

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE COLETIVA - PPGSCol**

**WOLNEY DE OLIVEIRA BECK**

**DECLÍNIO COGNITIVO EM IDOSOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM VITAMINAS D  
E B12**

**CRICIÚMA  
2018**

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE COLETIVA - PPGSCol**

**WOLNEY DE OLIVEIRA BECK**

**DECLÍNIO COGNITIVO EM IDOSOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM VITAMINAS D  
E B12**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Maria Inês da Rosa

Coorientador: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Fernanda de Oliveira Meller

**CRICIÚMA**

**2018**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por minha vida, família e amigos. Pela sua infinita sabedoria colocando força em meu coração para vencer essa etapa de minha vida.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Maria Inês da Rosa, pela acolhida e por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho, corrigido-me quando necessário sem nunca me desmotivar.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional

À minha esposa Suzane pela parceria, carinho e força nos momentos mais difíceis.

Em especial, à minha filha Luiza, por ter sido a força motriz e inspiradora para que esse projeto se concretizasse, ensinando-me todos os dias, com seu Amor incondicional e sua gigante força de superação, de que a beleza e o sentido da Vida está na simplicidade, humildade e amor.

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação de vitamina D e vitamina B12 com declínio cognitivo em indivíduos idosos. Dados foram obtidos de estudo transversal realizado com indivíduos com idade igual ou maior do que 80 anos residindo em área urbana e rural das cidades de Siderópolis e Treviso do estado de Santa Catarina – Brasil. Um total de 165 idosos foram incluídos na análise. O desfecho de declínio cognitivo foi medido através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Os níveis de vitamina D e B12 foram obtidos através de amostras sanguíneas dos participantes. As variáveis sociodemográficas, antropométricas e de saúde foram coletadas através de questionários. Para as análises bruta e ajustada da associação entre vitamina D e B12 com declínio cognitivo foi aplicado o modelo de regressão de Poisson. A prevalência de declínio cognitivo foi de 35.2%. Em modelo ajustado, idosos que apresentaram valores de vitamina D  $>18\text{ng/mL}$  obtiveram menor prevalência de declínio cognitivo (PR=0.59; CI% 0.39-0.87) quando comparado com aqueles cujos níveis séricos de vitamina D apresentavam-se  $\leq 18\text{ng/mL}$ . Os participantes com valores de vitamina B12  $>495\text{pg/mL}$  mostraram elevada prevalência de declínio cognitivo (PR=1.90; CI% 1.08-3.36) em comparação àqueles com valores de vitamina B12  $\leq 495\text{pg/mL}$ . Estes achados sugerem que idosos com idade igual ou maior a 80 anos, com concentrações séricas de vitamina D  $\leq 18\text{ng/mL}$  tiveram uma prevalência aumentada de declínio cognitivo; mas por outro lado, vitamina B12 sérica  $>495\text{pg/mL}$  nesta população constituiu um fator de risco para declínio cognitivo.

**Palavras-chave:** Vitamina D, Vitamina B12, Declínio Cognitivo, Demência, Comprometimento Cognitivo Leve, Idosos, Estudo transversal.

## ABSTRACT

The aim of this study was to assess the association of vitamin D and vitamin B12 with cognitive decline in elderly people. Data are from a cross-sectional study performed with individuals aged 80 years or older living in the urban and rural area of the cities of Siderópolis and Treviso of Santa Catarina state, Brazil. A total of 165 elderly people were included in the analysis. The outcome cognitive decline were identified by Mini-Mental State Examination. Vitamin D and B12 levels were measured by blood samples. The sociodemographic, anthropometric, and health variables used in the analysis were collected by questionnaire. Crude and adjusted analyses of the relationship between vitamins D and B12 with cognitive decline were performed using Poisson regression. The prevalence of cognitive decline was 35.2%. In adjusted model, individuals who had vitamin D level  $>18\text{ng/mL}$  showed lower prevalence of cognitive decline (PR=0.59; CI% 0.39-0.87) when compared to those had vitamin D level  $\leq 18\text{ng/mL}$ . Those participants who had vitamin B12 level  $>495\text{pg/mL}$  had higher prevalence of cognitive decline (PR=1.90; CI% 1.08-3.36) compared to individuals with vitamin B12 level  $\leq 495\text{pg/mL}$ . These findings suggest that individuals with 80 years or older who had vitamin D level  $\leq 18\text{ng/mL}$  had a higher prevalence of cognitive decline, but on the other hand Vitamin B12 level  $>495\text{pg/mL}$  in this population is a risk factor for cognitive decline.

**Keywords:** Vitamin D, Vitamin B12, Cognitive decline, Elderly people, Cross-sectional study.

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Características dos indivíduos de acordo com as variáveis estudadas .....	25
<b>Tabela 2:</b> Análise crua e ajustada da associação entre vitamina D, vitamina B12 e declínio cognitivo .....	27
<b>Tabela 3:</b> Orçamento detalhado previsto para a execução do projeto .....	34
<b>Tabela 4:</b> Despesas de capital .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-MTHF - 5-Metiltetraidrofolato  
BHE - Barreira Hematoencefálica  
CCL - Comprometimento Cognitivo Leve  
CI - Confidence Interval  
DCL - Declínio Cognitivo Leve  
DNA - Ácido Desoxirribonucleico  
EPIs - Equipamentos de Proteção Individual  
FI - Fator Intrínseco  
GABA - Ácido Gama Aminobutírico  
GDNF - Fator Neurotrófico derivado de Células Gliais  
GGT - Gamaglutamiltransferase  
HDL - High-Density Lipoprotein  
IMC - Índice de Massa Corpórea  
iNOS - Óxido Nítrico Sintase Induzida  
MEEM - Mini Exame do Estado Mental  
MMA - Ácido Metilmalônico  
NGF - Fator de Crescimento Neuronal  
NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey  
PPGCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
PTH - Hormônio da Paratireoide  
RP - Razão de Prevalência  
SAH - S-Adenosil-Homocisteína  
SAM - S-Adenosil-Metionina  
SBPC - Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial  
SIAB - Sistema de Informação da Atenção Básica  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SPSS - Statistical Package for the Social Sciences  
TC - Transcobalamina  
THF - Tetrahidrofolato  
UNESC - Universidade do Extremo Sul Catarinense  
VDBP - Proteína Ligante da Vitamina D  
VDR - Receptor Nuclear da Vitamina D

HCY – Homocisteína



## SUMÁRIO

### Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
1.1 Envelhecimento da População Mundial .....	11
1.2 Cognição e Desempenho Cognitivo .....	12
1.3 Demência .....	13
1.4 Vitamina D.....	14
1.5 Vitamina B12.....	16
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>20</b>
2.1 Objetivos Geral.....	20
2.2 Objetivos Específicos .....	20
Avaliar a associação entre vitaminas D e B12 com desempenho cognitivo controlando para variáveis demográficas, socioeconômicas, antropométricas e de morbidade.....	20
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>21</b>
3.1 Delineamento do Estudo .....	21
3.2 Local do estudo .....	21
3.3 População do estudo .....	21
3.4 Critérios de inclusão .....	21
3.5 Critérios de exclusão .....	21
3.6 Variáveis.....	22
3.7 Instrumentos.....	22
3.8 Procedimentos .....	23
3.9 Logística.....	23
3.10 Análise dos dados.....	24
3.11 Considerações Éticas .....	24
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	<b>33</b>
<b>7. CRONOGRAMA</b> .....	<b>33</b>
<b>8. ORÇAMENTO</b> .....	<b>35</b>
8.1 Capital .....	35

<b>8.2 Financiamento .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>43</b>
<b>Anexo 2 - Questionário para coleta de dados sociodemográficos e de saúde .</b>	<b>45</b>
<b>Anexo 3 - Mini Exame do Estado Mental – MEEM .....</b>	<b>49</b>
<b>Anexo 4 - Parecer Consubstanciado do CEP .....</b>	<b>50</b>
<b>Apêndice A- Ficha de identificação dos idosos .....</b>	<b>52</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Envelhecimento da População Mundial

O aumento da expectativa de vida é um fenômeno mundial, sendo mais proeminente em países em desenvolvimento, o qual está diretamente associado à diminuição das taxas de fertilidade e mortalidade ocorridas nas últimas décadas (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015).

A faixa populacional acima de 80 anos tem crescido em uma velocidade superior ao segmento populacional acima de 60 anos. Estima-se que em 2050 esta população contabilizará 434 milhões de indivíduos (4,5% da população mundial) contra os atuais 125 milhões (1,7% da população mundial), contextualizando um aumento de 132%. Em contrapartida, a proporção de indivíduos acima de 60 anos passará dos atuais 12,3% em 2015 para 21,5% em 2050, contabilizando uma elevação de 87,4% (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015).

Dentre os países com as mais altas proporções de idosos acima de 60 anos está o Japão, com uma parcela de 33,1% do total da população, seguido da Alemanha, Itália e Finlândia com taxas respectivas de 28,6%, 27,6%, 27,2% (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015).

Neste compasso, em 2015, a população brasileira com mais de 60 anos compreendia 11,7% do total da população, com projeção de representarem 18,8% em 2030, ou seja, um aumento de mais de 60% desta faixa populacional em 15 anos; chegando à proporção de 29% em 2050 (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015)

Contemplando os números da transição demográfica em uma perspectiva de gênero, reconhecemos a ocorrência de um processo de feminização da senilidade, ou seja, quanto mais a população envelhece, mais feminina ela se torna (KÜCHEMANN, 2012). Globalmente, em 2015, o sexo feminino representava 54% da população acima de 60 anos e 61% da população acima de 80 anos (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015). Dentro desta maior proporção de mulheres entre os idosos, sem ou com pouca experiência no mercado de trabalho, viúvas e baixo grau de escolaridade, e a crescente representatividade de idosos na demografia brasileira, evidencia-se necessidade de transformações importantes nas demandas por políticas públicas específicas para este perfil populacional (KÜCHEMANN, 2012).

Torna-se fundamental que o Estado brasileiro assegure ao idoso uma infraestrutura de serviços nas diversas esferas de ações das políticas públicas, oportunizando à toda uma rede de

intervenções que garanta o pleno exercício de sua cidadania e bem estar (KÜCHEMANN, 2012).

No Brasil, temos a Constituição de 1988, a Política Nacional (1994) do Idoso e o Estatuto do Idoso (2003) elencando os atores com suas devidas responsabilidades, entre Estado, sociedade e família. Mas é notório a fragilidade da participação do Estado com consequente sobrecarga do elemento família (KÜCHEMANN, 2012).

O envelhecimento da população mundial é considerado hoje um dos mais significativos transformadores sociais do século XXI, trazendo repercussões profundas em quase todos os setores da sociedade. Tal fenômeno, denominado transição demográfica, tem como resultante direto o aumento de patologias relacionadas à idade (DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, 2015).

## 1.2 Cognição e Desempenho Cognitivo

Define-se cognição como a “ação ou processo mental de aquisição de conhecimento e compreensão através do raciocínio, da experiência ou dos sentidos” (STEVENSON, 2010).

As funções cognitivas são categorizadas essencialmente em 5 domínios: 1) aprendizado e memória, 2) linguagem, 3) viso espacial, 4) executiva e 5) psicomotora (KNOPMAN; PETERSEN, 2014). A função executiva relaciona-se com a capacidade de pensar abstratamente e planejar, iniciar, sequenciar, monitorar e cessar um comportamento complexo (ASSOCIATION, 2013).

Declínio Cognitivo Leve (DCL) ou Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) compreende o declínio cognitivo superior ao esperado para um indivíduo, dentro de uma faixa etária e escolaridade, mas que não atinge ou afeta substancialmente suas atividades diárias ou cause incapacitação para o trabalho (GAUTHIER et al., 2006). Tal deterioração deve ser devidamente confirmada pela anamnese e pela testagem neuropsicológica (DUNCAN et al., 2014).

O CCL sendo considerado um “estágio sintomático pré-demencial” no *continuum* do declínio cognitivo possui uma prevalência variando entre 10-20% em adultos com mais de 65 anos de idade (LANGA; LEVINE, 2014). Terminologia utilizada para descrever um nível de função cognitiva, o CCL correspondente à um estágio intermediário entre envelhecimento fisiológico e demência (LUIS et al., 2003).

Pacientes com CCL possuem alto risco de evolução para demência, com taxas de conversão entre <5% - 20%, dependendo da população em estudo; tornando importante o diagnóstico precoce desta condição para intervenções efetivas (LANGA; LEVINE, 2014).

Em um estudo prospectivo de coorte no ano de 2004, na cidade americana de Olmsted, foram acompanhados 532 indivíduos com mais de 70 anos de idade, com diagnóstico de CCL, durante uma média de 5,1 anos, com reavaliações a cada 15 meses, observando uma taxa de conversão para demência de 28% no período estudado (153 participantes). A incidência cumulativa de demência foi de 5,4% no primeiro ano, 16,1% no 2º, 23,4% no 3º, 31,1% no 4º e 42,5% no quinto ano (ROBERTS et al., 2014).

### **1.3 Demência**

Dentre as doenças relacionadas à senilidade destaca-se a demência como uma de maior impacto no detrimento da funcionalidade e qualidade de vida do idoso (DIAS et al., 2015), independente da presença de outras doenças crônicas (AGUERO-TORRES et al., 1998). Tais indivíduos demandam maiores cuidados tanto por parte do sistema de saúde quanto por parte dos familiares, elevando os custos em âmbito familiar e de políticas públicas (DIAS et al., 2015).

Demência é uma desordem caracterizada pelo declínio na cognição envolvendo um ou mais domínios cognitivos (aprendizado e memória, linguagem, função executiva, atenção, percepção motora e cognição social)(ASSOCIATION, 2013). O déficit deve representar um declínio de uma função ou nível prévio, e ser severo o suficiente para interferir com as funções diárias e independência (ASSOCIATION, 2013).

Dentre as causas de demência entre os idosos, a Doença de Alzheimer representa 60 a 80% dos casos (INTERNATIONAL, 2009). Consequentemente ao aumento da população idosa no mundo, a prevalência de demência tem aumentado de forma exponencial trazendo necessidade de reformulações nas políticas públicas referentes aos idosos (HEBERT et al., 2003).

Estima-se que 5% dos indivíduos acima de 65 anos de idade e 35 a 50% dos acima de 85 anos de idade possuam demência (PRINCE et al., 2013). Em uma revisão sistemática avaliando a prevalência global de demência entre 1980 e 2009 chegou-se a uma prevalência de 5%-7% em indivíduos maiores de 60 anos, com maiores prevalências na América Latina (8,5%), e menores na região da África Subsaariana (2%-4%). Estimou-se globalmente que 35,6

milhões de pessoas viviam com demência, com expectativa de duplicar este número em 20 anos chegando em 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 20150 (PRINCE et al., 2013).

No Brasil, um estudo de base populacional avaliando a prevalência de demência em indivíduos com mais de 65 anos, na cidade de Catanduva-SP em 2002, identificou uma prevalência de 7,1% (HERRERA et al., 2002).

Torna-se fundamental por parte do profissional de saúde identificar precocemente os indivíduos com declínio cognitivo. Para tal dispõem-se de mais de 40 testes para rastreio de declínio cognitivo com diferentes sensibilidades e especificidades, sendo o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) o mais amplamente difundido (TSOI et al., 2015).

## 1.4 Vitamina D

A Vitamina D é um secosterol obtido através de produção endógena (Vitamina D3) ou exógena (Vitamina D2). Dentre as fontes exógenas temos o óleo de fígado de bacalhau, peixes gordurosos como salmão, cavala, atum, sardinha, alimentos fortificados e suplementos vitamínicos. A fonte endógena provém da conversão solar do 7-deidrocolesterol produzido pelos queratinócitos em uma pré-Vitamina D3. Para esta conversão ocorrer é necessária uma exposição à luz ultravioleta (UV-B) com tamanho de onda entre 290 a 315nm. Tal forma precursora sofre um processo de isomerização induzido pelo calor culminando na Vitamina D3 (colecalciferol) (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). A produção endógena corresponde a 80% da fonte de Vitamina D (LANDEL et al., 2016).

A Vitamina D proveniente tanto da conversão dérmica (colecalciferol) quanto da suplementação alimentar (ergocalciferol) recebe metabolização hepática através de um processo de hidroxilação, resultando na forma 25-OH Vitamina D (Calcidiol) a qual é utilizada para mensurar seus níveis séricos (HOLICK, 2007). O transporte sérico até o fígado é feito através da proteína ligante da Vitamina D (VDBP) (LANDEL et al., 2016).

A produção cutânea varia de acordo com a pigmentação da pele, o uso de protetor solar, horário do dia, estação do ano, latitude, altitude e poluição do ar (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Estima-se que um indivíduo com pele tipo III na Classificação de Fitzpatrick produza 400UI de Vitamina D durante 3-6 minutos de exposição solar em horário do meio-dia com 25% de área de superfície corporal exposta (TERUSHKIN et al., 2010).

Sequencialmente o Calcidiol recebe metabolização renal através da enzima 25-OH *Vitamina D 1-a hidroxilase* resultando na sua forma ativa 1-25-OH Vitamina D (Calcitriol). O processo de produção renal de calcitriol é adequadamente regulado pela concentração

plasmática do hormônio da paratireoide (PTH) e níveis séricos de cálcio e fósforo. Os níveis de 1-25-OH Vitamina D otimizam a absorção renal de cálcio em conjunto com a absorção intestinal de cálcio e fósforo, desempenhando papel fundamental na regulação do metabolismo ósseo (HOLICK, 2007).

Adicionalmente ao metabolismo Fósforo-Cálcio, a Vitamina D desempenha múltiplas ações biológicas mediadas pelo receptor nuclear da Vitamina D (VDR), dentre estas no Sistema Nervoso Central (SNC) com evidências de uma ação neuroesteroidal (ANNWEILER et al., 2015). Ambos o VDR e a 1 $\alpha$ -hidroxilase, enzima responsável pela síntese da forma bioativa da Vitamina D, são vistas por todo o SNC (LITTLEJOHNS et al., 2014).

A concentração de 25OHD no SNC, que compreende a forma circulante da Vitamina, possui equivalência com os níveis séricos, dentro de condições fisiológicas (ANNWEILER et al., 2015).

Considerando que a ação da 25OHD dá-se através do seu receptor nuclear (VDR) e que tal receptor é expresso nas células neuronais e gliais de quase todas as regiões do SNC, destacando-se nas áreas cruciais para a cognição como o hipotálamo, hipocampo, córtex e subcórtex, sinaliza-se um importante protagonismo da Vitamina D na fisiologia cognitiva (ANNWEILER et al., 2015).

As propriedades neuroesteróides da 25OHD na neurofisiologia incluem interferência na diferenciação e maturação neuronal através da síntese de agentes neurotróficos como o Fator de Crescimento Neuronal (NGF), Fator Neurotrófico derivado de Células Gliais (GDNF) (GARCION et al., 2002). Em cultura de células do hipocampo de ratos, a Vitamina D acelera o crescimento neuronal (BROWN et al., 2003). A expressão genética de vários neurotransmissores como acetilcolina, dopamina, serotonina, e ácido gama aminobutírico (GABA), é regulada pela Vitamina D em estudos com ratos (ANNWEILER et al., 2010).

A Vitamina D mostra-se com propriedades neuroprotetoras através da estimulação da fagocitose da proteína beta amiloide, atenuando o acúmulo de placas beta amiloide neuronais. Além disso, promove o aumento do fluxo de transporte das proteínas beta amiloides cérebro-sangue na barreira hematoencefálica (BHE), participando na diminuição do número de placas amiloides (ANNWEILER et al., 2015).

Somado a isto, destaca-se o efeito de regulação intraneural da homeostase do cálcio através da regulação dos canais de cálcio voltagem dependente, postulando o conceito de rearranjar a homeostase danificada pelos peptídeos  $\beta$  amiloides (BREWER et al., 2001). Ao inibir a síntese da enzima *óxido nítrico sintase induzida* (iNOS) e regular a atividade da enzima

*gamaglutamiltransferase* (GGT), protege contra os efeitos deletérios oxidativos dos radicais livres de oxigênio, ácido nítrico e glutatona (ANNWEILER et al., 2015).

A associação da hipovitaminose D relacionada à idade com o declínio cognitivo tem sido descrita em diversos estudos longitudinais e transversais. Dentre os aspectos comprometidos da cognição nos pacientes com hipovitaminose D, ressalta-se a o declínio da função executiva (ANNWEILER, 2016).

A prevalência de deficiência de Vitamina D (25OHD) depende dos valores de referência utilizados (<20ng/mL ou 30ng/mL). Em um estudo realizado pela National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2005 a 2006, nos EUA, englobando 4495 indivíduos maiores de 20 anos, encontrou-se uma prevalência de 41,6% considerando níveis menores que 20ng/mL, com uma alta taxa vista em negros (82,1%) seguida pelos hispânicos (69,2%). A deficiência foi significativamente mais comum entre os indivíduos com menor escolaridade, obesos, hipertensos, baixos níveis de HDL (High-density lipoprotein) e que não consumiam leite diariamente (FORREST; STUHLREHER, 2011).

Uma revisão sistemática avaliando os níveis de Vitamina D na população mundial, englobando 168.000 indivíduos de 44 países, concluiu que 37% dos participantes possuíam concentrações séricas de Vitamina D abaixo de 20ng/mL e que somente 11,7% apresentavam valores acima de 30ng/mL (HILGER et al., 2014).

A deficiência de Vitamina D pode ser causada por ingestão ou absorção deficiente, defeito na 25-hidroxilação, catabolismo aumentado da Vitamina D para metabólitos inativos, inatividade da *proteína ligadora à Vitamina D* (VDBP) e defeitos na 1-alfa 25-Hidroxilação. Considera-se grupos de risco para baixos níveis séricos de 25-OH Vitamina D, os indivíduos de pele escura, obesos, em uso de medicamentos que acelerem o metabolismo da Vitamina D e pacientes hospitalizados ou institucionalizados (HOLICK; CHEN, 2008).

Estima-se hoje que cerca de 1 bilhão de indivíduos se enquadrem dentro do diagnóstico de insuficiência de Vitamina D, considerando níveis séricos de 25-OH Vitamina D menores que 30ng/mL (ANNWEILER et al., 2015).

## **1.5 Vitamina B12**

A Vitamina B12, também conhecida como Cobalamina, é uma Vitamina hidrossolúvel, sintetizada tão somente por microrganismos, sendo identificada em praticamente todos os tecidos animais, armazenada no fígado na forma de adenosilcobalamina enquanto a metilcobalamina representa sua forma circulante (THOMAS; GILLHAM, 2013).



No estômago, a Vitamina B12 ao ser liberada pela digestão das proteínas de origem animal é apreendida pela haptocorrina (Transcobalamina I sintetizada nas glândulas salivares e estômago), impedindo a sua degradação em meio ácido. No duodeno, tal complexo sofre processamento pelas enzimas pancreáticas com liberação da cobalamina (ANDRES et al., 2004)

Sequencialmente a Vitamina B12 liga-se a uma glicoproteína, o Fator Intrínseco (FI), protegendo-a de uma inativação enzimática. O FI é sintetizado e secretado pelas células parietais gástricas, o qual é secretado em resposta à histamina, gastrina, assim como pela presença de alimentos (COMBS, 2007).

O complexo Fator Intrínseco-Vitamina B12 conecta-se aos receptores das células mucosas do íleo distal (cubilinas) onde será absorvido (ANDRES et al., 2004). No processo de absorção, a Vitamina B12 dissocia-se do FI para ligar-se a uma proteína de transporte, a Transcobalamina (TC) II, antes de entrar no sistema entero-hepático. Através do sistema portal, o complexo transcobalamina-cobalamina chega às células que expressam receptores específicos, onde é absorvido via endocitose com liberação e conversão enzimática da cobalamina nas duas formas de coenzimas: a metilcobalamina e adenosilcobalamina (MUNKER et al., 2007).

A Vitamina B12 possui um importante papel nos processos fisiológicos do sistema nervoso central (SNC) e no sistema hematopoiético, em particular nas vias de formação das hemácias. Níveis adequados de Vitamina B12 são necessários para o desenvolvimento e mielinização inicial do SNC bem como para a manutenção de sua fisiologia (STABLER, 2013).

A Vitamina B12 participa como um fundamental cofator para duas enzimas: *metionina sintase* e *L-metilmalonil-coA mutase*, ambos importantes no metabolismo da homocisteína (Hcy) (COMBS, 2007).

A *metionina sintase* converte Hcy em metionina, que se une ao trifosfato de adenosina (ATP), formando S-adenosilmetionina (SAM). Nesta etapa a doação do grupamento metil para a Hcy dá-se pelo 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF), tendo a metilcobalamina como cofator. Sequencialmente em uma reação de desmetilação é formada a S-adenosil-homocisteína (SAH) que por hidrólise resulta em adenosina e homocisteína. Reações bioquímicas, fundamentais para a manutenção da mielina, necessitam doações de grupamentos *metil*, sendo o SAM o único doador para este tipo de reação (PANIZ et al., 2005).

Na deficiência de Vitamina B12, além de defeitos nos processos de mielinização, a não conversão de Hcy em metionina acarretará em acúmulos de 5-MTHF o qual seria convertido em tetraidrofolato (THF). A diminuição de THF impactará negativamente em outros

metabólitos dos folatos, comprometendo a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA). Na formação de DNA (purinas e piridinas) é necessário um dos metabólitos dos folatos: o 5,10 metilenotetraidrofolato (PANIZ et al., 2005).

A *L-metilmalonil-coA mutase* participa em uma reação com finalidade de eliminar o excesso de Hcy e conseqüente metionina. Tal enzima realiza a conversão de *metilmalonil coenzima A* para *succinil coenzima A*, tendo a adenosilcobalamina como cofator. Na falta da Vitamina B12 esta reação é impedida, havendo desvio de substrato na síntese de ácido metilmalônico (MMA) (KLEE, 2000). Postula-se que o excesso de MMA tenha papel crucial nos danos neurológicos causados pela deficiência de Vitamina B12 (PANIZ et al., 2005).

Nível elevado de homocisteína é considerado um importante fator de risco cardiovascular, na fisiopatologia da aterosclerose, através da lesão direta do endotélio vascular, assim como promovendo a síntese de inúmeras citosinas pró-inflamatórias na parede arterial (PANIZ et al., 2005), atribuindo à hiper-homocisteinemia um fator de risco em potencial para demência e doença de Alzheimer (SESHADRI et al., 2002).

Em se tratando de deficiência de Vitamina B12, os níveis séricos são interpretados da seguinte forma:

- >300 pg/mL – Resultado normal, (probabilidade de deficiência de 1% a 5%) (LINDENBAUM et al., 1990)
- 200 a 300 pg/mL – Resultado intermediário, com possibilidade de deficiência
- < 200 pg/mL – Deficiência de Vitamina B12 (especificidade de 95-100%) (MATCHAR et al., 1994)

Destaca-se como causa de deficiência de Vitamina B12 a síndrome mal absorptiva alimento-cobalamina (60% dos casos), anemia perniciosa (15% a 20% dos casos), ingestão insuficiente e defeitos hereditários no metabolismo da cobalamina (ANDRES et al., 2004).

Uma dieta diária ocidental, usualmente, contém 5 a 7mcg de cobalamina, ainda que o mínimo requerido diariamente para as necessidades fisiológicas seja de 6 a 9mcg de cobalamina. Os estoques corporais de cobalamina situam-se entre 2.000 a 5.000mcg, sendo necessários longos períodos de privação na dieta para desenvolver deficiência de Vitamina B12 (NORMAN; CRONIN, 1996).

Há variabilidade na prevalência de deficiência de Vitamina B12, dependendo dos valores de referência utilizados, sendo um achado comum entre a população idosa (WONG, 2015). Idosos apresentam maior prevalência de deficiência de Vitamina B12, em parte associada à anemia perniciosa ou à gastrite atrófica, as quais comprometem a liberação e absorção da Vitamina contida nos alimentos (WONG et al., 2015). Baixos níveis séricos de

Vitamina B12 têm sido encontrados em cerca de 10% dos idosos, com aumento de prevalência proporcional ao aumento da idade, chegando em 5% aos 65 anos e 20% aos 85 anos (HIN et al., 2006).

Em um estudo retrospectivo ocorrido em Hong Kong, foram mensurados no período de 2011 a 2013, as concentrações séricas de Vitamina B12 em 1996 idosos com mais de 65 anos institucionalizados. A prevalência de deficiência de Vitamina B12 encontrada foi de 34,9%, considerando valores séricos de Vitamina B12 menores de 150 pg/mL (HIN et al., 2006).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Geral**

Avaliar a associação de declínio cognitivo em idosos com idade igual ou superior a 80 anos com vitaminas D e B12.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Descrever o perfil dos idosos participantes de acordo com variáveis demográficas (idade, sexo, etnia, local da residência, estado civil), socioeconômicas (escolaridade), antropométricas (índice de massa corporal) e de morbidade estudadas (comorbidades).

Avaliar a associação entre vitaminas D e B12 com desempenho cognitivo controlando para variáveis demográficas, socioeconômicas, antropométricas e de morbidade.

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1 Delineamento do Estudo**

Estudo observacional transversal.

#### **3.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado em Siderópolis e Treviso, municípios do extremo sul do estado de Santa Catarina. Siderópolis localiza-se a uma latitude 28°35'52" sul e a uma longitude 49°25'28" oeste em uma altitude de 147 metros. Treviso localiza-se a uma latitude 28°30'56" sul e a uma longitude 49°27'27" oeste em uma altitude de 147 metros.

#### **3.3 População do estudo**

O presente estudo faz parte de uma pesquisa maior desenvolvida com todos os indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos recrutados a partir da população de idosos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB)<sup>1</sup> dos municípios estudados.

#### **3.4 Critérios de inclusão**

Indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 80 anos, residentes nos municípios estudados, e cadastrados no SIAB e que tenham assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1)

#### **3.5 Critérios de exclusão**

Idosos com deficiência visual parcial (de 40 a 60% de comprometimento) ou total; deficiência auditiva severa (impossibilidade de ouvir sons abaixo de 80 decibéis) ou profunda (impossibilidade de escutar sons emitidos com intensidade menor que 91 decibéis); diagnóstico de esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos, transtorno conversivo (com fraqueza ou paralisia ou movimento anormal, ou sintomas da fala, ataques convulsivos, ou perda sensorial

---

<sup>1</sup> O SIAB é um sistema idealizado para agregar e para processar as informações sobre a população visitada. Estas informações são recolhidas em fichas de cadastramento e de acompanhamento e analisadas a partir dos relatórios de consolidação dos dados (BRASIL, 2003).

ou sintomas mistos); transtornos neurocognitivos (*Delirium*, Doença de Parkinson); transtornos do movimento induzidos por medicamentos e efeitos adversos de medicamentos (parkinsonismo induzido por neuroléptico, síndrome neuroléptica maligna, distonia aguda, acatisia aguda, discinesia tardia, distonia tardia, acatisia tardia, tremor postural); acidente vascular encefálico com comprometimento da fala (disartria paralítica, disartria cerebelar e disartria extrapiramidais, dislalia, dislexia, afasia, supressão da linguagem ou estereotipia, estereotipia verbal); acidente vascular encefálico com comprometimento da movimentação de membros superiores (braços e mãos); qualquer outra condição que influencie negativamente seu desempenho nas avaliações do estudo.

### 3.6 Variáveis

3.6.1 Dependente: Desempenho cognitivo.

3.6.2 Independentes: Níveis de Vitamina D, níveis de Vitamina B12, idade, sexo, etnia, escolaridade, Índice de Massa Corpórea (IMC), comorbidades.

### 3.7 Instrumentos

- **Questionário sócio demográfico, econômico, comportamental e de saúde:** instrumento elaborado pelos pesquisadores com o objetivo de coletar informações acerca das condições sociais, demográficas, econômica e de saúde dos idosos entrevistados (ANEXO 2).

- **Mini Exame do Estado Mental (MEEM):** elaborado por Folstein et al. (1975), é um instrumento desenvolvido para a avaliação das funções cognitivas, sendo a escala mais difundida e utilizada para tal fim (ALMEIDA, 1998; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Tal instrumento clínico possibilita a identificação de perdas cognitivas, o seguimento evolutivo de doenças e o acompanhamento da resposta ao tratamento instituído (BRUCKI et al., 2003). Compõem-se de várias questões adequadamente agrupadas em 7 categorias, com o sentido de avaliar funções cognitivas específicas: orientação para tempo (5 pontos), orientação para local (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos), e capacidade construtiva visual (1 ponto) (ALMEIDA, 1998). Possui pontos de corte para diferentes níveis de escolaridade os quais precisam ser observados com o intuito de otimizar o grau de sensibilidade e especificidade do

e instrumento, que são: 13/14 para analfabetos, 18/19 para 1 a 7 anos de estudo e 26/27 para  $\geq 8$  anos de estudo (BERTOLUCCI et al., 1994) (ANEXO 3).

### **3.8 Procedimentos**

O procedimento de coleta de dados ocorreu no ambiente domiciliar, onde os idosos responderam aos questionários sócio demográficos, comportamental e de saúde, e foram submetidos ao protocolo clínico do teste cognitivo efetuados por entrevistadores treinados. Os entrevistadores foram compostos por alunos da Universidade, dos cursos de Medicina e Psicologia com experiência em pesquisa; alunos de mestrado e doutorado, que possuíam vínculo em pesquisa com a Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) ou com o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) e o Laboratório de Neurociências/Unidade de Neurodegeneração. O treinamento dos entrevistadores incluiu reuniões onde foram apresentados aos objetivos do estudo e à sistemática de aplicação dos instrumentos, com realização de auto aplicação entre si dos instrumentos, para assegurar uma excelência na aplicação dos questionários e testes.

Os procedimentos referentes à coleta de material biológico (sangue) atenderam às recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC) para coleta de sangue venoso (SBPC/ML, 2010), de forma que tal ação foi executada por um coletador treinado e contratado pelo Laboratório associado à pesquisa. O ato da coleta ocorreu no primeiro horário da manhã, com o idoso em jejum, onde o mesmo foi disposto sentado em uma cadeira ou poltrona confortável. Havendo limitações para posicioná-lo nesta posição a coleta ocorreu no leito. Aos tubos de coleta foram anexadas etiquetas de identificação contendo o nome do idoso e a data da coleta, ato este realizado na presença do idoso.

Para a coleta do material biológico foi utilizado um escalpe de coleta de sangue à vácuo de número 21G, para não haver manipulação direta do sangue e abertura do tubo. O coletador utilizou equipamentos de proteção individual (EPIs): luvas, avental (jaleco) longo, máscara e sapato fechado. O material biológico foi enviado para um laboratório terceirizado a fim de ser realizada a mensuração sérica de Vitamina D e Vitamina B12. Para a definição de hipovitaminose D e B12, serão utilizados os valores séricos menores que 20ng/mL e 200pg/mL, respectivamente.(MATCHAR et al., 1994; MEDICINE, 2011)

### **3.9 Logística**

Cada entrevistador recebeu uma ficha que continha os seguintes dados: município objeto da coleta, nome do idoso, micro área<sup>2</sup>, endereço e/ou telefone, espaço para observações e local para a assinatura do entrevistador (Apêndice A).

Foi dividido o número de idosos que iriam ser entrevistados, em um total de 165 indivíduos, ficando cada entrevistador responsável por um número específico de idosos.

### 3.10 Análise dos dados

Primeiramente foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis, relatando medida de tendência central (média ou mediana) e medida de dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil) das variáveis quantitativas, e frequência absoluta e relativa das variáveis qualitativas. O desfecho foi dicotomizado de acordo com a pontuação no MEEM e anos de estudo, conforme preconizado por Bertolucci (BERTOLUCCI et al., 1994). Os pontos de corte no MEEM para declínio cognitivo/não declínio cognitivo foram os seguintes: 13/14 para analfabetos, 18/19 para 1 a 7 anos de estudo e 26/27 para  $\geq 8$  anos de estudo.

Sequencialmente, foram realizadas análises bruta e ajustada da associação entre as variáveis independentes (níveis de Vitamina D e B12) e a variável desfecho (desempenho cognitivo), através da Regressão de Poisson, utilizando a Razão de Prevalência (RP) como medida de associação com intervalo de confiança de 95%. Será construído um modelo hierárquico para a análise ajustada. A análise estatística será realizada utilizando-se o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0.

### 3.11 Considerações Éticas

Este estudo seguiu os preceitos éticos contidos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que trata das Normas e Diretrizes de Pesquisa envolvendo seres humanos (SAÚDE, 2013).

Este projeto é parte de uma Macroprojeto o qual foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNESC e aprovado sob o número 1.032.742 (ANEXO 4). Os idosos que participaram do estudo foram informados sobre a realização do mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

---

<sup>2</sup> As micro áreas são definidas como uma subdivisão de pequena extensão do território da Unidade Básica de Saúde, na qual seus habitantes possuem uma condição de vida homogênea, que pode determinar riscos à saúde (MALLUCELI et al., 2010).



#### 4. RESULTADOS

Inicialmente, 188 idosos foram selecionados para participarem do estudo. Entretanto, 17 não preencheram os critérios de inclusão propostos e 6 recusaram-se a integrar o presente projeto. Dos 165 participantes, 104 eram do sexo feminino (63%), e maioria vivendo em área rural (65.4%). A idade dos participantes variou de 80 a 87 anos ( $84.8 \pm 3.7$  SD) com escolaridade média de 3 anos de estudo. Além disso, um terço deles apresentaram renda mensal de 1 salário mínimo (29.1%). Em se tratando do estado nutricional, aproximadamente um terço eram baixo peso (30.9%) e sobrepeso (33.3%). A prevalência de diabetes e hipertensão encontrada foi de 17.0% e 75.8% respectivamente. Declínio cognitivo estava presente em 35.2% dos idosos participantes (Tabela 1).

Os valores séricos de vitamina D na população estudada variaram de 4.40 a 71.10 ng/mL ( $23.65 \pm 9.19$  SD). As mensurações de vitamina B12 ficaram entre 204 a 966 pg/mL ( $607.86 \pm 170.77$  SD).

A prevalência de deficiência de Vitamina D (<20ng/mL) foi de 30.67% sendo que apenas 17.18% dos participantes apresentaram valores acima de 30ng/mL categorizados como adequados. Níveis de vitamina B12 >300 pg/mL foram encontrados em 95.09% dos indivíduos.

A Tabela 2 apresenta a análise crua e ajustada das associações entre Vitamina D, Vitamina B12 e declínio cognitivo. Após ajustes de potenciais fatores de confundimento, a Vitamina D permaneceu associada com declínio cognitivo (PR=0,59; CI%0.39-0.87) quando comparada com aqueles que obtiveram níveis  $\leq 18$ ng/mL.

Além disso, modelos ajustados mostraram que a Vitamina B12 foi associada com declínio cognitivo. Os participantes que apresentaram níveis de Vitamina B12 >495pg/mL obtiveram uma alta prevalência de declínio cognitivo (PR=1.90 CI%1.08-3.36) quando comparados aos indivíduos com valores de Vitamina B12  $\leq 495$ pg/mL.

**Tabela 1.** Características dos indivíduos de acordo com as variáveis estudadas. Siderópolis e Treviso, Santa Catarina, Brasil, 2016. (n=165).

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	61	37.0
Feminino	104	63.0
<b>Etnia</b>		
Italiana	147	89.2
Portuguesa	7	4.2
Brasileira	5	3.0
Italiana e Portuguesa	1	0.6
Italiana e Brasileira	1	0.6
Alemã	3	1.8
Espanhola	1	0.6
<b>Área de Moradia</b>		
Urbana	57	34.6
Rural	108	65.4
<b>Renda Mensal (SM)</b>		
≤1	48	29.1
>1	117	70.9
<b>Demência na família</b>		
Não	146	88.5
Sim	19	11.5
<b>IMC</b>		
Baixo Peso	51	30.9
Normal	59	35.8
Sobrepeso	55	33.3
<b>Diabetes</b>		
Não	137	83.0
Sim	28	17.0
<b>Hipertensão</b>		
Não	40	24.2
Sim	125	75.8
<b>Cardiopatias</b>		
Não	110	66.7
Sim	55	33.3
<b>Idade (anos)</b>		
Média	84.8	
DP	3.7	
<b>Escolaridade (anos)</b>		

---

Média	3.0
DP	1.8

---

SM: salário mínimo; IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão

**Tabela 2.** Análise bruta e ajustada da associação entre vitamina D, vitamina B12 e declínio cognitivo. Siderópolis e Treviso, Santa Catarina, Brasil, 2016. (n=165).

	n	Análise bruta		Análise ajustada*	
		PR (95%CI)	p	PR (95%CI)	p
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>			0.045		0.008
≤ 18	40	Referência		Referência	
19 ou mais	123	0.65 (0.43-0.99)		0.59 (0.39-0.87)	
<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>			0.081		0.027
≤ 495	40	Referência		Referência	
496 ou mais	123	1.73 (0.93-3.22)		1.90 (1.08-3.36)	

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval

\*análises ajustadas para idade, sexo, etnia, escolaridade, renda, índice de massa corpórea, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, cardiopatia, demência na família e área de moradia

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo investiga a associação de Vitamina D e B12 com declínio cognitivo em indivíduos com idade superior a 80 anos. A relação entre fatores nutricionais e envelhecimento tem sido motivo de estudo durante muitos anos sendo implicada como fator protetor e ou fator de risco para inúmeras condições biológicas. Tornou-se necessário compreender os fatores e aspectos fisiológicos que influenciam a função cognitiva em virtude do aumento da expectativa de vida e número da população idosa, uma vez que a prevalência de demência aumenta para mais de 13% nos idosos com 71 anos ou mais (PLASSMAN et al., 2007). Hausman, Fischer e Johnson(2011) ao revisarem o estado nutricional em idosos centenários evidenciaram a presença de deficiências nutricionais nesta população, citando deficiências de Vitamina B12 e Vitamina D(HAUSMAN; FISCHER; JOHNSON, 2011).

A deficiência de Vitamina D é considerada por alguns autores como um problema de saúde pública pelo crescente número de pessoas diagnosticadas com esta deficiência, e pela sua relação estreita com comorbidades tais como: câncer, diabetes mellitus, depressão, psicose, doenças cardiovasculares, quedas e hiperparatireoidismo(ANGLIN et al., 2013; LICHTENSTEIN et al., 2013; OLSSON et al., 2016; OZER et al., 2004; REJNMARK, 2011; TOMLINSON; JOSEPH; ANGIOI, 2015).

As causas de deficiência Vitamina D estão associadas com baixa exposição solar, síntese cutânea diminuída, fontes alimentares insuficientes e residir em latitudes elevadas. A população idosa compreende um grupo de risco para tal deficiência em virtude de sua reduzida capacidade de síntese de Vitamina D através da exposição solar (JOHNSON; KIMLIN, 2006). Os receptores nucleares de Vitamina D estão amplamente distribuídos no organismo de forma que vias metabólicas ativadas pela Vitamina D tem sido encontradas em células gliais e neuronais, todas mostrando relação com a expressão de neurotrofinas na função cerebral (NEVEU et al., 1994). O hipocampo, hipotálamo, córtex e subcórtex possuem receptores de Vitamina D que à permitem exercer funções neurofisiológicas e neuroprotetoras em áreas cerebrais essenciais para a cognição. A Vitamina D também sinaliza estar envolvida na regulação da neurofisiologia, nível de transcrição genética e síntese de inúmeros neurotransmissores como a serotonina, dopamina, acetilcolina e GABA(ANNWEILER et al., 2010).

Em nosso estudo encontramos uma associação entre níveis de vitamina D  $\leq 18\text{ng/mL}$  e prevalência aumentada de declínio cognitivo. Similarmente, uma revisão sistemática e meta-análise elaborada por Goodwill e Szoeki (2017) com 26 estudos observacionais constatou uma associação entre baixos níveis de vitamina D (variando entre  $<10$  e  $25\text{ng/mL}$ ) e pior

desempenho cognitivo, sendo que ao avaliar a meta-análise separadamente entre os 12 estudos transversais e os 14 estudos longitudinais, a associação foi maior nos estudos transversais. Neste estudo foi relatado possibilidade de viés de publicação em decorrência de evidência de heterogeneidade entre o tamanho do efeito do estudo (GOODWILL; SZOEKE, 2017).

Shen e Ji (2015) obtiveram resultados similares em sua meta-análise onde indivíduos com deficiência de vitamina D (níveis de 25 (OH) D <20ng/mL) apresentaram risco aumentado de 21% de desenvolver Doença de Alzheimer comparado com aqueles com 25 (OH) D  $\geq$ 20ng/mL. Os autores também encontraram um risco significativamente elevado de demência no grupo estudado. Tal revisão explicitou limitações relativas ao número pequeno de estudos incluídos na revisão sistemática, à impossibilidade de análise da associação por gênero, visto que há diferenças de incidência de Alzheimer entre homens e mulheres, e por fim os dados não permitem excluir a possibilidade de que a associação entre vitamina D e demência e doença de Alzheimer seja resultado do processo patológico das doenças neurológicas do que um próprio efeito causal da deficiência (SHEN; JI, 2015).

Outra revisão sistemática sem meta-análise publicada em 2013, encontrou significância estatística nos desfechos desfavoráveis de um ou mais testes cognitivos e aumento de frequência de demência com baixos níveis de vitamina D em 18 dos 25 (72%) estudos transversais avaliados. De forma similar, 4 dos 6 (67%) estudos prospectivos mostraram um alto risco de declínio cognitivo após um seguimento de 4 à 7 anos em indivíduos com baixos níveis de vitamina D no início do estudo quando comparado com aqueles com altos níveis de vitamina D (VAN DER SCHAFT et al., 2013).

Em um estudo de coorte, com seguimento de 12 anos, Feart et al. (2017) examinaram a relação da concentração de vitamina D com declínio cognitivo, demência e doença de Alzheimer em 916 idosos com idade média de 73.3 anos, onde encontraram associação entre baixos níveis de vitamina D com rápido declínio cognitivo e risco aumentado para demência e doença de Alzheimer (hazard ratio = 2.85, 95% CI 1.37–5.97) (FEART et al., 2017). Tal associação sinaliza independência de etnicidade, como referida no estudo de coorte longitudinal multiétnico que acompanhou 382 indivíduos com idade média de 75.5 anos (MILLER et al., 2015). O estudo demonstrou que baixos níveis de vitamina D estavam associados com acelerado declínio em domínios da função cognitiva em idosos de diferentes origens étnicas, incluindo indivíduos hispânicos e afro-americanos, os quais obtiveram uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D.

Há disparidade entre os estudos na definição de deficiência de vitamina D. Buell et al. (2010) em seu estudo transversal com 318 idosos com idade média de 73.5 anos definiu

deficiência de vitamina D para valores abaixo de 10ng/mL, encontrando uma prevalência de 14,5%; comparativamente 6,75% dos idosos em nosso estudo encontraram-se dentro desses níveis (BUELL et al., 2010). Postulamos que tais diferenças se devam ao fato de que no estudo de Buell et al. (2010) havia 34.3% de indivíduos de cor da pele negra contrastando com 98.8% de indivíduos de cor da pele branca em nossos participantes. População negra possui prevalência aumentada de hipovitaminose D (NESBY-O'DELL et al., 2002).

Questões relativas à causalidade, no sentido de definir se a deficiência de vitamina D leva ao declínio cognitivo ou se indivíduos com déficits cognitivos apresentam uma baixa exposição solar ou ingestão insuficiente de vitamina D, são difíceis de serem respondidas por estudos transversais. Mas inúmeros estudos prospectivos têm sido publicados nos últimos anos reforçando o risco aumentado de declínio cognitivo em indivíduos com baixos valores de vitamina D comparados com aqueles possuidores de altos níveis. Estudos experimentais com placebo-controle tornam-se necessários para dirimir dúvidas quanto ao potencial da suplementação em prevenir o declínio cognitivo em indivíduos com hipovitaminose D (VAN DER SCHAFT et al., 2013).

Relativo à Hipovitaminose de Vitamina B12, não encontramos indivíduos com valores séricos na faixa que configura deficiência (< 200 pg/mL Especificidade 95-100%); além do mais, 95.09% dos participantes apresentaram níveis >300 pg/mL considerados satisfatórios, com baixa probabilidade de deficiência.

Avaliando o estudo de prevalência de vitamina B12 na população idosa da coorte de Framingham em 1989, em um total de 548 indivíduos com idade entre 67 a 96 anos ( $77.4 \pm 6.2$  SD), valores <200pg/mL e < 350 pg/mL foram encontrados, respectivamente, em 5.3% e 40.5% dos idosos(LINDENBAUM et al., 1994). Comparativamente e de forma discrepante nosso estudo apresentou prevalência de 8.48% para níveis < 350 pg/mL. Valores mais elevados de Vitamina B12 encontrados podem estar relacionados com o fato de que 43.6% dos idosos analisados estarem usando vitaminas ou suplementos, ainda que não foi especificado no questionário qual a composição e dose da suplementação. Desta maneira, não encontramos associação entre baixos níveis de vitamina B12 e declínio cognitivo.

Nosso estudo mostrou que em idosos com mais de 80 anos, a elevada concentração de vitamina B12 (>495pg/mL) é um fator de risco para declínio cognitivo. Não encontramos na literatura quaisquer estudos com estes achados. Tivemos a cautela de realizar uma nova aferição de vitamina B12 em uma amostra randomizada de 10% dos participantes do estudo tão como uma recalibração do dispositivo de medida, onde ainda assim os resultados encontrados foram os mesmos.

A inconsistente associação de vitamina B12 com cognição pode ser exemplificada por estudos experimentais existentes.

Um ensaio clínico realizado com 818 participantes (idades entre 50-70 anos de ambos os sexos) recebendo 800µg de ácido fólico ao dia ou placebo por um período de 3 anos mostrou uma melhora significativa dos domínios da cognição que tendem a declinar com a idade (DURGA et al., 2007). Outro ensaio clínico realizado com 195 indivíduos com idade  $\geq 70$  nos e randomizado em três grupos que receberam 1000µg de vitamina B12, ou 1000µg de vitamina B12 + 400µg de ácido fólico, ou placebo por um período de 24 semanas concluiu que a suplementação única com vitamina B12 ou em combinação com ácido fólico não causou acréscimo na função cognitiva (EUSSEN et al., 2006).

Tais achados são corroborados por uma revisão sistemática a qual não encontrou evidências suficientes de um efeito da suplementação de vitamina B12 sozinha ou combinada em testes de função cognitiva (BALK et al., 2007).

Embora não tenhamos encontrado dados na literatura associando níveis elevados de vitamina B12 com dano cognitivo, alguns autores evidenciaram relação de concentrações séricas aumentadas de vitamina B12 com danos à saúde humana.

Capello et al. (2017) mostraram que elevados valores plasmáticos de vitamina B12 ( $>1000\text{pg/mL}$ ) apresentaram associação significativa com mortalidade em pacientes hospitalizados. O risco de mortalidade intra-hospitalar no referido estudo foi de 2.20 ((1.56-3.08);  $p<0.001$ ), independente de idade, gênero ou IMC(CAPPELLO et al., 2016).

Hemmersbach-Miller e colaboradores (2005) aferiram níveis de vitamina B2 de 366 pacientes: 187 nonagenários e 179 controles com idade entre 65 e 75 anos. Os valores sanguíneos médios de vitamina B12 dos pacientes que foram à óbito foram significativamente maiores em comparação com dos pacientes que sobreviveram (696.5 pg/mL vs 442.1 pg/mL)(HEMMERSBACH-MILLER; CONDE-MARTEL; BETANCOR-LEON, 2005).

Similarmente, Baztán et al. (2010) analisaram a associação entre níveis de vitamina B12 e mortalidade intra-hospitalar em 1,160 pacientes com idade maior de 65 anos, com um tempo médio de internação de  $10.3 \pm 7.9$  dias e uma taxa de mortalidade hospitalar de 10.1%. Os maiores riscos de mortalidade foram associados com vitamina B12  $\geq 481$  pmol/L. Os autores também sugerem a importância de medida sérica de vitamina B12, para pacientes idosos, no momento da internação hospitalar, devido à sua forte relação com mortalidade intra-hospitalar(BAZTAN et al., 2010).



## 6. CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo mostrou que indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos que obtiveram níveis de vitamina D  $\leq 18$ ng/mL apresentaram prevalência aumentada de declínio cognitivo, mesmo após ajustes para potenciais fatores de confundimento. Por outro lado, também demonstrou que níveis de vitamina B12  $>495$ pg/mL nesta população é um fator de risco para declínio cognitivo. Tais achados sinalizam a necessidade da prevenção do declínio cognitivo em idosos. Além disso, estudos adicionais avaliando essa população são necessários para compreender tal relação.

## 7. CRONOGRAMA



## 8. ORÇAMENTO

**Tabela 3.** Orçamento detalhado previsto para a execução do projeto.

Itens	Discriminação	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)
Materiais de consumo (Entrevistas)	Papel, canetas, lápis, cartuchos de tinta, tonner e cartuchos para impressão, encadernamento, marcadores de texto, clips, grampeadores, grampos, cadernos de anotações.		8.000,00
Materiais de consumo para coleta de amostras biológicas e manipulação das mesmas	Tubo de coleta a Vácuo-EDTA 4mL- pct c/100un	68,00	x 12 = 816,00
	Tubo de coleta a Vácuo-Seco-4mL- pct c/100un	65,00	x 12 = 780,00
	Tubo Falcon 15mL c/50un	14,50	x 35 = 507,50
	Tubo Falcon 50mL c/50un	18,50	x 45 = 832,50
	Tubos de coleta a Vácuo – Heparina 10mL c/100un	95,00	x 12 = 1.140,00
	Dosagem de Vitamina D		3.000,00
	Dosagem de Vitamina B12		3.000,00
	Agulhas de coleta a Vácuo, cx c/100un	20,00	x 12 = 240,00
	Eppendorf 0,5ml c/1000un	16,00	x 8 = 128,00
	Eppendorf 2,0ml c/1000un	27,00	x 5 = 135,00
Total de despesas de custeio = 18.579,00			

### 8.1 Capital

**Tabela 4.** Despesas de capital

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
Notebook	1	1.500,00	1.500,00
Impressora	1	500,00	500,00
<b>Total</b>			<b>2.000,00</b>

## **8.2 Financiamento**

Todas as despesas serão de responsabilidade dos autores do projeto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUERO-TORRES, H. et al. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. **Am J Public Health**, v. 88, n. 10, p. 1452-6, Oct 1998.
- ALMEIDA, O. P. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 56, p. 605-612, 1998.
- ANDRES, E. et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. **Cmaj**, v. 171, n. 3, p. 251-9, Aug 03 2004.
- ANGLIN, R. E. et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 202, p. 100-7, Feb 2013.
- ANNWEILER, C. Vitamin D in dementia prevention. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1367, n. 1, p. 57-63, Mar 2016.
- ANNWEILER, C. et al. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. **J Intern Med**, v. 277, n. 1, p. 45-57, Jan 2015.
- ANNWEILER, C. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. **Neuropsychobiology**, v. 62, n. 3, p. 139-50, Aug 2010.
- ASSOCIATION, A. P. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)**. American Psychiatric Publishing, 2013. ISBN 9780890425572.
- BALK, E. M. et al. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 1, p. 21-30, Jan 8 2007.
- BAZTAN, J. J. et al. High vitamin B12 levels and in-hospital mortality. **J Am Geriatr Soc**, v. 58, n. 11, p. 2237-8, Nov 2010.
- BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, p. 01-07, 1994.
- BREWER, L. D. et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. **J Neurosci**, v. 21, n. 1, p. 98-108, Jan 01 2001.
- BROWN, J. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. **Neurosci Lett**, v. 343, n. 2, p. 139-43, Jun 05 2003.

BRUCKI, S. M. et al. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3b, p. 777-81, Sep 2003.

BUELL, J. S. et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. **Neurology**, v. 74, n. 1, p. 18-26, Jan 5 2010.

CAPPELLO, S. et al. Elevated Plasma Vitamin B12 Concentrations Are Independent Predictors of In-Hospital Mortality in Adult Patients at Nutritional Risk. **Nutrients**, v. 9, n. 1, Dec 23 2016.

COMBS, G. F. **The Vitamins**. Elsevier Science, 2007. ISBN 9780080561301.

DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, P. D. **World Population Ageing**. New York:United Nations, 2015.

DIAS, E. G. et al. Atividades avançadas de vida diária e incidência de declínio cognitivo em idosos: Estudo SABE. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, p. 1623-1635, 2015.

DUNCAN, B. B. et al. **Medicina Ambulatorial - 4.ed.: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. Artmed Editora, 2014. ISBN 9788582711149.

DURGA, J. et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. **Lancet**, v. 369, n. 9557, p. 208-16, Jan 20 2007.

EUSSEN, S. J. et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 2, p. 361-70, Aug 2006.

FEART, C. et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. **Alzheimers Dement**, v. 13, n. 11, p. 1207-1216, Nov 2017.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, v. 12, n. 3, p. 189-98, Nov 1975.

FORREST, K. Y.; STUHLREHER, W. L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. **Nutr Res**, v. 31, n. 1, p. 48-54, Jan 2011.

GARCION, E. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. **Trends Endocrinol Metab**, v. 13, n. 3, p. 100-5, Apr 2002.

GAUTHIER, S. et al. Mild cognitive impairment. **Lancet**, v. 367, n. 9518, p. 1262-70, Apr 15 2006.

GOODWILL, A. M.; SZOEKE, C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. **J Am Geriatr Soc**, Jul 31 2017.

HAUSMAN, D. B.; FISCHER, J. G.; JOHNSON, M. A. Nutrition in centenarians. **Maturitas**, v. 68, n. 3, p. 203-9, Mar 2011.

HEBERT, L. E. et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. **Arch Neurol**, v. 60, n. 8, p. 1119-22, Aug 2003.

HEMMERSBACH-MILLER, M.; CONDE-MARTEL, A.; BETANCOR-LEON, P. Vitamin B as a predictor of mortality in elderly patients. **J Am Geriatr Soc**, v. 53, n. 11, p. 2035-6, Nov 2005.

HERRERA, E., JR. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 16, n. 2, p. 103-8, Apr-Jun 2002.

HILGER, J. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **Br J Nutr**, v. 111, n. 1, p. 23-45, Jan 14 2014.

HIN, H. et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. **Age Ageing**, v. 35, n. 4, p. 416-22, Jul 2006.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, n. 3, p. 266-81, Jul 19 2007.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 4, p. 1080s-6s, Apr 2008.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clin Proc**, v. 88, n. 7, p. 720-55, Jul 2013.

INTERNATIONAL, A. S. D. **World Alzheimer Report 2009**: Alzheimer's Disease International 2009.

JOHNSON, M. A.; KIMLIN, M. G. Vitamin D, aging, and the 2005 Dietary Guidelines for Americans. **Nutr Rev**, v. 64, n. 9, p. 410-21, Sep 2006.

KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. **Clin Chem**, v. 46, n. 8 Pt 2, p. 1277-83, Aug 2000.

KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. **Mayo Clin Proc**, v. 89, n. 10, p. 1452-9, Oct 2014.

KÜCHEMANN, B. A. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. **Sociedade e Estado**, v. 27, p. 165-180, 2012.

- LANDEL, V. et al. Vitamin D, Cognition, and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. **J Alzheimers Dis**, May 11 2016.
- LANGA, K. M.; LEVINE, D. A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. **Jama**, v. 312, n. 23, p. 2551-61, Dec 17 2014.
- LICHTENSTEIN, A. et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, p. 495-506, 2013.
- LINDENBAUM, J. et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. **Am J Clin Nutr**, v. 60, n. 1, p. 2-11, Jul 1994.
- LINDENBAUM, J. et al. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. **Am J Hematol**, v. 34, n. 2, p. 99-107, Jun 1990.
- LITTLEJOHNS, T. J. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. **Neurology**, v. 83, n. 10, p. 920-8, Sep 2 2014.
- LUIS, C. A. et al. Mild cognitive impairment: directions for future research. **Neurology**, v. 61, n. 4, p. 438-44, Aug 26 2003.
- MATCHAR, D. B. et al. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. **Am J Med Sci**, v. 308, n. 5, p. 276-83, Nov 1994.
- MEDICINE, I. O. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. 1132 ISBN 978-0-309-16394-1.
- MILLER, J. W. et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. **JAMA Neurol**, v. 72, n. 11, p. 1295-303, Nov 2015.
- MUNKER, R. et al. **Modern Hematology: Biology and Clinical Management**. Humana Press, 2007. ISBN 9781597451499.
- NESBY-O'DELL, S. et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Am J Clin Nutr**, v. 76, n. 1, p. 187-92, Jul 2002.
- NEVEU, I. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. **Brain Res Mol Brain Res**, v. 24, n. 1-4, p. 70-6, Jul 1994.
- NORMAN, E. J.; CRONIN, C. Cobalamin deficiency. **Neurology**, v. 47, n. 1, p. 310-1, Jul 1996.



- OLSSON, K. et al. Evidence for Vitamin D Receptor Expression and Direct Effects of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  in Human Skeletal Muscle Precursor Cells. **Endocrinology**, v. 157, n. 1, p. 98-111, Jan 2016.
- OZER, S. et al. Is vitamin D hypothesis for schizophrenia valid? Independent segregation of psychosis in a family with vitamin-D-dependent rickets type IIA. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 28, n. 2, p. 255-66, Mar 2004.
- PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, p. 323-334, 2005.
- PLASSMAN, B. L. et al. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. **Neuroepidemiology**, v. 29, n. 1-2, p. 125-32, 2007.
- PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimers Dement**, v. 9, n. 1, p. 63-75.e2, Jan 2013.
- REJNMARK, L. Effects of vitamin d on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 2, n. 1, p. 25-37, Jan 2011.
- ROBERTS, R. O. et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. **Neurology**, v. 82, n. 4, p. 317-25, Jan 28 2014.
- SAÚDE, C. N. D. **Conselho Nacional de Saúde aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012.** 2013.
- SBPC/ML. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica para Coleta de Sangue Venoso.** 2 ed. . Barueri, SP: Minha Editora, 2010.
- SESHADRI, S. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. **N Engl J Med**, v. 346, n. 7, p. 476-83, Feb 14 2002.
- 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**, v. 14, p. 76, Aug 1 2015.
- STABLER, S. P. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. **N Engl J Med**, v. 368, n. 2, p. 149-60, Jan 10 2013.
- STEVENSON, A. **Oxford Dictionary of English.** OUP Oxford, 2010. ISBN 9780199571123.

TERUSHKIN, V. et al. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. **J Am Acad Dermatol**, v. 62, n. 6, p. 929.e1-9, Jun 2010.

THOMAS, J. H.; GILLHAM, B. **Wills' Biochemical Basis of Medicine**. Elsevier Science, 2013. ISBN 9781483183602.

TOMLINSON, P. B.; JOSEPH, C.; ANGIOI, M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis. **J Sci Med Sport**, v. 18, n. 5, p. 575-80, Sep 2015.

TSOI, K. K. et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Intern Med**, v. 175, n. 9, p. 1450-8, Sep 2015.

VAN DER SCHAFT, J. et al. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. **Ageing Res Rev**, v. 12, n. 4, p. 1013-23, Sep 2013.

WONG, C. W. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? **Hong Kong Med J**, v. 21, n. 2, p. 155-64, Apr 2015.

WONG, C. W. et al. Vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly: A regional study. **Exp Gerontol**, v. 69, p. 221-5, Sep 2015.

## Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estamos apresentando ao senhor o presente estudo, intitulado "Investigação de fatores de risco e potenciais biomarcadores associados ao processo neurodegenerativo: estudo prospectivo na população de idosos de dois municípios da região sul do Brasil", que será desenvolvido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Trata-se de um estudo que tem por objetivo geral investigar a presença de fatores de risco e potenciais biomarcadores de eventos adversos na saúde do idoso associados com o processo de neurodegeneração.

Você será convidado (a) a responder algumas perguntas sobre sua saúde de uma forma geral e também realizar alguns testes para avaliar sua memória. Além disso, será agendado um dia e horário para que você possa realizar a coleta de sangue na Unidade de Saúde, assim que tivermos os resultados desses exames daremos uma devolutiva, com o objetivo de lhe informar como está sua saúde, além disso, a Unidade de Saúde ficará ao par de sua condição, a fim de que possa lhe dar uma atenção especial caso necessário.

No entanto, não se preocupe, pois, todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo. Garantimos também que em nenhum momento da pesquisa você será identificado e que você terá acesso livre aos dados coletados por nós. Você tem total liberdade para desistir da pesquisa a qualquer momento, não havendo prejuízo algum para o Senhor (a). Todo o processo de coleta deverá durar em torno de 40 a 60 min. Caso você tenha disponibilidade e interesse em participar como sujeito deste estudo, por favor, autorize e assine o consentimento abaixo. Uma cópia ficará conosco e será arquivada; a outra ficará com você:

Pelo presente consentimento, declaro que fui informado (a) de forma clara, dos objetivos, da justificativa, dos instrumentos utilizados na presente pesquisa. Declaro que aceito voluntariamente participar do estudo.

Foi garantido que todas as determinações ético-legais serão cumpridas antes, durante e após o término desta pesquisa.

LOCAL/DATA: \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

ASSINATURA DO COORDENADOR: \_\_\_\_\_

OBS: Qualquer dúvida em relação à pesquisa entre em contato com:

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Universidade do Extremo Sul Catarinense

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Josiane Budni

Av. Universitária, 1105 - Bairro Universitário | CEP: 88806-000 – Criciúma-SC

E mail: [josiane.budni@unesc.br](mailto:josiane.budni@unesc.br)

## Anexo 2 - Questionário para coleta de dados sociodemográficos e de saúde

Número do questionário: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

### 1 Identificação do Idoso

Nome: \_\_\_\_\_ Iniciais: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: ( ) \_\_\_\_\_

### 2 Variáveis

#### a) Demográficas

- Sexo (1) masculino (2) feminino
- Data de nascimento: \_\_\_\_\_
- Idade: \_\_\_\_\_
- Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_
- Número total de filhos vivos: (0) nenhum \_\_\_\_\_ filhos

#### b) Sociais e Econômicas

- Profissão: (1) aposentado (2) outra: Especifique \_\_\_\_\_
- Escolaridade: (0) analfabeto/sem escolaridade (1) primário incompleto (2) primário completo (3) ensino médio incompleto (4) ensino médio completo (5) superior incompleto (6) superior completo (7) outro: Especifique \_\_\_\_\_
- Estado civil: (1) solteiro(a) (2) viúvo(a) (3) divorciado(a) (4) casado(a)
- Religião: (1) sim (2) não: qual \_\_\_\_\_
- O idoso reside: (0) sozinho (2) cônjuge (3) familiar (filhos) (4) familiar (irmãos) (5) amigos (6) cuidador externo

- Risco Psicossocial na esfera familiar:

	SIM	NÃO
Se tiver algum problema, sente que a família se preocupa o necessário?		
Sente que é escutado e que compartilham consigo problemas e preocupações familiares?		
Sente-se compreendido?		
Sente-se satisfeito com a maneira como é tratado na família?		
Viuvez recente		
Perda de filhos (recente)		

- Participa de alguma atividade na comunidade: (1) sim: Especifique \_\_\_\_\_ (2) não
- Renda total dos idosos: (1) até 1 salário mínimo (2) de 1 a 2 salários (3) de 3 a 4 salários (4) de 5 a 6 salários (5) de 7 a 8 salários (6) de 9 a 10 salários (7) mais de 10 salários
- Em sua opinião qual o problema que mais o atinge na sua vida diária:  
(0) nenhum (1) saúde (2) econômico (3) pessoal (4) familiar

#### c) Étnicos

- Cor da pele declarada: (1) branca (2) ameríndia (3) mestiça (4) amarela
- Feições étnicas (pesquisador): (1) caucasiana (2) indígena (3) afrodescendente (4) oriental (5) não sabe

#### d) Dados Clínicos

- Em sua opinião você diria que sua saúde é:  
(1) excelente (2) muito boa (3) boa (4) ruim (5) muito ruim
- Comorbidades clínicas:  
Hipertensão Arterial Sistêmica (1) sim (2) não  
Diabetes (1) sim (2) não  
Cardiopatias (1) sim (2) não  
Outras (1) sim (2) não
- Faz uso de alguma medicação: (1) sim (2) não
- Vitaminas e suplementos (1) sim (2) não; pílulas para pressão (1) sim (2) não; antibióticos (1) sim (2) não; insulina (1) sim (2) não; tranquilizantes (1) sim (2) não; relaxantes musculares (1) sim (2) não; outros (1) sim (2) não. Especifique \_\_\_\_\_
- Faz uso de chás, vitaminas, produtos naturais para tratamento de alguma doença:  
(1) sim (2) não
- Prática algum tipo de atividade física? (1) sim (2) não

- Você já fumou? (1) sim (2) não (obs.: se não vá para questão etilismo)
- Você ainda fuma? (1) sim (2) não
- Quantos cigarros? até ½ maço (1) sim (2) não; de ½ a 1 maço (1) sim (2) não; de 1 a 2 maços (1) sim (2) não; mais que 2 maços (1) sim (2) não
- Você fuma cigarro de palha? (1) sim (2) não
- Etilismo:

Você faz uso de bebida alcoólica? (1) sim (2) não

Tipo: destilado (1) sim (2) não; fermentado (1) sim (2) não

Dose diária (copos): (1) 1 ou 2; (2) 3 ou 4; (3) 5 ou 6; (4) mais de 6; (5) não se aplica

Duração/anos: (há quanto tempo bebe essa quantidade) \_\_\_\_\_

- Sono:

<b>Rastreamento de distúrbios do sono</b>		
	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
Você está insatisfeito (a) com o seu sono?		
Apresenta sono ou fadiga durante as atividades diárias?		
O parceiro ou outros observadores queixam de comportamento não usual durante o sono, tais como ronco, pausa na respiração ou movimento de pernas, e/ou sonolência ou fadiga diurnas?		
Duração da sintomatologia superior a 3 meses		

- Você já realizou consulta com neurologista:

(1) sim: Especifique o motivo: \_\_\_\_\_

(2) não

- Você percebe certa dificuldade em lembrar-se das coisas, pessoas ou situações.

(1) sim (2) não

- Em sua opinião essa perda de memória ocorre:

(1) sempre (2) quase sempre (3) raramente (4) nunca

- História familiar positiva para:

Doença cardiovascular prematura (Infarto agudo do miocárdio ou morte súbita antes dos 55 anos no pai ou parentes de 1º grau do sexo masculino, ou antes dos 65 anos na mãe ou parentes de 1º grau do sexo feminino) (1) sim (2) não

Hipertensão arterial sistêmica (1) sim (2) não

Diabetes mellitus tipo II (1) sim (2) não

Doença tireoidiana (1) sim (2) não

Câncer de cólon (1) sim (2) não

Câncer de mama (1) sim (2) não (3) não se aplica

Câncer de próstata (1) sim (2) não (3) não se aplica

Osteoporose/Fratura de fragilidade (1) sim (2) não


Depressão (1) sim (2) não

Demência (1) sim (2) não



## Anexo 3 - Mini Exame do Estado Mental – MEEM

## MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

<b>ORIENTAÇÃO</b>		
* Qual é o (ano) (estação) (dia/semana) (dia/mês) e (mês).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local <sup>a</sup> ) (andar).	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
<b>REGISTRO</b>		
* Dizer três palavras: <b>PENTE RUA AZUL</b> . Pedir para prestar atenção pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que evoque corretamente e anotar número de vezes: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>		
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) * Alternativo <sup>1</sup> : série de 7 dígitos (5 8 2 6 9 4 1)	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
<b>EVOCAÇÃO</b>		
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
<b>LINGUAGEM</b>		
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão direita, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: <b>FECHE OS OLHOS</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, idéia completa)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Copiar o desenho:	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
		
<b>TOTAL:</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<sup>a</sup> **Rua** é usado para visitas domiciliares.  
**Local** para consultas no Hospital ou outra instituição!

<sup>1</sup> **Alternativo** é usado quando o entrevistado erra **JÁ** na primeira tentativa, **OU** acerta na primeira e erra na segunda. **SEMPRE** que o alternativo for utilizado, o escore do item será aquele obtido com ele. **Não importa se a pessoa refere ou não saber fazer cálculos** – de qualquer forma se inicia o teste pedindo que faça a subtração inicial. A ordem de evocação tem que ser exatamente a da apresentação!

## Anexo 4 - Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INVESTIGAÇÃO DE FATORES DE RISCO E POTENCIAIS BIOMARCADORES ASSOCIADOS AO PROCESSO NEURODEGENERATIVO: ESTUDO PROSPECTIVO NA POPULAÇÃO DE IDOSOS DE DOIS MUNICÍPIOS DA REGIÃO SUL DO BRASIL

**Pesquisador:** Joslane Budni

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 44043615.0.0000.0119

**Instituição Proponente:** Universidade do Extremo Sul Catarinense

**Patrocinador Principal:** Universidade do Extremo Sul Catarinense  
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO  
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E INOVACAO DO ESTADO DE SANTA CATARINA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.032.742

**Data da Relatoria:** 23/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo, coorte que pretende determinar fatores de risco e potenciais biomarcadores de diferentes natureza que possam prever o declínio cognitivo em Idosos muito Idosos

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar a presença de fatores de risco e potenciais biomarcadores associados com o processo de envelhecimento normal e de neurodegeneração em Idosos muito Idosos residentes na comunidade.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos (coleta de sangue). Sem benefícios direto para os pacientes. relação adequada

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tema relevante. Desenho experimental adequado. Previsão adequada de análise dos dados. Existe grande probabilidade de os resultados serem relevantes para a área

Endereço: Avenida Universitária, 1105

Bairro: Universitário CEP: 88.508-000

UF: SC Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2723 Fax: (48)3431-2750 E-mail: [cefica@unesc.net](mailto:cefica@unesc.net)

UNIVERSIDADE DO EXTREMO  
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 1.032.742

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE contem todos os itens indispensáveis. Linguagem utilizada adequada. Explicação dos procedimentos adequada

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto adequado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CRICIUMA, 23 de Abril de 2015

---

Assinado por:  
RENAN ANTONIO CERETTA  
(Coordenador)

Endereço: Avenida Universitária, 1105

Bairro: Universitário

CEP: 88.506-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2723

Fax: (48)3431-2750

E-mail: [cerica@unesc.net](mailto:cerica@unesc.net)

