

## **Vitamina D (25-OH-D) e memória de curto prazo em participantes de um ambulatório da memória**

Rafael B. Trevisol<sup>1</sup>; André J. Xavier<sup>2</sup>

---

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, SC, Brasil.

1 – Acadêmico do curso de Medicina da UNISUL

2 – Doutor, médico professor no Ambulatório da Memória do internato médico da UNISUL.

### **Financiamento:**

Este trabalho foi custeado com recurso próprio dos autores.

### **Conflito de interesse:**

Os autores do trabalho não apresentam nenhum conflito de interesse.

### **Endereço para correspondência:**

Rafael B. Trevisol – Rua João Meirelles, 967, apto 201A. Bairro Abraão.  
Florianópolis – SC, Brasil. End. eletrônico [rbtrevisol@gmail.com](mailto:rbtrevisol@gmail.com)

### **Revista:**

Dementia & Neuropsychologia

## Resumo

**Introdução:** As demências são um problema de saúde pública entre os países em desenvolvimento, mas evidências apontam para o fato de que podem ser preveníveis desde que se realize intervenções precoces sobre fatores de risco modificáveis. A vitamina D se relaciona a várias capacidades cognitivas e é cogitada como fator de prevenção e até tratamento do declínio cognitivo.

**Objetivo:** Avaliar a relação entre os níveis séricos da vitamina D (25-OH) e a memória de curto prazo representada pela tarefa de evocação tardia no *Montreal Cognitive Assessment test* (versão brasileira) controlada por variáveis sociodemográficas e de saúde. **Métodos:** Estudo transversal com análise por meio de regressão de Poisson de prontuários de pacientes com 50 anos ou mais de um ambulatório da memória, entre fevereiro de 2015 e maio de 2017.

**Resultados:** Foram estudados 210 indivíduos com idade média de  $70,8 \pm 8,6$  anos e níveis médios de vitamina D de  $26,5 \pm 9,5$  ng/dL. A pontuação média no MoCA teste foi de  $17,0 \pm 7,5$  pontos, sendo que a evocação tardia (de 0 a 5 pontos) foi de  $1,3 \pm 1,0$  pontos. No modelo final multivariado houve uma correlação direta e independente entre a evocação tardia e os níveis séricos de vitamina D, assim como os anos de estudo, idade, sexo feminino e hipertensão arterial sistêmica. **Conclusão:** Estes achados indicam que a vitamina D se associa a memória de curto prazo podendo ser ferramenta para prognóstico ou rastreio para o declínio cognitivo e demência.

## Descritores

Vitamina D; Memória de Curto Prazo; Ferramenta de rastreio

## Abstract

Dementias are a public health problem in developing countries, evidence shows that dementias are preventable provide timely interventions in modifiable risk factors are done. Vitamin D is associated to many cognitive skills and is considered as a protective factor or even treatment of cognitive decline.

**Objective:** To evaluate the association between blood levels of vitamin D (25-OH) and short-term memory represented by the memory section of the Montreal

Cognitive Assessment test (Brazilian version) controlled by sociodemographic and health variables. **Methods:** Cross sectional study based on patients files with 50 years old or more, analysed through Poisson regression in a memory clinic from February 2015 to May 2017. **Results:** We studied 210 individuals with a mean age of  $70.8 \pm 8.6$  years old, mean vitamin D blood levels of  $26.5 \pm 9.5$  ng/dL. The mean score in the MoCA test was  $17.0 \pm 7.5$  points and the mean memory score (0-5 points) was  $1.3 \pm 1.0$ . In the final multivariate model, there was a positive independent association between short-term memory and vitamin D blood levels, schooling, age, female gender and hypertension. **Conclusion:** These findings indicate that 25-OH vitamin D blood levels are associated to short term memory and may be a prognostic or screening tool for cognitive decline and dementia.

## Descriptors

Vitamin D; Memory, Short-term; Screening tool

## Introdução

A memória de curto prazo (MCP) é a capacidade de armazenar temporariamente pequenas quantidades de informação necessária para realizar tarefas cognitivas, como aprendizagem, raciocínio e compreensão<sup>1,2</sup>. Isto é conseguido por meio de padrões de atividade neural sustentados<sup>3</sup>. A MCP permite manipular informações quando já não estão acessíveis durante um curto período de tempo<sup>2</sup>. Além disso, ela apresenta duas características, capacidade limitada e decaimento rápido e, por isso, pode ser avaliada por meio do número de itens (palavras e números) aleatórios que um indivíduo pode lembrar-se após um curto período de tempo (evocação tardia)<sup>1,2</sup>. Atualmente o termo MCP é também utilizado como sinônimo de um dos subcomponentes da memória de trabalho que realiza a evocação de pequenas quantidades de informação verbal ou espacial<sup>4</sup>.

Dentre as estruturas neuronais do córtex pré-frontal envolvidas com a MCP, destaca-se o giro denteado, estrutura do hipocampo que possui importante papel no aprendizado e na memória, agindo como indexadora e codificadora de informações, mediando processos como a evocação de informações<sup>4</sup>. Com frequência, o hipocampo pode estar afetado precocemente nas demências<sup>5</sup>, sendo que seu volume diminui progressivamente quando comparado a indivíduos saudáveis<sup>6,7</sup>. Além disso, a diminuição da neurogênese no giro denteado está associada precocemente ao declínio cognitivo<sup>8</sup>.

As demências formam um conjunto de doenças neurodegenerativas progressivas caracterizadas pelo declínio de memória e de outras funções cognitivas<sup>9</sup>. A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência e é caracterizada pela perda cognitiva progressiva, podendo chegar à incapacidade ou morte de 3 a 9 anos após o diagnóstico<sup>10</sup>. Demências costumam apresentar uma MCP comprometida precocemente<sup>11</sup> e a habilidade de manter a informação por pequenos períodos de tempo tem papel central em avaliações para rastreio cognitivo<sup>1,12</sup>. Além da DA, a Demência Vascular, a Demência por Corpos de Lewy e a Demência Fronto-Temporal estão entre as principais demências<sup>13</sup>. O transtorno cognitivo leve (TCL) é um estágio intermediário de declínio cognitivo que geralmente precede as demências<sup>14,15</sup>. Ele é caracterizado por uma leve, mas perceptível diminuição da atenção, aprendizado e memória<sup>1</sup>.

Nos últimos anos, a associação entre a Vitamina D (25-OH-D) (VD), declínio cognitivo e demência têm atraído interesse crescente<sup>16</sup>. Estudos indicam que os níveis de VD são significativamente diminuídos em pacientes com DA quando comparados com pessoas saudáveis de mesma idade<sup>17,18</sup>.

A VD é um hormônio com efeito pleiotrópico e pode ser sintetizado na pele a partir de fontes alimentares e da exposição à radiação ultravioleta da luz solar<sup>19,20</sup>. A hipovitaminose D é mundialmente prevalente, principalmente em idosos<sup>20,21</sup>.

A descoberta de que o receptor da vitamina D (RVD) está presente em altas concentrações em várias áreas do sistema nervoso central (SNC), inclusive no hipocampo, possibilitou a correlação da hipovitaminose D com eventos como

a demência<sup>22,23</sup>. A VD induz expressão de proteínas estruturais das sinapses, fatores neurotróficos e neurotransmissores, além de regular os níveis de neurotrofina, levando à maior sobrevivência neuronal. Ela também age na redução do estresse oxidativo, aumento da neuroplasticidade, neurotransmissão e neuroproteção contra radicais livres<sup>24-26</sup>. Essa proteção é exercida em áreas essenciais à cognição, podendo, portanto, a hipovitaminose D estar associada à MCP e às demências<sup>27,28</sup>.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre os níveis séricos da VD e a memória de curto prazo, avaliada por meio da evocação tardia, em pacientes participantes de um ambulatório da memória, além de expor as características sociodemográficas e de hábitos de vida dessa população. Também visa descrever a capacidade cognitiva, funcional e comorbidades dos pacientes estudados.

## **Metodologia**

Este é um estudo observacional transversal. Os dados foram obtidos a partir do censo dos prontuários dos indivíduos com 50 anos ou mais acompanhados entre Fevereiro de 2015 e Maio de 2017 no Ambulatório da Memória da Universidade do Sul de Santa Catarina, localizado na Policlínica Unisul (AME) do município de Palhoça, SC.

Foram incluídos indivíduos que tiveram a função cognitiva avaliada por meio do *Montreal Cognitive Assessment test*<sup>29</sup> (MoCA) adaptado<sup>30</sup>, que tivessem seus níveis da 25-OH-vitamina D quantificados no mesmo período (geralmente na rotina de início de acompanhamento no ambulatório) e com seus dados registrados nos prontuários. Foram excluídos os pacientes portadores de problemas agudos, em uso de medicações que modificassem os níveis de vitamina D, tais como anticonvulsivantes e aqueles com comprometimento sensorial auditivo ou visual importantes que pudessem enviesar o MoCA teste.

A variável dependente, memória de curto prazo, foi definida por meio da evocação de palavras na seção memória/evocação tardia do MoCA teste. Nesta

seção o entrevistador (previamente treinado e supervisionado) pronuncia claramente para o entrevistado 5 palavras e solicita que o mesmo as repita em voz alta por duas vezes avisando que as mesmas serão perguntadas adiante. A pontuação é obtida quando o entrevistador pergunta após alguns minutos quais foram as palavras decoradas, sendo que cada palavra certa vale 1 ponto (0-5 pontos). Além da evocação tardia o MoCA teste é constituído pelos domínios função executiva e habilidade visuoespacial, nomeação, atenção, linguagem, abstração e orientação temporal e espacial. A pontuação é dada pelo número de acertos em cada categoria do teste.

A variável independente (preditor principal) foi o nível sérico de vitamina D, colhida e obtida por meio de eletroquimioluminescência por laboratório reconhecido e conveniado via Sistema Único de Saúde (SUS) e registrada no prontuário no mesmo período em que foi realizado o MoCA teste durante o acompanhamento no Ambulatório da Memória.

Foram incluídas como variáveis de controle: idade (em anos completos), sexo (feminino ou masculino), cor da pele (brancos ou não brancos) escolaridade (em anos completos de estudo), independência funcional (sim ou não), renda (uso de plano de saúde privado ou não) e comorbidades registradas nos prontuários (demência, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, depressão e tabagismo atual). A independência funcional dos indivíduos foi definida como a ausência de dificuldades no desempenho das atividades de vida cotidiana. Já a depressão foi avaliada pelo diagnóstico clínico registrado em prontuário.

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS) versão 20.0. Inicialmente, foi realizada análise univariada descritiva da amostra por meio de médias com desvio padrão e porcentagens. O modelo multivariado final ajustado por regressão de Poisson foi obtido a partir da análise bivariada por meio do qui-quadrado e de um diagrama causal<sup>31</sup> composto dos principais fatores de risco para declínio cognitivo encontrados na literatura. Foi considerado significativo  $p < 0,05$ .

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob o CAAE 62261116.1.0000.5369. Os autores não têm conflitos de interesse.

## Resultados

A amostra analisada de 210 indivíduos foi obtida de um universo de 268 pessoas atendidas no referido período, 7 pessoas não realizaram o MoCA teste por déficit sensorial e/ou cognitivo severo (critério de exclusão), 45 resultados da testagem da vitamina D não estavam prontos/não foram entregues por ocasião do fechamento da coleta e faltaram outras variáveis de controle em outros 6 prontuários. A amostra foi composta por pessoas com idade média de  $70,8 \pm 8,6$  anos. O nível médio da 25-OH-D (VD) foi de  $26,3 \pm 9,5$  ng/mL. A média de anos de estudo foi  $5,3 \pm 3,8$ . Na análise de sensibilidade das perdas verificou-se que a única diferença significativa foi a maior proporção do diagnóstico de demência entre as perdas RR 3,0; 1,5 – 6,1 IC95%,  $p=0,002$ . A tabela 1 apresenta a descrição da amostra estudada, o perfil sócio demográfico e as principais comorbidades encontradas.

O desempenho médio no MoCA teste é apresentado na tabela 2. Na categoria evocação tardia, variável do estudo que caracteriza a memória de curto prazo dos indivíduos estudados, a pontuação média foi de 1,3 ( $\pm 1,0$ ). Um total de 106 pessoas (cerca de 50% da amostra) não conseguiram recordar de nenhuma palavra no teste, obtendo pontuação 0. Além deles, 22 pessoas lembraram de 1 palavra, 27 de 2 palavras, outras 27 com 3 palavras, 24 lembraram de 4 palavras e apenas 4 pessoas conseguiram se recordar de todas as 5 palavras.

Quando a pontuação na MCP deste estudo foi comparada à população canadense utilizada na informação normativa de padronização do MoCA teste<sup>29</sup>, o desempenho da população deste trabalho foi mais baixo em relação ao estado cognitivo:  $3,73 \pm 1,27$  versus  $2,30 \pm 1,59$  nos indivíduos saudáveis,  $1,17 \pm 1,47$  versus  $0,85 \pm 1,12$  naqueles com TCL e  $0,52 \pm 1,03$  versus  $0,43 \pm 0,91$  entre aqueles com diagnóstico de demência.

Neste trabalho, foi possível observar uma relação direta entre a VD e o número de palavras evocadas. Essa concordância está demonstrada no gráfico 1, que apresenta a relação entre os níveis da 25-OH-Vit D e o desempenho na evocação tardia, onde pode-se verificar que o número de palavras evocadas aumentou proporcionalmente aos níveis da vitamina D no sangue. A análise bivariada utilizada na seleção das variáveis no modelo final pode ser consultada na tabela 3.

Na análise de Poisson ajustada, a VD permaneceu independentemente associada à MCP ( $p=0,009$ ). A análise multivariada no modelo final indicou que a cada aumento de cerca de 10 mg/dL de vitamina D, houve aumento de 1 ponto na pontuação acumulada da evocação tardia. As variáveis idade ( $p=0,024$ ), gênero feminino ( $p=0,018$ ), escolaridade ( $p=0,000$ ) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) ( $p=0,001$ ) também tiveram associação com a MCP. A análise ajustada foi apresentada na tabela 4.

## **Discussão**

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre os níveis de vitamina D e a memória de curto prazo (evocação tardia no MoCA teste) de indivíduos que foram atendidos em um ambulatório médico universitário especializado em problemas de memória.

Dentre as comorbidades encontradas neste trabalho, a demência apresentou uma prevalência acima da encontrada na população em geral, que pode variar entre 5,1-19% no Brasil<sup>13</sup> e entre 6,3-12,4% na América Latina e na população geral<sup>32</sup>. Isso é esperado, uma vez que se trata de atendimentos em um ambulatório da memória que recebe pessoas encaminhadas da atenção básica já com suspeitas de problemas cognitivos. Quanto ao maior diagnóstico de demências entre as perdas, possivelmente houve redução no número de casos mais graves na amostra estudada e a hipótese dos pesquisadores é de que isto se deve à maior dificuldade da família em operacionalizar os vários tratamentos e exames solicitados devido a reduzida autonomia dos pacientes.



Em relação à depressão, os valores também foram superiores aos encontrados na literatura. A literatura indica que a prevalência dela em indivíduos maiores de 65 anos pode variar entre 2-42%, sendo maior naqueles com algum comprometimento cognitivo<sup>33,34</sup>. Neste estudo, este transtorno não apresentou influência na MCP. Este achado difere da literatura que evidencia uma relação positiva entre depressão e declínio cognitivo<sup>45,46</sup>. Em seu relatório de 2017, a *Lancet Commission on dementia prevention, intervention and care*, coloca o não tratamento precoce da depressão como fator de risco para o desenvolvimento de demência<sup>37</sup>, de forma que pacientes ambulatoriais tratados corretamente podem não apresentar declínio cognitivo.

A ausência de hipertensão arterial sistêmica demonstrou-se forte fator de proteção em relação ao declínio da MCP. Fatores vasculares podem estar relacionados com o prejuízo na cognição já a partir da meia idade<sup>37-40</sup>. A fisiopatologia da neurodegeneração envolve a hipoperfusão cerebral e o remodelamento vascular<sup>38,41</sup>, os quais podem ser influenciados pela hipertensão arterial.

Quanto ao sexo, foi possível observar que mulheres tiveram um pior desempenho na memória de curto prazo. Estudos sugerem que o sexo feminino pode ser mais afetado, principalmente nas fases pré-demência<sup>42</sup>.

Através do modelo de Poisson ajustado final, pode-se observar que a idade esteve associada com o prejuízo na memória de curto prazo. Este achado concorda com a literatura que indica que ela é um dos principais fatores envolvidos no declínio cognitivo<sup>6</sup> e que, além disso, não é um fator modificável.

A relação do tabagismo com o prejuízo cognitivo já está bem estabelecida<sup>37,39</sup> e neste trabalho não foi encontrada associação entre ele e a MCP. Uma das possibilidades para este achado é que a quantidade de indivíduos fumantes foi baixa. Da mesma forma, o estudo não pôde observar relação entre o diabetes mellitus (DM) e o prejuízo cognitivo, apesar de ele estar associada ao aumento no risco de demências<sup>36,37,39</sup>. Em relação à dependência funcional, não foi encontrada associação da mesma com a MCP, possivelmente por analisar indivíduos mais independentes da comunidade. A literatura, contudo, evidencia que pessoas com vida ativa apresentam fator de proteção

para o surgimento da demências<sup>43</sup>. Cor da pele (a pele escura absorve menos radiação UV e com isto se produz menos vitamina D) e renda também não demonstraram associação.

A escolaridade é um dos principais fatores protetores do declínio cognitivo e pode agir desde os primeiros anos, atuando durante a vida toda do indivíduo<sup>43,44</sup>. Neste trabalho, o desempenho cognitivo na MCP esteve associado ao número de anos de estudo. A escolaridade também pode ser a responsável pelo desempenho desta população ser inferior à população canadense utilizada na normatização do MoCA teste.

Os dados obtidos neste trabalho evidenciam que os níveis diminuídos de VD estiveram relacionados com o prejuízo na memória de curto prazo. Estudos que estabelecem o papel da vitamina D na MCP ainda são limitados, mas alguns autores indicam que níveis séricos aumentados de vitamina D estão associados com melhores desempenhos cognitivos, de memória de curto prazo e de trabalho<sup>18,45-47</sup>, enquanto que baixos níveis estão associados com um substancial declínio cognitivo em idosos<sup>48</sup> e, particularmente, em mulheres<sup>47</sup>. Acredita-se, inclusive, que a correção dos valores em adultos jovens possa exercer efeito protetor no declínio cognitivo<sup>49</sup>.

Hansen e colaboradores revelaram que, em indivíduos sem diagnóstico de demência, os níveis de VD foram relacionados com melhores resultados em testes de função executiva, embora não tenham encontrado essa mesma associação em outros aspectos da cognição<sup>27</sup>. Já Andreeva e colaboradores avaliaram essa relação e, apesar de terem identificado associação positiva com a cognição, não encontraram uma associação positiva entre o uso de vitamina D e o desempenho em testes cognitivos de memória de curto prazo e função executiva<sup>45</sup>.

Chama atenção que nesta avaliação metade dos indivíduos não conseguiu recordar de nenhuma palavra, apesar de muitos deles não terem o diagnóstico de demência. Este achado pode indicar que pessoas com algum comprometimento cognitivo podem estar deixando de receber assistência especializada. Entendemos também que este baixo desempenho pode ser influência da escolaridade ou pode ser decorrente do fato de tratar-se de uma

população selecionada, uma vez que estão sendo atendidas em um ambulatório da memória. Ainda, a queixa de memória de curto prazo ruim pode ser a grande porta de entrada, onde a pessoa procura atendimento pela baixa capacidade de evocação que compromete as atividades de vida diárias.

Através dos resultados desta pesquisa foi possível observar a associação entre a vitamina D e a MCP em adultos. Esse achado suporta a hipótese de que a VD esteja relacionada com a cognição e com o efeito neuroprotetor sobre o declínio cognitivo e às demências. Essas características dão a este hormônio, papel fundamental na proteção das demências. Além disso, seu níveis diminuídos estão associados com o prejuízo cognitivo e com um maior risco no surgimento da DA e de outras demências<sup>20,22</sup>, podendo a VD, inclusive ser utilizada como um potencial biomarcador de demência<sup>17</sup>. Ela, por outro lado, pode estar relacionada apenas à saúde cognitiva prejudicada, isto é, vários fatores que se encontram naqueles indivíduos com problemas de memória (isolamento social, perda de autonomia, pior cuidado com a saúde e dieta mais restrita) também podem levar a níveis mais baixos de vitamina D<sup>50</sup>.

A principal limitação deste estudo foi o número limitado de participantes. Dessa forma e diante da alta prevalência de hipovitaminose D, principalmente em idosos, observa-se a importância de que mais investigações com mais participantes e envolvendo outros domínios cognitivos sejam realizados, afim de precisar as novas possibilidades de prevenção e tratamento do declínio cognitivo e das demências. Em relação às limitações, não houve controle entre a coleta da vitamina D e a estação do ano (insolação diminui no inverno), além disso houve um tempo de espera de cerca de 1 mês para a realização dos exames de sangue de rotina (incluindo a vitamina D). Este é um estudo de associação, não sendo possível inferência causal, nem uma generalização para a população exposta como um todo, pois se trata de uma amostra de participantes de uma clínica da memória com características específicas. Por outro lado, houve boa representatividade da amostra (censo), coleta de exames e de escores cognitivos, funcionais e de sintomas depressivos de forma padronizada em ambiente adequado, além do que, os resultados do MoCA teste foram revisados por uma comissão de professores treinados assim como os dados em prontuário foram sujeitos a controle de qualidade por meio de revisão das informações.

## **Conclusão**

As demências representam um grande impacto à saúde pública e uma significativa diminuição na qualidade de vida de indivíduos acometidos e familiares. O declínio cognitivo leve é uma fase inicial da doença e envolve comprometimento de áreas, como a memória de curto prazo. Diversos fatores podem estar associados à patogenia da doença e, dentre eles, a vitamina D vem ganhando grande destaque. Ela pode estar envolvida na progressão das doenças e na conduta terapêutica.

Os resultados deste trabalho indicam que a VD pode estar diretamente relacionada com a memória de curto prazo, que ocorre precocemente no transcorrer do declínio cognitivo, transtorno cognitivo leve e demência; em um momento da história natural da doença passível de tratamento ou estabilização. Ela tem potencial para ser utilizada no rastreo cognitivo ou como fator causal a ser verificado em estudos prospectivos e randomizados. Além disso, observou-se que escolaridade e HAS são fatores modificáveis relacionados com a melhor memória de curto prazo, o que demonstra a importância de se abordar essas variáveis precocemente. Pesquisas com amostras maiores randomizadas e longitudinais irão acrescentar mais conhecimento nesse importante campo de prevenção em saúde cognitiva.

## **Referências Bibliográficas**

1. Larocque JJ, Lewis-Peacock J a, Postle BR. Multiple neural states of representation in short-term memory? It's a matter of attention. *Front Hum Neurosci.* 2014;8(1):1–14.
2. Cowan N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Prog Brain Res.* 2008;169:323–38.
3. Courtney SM. Short-Term Memory: Psychological and Neural Aspects. In: *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience.* Elsevier; 2010:210–5.
4. Hodges JR. *Cognitive Assessment for Clinicians.* Third. Oxford: Oxford University Press; 2017:1-260.

5. Walterfang M et al. Shape analysis of the hippocampus in Alzheimer's disease and subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(6):997–1003.
6. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Res Rev.* 2016;30:25–48.
7. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus.* 2009;19(11):1055–64.
8. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(4):189–202.
9. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12(3):292–323.
10. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1670–9.
11. Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C, Hayakawa K, Iwatani Y, et al. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. *Clin Nutr.* 2016;35(2):507–13.
12. Liang Y, Pertzov Y, Nicholas JM, Henley SMD, Crutch S, Woodward F, et al. Visual short-term memory binding deficit in familial Alzheimer's disease. *Cortex.* 2016;78:150–64.
13. I SDF, Tolentino M, li S, Fernanda M, Silva R, Iii T, et al. Systematic review Prevalence of dementia among elderly Brazilians : a systematic review. 2011;129(1):46–50.
14. Xue H, Sun Q, Liu L, Zhou L, Liang R, He R, et al. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Compr Psychiatry.* 2017;78:91–7.
15. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable

- predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323–34.
16. Gezen-Ak D, Yilmazer S, Dursun E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(2):257–69.
  17. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2013;33(3):659–74.
  18. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1295–303.
  19. Schögl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging*. 2014;9:559–68.
  20. Shen L, Ji H-F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015;14(1):76.
  21. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807–20.
  22. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's disease: Neurocognition to therapeutics. *Int J Alzheimers Dis*. 2015;2015:1–11.
  23. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: Vitamin D receptor suppression by amyloid- $\beta$  and preventing the amyloid- $\beta$  induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimer's Dis*. 2011;23(2):207–19.
  24. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(2):109–22.
  25. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition, and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J*

- Alzheimers Dis. 2016;53:419–44.
26. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff A V., Littlejohns T, et al. “Vitamin D and cognition in older adults”: Updated international recommendations. *J Intern Med*. 2015;277(1):45–57.
  27. Hansen AL, Dahl L, Bakke L, Thayer JF. Vitamin D and executive function: a preliminary report. *Percept Mot Skills*. 2011;113(2):677–85.
  28. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):57–63.
  29. Nasreddine ZZS, Phillips NA, BÃ©dirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
  30. Freitas S, Simões MR, Marôco J, Alves L, Santana I. Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(2):242–50.
  31. Kimura D, Nakatani K, Takeda T, Fujita T, Sunahara N, Inoue K, et al. Analysis of Causal Relationships by Structural Equation Modeling to Determine the Factors Influencing Cognitive Function in Elderly People in Japan. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117554.
  32. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer’s and vascular types. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–8.
  33. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late-life mental disorders. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(4):663–96.
  34. Defrancesco M, Pechlaner R, Kiechl S, Willeit J, Deisenhammer EA, Hinterhuber H, et al. What Characterizes Depression in Old Age ? Results from the Bruneck Study Authors. 2017;9:1–11.
  35. Huntley J, Corbett A, Wesnes K, Brooker H, Stenton R, Hampshire A, et al. Online assessment of risk factors for dementia and cognitive function in healthy adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;8:1–8.

36. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640–51.
37. Frankish H, Horton R. Prevention and management of dementia: a priority for public health. *Lancet.* 2017;Jul:1-9
38. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci.* 2017;131:2451–68.
39. Martin Prince A, Albanese E, Guerchet M, Prina M, Richard Pender C, Ferri C, et al. *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction.* 2014;
40. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, Decarli C, et al. Female sex , early-onset hypertension , and risk of dementia. 2017;89:1–2.
41. Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol.* 2017;24(9):1173–82.
42. Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Varsavsky I, et al. Sex differences in Alzheimer risk. *Neurology.* 2017;89:1–7.
43. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer’s disease. *Lancet.* 2016;6736(15):1–13.
44. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer’s disease. *Lancet.* 2011;377(9770):1019–31.
45. Andreeva VA, Whegang-Youdom S, Touvier M, Assmann KE, Fezeu L, Hercberg S, et al. Midlife dietary vitamin d intake and subsequent performance in different cognitive domains. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):81–9.
46. Assmann KE, Touvier M, Andreeva V a., Deschasaux M, Constans T,



- Hercberg S, et al. Midlife plasma vitamin D concentrations and performance in different cognitive domains assessed 13 years later. *Br J Nutr.* 2015;113(10):1628–37.
47. Seamans KM, Hill TR, Scully L, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, Polito a, et al. Vitamin D status and measures of cognitive function in healthy older European adults. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(10):1172–8.
48. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1135–41.
49. Darwish H, Zeinoun P, Ghusn H, Khoury B, Tamim H, Khoury SJ. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts cognitive performance in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2217–23.
50. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76–89.

## Anexos

Tabela 1. Estatística descritiva da amostra, perfil sócio-demográfico e comorbidades.

Variável	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	168	80,0
Masculino	42	20,0
<b>Cor da Pele</b>		
Branco	187	89,0
Não Branco	23	11,0
<b>Renda</b>		
SUS	200	95,2
Outros planos	10	4,8
<b>Demência</b>		
Sim	47	22,4
Não	163	77,6
<b>HAS*</b>		
Sim	144	68,6
Não	66	31,4
<b>Tabagismo</b>		
Sim	10	4,8
Não	200	95,2
<b>Depressão</b>		
Sim	100	47,6
Não	110	52,4
<b>Independência</b>		
Totalmente independente	155	73,8
Não totalmente independente	54	25,7
<b>Diabetes Mellitus</b>		
Sim	52	24,8
Não	158	75,2

\* Hipertensão Arterial Sistêmica

Tabela 2. Estatística descritiva com a média de acertos no MoCA Teste (total e por seção). IC 95%\*

<b>Variável</b>	<b>Pontuação Média</b>	<b>DP<sup>++</sup></b>
<b>MoCA</b>	17,0	±7,5
<b>Visuoespacial</b>	2,5	±1,5
<b>Nomeação</b>	1,9	±1,0
<b>Atenção</b>	3,2	±1,9
<b>Linguagem</b>	1,6	±1,0
<b>Abstração</b>	0,8	±0,8
<b>Evocação Tardia</b>	1,3	±1,0
<b>Orientação</b>	5,0	±1,9

\*IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; <sup>++</sup>DP: Desvio Padrão

Tabela 3. Estatística analítica com a análise bivariada por meio do qui-quadrado entre as variáveis preditoras e a MCP\*.

<b>Variável</b>	<b>p</b>
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	<b>0,010</b>
<b>Idade</b>	0,922
<b>Etnia</b>	0,588
<b>Gênero</b>	0,127
<b>Escolaridade</b>	<b>0,045</b>
<b>DM<sup>++</sup></b>	0,555
<b>HAS<sup>§</sup></b>	<b>0,054</b>
<b>Tabagismo atual</b>	0,824
<b>Depressão</b>	0,827
<b>Dependência</b>	0,062
<b>Renda</b>	0,187

\*MCP: Memória de curto prazo; <sup>++</sup>DM: Diabetes mellitus; <sup>§</sup>HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

Tabela 4. Modelo final multivariado e ajustado por meio de regressão de Poisson.

<b>Variável</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>IC* 95%</b>	<b>p</b>
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	1,016	1,004 – 1,029	0,009
<b>Idade</b>	0,981	0,964 – 0,997	0,024
<b>Gênero feminino</b>	1,562	1,080 – 2,259	0,018
<b>Etnia/cor da pele</b>	0,914	0,619 – 1,348	0,649
<b>Escolaridade</b>	1,066	1,033 – 1,099	0,000
<b>Ausência de HAS<sup>++</sup></b>	0,617	0,458 – 0,830	0,001

\*IC: intervalo de confiança de 95%; ++Hipertensão Arterial Sistêmica

Gráfico 1. Relação entre a 25-OH-vit D sérica e o número de palavras evocadas.

