

## HIPOVITAMINOSE D E SUAS IMPLICAÇÕES NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Mateus das Neves Lima <sup>1</sup>  
Yana Mírian da Silva Maia <sup>2</sup>  
Cinthia Livia Martins de Sousa <sup>3</sup>  
Rafael Vilar Estrela Moreira <sup>4</sup>  
Maine Virginia Alves Confessor <sup>5</sup>

### RESUMO

O processo de envelhecimento carrega diversas comorbidades e muitos fatores, inclusive a redução de vitamina D, que podem influenciar o estado de saúde desses pacientes. Nesse sentido, vê-se a presença do 25,1 hidroxicalciferol desempenhando atividades imuno e neuromoduladoras, bem como ação metabólica do cálcio, onde estabelece relação com os mecanismos de formação óssea, trofismo e contração muscular. Assim, este trabalho objetiva investigar relação entre sarcopenia e demência com a queda dos estoques de vitamina D. Trata-se de uma revisão de literatura. Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/LILACS na busca de artigos no período de 2010 a 2020. Os descritores utilizados foram “D hypovitaminosis AND aging” e “D hypovitaminosis AND senescence AND sarcopenia”. Foram selecionados 08 artigos. Os níveis séricos de vitamina D podem influenciar na neuro e imunomodulação, além de ter papel na saúde muscular. O envelhecimento, gradativamente tem influência na diminuição de vitamina D, supostamente devido aos hábitos e fisiologia senis. Além disso, altos níveis séricos de vitamina D, em idosos ativos e sedentários, podem prevenir declínio da saúde muscular e cognitiva, com ressalva que, sobredoses não recomendadas clinicamente podem ser prejudiciais. A vitamina D pode ter um papel na saúde cerebral e cognitiva, sendo associada a prevenção do desenvolvimento de deposição beta-amilóide, uma vez que o seu receptor é expresso no Sistema Nervoso Central (SNC). Apesar de necessária maior investigação a respeito dessa associação estima-se que a Hipovitaminose D e o envelhecimento corroboram com o desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas, bem como os fatores genéticos e ambientais.

**Palavras-chave:** Aging, Senescence, D hypovitaminosis, Sarcopenia.

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Medicina da UNIFACISA Centro Universitário, [mateus.lima@maisunifacisa.com.br](mailto:mateus.lima@maisunifacisa.com.br);

<sup>2</sup> Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas da Paraíba, [yannamiryan8080@gmail.com](mailto:yannamiryan8080@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduando do Curso de Medicina da UNIFACISA Centro Universitário, [cinthia.sousa@maisunifacisa.com.br](mailto:cinthia.sousa@maisunifacisa.com.br);

<sup>4</sup> Graduando do Curso de Medicina da UNIFACISA Centro Universitário, [rafael.moreira@maisunifacisa.com.br](mailto:rafael.moreira@maisunifacisa.com.br);

<sup>5</sup> Professor orientador: Professora da UNIFACISA Centro Universitário e Doutoranda pela Universidade Federal de Pernambuco - UF, [maine\\_alves@hotmail.com](mailto:maine_alves@hotmail.com).

## INTRODUÇÃO

O processo de transição demográfica tem trazido mudanças consideráveis na população, de modo que os idosos vêm se tornando prevalentes em muitos países, sobretudo, o de primeiro mundo e, paralelamente ao envelhecimento da população, acontece à transição epidemiológica com o predomínio das doenças crônico-degenerativas (LANA; SCHNEIDER 2014).

Nesse sentido, realizar o estudo sobre os mecanismos biológicos do envelhecimento é essencial para o avanço na pesquisa científica e aprimoramento de técnicas terapêuticas para minimizar o dano dessas doenças. Além disso, o envelhecimento é caracterizado por um processo natural em que há a perda gradativa das reservas do corpo humano e, como consequência disso, ocorrem alterações patológicas que aumentam o risco de doença, incapacidade ou morte (LANA; SCHNEIDER 2014).

Durante o envelhecimento, todos os sistemas e órgãos são fisiologicamente reduzidos em sua função. Contudo, a identificação dos fatores de risco que levam ao envelhecimento em “boa forma” ou “frágil” é fundamental para entender os mecanismos fisiopatológicos que levam à fragilidade e sugerem medidas preventivas (D’AMELIO, 2020), de modo que saúde e manutenção na terceira idade é um dos desafios mais importantes para a medicina atual e futura.

Dentre as doenças crônicas que afetam mais incisivamente a qualidade de vida dos pacientes idosos, as que estão relacionadas à mobilidade e a cognição - ou seja, sarcopenia e demência - tem um maior destaque. Tanto a sarcopenia quanto a demência são de caráter grave, além de oneroso, para os idosos, refletindo características de fragilidade. Enquanto a sarcopenia e suas consequências (fraqueza, lentidão, redução da atividade física e perda de peso) são fatores cruciais da fragilidade (FRIED et al., 2001), a degeneração do aprendizado é definida como uma característica da “fragilidade cognitiva”, a qual é uma condição recentemente definida em que a fragilidade física coexiste com comprometimento cognitivo (RUAN et al., 2015).

Nesse sentido, associado à perda gradativa das reservas do corpo humano no processo de envelhecimento, é de extrema importância o papel que a deficiência de vitamina D (1,25-Di-hidrocalciferol) apresenta. Além da ação do metabolismo do cálcio e da formação óssea, essa vitamina integra também ação com aspectos imunológicos (MARQUES et al., 2015), de modo que sua deficiência pode contribuir significativamente para a sarcopenia e demência. Portanto, torna-se de extrema relevância a investigação dos fatores associados à sarcopenia e

à demência, bem como a análise da relação entre essas patologias com a queda dos estoques de vitamina D, na perspectiva de orientar novas pesquisas que objetivem a elaboração de tratamentos de maior resolutividade para essas condições.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho é uma revisão de literatura sobre a deficiência de vitamina D na fase senil. A sondagem das referências bibliográficas, para construção desta revisão, foi realizada por meio da base de dados do MEDLINE/LILACS no período de 2010 a 2020. Não houve restrições a idiomas. A procura de artigos foi realizada com as seguintes palavras-chave: (1) aging; (2) senescence; (3) D hypovitaminosis; (4) sarcopenia. Utilizando “AND”, foram feitas as seguintes combinações: “D hypovitaminosis AND aging” e “D hypovitaminosis AND senescence AND sarcopenia”.

Com a combinação “D hypovitaminosis AND aging” foram encontrados 21 artigos, sendo 10 considerados relevantes. Já com a combinação “D hypovitaminosis AND senescence AND sarcopenia” foram encontrados 41 artigos, sendo 12 selecionados. Inicialmente, foram utilizados como critério de aceitabilidade levando em consideração apenas os títulos dos artigos, métodos de pesquisa e especificidade dos estudos. Posteriormente, a pesquisa sucedeu-se em duas etapas.

A primeira etapa da revisão consistiu em análise dos resumos, que foram identificados e avaliados independentemente, para selecionar aqueles que atendessem aos critérios objetivados. Os estudos elegidos como relevantes e que geraram dúvidas foram retidos para uma análise posterior do texto na íntegra. Em casos de discordância no processo de seleção o artigo foi descartado. Depois de uma ampla seleção, os artigos foram sistematicamente lidos, analisados e foram excluídos aqueles que, apesar de surgirem no resultado da busca, não abordavam o assunto de forma adequada, de modo que foram utilizados efetivamente 08 artigos para compor o presente estudo. A segunda etapa constituiu da extração de dados dos estudos selecionados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A vitamina D é um hormônio derivado do colesterol e sua principal função consiste em garantir a homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua articulação

com as paratireóides, os rins e os intestinos. A 1,25-dihidroxitamina D é um produto metabólico da vitamina e consiste em um hormônio que se relaciona com mais de dois mil genes compondo uma parcela considerável do genoma humano. A redução da ingestão diária de vitamina D pode ocasionar, portanto, diminuição da massa óssea, causando osteoporose, dores e fraqueza muscular (HOLICK, 2012).

O envelhecimento é um fator interno associado à produção de vitamina D. Com o passar dos anos, a quantidade de pró-vitamina D declina. Supõe-se que seja pela menor exposição do idoso ao sol, ou pelo fato de sua pele não absorver os raios UV por já se encontrar envelhecida. Outra possível teoria seria a redução dos hormônios nessa faixa etária, já que a produção de vitamina D possui relação diretamente proporcional à quantidade hormonal (SANTOS, 2014).

São poucas as evidências que relacionam o papel da vitamina D no músculo esquelético. Dantas (2011) aborda que os primeiros trabalhos sobre este assunto foram feitos com animais e estudaram o mecanismo intracelular de contração muscular. Rodman e Baker estudaram o músculo de ratos, mensurando os parâmetros do tempo de contração e tempo de relaxamento, e viram um prolongamento destas variáveis no grupo que foi submetido a uma dieta sem vitamina. Secundariamente, Sorensen e colaboradores (2011) realizaram estudos clínicos com seres humanos, que demonstraram a presença de uma miopatia em pacientes com osteomalácia por deficiência grave de vitamina D.

A deficiência da vitamina D causa redução da massa muscular, fraqueza muscular e contribui para um aumento do risco de danos musculares e miopatias (doenças musculares), uma vez que causa a atrofia de fibras musculares do tipo II (fibras rápidas, utilizadas em exercícios de força). HOLICK (2012) relata ainda, que a vitamina D promove redução no risco de quedas em idosos e atua no fortalecimento muscular. A vitamina D tem um papel fundamental na saúde muscular, de modo que em pacientes com deficiência grave de vitamina D ocorre uma atrofia muscular generalizada e sofrimento da célula contrátil. Em idade mais avançada (BERCHTOLD et al., 2019).

Um estudo populacional relatou que níveis altos de vitamina D circulante em adultos ativos e sedentários acima de 60 anos de idade relacionava-se a uma melhor função musculoesquelética nas pernas e a uma menor chance de declínio do condicionamento físico quando comparados com nível mais baixo de vitamina D (SANTOS, 2014).

Nesse aspecto, Aspell e colaboradores (2011) em um estudo com mais de 4000 habitações comunitárias, observou que pacientes com vitamina D inferior a <30 nmol/L

tenham mais chances de ter prejudicada sua função muscular com redução de força, também podendo estar associada a uma diminuição do desempenho físico. Embora haja um grande número de provas sobre a relação entre deficiência de vitamina D e saúde muscular em pacientes idosos, não se sabe ao certo o papel da administração da vitamina D na recuperação da massa muscular. Pesquisas de revisões sistemáticas de literatura e meta-análise mostraram pouca melhoria que, em sua maioria não era estatisticamente relevante, da melhora da força muscular após a suplementação da vitamina D, mesmo se associadas a cálcio e ao exercício físico (AGERGAARD et al, 2019)

Além disso, é importante ressaltar que a administração de doses elevadas e muito superiores às recomendações clínicas pode ser prejudicial por razões ainda não totalmente elucidadas. Dessa forma, torna-se preocupante a administração em demasia da vitamina D, em especial quando os pacientes não são diagnosticados com hipovitaminose D (QUACQUARELLI et. al, 2019).

Relativamente à demência, observou-se que o Receptor de vitamina D também é expresso no Sistema Nervoso Central (SNC) e que o SNC é capaz de sintetizar o calcitriol. Levando isso em consideração, é possível inferir que a vitamina D pode ter um papel na saúde cerebral e no desempenho cognitivo (GARCION et al, 2002).

Nesse aspecto, no estudo de TAGHIZADEH et al. (2011), feito com ratos de idade avançada sobre a doença de Alzheimer (DA), observou-se que os ratos alimentados com baixos níveis de vitamina D tiveram perda de capacidade de cognição mais rapidamente em relação àqueles alimentados com uma dieta mais controlada. Também se observou que em ratos com baixos níveis de vitamina D ocorreu o aumento da produção de amiloide 3 (A $\beta$ ) e que há uma maior formação de placas amiloides, como é normalmente observado em doentes afetados pela doença de Alzheimer (YU et al, 2011).

Ainda que deposições de origem amiloide (peptídeo A $\beta$ ) também possam ser encontradas em pequenas quantidades em cérebros senis saudáveis, a produção deste tipo de peptídeo é considerada central nas patologias neurodegenerativas, a exemplo da DA. O trabalho pioneiro que propôs a sequência de eventos definida “hipótese da cascata amilóide” foi publicado no início da década de 90 e postula que o peptídeo A $\beta$  e/ou os produtos de clivagem da sua proteína de origem, uma glicoproteína integral intitulada proteína precursora amiloide (APP), são neurotóxicos e podem levar à formação das placas senis, implicando em morte celular (DE FALCO et al, 2015).



Nesse sentido, também correlacionado com a histologia, a suplementação de vitamina D aprimoraram o desempenho cognitivo dos animais através do melhoramento da depuração amilóide regulado pelos níveis séricos de colecalciferol, reduzindo a formação da placa senil. No entanto, os mecanismos pelos quais a vitamina D reduz a acumulação de AB e a formação de placa amilóide não são totalmente claros (LANDEL et al, 2016).

Uma análise transcriptômica do neocórtex de os ratos saudáveis e afetados pela doença de Alzheimer mostraram que, após o tratamento com vitamina D, há uma desregulamentação de vias relacionadas com a inflamação e a resposta imunitária, a neurotransmissão, os processos vasculares, e alterações hormonais, sugerindo um papel complexo e múltiplo para a vitamina D, em vez de um único, o que pode ter influência, inclusive, no desenvolvimento da demência (LANDEL et al, 2016).

No estudo feito na Universidade de Torino, na Itália, sugeriu-se que a vitamina D aumenta a depuração de placas  $\beta$ -amilóide pela barreira hematoencefálica, aumentando seu efluxo cérebro-sanguíneo, embora sejam genômicos e sua ação seja não genômica. Dessa forma, temos uma revisão sistemática da literatura, realizada a fim de avaliar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes idosos, na tentativa de buscar um padrão comum que ajude a hipotetizar novas linhas de pesquisa clínica no cenário atual (D'AMELIO et al, 2019).

Além disso, em indivíduos mais velhos que se queixam de déficits de memória sem um diagnóstico de demência, a hipovitaminose D tem sido associada a um desempenho cognitivo inferior, tendo, assim, uma menor flexibilidade mental (ANNWEILER et al, 2014). Entretanto, de modo controverso, um estudo recente realizado com o método de randomização não encontrou provas de que a hipovitaminose D possa ser uma causa de déficits cognitivos em pessoas com idade avançada (MADDOCK et al, 2017).

Os estudos de intervenção analisados contou com uma avaliação de um tratamento que teve uma duração que variou entre uma dose única e 18 semanas, no qual eram administradas diferentes dosagens. Além disso, a população inscrita era diferente com no que diz respeito à idade: idosos e jovens. Os cenários são também diferentes: habitação comunitária residentes versus residentes em lares. O estado da vitamina D na inclusão no estudo é também diferente: indivíduos incluídos eram deficientes em vitamina D, enquanto nos outros podem ser deficientes ou não. Além disso, os desenhos do estudo são diferentes, uma vez que dois estudos utilizaram um grupo controlado por placebo e outros não.

Por causa da grande heterogeneidade dos métodos utilizados e da população analisada nos artigos que discutem a relação da hipovitaminose D em idosos, encontrar resultados

homogêneos torna-se difícil. No entanto, estudos recentes feitos através de uma meta análise, obtiveram dados tanto no estudo com animais como no estudo com seres humanos, que evidenciaram um possível papel da suplementação de vitamina D na prevenção da queda de cognição em seres humanos, principalmente na população idosa. No entanto, esses dados retirados de diferentes estudos não mostram claramente o papel da vitamina D no tratamento e nem na patogênese da demência, tornando complicada a interpretação sobre o real efeito da administração dessa substância.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário um olhar mais atento sobre os ensaios clínicos controlados e aleatórios, pois eles demonstram uma grande heterogeneidade nos doentes, mesmo quando restringido a uma população mais velha, não sendo possível encontrar resultados adequados para elucidar se a suplementação da vitamina D tem uma função no tratamento e na prevenção de perda cognitiva e muscular relacionada à idade.

Diante disso, embora a vitamina D possa ter uma possível ação no desenvolvimento da saúde muscular, do cérebro e na cognição, os dados obtidos nos estudos de intervenção não são suficientes para indicar que a administração de vitamina D, mesmo em doses elevadas, pode ser útil para pacientes com deficiência de cognição. Logo, estudos complementares são necessários para clarificar estas indicações.

## REFERÊNCIAS

1. Agergaard, J.; Trøstrup, J.; Uth, J.; Iversen, J.V.; Boesen, A.; Andersen, J.L.; Schjerling, P.; Langberg, H. Does vitamin-D intake during resistance training improve the skeletal muscle hypertrophic and strength response in young and elderly men? - a randomized controlled trial. **Nutr. Metab.** 2015, 12, 32.
2. Amelio P. D.; Quacquarelli, L. Hypovitaminosis D and Aging: Is There a Role in Muscle and Brain Health?. **Nutrients.** 2020, 12, 1-628.
3. Annweiler, C.; Maby, E.; Meyerber, M.; Beauchet, O. Hypovitaminosis D and executive dysfunction in older adults with memory complaint: A memory clinic-based study. **Dement. Geriatr. Cogn. Disord.** 2014, 37, 286–293.
4. Aspell, N.; Laird, E.; Healy, M.; Lawlor, B.; O’Sullivan, M. Vitamin D Deficiency Is Associated With Impaired Muscle Strength And Physical Performance In Community-

- Dwelling Older Adults: Findings From The English Longitudinal Study Of Ageing. **Clin. Interv.** Aging 2019, 14, 1751–1761.
5. Berchtold, M.W.; Brinkmeier, H.; Müntener, M. Calcium ion in skeletal muscle: Its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. **Physiol. Rev.** 2000, 80, 1215–1265.
  6. De Falco, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Revista Nova Química**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.
  7. Dhesi, J.K.; Jackson, S.H.D.; Bearne, L.M.; Moniz, C.; Hurley, M.V.; Swift, C.G.; Allain, T.J. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. **Age Ageing** 2004, 33, 589–595.
  8. Garcion, E.; Wion-Barbot, N.; Montero-Menei, C.N.; Berger, F.; Wion, D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. **Trends Endocrinol. Metab.** 2002, 13, 100–105.
  9. Girgis, C.M.; Clifton-Bligh, R.J.; Turner, N.; Lau, S.L.; Gunton, J.E. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. **Clin. Endocrinol.** 2014, 80, 169–181.
  10. Holick MF. Vitamina D. São Paulo: Editora Fundamento Educacional; 2012.
  11. Landel, V.; Millet, P.; Baranger, K.; Loriaud, B.; Féron, F. Vitamin D interacts with Esr1 and Igf1 to regulate molecular pathways relevant to Alzheimer’s disease. **Mol. Neurodegener.** 2016, 11, 22.
  12. Lappe, J.M.; Binkley, N. Vitamin D and Sarcopenia/Falls. **J. Clin. Densit.** 2015, 18, 478–482.
  13. Maddock, J.; Zhou, A.; Cavadino, A.; Kuźma, E.; Bao, Y.; Smart, M.C.; Saum, K.-U.; Schöttker, B.; Engmann, J.; Kjærgaard, M.; et al. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. **Sci. Rep.** 2017, 7, 13230.
  14. Moreira-Pfrimer, L.D.F.; Pedrosa, M.A.C.; Teixeira, L.; Lazaretti-Castro, M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. **Ann. Nutr. Metab.** 2009, 54, 291–300.
  15. Pettersen, J.A. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. **Exp. Gerontol.** 2017, 90, 90–97.



16. Pilatt, A. P. et al. Quais fatores estão associados à sarcopenia e à fragilidade em idosos residentes na comunidade?. **Revista Brasileira de Geriatria**, Rio de Janeiro, v. 21, n.6, p.781-792.
17. Przybelski, R.; Agrawal, S.; Krueger, D.; Engelke, J.A.; Walbrun, F.; Binkley, N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. **Osteoporos Int.** 2008, 19, 1621–1628.
18. Rosendahl-Riise, H.; Spielau, U.; Ranhoff, A.H.; Gudbrandsen, O.A.; Dierkes, J. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. **J. Hum. Nutr. Diet** 2017, 30, 3–15.
19. Santos, C. M. A relação entre vitamina D e força muscular em idosos: uma revisão de literatura. 2014. Dissertação (Curso de Especialização em Saúde Pública) - **Departamento de Medicina Social**, Universidade do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.
20. Smedshaug, G.B.; Pedersen, J.I.; Meyer, H.E. Can vitamin D supplementation improve grip strength in elderly nursing home residents? A double-blinded controlled trial. **Scand. J. Food Nutr.** 2007, 51, 74–78.
21. Tabrizi, R.; Hallajzadeh, J.; Mirhosseini, N.; Lankarani, K.B.; Maharlouei, N.; Akbari, M.; Asemi, Z. The effects of vitamin D supplementation on muscle function among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **EXCLI J.** 2019, 18, 591–603.
22. Taghizadeh, M.; Djazayery, A.; Salami, M.; Eshraghian, M.R.; Zavareh, S.A.T. Vitamin-D-free regimen intensifies the spatial learning deficit in Alzheimer’s disease. **Int. J. Neurosci.** 2011, 121, 16–24.
23. Verde, Z.; Giaquinta, A.; Sainz, C.M.; Ondina, M.D.; Araque, A.F. Bone Mineral Metabolism Status, Quality of Life, and Muscle Strength in Older People. **Nutrients** 2019, 11, 2748.
24. Yu, J.; Gattoni-Celli, M.; Zhu, H.; Bhat, N.R.; Sambamurti, K.; Gattoni-Celli, S.; Kindy, M.S. Vitamin D<sub>3</sub>-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A $\beta$ PP transgenic mice. **J. Alzheimers Dis.** 2011, 25, 295–307.



VII Congresso  
**Internacional de**  
**Envelhecimento Humano**

*ENVELHECIMENTO BASEADO EM EVIDÊNCIAS:  
TENDÊNCIAS E INOVAÇÕES*

ISSN 23 18-0854

Centro de Convenções Raimundo Asfora  
Campina Grande - PB  
[www.cieh.com.br](http://www.cieh.com.br)