plausível, influenciando no curso de patologias consideradas típicas da faixa etária estudada, relacionadas à cognição.

8 CONCLUSÃO

A identificação das pessoas que estão em risco de comprometimento cognitivo é uma promessa realista para a prevenção ou adiamento de demência. Este estudo fornece suporte adicional para a hipótese de que a deficiência de vitamina D está associada à função cognitiva. No entanto, há uma necessidade de se realizarem, em longo prazo, estudos controlados por placebo e randomizados para avaliar os benefícios potenciais de intervenções farmacológicas e estilo de vida em pessoas com MCI, DV e DA, para se dimensionar precisamente o impacto da vitamina D na etiopatologia de tais doenças. Dessa forma, concluímos que, apesar de evidências apontarem para uma correlação entre a hipovitaminose D e alterações cognitivas em idosos por meio dos artigos avaliados, mais estudos são necessários para uma elucidação completa desse tema, envolvendo tanto insuficiência (hipovitaminose D) quanto a suficiência como fator agravante ou protetor, respectivamente, à cognição. Assim nossos resultados adicionam-se a um corpo crescente de literatura, sugerindo uma relação existente entre os níveis de 25 (OH) D e o declínio da função cognitiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGLIN, R. E. S.; SAMAN, Z.; WALTER, S. D.; McDONALD, S. D. **Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.** The British Journal of Psychiatry. Vol 202.p 100-107. 2013

AFZALA, S; BOJESENA, S E; NORDESTGAARD, BG. **Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia.** *Alzheimer's & Dementia*. Copenhagen, v.10, n. 3, p.296-302, jul./2013 . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>>. Acesso em: 19 jun. 2015.

ANNWEILER, C. et. al. **Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women.** *Neurology*., v. 74 , p 27-32, jan./2010.

ANNWEILER, C. et. al. **Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: A large population-based study.** *Neurology*. v. 75, p.1810–1816, nov./ 2010.

ANNWEILER, C. et. al. **Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer ' s Disease: A 7-Year Follow-up.** *Journal of Gerontology*. v. 67, n.11, p.1205–1211, nov./2012. Disponível em: <[10.1093/geron/gls107](http://dx.doi.org/10.1093/geron/gls107)>. Acesso em: 19 jun. 2015.

ANNWEILER, C. et. al. **Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association.** *European Journal of Neurology*. v. 19, p. 1023–1029, jan./ 2012. Disponível em: <[10.1111/j.1468-1331.2012.03675.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03675.x) >. Acesso em : 19 jun. 2015.

ANNWEILER ET AL. **Alzheimer's disease - input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials*. Vol 12. 2011.

BENNETT, L; KERSAITIS, C; MACAULAY, SL; MÜNCH, G; NIEDERMAYER G; ET AL. **Vitamin D₂-Enriched Button Mushroom (*Agaricus bisporus*) Improves Memory in Both Wild Type and APP^{swe}/PS1^{dE9} Transgenic Mice.** *PLoS ONE*. Vol 8. Outubro 2013. BABBERICH, E N T. et. al. **Biology of Subjective Cognitive Complaint Amongst Geriatric Patients: Vitamin D Involvement.** *Current Alzheimer Research*. v. 12, n. 2, p. 173-178, 2015.

BOUILLON, R. **Vitamin D and extraskelatal health.** *UpToDate*. Outubro/Novembro 2014.

BREDESEN, D. E.; JOHN, V. **Next generation therapeutics for Alzheimer's disease.** *EMBO Mol Med*. Vol 5.p 795–798. 2013

BRIONES TL, DARWISH H. **Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid**

burden. J Neuroinflammation. 2012 Oct 25;9:244. doi: 10.1186/1742-2094-9-244. PubMed PMID: 23098125; PubMed Central PMCID: PMC3520725.

BROUWER-BROLSMA, E M. et. al. **Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study.**European Journal of Nutrition. v. 52, p. 917–925, jun./2012. Disponível em: <10.1007/s00394-012-0399-0>. Acesso em: 19 jun. 2015.

CASTRO, LC. **The vitamin D endocrine system.** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011 Nov;55(8):566-75.

CHEI, CL. et. al. **Vitamin D Levels and Cognition in Elderly Adults in China.**Journal of American Geriatrics Society. v. 62, n. 11, p. 2125–2129, nov./2014. Disponível em: <10.1111/jgs.13082 >. Acesso em: 19 jun. 2015.

CONRADO T, MIRANDA-FILHO D de B, BANDEIRA F. **Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease?** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010 Mar;54(2):118-22. Review. PubMed PMID: 20485899.

ETGEN T; SANDER D; BICKEL, H; FÖRSTL, H. **Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors.**DtschArztebl Int. Vol 108. p 743–750. 2011

FIGUEIREDO, G.C.; NETO, J.T.**Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos.** Revista Bras Ortopedia. Vol 36. p 407-411. novembro/dezembro 2001

GEZEN-AK, D. et al.**Association between Vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer’s disease.** Tohoku J. Exp. Med, v.212, p. 275 – 282, 2007.

GRONLI, O. et. al. **Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis.** BMC Psychiatry. v. 14, p. 134-150, mai./2014. Disponível em: <10.1186/1471-244X-14-134>. Acesso em: 19 jun. 2015.

GU, Y.; SCHUPF, N.; COSENTINO, S.A.; LUSHSINGER, J.A.; SCARMEAS.N.**Nutrient intake and plasma Beta-amyloid.** Neurology. Vol 78. P 1832 – 1840. Junho 2012.

GUYONNET, S. G; SECHER, M.; VELLAS, B. **Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research.** Br J Clin Pharmacol. Vol 75.p 738–755. Novembro 2012.

JOHANSSON, P.; ALMGVIST, E. G.; JOHANSSON, J. O.; MATTSON, N.; ANDREASSON, U; ET AL. **Cerebrospinal Fluid (CSF) 25-Hydroxyvitamin D Concentration and CSF Acetylcholinesterase Activity Are Reduced in Patients with Alzheimer's Disease.** PLoSONE.Vol 8.Outubro 2013.

LAPID, M.I. et. al. Hypovitaminosis D in Psychogeriatric Inpatients.**The Journal of Nutrition, Health & Aging.** v.17, n. 3, p. 231 -234, mar./2013.

LLEWELLYN, D. J.; LANG, I. A.; LANGA, K. M.; TERRERA, G. M.; PHILLIPS, C. L.; CHERUBINI, A.; FERRUCCI, L.; MELZER, D. **Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons.**ArchIntern Med. Vol 170. p 1135–1141. Julho 2010.

MAEDA, S. S;ET AL; **Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.**ArqBrasEndocrinolMetab. Vol. 58.Março 2014.

McGRATHJJ, HARMS LR, EYLES DW, , MACKAY-SIM A, BURNE TH. **Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice.** Behav Brain Res. 2008 Mar 5;187(2):343-50. Epub 2007 Oct 5. PubMed PMID: 17996959.

MILMAN, S. et. al. Individuals with Exceptional Longevity Manifest a Delayed Association Between Vitamin D Insufficiency and Cognitive Impairment. **Journal of American Geriatrics Society.** New York, v. 62, n. 1, p. 153–158, jan./2014. Disponível em: <10.1111/jgs.12601>. Acesso em: 19 jun. 2015.

PAZIRANDEH, S.; BURNS, D. L. **Overview of vitamin D.** UpToDate. Maio 2014.

PETERSON, A. L.; MURSHISON, C.;ZABETIAN, C.;LEVERENZ, J. B.; WATSON, G. S.; MONTINE, T.;CARNEY, N.; BOWMAN, G. L.; EDWARDAS, K.; QUINN, J. F. **Memory, Mood, and Vitamin D in Persons with Parkinson's Disease.** J Parkinsons Dis. Vol 3.p 547-555. 2013.

PETERSON, A. et. al. **Serum Vitamin D Concentrations are Associated with Falling and Cognitive Function in Older Adults.** The Journal of Nutrition, Health & Aging. v. 16, n. 10, p. 898 - 901 , jan./2012.

PRZYBELSKI, R J; BINKLEY, N C. **Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function.**Archives of Biochemistry and Biophysics,Elsevier.Madison, v. 460, p. 202–205, jan./2007. Disponível em: <10.1016/j.abb.2006.12.018>. Acesso em: 19 jun. 2015.

ROSSOM, R. C;ET AL. **Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women's Health Initiative.** J Am Geriatr Soc. p 2197–2205. Dezembro 2012.

SCHLÖGL, M.; HOLICK, M. F. **Vitamin D and neurocognitive function.**ClinicalInterventions in Aging.Vol9. p 559–568. Abril 2014.

SCHNEIDER A. L. C. et. al.**Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study.** **EuropeanJournalofNeurology.** v.21, p. 1211–1218, abr./2014. Disponível em: <10.1111/ene.12460>. Acesso em: 19 jun. 2015.

TOFFANELLO, E D. et. al.**Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women The Pro.V.A. Study.****Neurology.** v.83, p. 2292–2298, dez./2014.

VARZANEH F N, SHARIFI F, HOSSEIN-NEZHAD A, MIRAREFIN M, MAGHBOOLI Z, GHADERPANAHI M, LARIJANI B, FAKHRZADEH H.**Association of vitamin D receptor with longevity and healthy aging.** Acta Med Iran. 2013 May 7;51(4):236-41. PubMed PMID: 23690102.

WILKINS, C H; BIRGE, SJ; SHELINE, YI; MORRIS,JC.**Vitamin D Deficiency Is Associated With Worse Cognitive Performance and Lower Bone Density in Older African Americans.**J Natl Med Assoc. Author manuscript; available in PMC 2010 January 4.Published in final edited form as: J Natl Med Assoc. 2009 April; 101(4): 349–354.

WILSON VK, HOUSTON DK, KILPATRICK L, LOVATO J, YAFFE K, CAULEY JA, HARRIS TB, SIMONSICK EM, AYONAYON HN, KRITCHEVSKY SB, SINK KM; Health, Aging and Body Composition Study. **Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study.** J AmGeriatr Soc. 2014 Apr;62(4):636-41. doi: 10.1111/jgs.12765. Epub 2014 Mar 17.

APÊNDICE

Formulário de sistematização dos dados dos artigos

1 Que caracterizam a publicação

1.1 – País de origem do artigo

1.2 – Tipo de estudo

1.3 – Ano de publicação

1.4 – Periódico de publicação

1.5 – Especialidade do periódico

2 Que são de relevância para a análise

2.1 – Nacionalidade da população estudada

2.2 – Quantidade total de indivíduos

2.3 – Idade média dos indivíduos

2.4 – 25OH vitamina D dos indivíduos ao diagnóstico

2.5 – Tipo de alteração cognitiva

2.6 – Informação sobre pacientes do estudo estarem ou não em programas de rastreamento

2.7 – Presença ou ausência de sintomas ao diagnóstico

[RSC] Agradecimento pela submissão

Entrada x



Saulo Rios Mariz por server3.ufcg.edu.br
para mim ▾

23 de jun (Há 6 dias)

sra jucyanny sales silva,

Agradecemos a submissão do trabalho "Hipovitaminose D e Alterações Cognitivas em Idosos: Uma revisão sistemática" para a revista *Revista Saúde & Ciência Online*.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:

<http://150.165.111.246/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/autor/submission/232>

Login: jucysales



REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA ONLINE

ISSN: 2317-8469

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS

Capa > Usuário > Autor > Submissões Ativas

SUBMISSÕES ATIVAS

ATIVO ARQUIVO

ID	MOADD ENVIADO	SEÇÃO	AUTORES	TÍTULO	SITUAÇÃO
232	06-23	ART	SALES SILVA	HIPOVITAMINOSE D E ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM IDOSOS: UMA...	Aguardando designação

INICIAR NOVA SUBMISSÃO

CLIQUE AQUI para iniciar os cinco passos do processo de submissão.

APONTAMENTOS

TODOS NOVO PUBLICADO IGNORADO

DATA DE INCLUSÃO	HITS	URL	TÍTULO	SITUAÇÃO	AÇÃO
------------------	------	-----	--------	----------	------

OPEN JOURNAL SYSTEMS

Ajuda do sistema

USUÁRIO

Logado como:
jucysales
Perfil
Sair do sistema

AUTOR

Submissões
Ativo (1)
Arquivo (0)
Nova submissão

NOTIFICAÇÕES

Visualizar
Gerenciar

CONTEÚDO DA REVISTA

Pesquisa