

HIPOVITAMINOSE D E POSSÍVEL CORRELAÇÃO COM O ALZHEIMER

SILVA, Livia Maria Ferreira Leite da ; ALVES, Maria José Queiroz de Freitas

liviafeleite@gmail.com; zeze@ibb.unesp.br;

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

RESUMO: *O número de idosos cresce de forma rápida e com essa inversão na pirâmide etária, com o aumento da expectativa de vida também eleva-se a preocupação com a saúde dessa população. Pessoas com mais de 60 anos adoecem mais facilmente do que os adultos. Com o desenvolvimento das cidades, mudança no hábito de vida, percebe-se o crescimento de diagnósticos de algumas doenças, dentre elas a hipovitaminose D. Apesar de fácil obtenção, através da exposição solar, a deficiência de vitamina D vem aumentando. Outras patologias que acomete pessoas mais velhas são as demências, sendo que a principal delas é o Alzheimer. Alguns estudos recentes afirmam a relação entre a falta de vitamina D circulante e um maior risco de Alzheimer. Sendo assim, o presente trabalho abordará essa relação.*

Palavras-Chave: *Alzheimer. Vitamina D. Hipovitaminose D.*

ABSTRACT: *The number of elderly people grows rapidly and with this inversion in the age pyramid, with the increase in life expectancy, there is also a concern for the health of this population. People over 60 years old fall ill more easily than adults. With the development of cities, changes in the habit of life, we can see the growth of diagnoses of some diseases, among them hypovitaminosis D. Despite being easily obtained, through sun exposure, vitamin D deficiency has been increasing. Other diseases that affects older people are the dementias, the main one being Alzheimer's. Some recent studies state the relationship between the lack of circulating vitamin D and an increased risk of Alzheimer's. As such, the present study will present this relationship.*

Keywords: *Alzheime. Vitamin D. Hypovitaminosis D.*

Introdução

Há dados na literatura mostrando que a população de idosos no Brasil possam chegar o valor de 30 milhões em cerca de 20 anos, representando 13% dos habitantes do país (Mendes et al, 2005). Ao contrário das nações desenvolvidas, onde o envelhecimento aconteceu lentamente, no Brasil, e em outros países em desenvolvimento, o número de idosos vem crescendo de forma acelerada (Atalaia-Silva et al, 2008).

Esse rápido aumento da população com mais de 60 anos fez com que mudasse a pirâmide etária brasileira: diminui-se a mortalidade e também a fecundidade (Teixeira et al, 2015). Mendes e colaboradores (2005) acrescentam que apesar do aumento da expectativa de vida, a sociedade não consegue acompanhar essa inversão da pirâmide, são vários os problemas que afetam a qualidade de vida e levam à carências (tanto políticas quanto sociais), principalmente nessa faixa etária.

Idosos são acometidos mais facilmente por doenças do que o resto da população (IBGE, 2002). Nesse contexto, um fator que tem assustado bastante é o número de demências diagnosticadas, trazendo o questionamento se esse número aumenta pelo avanço da tecnologia ou se existe algum fator que possa estar influenciando nesse crescimento (ABRAZ, 2016).

Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (2016) um caso de demência é diagnosticado a cada 3 segundos no mundo, sendo que 60% desses casos correspondem ao Alzheimer. A

Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, já demonstrava sua preocupação com essa doença, sendo dada como um caso de saúde pública.

O Alzheimer é caracterizado pelo declínio progressivo das funções cognitivas (memória, compreensão, linguagem) (Correia et al, 2015), levando à uma dependência extrema, até para atividades do dia-a-dia (vestir-se, higiene pessoal) (Teixeira et al, 2015).

Apesar dos fatores de risco principais serem a idade a genética (Teixeira et al, 2015), que são impossíveis de se modificar, existem outros, que podem sim influenciar no desenrolar da doença e são passíveis de mudança, como é o caso do estilo de vida (Correia et al, 2015).

O consumo diário de hortaliças e frutas, além da ingestão de peixe semanalmente configura uma diminuição do risco de adquirir o Alzheimer (Shah, 2013). O peixe, além de ser rico em ômega 3, ferro e outros nutrientes, aumenta o nível de vitamina D no corpo (Gu et al, 2010).

Segundo Batista (2015) o termo vitamina D foi dado devido à essa vitamina estar presente em alguns alimentos, porém a substância é um pró-hormônio (da família do secosteroide). Encontrada sob duas formas, vitaminas D2 e D3, podendo ser obtidas através de fontes alimentares e principalmente por meio da síntese cutânea endógena por ação da radiação ultravioleta (SBP, 2016).

Estudos epidemiológicos demonstraram a importância da vitamina D no desempenho cognitivo (Correia et al, 2015). Outros estudos puderam demonstrar que baixos níveis dessa vitamina, hipovitaminose D, pode estar associado à depressão, osteoporose e doença cardiovascular (SBP, 2016). Acredita-se que o consumo adequado de vitamina D somado à exposição solar adequada possa diminuir o risco de desenvolver a doença de Alzheimer (Luchsinger e Mayeux, 2004).

Esse trabalho tem como objetivo analisar a relação entre a hipovitaminose D e o Alzheimer, explicando os efeitos da vitamina D no organismo e analisando as principais complicações relacionadas à hipovitaminose em idosos, além de descrever a doença de Alzheimer e verificar a correlação entre tais doenças.

Metodologia

Constituiu-se de uma revisão da literatura especializada, realizada entre outubro de 2017 e fevereiro de 2018, no qual realizar-se-á uma consulta por artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do scielo e pubmed, além de dados encontrados no site do Instituto Alzheimer Brasil e outras fontes que fossem relevantes para o trabalho. As palavras-chave utilizadas na busca foram alzheimer, vitamina D, hipovitaminose D. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram à credibilidade dos sites e informações pertinentes à pesquisa.

Vitamina D

Micronutriente descoberto no início do século XX, recebeu o nome de vitamina por ser encontrado em alguns alimentos (Bouillon et al, 2008). Embora tenha esse nome, a substância é na verdade um pró-hormônio (secosteroide) (Junior et al, 2011). Encontrada sob duas formas nutricionais, ergocaciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3) (Ronchi et al, 2012). A vitamina D2 é proveniente de plantas e fungos, já a vitamina D3 além de proveniente de fontes animais (peixes) é também sintetizada na pele pela ação dos raios ultravioletas (SBP, 2016).

O calcitriol (1,25- diidroxivitamina D ou 1,25(OH)₂D), forma ativa da vitamina D, atua através da ligação a um receptor nuclear (VDR – vitamin D receptor) e está relacionado à transcrição gênica e função celular de diversos tecidos (Batista, 2015). Assim como o paratormônio estimula a absorção intestinal de cálcio e atua sobre a mineralização óssea (SBP, 2016).

Para serem ativados, o ergocaciferol e o colecalciferol precisam ser transportados para os rins e para o fígado, onde são transformados para a forma ativa da vitamina (Ronchi, 2012).

Ronchi e colaboradores (2012) afirmam que a vitamina D pode ser encontrada em alimentos de consumo comum na dieta como gema de ovos, manteiga e fígado, porém em baixas concentrações, outros alimentos tem sido enriquecidos com tal vitamina: leite e suco de laranja. No mesmo estudo foi possível constatar que existem receptores em diversos tecidos como linfócitos, adipócitos, ovários e testículos, mamas e próstata e até no músculo estriado.

A recomendação diária de ingestão diária, dada pelo RDA (Recommended Dietary Allowance), para pessoas de 50 à 70 anos é de 400UI enquanto para pessoas com mais de 70 anos é de 600UI (Saraiva et al, 2005). Apesar de que para atingir esses valores recomenda-se apenas 20 minutos de exposição solar diária em, pelo menos, 5% da superfície corpórea. Atualmente usa-se protetor solar e outros cremes que impedem a absorção correta da radiação e além disso existe a preocupação com o câncer de pele, que faz com que as pessoas se protejam ainda mais dos raios solares (Batista, 2015). Esses 20 minutos já seriam suficientes para suprir cerca de 90% das necessidades do organismo (Saraiva et al, 2005).

A suplementação pode até ser feita, porém já se sabe que não garante as doses diárias recomendadas (Maeda et al, 2014). Por esse e outros motivos já citados que atualmente a falta de vitamina D, chamada de hipovitaminose D, se tornou um caso de saúde pública (Schuch et al, 2009) com cerca de 1 bilhão de pessoas vivendo com insuficiência ou deficiência dessa vitamina e atinge diferentes faixas etárias em todo o mundo (SBP, 2016). Segundo Oliveira e colaboradores (2015), em 2011, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) fez 52.997 análises para verificar a concentração de vitamina D, em 2012 esse número cresceu cerca de 60%.

As consequências da hipovitaminose D são sérias: diminui-se a absorção de cálcio e leva-se ao hiperparatireoidismo secundário (osteopenia e osteoporose) e um maior risco de fraturas e quedas (Lips, 2001). Estudos ainda sugerem que há relação entre a deficiência de vitamina D com insuficiência cardíaca e seus fatores de risco, dermatite, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, depressão e neoplasias (Oliveira, 2015).

Também está associada com o sistema neuromuscular: melhora da força e da velocidade de contração; ao sistema autoimune: melhora de doenças autoimunes como o Diabetes Mellitus tipo 1; outras doenças relacionadas a hipovitaminose D são: obesidade, hipertensão e Diabetes Mellitus tipo 2 (Pedrosa e Castro, 2005).

O calcidiol – 25(OH)D – é o metabólito mais abundante e por isso serve como melhor indicador para avaliar as concentrações de vitamina D (Maeda et al, 2014). É hidroxilado no rim dando origem à forma ativa, a qual não deve ser dosada, pois a mesma possui meia vida curta (apenas 4 horas) (SBP, 2016).

O padrão ouro de dosagem é feito através da cromatografia de alta performance e espectro-cromatografia líquida de massas, métodos que conseguem dosar tanto o metabólito proveniente da vitamina D₂ quanto da D₃, porém são caros e trabalhosos (Maeda et al, 2014). Portanto na rotina utiliza-se os métodos com anticorpos monoclonais: imunoenaios e radioimunoenaios que são automatizados, rápidos e de menor custo (SBP, 2016).

Com tantos dados e informações a respeito da hipovitaminose, existe uma grande discussão sobre os valores de 25(OH)D que devam ser considerados normais. Porém a maioria dos especialistas definem como hipovitaminose concentração de 25(OH)D abaixo de 30ng/mL (Batista, 2015).

São vários os fatos de risco para a hipovitaminose, dentre eles: cor da pele, obesidade, gestação, insuficiência renal ou hepática, hábitos culturais (exposição ao sol e uso de protetor solar) (Nunes e Silva, 2015) e padrões ocupacionais específicos (turno noturno ou de longas horas) (Ward et al, 2011).

Saraiva e colaboradores (2005) relacionaram o envelhecimento com a diminuição de disponibilidade da vitamina D. Pessoas acima de 60 anos tem a síntese de pró-vitamina D reduzida, além de se exporem menos ao sol, possuem menor absorção gastrintestinal e geralmente utilizam vários fármacos que interferem no metabolismo e absorção da vitamina.

Alzheimer

Outra doença intimamente ligada ao envelhecimento é o Alzheimer (Luzardo et al, 2006). Forma mais comum de demência, representando entre 50 e 70% de todos os casos (Correia et al, 2015). Dados mundiais confirmam que existem cerca de 35 milhões de pessoas que vivem com a doença; no Brasil o número chega a mais de 1 milhão. Apesar de bem difundida, metade das pessoas que possui a doença não sabem (Teixeira et al, 2015).

Classificada como transtorno mental e comportamental, devido à distúrbios cerebrais muitas vezes irreversíveis (Correia et al, 2015). Segundo Callone e colaboradores (2006), o comprometimento da pessoa se dá pelo fato das células nervosas do cérebro irem reduzindo em tamanho e em número.

Caracterizada pelo declínio progressivo das funções cognitivas como: memória, pensamento, compreensão, linguagem, gerando várias alterações no comportamento e personalidade do indivíduo (Correia et al, 2015).

Afeta, inicialmente, o centro da memória de curto prazo (área hipocampal) e posteriormente as áreas corticais associativas (Luzardo et al, 2006). Ainda por Luzardo e colaboradores (2006), a degeneração pode ocorrer de maneiras diferentes para cada pessoa acometida, porém é possível caracterizar alguns estágios da doença.

Os primeiros sintomas aparecem, geralmente, após os 65 anos. O paciente se confunde facilmente, não consegue pensar com clareza, esquece-se de fatos recentes e não conseguem assimilar e reter novas informações (Abreu et al, 2005). Com o passar do tempo, a pessoa passa a ter dificuldades para executar tarefas comuns como: vestir-se, cuidar de sua higiene pessoal (Abreu et al, 2005). Na fase mais avançada da doença a dependência do paciente é quase total, sendo normal apresentar alterações comportamentais tais como confusões e até agressividade (Correia et al, 2015).

Sendo uma doença degenerativa e progressiva, gera altos custos financeiros, pois devido à dependência funcional da pessoa acometida faz-se necessário um cuidador ou que alguém da família despenda de seu tempo para tal cuidados - o que a torna também uma preocupação para a saúde pública (Luzardo et al, 2006). O óbito ocorre por complicações relacionadas à comorbidades clínicas ou quadros infecciosos (Abreu et al, 2005).

São duas as principais condições para o desenvolvimento da doença, e infelizmente não se pode alterá-las, envelhecimento e fatores genéticos. Pesquisas afirmam que o histórico familiar pode aumentar o risco de desenvolvimento da síndrome em até quatro vezes (Atalaia-Silva et al, 2008). Outras razões para o aparecimento da doença estão associadas à doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e hiperlipidemia (Teixeira et al, 2015). Existem alguns fatores de risco que podem sim ser alterados como: malnutrição e inatividade física (Correia et al, 2015).

Ainda não existe nenhum exame que possa diagnosticar de forma definitiva a Doença de Alzheimer (DA). O Brasil é muito heterogêneo tanto na educação quanto na cultura (Correia et al, 2015), então o Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia recomenda que sejam definidos pelo menos dois sintomas cognitivos ou comportamentais que afetem, no mínimo, dois dos cinco domínios: memória, funções executivas, habilidades visuais e espaciais, linguagem e personalidade ou comportamento (Teixeira et al, 2015). Quando comprovado o comprometimento de duas ou mais das funções cognitivas, é possível avaliar a intensidade da DA e passar as orientações coerentes (Nitrini et al, 2005). O diagnóstico definitivo é dado através de biopsia ou necropsia do tecido cerebral. Testes genéticos demonstram a probabilidade de uma pessoa desenvolver a DA (Correia et al, 2015).

O tratamento para a DA não leva à cura, porém garante estabilização do funcionamento cognitivo, melhoram sintomas secundários (agitação, depressão) e podem ajudar o paciente a dormir melhor, ou seja, busca manter as funções mentais preservadas e retardar os sintomas (Correia et al, 2015).

Esses autores relataram, também, que ainda não se descobriu uma intervenção médica para prevenir a DA.

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza gratuitamente o tratamento com rivastigmina, a qual promove maior autonomia e independência funcional por mais tempo possível (Governo do Brasil, 2017). Como citado anteriormente, os gastos com a doença se tornaram um desafio para a saúde pública, em 2015 a DA gerou mais de 38 milhões de atendimentos ambulatoriais (ABRAZ, 2016).

Um estudo interessante da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), ainda em andamento, descobriu a importância da proteína TGF beta 1 que em pessoas mais velhas apresenta-se em número reduzido e está relacionado à ligação entre neurônios (G1, 2017). Os pesquisadores envolvidos nesse trabalho, observaram que o aumento dessa proteína (por meio de injeções), promoviam redução de alguns sintomas da DA, levando à recuperação da memória recente por exemplo (G1, 2017).

Relação entre as doenças

Buillon e colaboradores (2008) concluíram que havia evidências da relação da vitamina D em outros processos celulares vitais, como é o caso da diferenciação e proliferação celular. Callone e seus colaboradores (2006) descreveram a causa do Alzheimer como a diminuição do número e tamanho de células neuronais.

Segundo Correia e colaboradores (2015), existem receptores de vitamina D localizados em áreas do cérebro que estão envolvidas no planejamento, processamento e formação de novas memórias.

Por possuir receptores no cérebro, a vitamina D também está envolvida em vias importantes como neurotransmissão, neuroproteção e regulação do estresse oxidativo (Landel et al, 2016).

Além disso, Mohajeri e colaboradores (2015) observaram que o maior consumo de vitamina D está associado à uma diminuição no risco de desenvolver DA. Pessoas com hipovitaminose D apresentam declínio cognitivo mais rápido (Feart et al, 2017).

Feart e colaboradores (2017) ainda concluíram que a hipovitaminose D foi associada com o aumento do risco de DA em quase três vezes, sendo assim, o consumo correto de vitamina D poderia atrasar ou prevenir o aparecimento da demência (Shah et al, 2012).

Estudos de caso controle em humanos indicam que pacientes com demências ou DA possuem menores concentrações do complexo ativo da vitamina D (Annweiler et al, 2013).

Outro ponto interessante é a relação da vitamina D com medicação usada para o Alzheimer, como é o caso da memantina, fármaco recomendado no tratamento sintomático de DA moderada ou grave, pode ter seus efeitos prolongados e melhorados se associada à uma dieta adequada com a vitamina D (Lemire et al, 2017).

Conclusão

Apesar do número reduzido de estudos que relacionem e comprovem a ligação entre a hipovitaminose D e o Alzheimer, eles servem de base para se avaliar algumas rotinas diárias de uma população que tende a crescer muito nos próximos anos: os idosos.

Além disso, ambas vem sendo diagnosticadas cada vez mais, talvez pela melhoria nos diagnósticos, nos exames, mas também essas doenças estão relacionadas à hábitos que, em alguns casos, podem ser alterados.

É importante ressaltar que ainda existem os cuidados que devem ser tomados com a radiação ultravioleta proveniente dos banhos de sol que são necessários para obtenção diária da vitamina D e que 20 minutos bastam. Os idosos são mais sensíveis à essa radiação e por isso é importante manter as preocupações com o sol.

Referências

ABREU, I.D.; FORLENZA, O.V.; BARROS, H.L. **Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia.** Rev. psiquiatr. clín. vol.32 no.3 São Paulo May/June; 2005.

ANNWEILER, C.; LLEWELLYN, D.J.; BEAUCHET, O. **Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.** J Alzheimers Dis 2013;33:659–74.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAz). **A cada três segundos, um idoso é diagnosticado com algum tipo de demência no mundo.** 2016. Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/node/760>>. Acesso em: 24 outubro 2017.

ATALAIA-SILVA, K.C.; RIBEIRO, P.C.C.; LOURENÇO, R.A. **Epidemiologia das demências.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 46-51, jan./jun; 2008.

BATISTA, A.P. **Hipovitaminose D associa-se a adiposidade visceral, níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade e triglicérides em trabalhadores de turno alternante da microrregião dos Inconfidentes, Minas Gerais, Brasil.** 2015.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; ETTEN, E.V.; VERSTUYF, A.; LUDERER, H.F.; LIEBEN, L.; MATHIEU, C.; DAMAY, M. **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.** Endocrine Reviews 2008, 29(6) : 726–76.

CALLONE, P.; KUDLACEK, C.; VASILOFF, B.; MANTERNACH, J.; BRUMACK, R. **A Caregiver's Guide to Alzheimer's Disease: 300 TIPS for Making Life Easier.** New York. 2006.

CORREIA, A.; FILIPE, J.; SANTOS, A.; GRAÇA, P. **Nutrição e Doença de Alzheimer.** 2015. Disponível em: <http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files_mf/1444910422Nutri%C3%A7%C3%A3oeDoen%C3%A7adeAlzheimer.pdf>. Acesso em 13 outubro 2017.

FEART, C.; HELMER, C.; MERLE, B.; HERMANN, F.R.; ANNWEILER, C.; DARTINGUES, J.F.; DELCOURT, C.; SAMIERI, C. **Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults.** 2017.

G1. **Cientistas da UFRJ conseguem parar o avanço do Alzheimer em animais.** 2017. Disponível em: <<http://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2017/07/cientistas-da-ufrj-conseguem-parar-o-avanco-do-alzheimer-em-animais.html>>. Acesso em: 30 outubro 2017.

GOVERNO DO BRASIL. **SUS oferece tratamento multidisciplinar para Alzheimer.** 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/09/sus-oferece-tratamento-multidisciplinar-para-alzheimer>>. Acesso em: 20 outubro 2017.

GU, Y.; NIEVES, J.W.; STERN, Y.; LUCHSINGER, J.A.; SCARMEAS, N. **Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet.** Arch Neurol 2010;67: 699–706.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil: 2000**. Rio de Janeiro; 2002.

JUNIOR, E.P.S.; FERNADES, D.C.; ALMEIDA, A.T.F.; BORGES, F.A.; NOVAES, J.A.R. **Epidemiologia da deficiência de vitamina D**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.4, n.3, Pub.2, Julho; 2011.

LANDEL, V.; ANNWEILER, C.; MILLET, P.; MORELLO, M.; FERON, F. **Vitamin D, Cognition and Alzheimer's disease: the therapeutic benefit is in the D-Tails**. J Alzheimers Dis 2016;53:419–44.

LEMIRE, P.; BRANGIER, A.; BEAUDENON, M.; DUVAL, G.T.; ANNWEILER, C. **Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study**. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.; 2017.

LIPS, P. **Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications**. Endocrine Reviews, Volume 22, Issue 4, 1 August 2001, Pages 477–501.

LUCHSINGER, J.A; MAYEUX, R. **Dietary factors and Alzheimer's disease**. Lancet Neurol. 2004;3:579–87.

LUZARDO, A.R.; GORINI, M.I.P.C.; SILVA, A.P.S.S. **Características de idosos com doença de alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria**. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2006 Out-Dez; 15(4): 587-94.

MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; CAMARGO, M.B.R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F.; CASTRO, M.L. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D**. Arq Bras Endocrinol Metab vol.58 no.5 São Paulo July; 2014.

MENDES, M. R.S.S. B.; GUSMAO, J.L.; FARO, A.C.M.; LEITE, R.C.B.O. **A situação social do idoso no Brasil: uma breve consideração**. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v. 18, n.4, dez. 2005.

MOHAJERI, M.H.; TROESCH, B.; WEBER, P. **Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia**. Nutrition.2015;31(2):261–75.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C.M.C.; DAMASCENO, B.P.; BRUCKI, S.M.D.; ANGHINAH, R. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil**. Arq Neuropsiquiatr 2005;63(3-A).

NUNES, T.A.; SILVA, M.C. **Hipovitaminose D: causas e consequências**. 2015.

OLIVEIRA, R.C.S.; LUCREDI, S.F.; COSTA, F.A.A. **Análise de correlação entre hipovitaminose D e comorbidades cardiovasculares**. Rev Bras Nutr Clin 2015; 30 (3): 196-200.

PEDROSA, M.A.C.; CASTRO, M.L. **Papel da Vitamina D na Função Neuro-Muscular**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005 Ago;49(4):495-502.

RONCHI, F.C.; SONAGLI, M.; RONCHI, M.G.C. **Prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico.** Rev. Med. Res., Curitiba, v.14, n.3, p. 173-180, jul./set; 2012.

SARAIVA, G.L.; CENDOROGLIO, M.S.; RAMOS, L.R.; ARAÚJO, L.M.Q.; VIEIRA, J.G.H.; MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; KUNIL, I.; HAYASHI, L.F.; LAZARETTI-CASTRO, M. **Prevalência da Deficiência, Insuficiência de Vitamina D e Hiperparatiroidismo Secundário em Idosos Institucionalizados e Moradores na Comunidade da Cidade de São Paulo, Brasil.** Arq Bras Endocrinol Metab; 2005;51/3.

SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. **Vitamina D e doenças endocrinometabólicas.** Arq Bras Endocrinol Metab vol.53 no.5 São Paulo July; 2009.

SHAH, R. **The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review.** J Am Med Dir Assoc; 2013;14(6):398–402.

SHAH, I.; PETROCZI, A.; TABEL, N.; KLUGMAN, A.; ISAAC, M.; NAUGHTON, D.P. **Low 25OH Vitamin D2 Levels Found in Untreated Alzheimer’s Patients, Compared to Acetylcholinesterase-Inhibitor Treated and Controls.** Current Alzheimer Research, 2012, 9, 1069-1076.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP) **Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção.** 2016.

TEIXEIRA, J.B.; JUNIOR, P.R.S.; HIGA, J.; FILHA, M.M.T. **Doença de Alzheimer: estudo da mortalidade no Brasil, 2000-2009.** Cad. Saúde Pública; 2015;31(4):850-60.

WARD, M.; BERRY, D. J.; POWER, C.; HYPPÖNEN, E. **Working patterns and vitamin D status in mid-life: a cross-sectional study of the 1958 British birth cohort.** Occupational and Environmental Medicine, 68(12): 902–7; 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dementia: a public health priority.** Geneva: WHO; 2012.