

Título completo do manuscrito: Papel da vitamina D no tratamento do
défice cognitivo ligeiro – qual a evidência?

Título resumido do manuscrito: Papel da Vitamina D no Défice Cognitivo
Ligeiro

Daniela Cruz

ORCID: 0000-0002-3583-6495

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF São Martinho de Pombal

Hélder Balouta

ORCID ID: 0000-0001-5011-4549

Médico Interno de Medicina Geral e Familiar, USF São Martinho de Pombal

Rafaela Ventura

ORCID ID: 0000-0002-2319-3322

Médica Interna de Medicina Geral e Familiar, USF São Martinho de Pombal

Resumo

O Déficit Cognitivo Ligeiro (DCL) define-se como um decréscimo da função cognitiva, reconhecido pelo próprio e por familiares, que vai mais além das alterações que decorrem da idade. O DCL pode progredir para demência, sendo relevante a prevenção, diagnóstico e tratamento. Vários suplementos foram associados a uma melhoria da função cognitiva, nomeadamente a vitamina D. Este estudo deteve como objetivo rever a evidência do uso de vitamina D no tratamento do DCL. Foi utilizada uma metodologia RBE com critérios de inclusão segundo a metodologia PICO: População – idosos com DCL; Intervenção – suplementação com vitamina D; Controlo – Placebo; Outcomes primários: melhoria da sintomatologia associada ao DCL. Pesquisaram-se Guidelines, revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA) e ensaios clínicos controlados e aleatorizados (ECA) em várias bases de dados. Utilizaram-se os termos MeSH: "Cholecalciferol AND Mild Cognitive Impairment"; "Vitamin D AND Mild Cognitive Impairment"; incluíram-se artigos publicados nos últimos 10 anos. Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR), utilizou-se a escala SORT. Da pesquisa resultaram 42 artigos. Excluíram-se 36 após leitura do título e abstract e 1 por repetição, sendo 5 incluídos na revisão. A evidência sugere que a vitamina D pode ter um papel na melhoria das funções cognitivas em idosos com DCL, no entanto não há suporte para o seu uso como tratamento ou prevenção de progressão para demência. O médico pode considerar a suplementação com vitamina D, caso comprove o seu déficit ou as circunstâncias clínicas o exijam. São necessários mais estudos para comprovar o efeito da vitamina D no DCL.

Palavras-chave: déficit cognitivo ligeiro; vitamina D; idosos

Introdução

Atualmente nos países desenvolvidos, em grande parte devido ao envelhecimento da população, as doenças neurodegenerativas como demência e o déficit cognitivo ligeiro são cada vez mais alvo de investigação científica devido ao seu peso em termos morbimortalidade. O Déficit Cognitivo Ligeiro (DCL) define-se como um decréscimo da

função cognitiva, reconhecido pelo próprio e por familiares, que vai mais além das alterações que decorrem da idade. O DCL pode progredir para demência, sendo relevante a prevenção, diagnóstico e tratamento. Estima-se que esta condição pode atingir cerca de 15% das pessoas com mais de 50 anos. Cada vez mais existe consumo de suplementos vitamínicos e outros nutracêuticos como possível prevenção ou tratamento de múltiplas patologias, apesar da pouca evidencia para tal. Muitos prescritores assumem que mesmo que não haja benefício na sua prescrição, pelo menos não há malefício, conceito que está longe da verdade. Atualmente a dose ideal de suplementação de vitamina D é 600UI até aos 70 anos, e 800UI depois dos 70 anos. Os benefícios da suplementação com vitamina D são comprovados de longa data, a nível de saúde músculo-esquelética, mas também se tem vindo a desvendar possíveis benefícios em vários sistemas não músculo-esqueléticos. A evidencia de benefício da suplementação de vitamina D em patologia não músculoesquelética permanece controversa devido a evidencia inconsistente. Vários suplementos foram associados a uma melhoria da função cognitiva, nomeadamente a vitamina D. No entanto ainda é bastante controverso o possível benefício da suplementação de vitamina D como prevenção primária ou tratamento do défice cognitivo ligeiro, questão que esta revisão baseada na evidencia vai tentar responder.

Métodos

Este estudo teve como objetivo rever a evidência do uso de vitamina D no tratamento do DCL através de uma RBE. Foi efetuada uma RBE com critérios de inclusão segundo a metodologia PICO, sendo a população definida como idosos com défice cognitivo ligeiro; a intervenção como suplementação com vitamina D; o controlo com placebo; os Outcomes primários como melhoria da sintomatologia associada ao défice cognitivo ligeiro. Pesquisaram-se guidelines, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos controlados e aleatorizados em várias bases de dados (Pubmed – acedido a 3/8/2021; Cochrane – acedido a 20/12/2022; DGS – acedido a 3/8/2021; NICE – acedido a 3/8/2021; e a Canadian Medical Association – acedido a 3/8/2021). Utilizaram-se os termos MeSH: "Cholecalciferol AND Mild Cognitive Impairment"; "Vitamin D AND Mild

Cognitive Impairment". Incluíram-se artigos de acesso integro gratuito, publicados nos últimos 10 anos até á data da pesquisa, publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Para a atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação, utilizou-se a escala SORT, sendo que todos os autores envolvidos concordaram de forma unanime com a graduação atribuída a cada um dos artigos. A pesquisa resultou em 42 artigos, dos quais 1 foi excluído por ser duplicado e 36 foram excluídos apos leitura do abstract, quando foi decidido de forma unanime por todos os autores que não se adequam ao tema em estudo. Os 5 estudos finais foram então lidos na integra, a relação entre a suplementação com vitamina D e o déficit cognitivo ligeiro foi determinada usando a escala SORT para cada estudo individual, e foi elaborado uma tabela comparativa dos vários estudos.

Resultados

Da pesquisa efetuada resultaram 5 artigos, dos quais 1 é uma norma de orientação, 3 são ensaios clínicos controlados e aleatorizados, e o último trata-se de uma revisão sistemática. Segue-se um breve sumário dos artigos selecionados.

i. "Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas": Trata-se de uma norma de orientação publicada pela Direção Geral da Saúde em 27/12/2011. Esta norma realça dois pontos sobre a evidencia de vitamínicos (inclusive a vitamina D) a nível de demência e déficit cognitivo ligeiro. O primeiro ponto é que "Não existe, presentemente, evidência que suporte a utilização de outros medicamentos, como anti-inflamatórios, nootrópicos, vasodilatadores, selegilina, terapêutica hormonal, estatinas, vitaminas, extratos cerebrais ou de plantas, na prevenção ou tratamento do declínio cognitivo ou demência. Estes medicamentos não devem ser prescritos com esta indicação" Este ponto é baseado no estudo de O'Brien and Burns, 2010; Hort et al., 2010, Ihl et al., 2011, que se trata do consenso da Associação Britânica de Psicofarmacologia. O segundo ponto é que "Não existe evidência de que qualquer medicamento seja eficaz na prevenção primária da demência". Este ponto foi baseado no artigo "Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline, Williams et al., 2010; National Institute of Health, 2010". Como fraquezas da evidencia a apontar, é o fato de que esta norma de

orientação já foi publicada há mais de 10 anos, pelo que pode estar possivelmente desatualizada. Outro ponto importante também é o facto de que a evidencia em que se baseia trata-se de consensos de opinião de peritos, tratando-se do mais baixo nível em termos de hierarquia de evidencia científica. Foi determinado um nível de evidencia grau 3 e uma força de evidencia C.

ii. “Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women’s Health Initiative”: Trata-se de um ensaio clínico duplamente cego controlado e randomizado. O grupo de intervenção foi constituído por 2034 mulheres com mais de 65 anos sem demência, que foram suplementadas com uma dose de 400 UI de vitamina D3 e 1000mg de carbonato de cálcio. O grupo de controlo foi composto por 2109 mulheres com características semelhantes, que foram suplementadas com placebo. Os casos e controlo tiveram um followup de 7.8 anos, onde foram determinados os novos diagnósticos de demência e défice cognitivo ligeiro, assim como efetuadas avaliações da função cognitiva através de testes dirigidos. Não foram detetadas diferenças estatisticamente significativas sobre a incidência de demência e défice cognitivo ligeiro entre os dois grupos, assim como o resultado dos testes cognitivos utilizados. A força do estudo baseia-se na aleatorização dos participantes, assim como tempo de follow-up longo, que é essencial nos estudos relacionados com doenças neurodegenerativas. Outro ponto positivo foi o fato de utilizar dois métodos para determinar associação com o desenvolvimento de doença neurodegenerativa, através de novos diagnósticos assim como utilização de testes cognitivos a todos os participantes (de forma duplamente cega). O ponto fraco do estudo é que ele apenas permite interferir sobre a dose de vitamina D estudada, que atualmente não é dose indicada para suplementação a partir dos 65 anos. O estudo teve apenas participantes do género feminino. A suplementação conjunta com carbonato de cálcio também podia ser um fator confundidor. Foi determinado um nível de evidencia grau 2 e uma força de evidencia C.

iii. “Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive

Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial”: Trata-se de um ensaio clínico duplamente cego randomizado e com grupo de controlo. O grupo de participantes eram pessoas com mais de 65 anos com diagnóstico de défice cognitivo ligeiro, e foram aleatorizados entre o grupo de intervenção e controlo. O grupo de intervenção foi composto por 93 participantes e foi suplementado com 800UI de vitamina D diariamente, enquanto os 90 participantes do grupo de controlo foram suplementados com cápsulas de açúcar de aspeto idêntico. Foram efetuados testes de função cognitiva e avaliação de biomarcadores no início do estudo e depois posteriormente aos 6 e aos 12 meses. O grupo de intervenção demonstrou melhoria estatisticamente significativa ($p < 0.001$) nos testes cognitivos a nível global e a nível específico como na informação, intervalo de dígitos, vocabulário, desenho de bloco e arranjo de imagens. A nível de biomarcadores, o grupo de intervenção demonstrou níveis superiores estatisticamente significativos a nível do comprimento de telómero de leucócitos, assim como níveis inferiores a nível de mRNA relacionado com substâncias oxidantes. A força deste estudo baseia-se no fato de ser um ensaio clínico aleatoriamente randomizado, com uma suplementação de vitamina D idêntica aos consensos atualmente em vigor para pessoas com mais de 65 anos. Em termos de pontos fracos, a população incluindo no estudo é limitada, assim como o tempo de follow-up, que os autores consideram demasiado curto para avaliar a evolução de doenças neurodegenerativas. A utilização de biomarcadores como nível de evidencia pode não ter real interferência com a deterioração neurodegenerativa e função cognitiva no mundo real. Foi determinado um nível de evidencia grau 3 e uma força de evidencia B.

iv. “Effects of vitamin D3 supplementation on cognition and blood lipids: a 12- month randomised, double-blind, placebo-controlled trial”: Trata-se de um ensaio clínico duplamente cego controlado e randomizado. Utentes com mais de 65 anos sem demência ou utilização de suplementos vitamínicos foram avaliados para a presença de défice cognitivo ligeiro, e estes participantes com diagnóstico foram randomizados para o grupo de intervenção (93) ou controlo (88). O grupo de intervenção foi suplementado com 800UI de vitamina D3, enquanto o grupo de controlo foi suplementado com um

placebo. O estudo teve um follow-up de 12 meses. A função cognitiva foi avaliada utilizando a versão chinesa do Escala de Inteligência Revista para Adulto Wechsler no início do estudo e em cada follow-up. Concomitantemente também foram avaliados os níveis séricos de vitamina D e lípidos. A nível de função cognitiva, o grupo de intervenção teve resultados estatisticamente significativos superiores a nível da informação, intervalo de dígitos, vocabulário, desenho de bloco e arranjo de imagens. A nível de estudo de biomarcadores, o grupo de intervenção possui níveis estatisticamente superiores de vitamina D e inferiores de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos) no final de 12 meses de follow-up. A força do estudo baseia-se no seu desenho como um ensaio clínico aleatoriamente randomizado. Foram também utilizadas as doses de vitamina D recomendadas para idosos com mais de 65 anos, embora não se conheça qual a dose ideal para populações com défice cognitivo ligeiro. Os pontos fracos foram o tempo de follow-up curto e o facto de terem sido utilizados sempre os mesmos testes ao longo do tempo, pelo que a melhoria observada pode ter sido um reflexo de aprendizagem. Foi determinado um nível de evidencia grau 2 e uma força de evidencia B.

v. “Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life”: Este artigo trata-se de uma revisão sistemática em que avaliou a relação entre vários suplementos vitamínicos e a função cognitiva. Dos estudos revistos apenas 2 relacionavam-se com a suplementação com vitamina D. O primeiro destes estudos tratou-se do estudo “Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women’s Health Initiative, de Rossom et al”, já descrito acima neste artigo. Não foi determinada evidencia de efeito do suplemento sobre a função cognitiva global ou a incidência de demência. O segundo estudo suplementou os 60 participantes com doses de vitamina D elevadas (4000UI em dias alternados). Não foi encontrado nenhum efeito na função cognitiva após 6 meses. A conclusão da revisão sistemática determina que não existe evidencia do efeito de vitamina D a nível de função cognitiva. Foi determinado um nível de evidencia grau 2 e uma força de evidencia C.

Título	Tipo de estudo	População	Intervenção	Conclusão	Nível de evidência	Força de evidência
Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas	Norma de orientação	-----	-----	Não existe evidência para suplementação de vitamina D em termos de prevenção ou tratamento de défice cognitivo ligeiro	3	C
Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women's Health Initiative	Ensaio clínico controlado e randomizado	4103	Suplementação com 400 UI de vitamina D e 1000mg de carbonato de cálcio durante 7.8 anos	Não existe evidência que a suplementação com vitamina D altera a incidência de demência ou défice cognitivo ligeiro, ou melhora a função cognitiva	2	C
Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function Through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12- Month Randomized Controlled Trial	Ensaio clínico controlado e randomizado	183	Suplementação com 800UI de vitamina D durante 12 meses	Melhoria significativa a nível de testes cognitivos e comprimento de telómeros	3	B
Effects of vitamin D3 supplementation on cognition and blood lipids: a 12-month randomised, doubleblind, placebocontrolled trial	Ensaio clínico controlado e randomizado	181	Suplementação com 800UI de vitamina D durante 12 meses	Melhoria significativa a nível de testes cognitivos e redução de valores séricos de lípidos	3	B
Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life	Revisão sistemática e meta-análise	4103 +60	Suplementação com 400 UI de vitamina D e 1000mg de carbonato de cálcio durante 7.8 anos + suplementação com 4000 UI de vitamina D em dias alternados durante 6 meses	Não existe evidência de melhoria com suplementação com vitamina D a nível de testes cognitivos	2	C

Discussão

A inconsistência entre os resultados dos vários estudos encontrados é de admirar, visto que na maioria estes foram obtidos por ensaios clínicos controlados randomizados duplamente cego. O desenho destes estudos na sua maior parte foi bem executado, e permitiu eliminar vários vieses, nomeadamente de seleção e de verificação. De forma geral podemos observar que os estudos que demonstram benefício da vitamina D possuíam amostras menores e tempos de seguimento mais curtos. O défice cognitivo

ligeiro é uma entidade cujo diagnóstico é puramente clínico, e, portanto, sujeito a um componente subjetivo por parte do médico e do doente bastante importante. Nalguns casos a linha que o separa de demência inicial é ténue, e esta vai depender do estado basal do indivíduo em questão. Finalmente é difícil interpretar estudos com efeitos em biomarcadores, pois a sua interferência no mundo real é questionável.

Conclusão

Em termos de evidencia atual, os estudos sobre a suplementação com vitamina D no défice cognitivo ligeiro apresentam resultados inconsistentes, embora os estudos com maior grau de evidencia sugere que não existe efeito estatisticamente significativo. O médico pode considerar a suplementação com vitamina D, caso comprove o seu défice ou as circunstâncias clínicas o exijam. São necessários mais estudos para comprovar o efeito da vitamina D no défice cognitivo ligeiro, assim como determinar a dose ideal de tal suplementação.

Referências

- Rutjes, A. W. S., Denton, D. A., di Nisio, M., Chong, L. Y., Abraham, R. P., Al-Assaf, A. S., Anderson, J. L., Malik, M. A., Vernooij, R. W. M., Martínez, G., Tabet, N., & McCleery, J. (2018). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *In Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 12). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011906.pub2>
- Rossum, R. C., Espeland, M. A., Manson, J. E., Dysken, M. W., Johnson, K. C., Lane, D. S., Leblanc, E. S., Lederle, F. A., Masaki, K. H., & Margolis, K. L. (2012). Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's health initiative. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(12), 2197–2205. <https://doi.org/10.1111/jgs.12032>
- Yang, T., Wang, H., Xiong, Y., Chen, C., Duan, K., Jia, J., & Ma, F. (2020). Vitamin D Supplementation Improves Cognitive Function through Reducing Oxidative Stress Regulated by Telomere Length in Older Adults with Mild Cognitive

Impairment: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1509–1518. <https://doi.org/10.3233/JAD200926>

Hu, J., Jia, J., Zhang, Y., Miao, R., Huo, X., & Ma, F. (2018). Effects of Vitamin D3 supplementation on cognition and blood lipids: A 12-month randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 89(12), 1341–1347. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318594>

Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas, Nr. 053/2011, DGS

“O(s) autor(es) declara(m) que não há conflito de interesse”