



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA DOENÇA DE PARKINSON
Aluno: Italo Emidio Silva Rezende
Orientadora: Michele Ferro de Amorim Cruz

Brasília, 2018

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum. Sua prevalência é maior em homens do que em mulheres e tende a ocorrer com o aumento da idade, sendo assim, presente mais na população idosa, acima de 65 anos. Somente 15% dos casos de DP são por causa genética e de modo geral decorre por fatores associados à idade e pela exposição à alguma toxina. (RIEDER et al., 2018).

A DP se dá por uma alteração crônica, degenerativa e progressiva do sistema nervoso central, caracterizada pela presença de disfunções monoaminérgicas múltiplas, principalmente, pela perda contínua de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo, região localizada na porção superior do tronco encefálico, resultando na diminuição das células produtoras de dopamina na via negroestriatal e dos neurônios contendo neuromelanina no tronco cerebral. A DP é definida principalmente por distúrbios motores e disfunções posturais, apresentando em alguns casos alterações do sono, memória, depressão e distúrbios do sistema nervoso autônomo. (CALDERARO et al., 2015; MENOTTI et al., 2015; RIEDER et al., 2018).

Têm sido investigados como potenciais fatores de risco ou protetores para a DP nutrientes específicos e hábitos alimentares (ZHU et al., 2014). Recentemente, evidências acumuladas mostraram que a vitamina D3 desempenha um papel protetor nos distúrbios neurocognitivos, atuando em áreas onde a memória reside, o hipocampo. (CATALDI et al., 2018).

A vitamina D foi inicialmente caracterizada como uma vitamina no século 20 e agora é reconhecida como um hormônio, sendo encontradas duas formas principais, são elas: vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D3 é sintetizada na pele dos seres humanos e é consumida na dieta através da ingestão de alimentos de origem animal, principalmente óleos de peixe, enquanto que a vitamina D2 é derivada a partir de fontes de plantas (GIL et al., 2018).

Estudos recentes têm demonstrado que pacientes com DP têm concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) mais baixas do que os controles. Além disso, os baixos níveis dessa vitamina estão associados com

aumento do risco de sintomas clássicos de doenças neurodegenerativas, tais como: comprometimento cognitivo, funções motoras prejudicadas, declínio da memória, quedas e alterações no equilíbrio (SLEEMAN et al. 2017; KODUAH et al., 2017). Os receptores de vitamina D e a enzima que converte a 25-hidroxivitamina D em vitamina D ativa são encontrados em todo o cérebro (RIMMELZWAAN et al., 2016). A vitamina D3 inibe a ativação da microglia, protegendo os neurônios dopaminérgicos e aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado da linha de células da glia, facilitando, assim, a neuroproteção (KIM et al., 2018).

Diante do exposto e considerando a relevância do tema, o presente estudo teve por objetivo verificar a relação da vitamina D com a prevenção e a progressão da doença de Parkinson.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura acerca da temática: importância da vitamina D na prevenção e progressão da doença de Parkinson.

Foram consultados artigos científicos cadastrados nas bases de dados: SCIELO, PUBMED e EBSCO. Para a busca das referências, foram utilizadas as palavras-chaves cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Vitamina D; Doença de Parkinson; Vitamina D e prevenção da doença de Parkinson; *Prevention Parkinson's Disease*; *Vitamin D and Parkinson's disease*; *Vitamin d and neurodegenerative disease*; *Vitamin D metabolism*; metabolismo da vitamina D. Foram consultados artigos publicados no período compreendido entre 2003 a 2018, na língua portuguesa e inglesa.

Foram excluídos artigos de revisão e de meta-análise, bem como os que não apresentaram relação com o objetivo do presente estudo. Conjuntamente, foram eliminados artigos de estudos epidemiológicos do tipo intervenção com a finalidade de tratamento, de análise secundária, realizados com animais e células in vitro.

Foi realizada uma pré-seleção dos artigos pela leitura dos títulos, seguiu-se com a leitura dos resumos e aqueles que não atenderam ao objetivo proposto pelo presente trabalho foram excluídos. Quanto aos remanescentes, foram lidos e estudados na íntegra. Foi realizada uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizassem as produções, tais como: ano de publicação, tipo do estudo, objetivo e resultados encontrados nas pesquisas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. *METABOLISMO DA VITAMINA D*

Previamente, é preciso entender quais são as moléculas que fazem parte de todo processo envolvido no metabolismo da vitamina D. Como fator principal, temos o 7-deidrocolesterol (7-DHC), importante precursor encontrado na pele humana o qual todo grupo de secosteroides é derivado deste. Por conseguinte, temos seu metabólito ativo, a 1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol; Seus precursores principais, vitamina D₃ ou colecalciferol, vitamina D₂ ou ergosterol e a 25-hidroxitamina D ou calcidiol; E suas enzimas, conjuntamente, com sua proteína carreadora (Vitamin D Binding Protein, DBP), seu receptor (VDR) e os produtos de degradação (CASTRO, 2011).

A vitamina D pode ser ingerida ou sintetizada na pele humana como a pré-vitamina D, (25 (OH) D). A absorção de vitamina D de forma endógena ocorre nas camadas da epiderme, pelo precursor 7-deidrocolesterol no momento em que recebe luz solar direta, particularmente pela radiação UVB. Ocorrendo a exposição ao raio ultravioleta B, é promovida a quebra do 7-DHC formando uma molécula secosteroide, reconhecida como pré-vitamina D, termoinstável, que sofre uma reação térmica se tornando a vitamina D₃, mais estável (CATARINO et al., 2016).

Doravante, a 7 (OH) D tem que ser hidroxilado duas vezes para se tornar a forma ativa 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2D), estas hidroxilações ocorrem primeiro no fígado e depois no rim. A 1,25 (OH) 2D liga-se ao VDR, ativando desse modo o receptor que é expresso em quase todas células humanas, e regulando a transcrição gênica (RIMMELZWAAN et al., 2016).

No fígado, a vitamina D é convertida em 25-hidroxitamina D (25 (OH) D) por hidroxilação do carbono 25 pela 25-hidroxilase. Este estágio da hidroxilação é catalisado por várias isoformas mitocondriais e microssomais do citocromo P450 (CYP). Como o 25 (OH) D₃ é o principal metabólito da vitamina D presente no sangue humano, com uma meia-vida de 2 semanas e um aumento proporcional com a ingestão de vitamina D, os níveis plasmáticos deste metabólito são amplamente utilizados como um indicador de estado de vitamina D (SKROBOT et al., 2018).

A segunda hidroxilação da vitamina D ocorre no rim e leva à geração do metabólito bioativo, a 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2D3). A vitamina D circula pelo plasma acoplada à proteína carreadora, a qual constitui a principal reserva de Vit. D, até ir de encontro a enzima 1- α -hidroxilase que atua na quebra dessa vitamina, promovendo a hidroxilação do carbono 1 do calcidiol (25(OH) D) e formando o calcitriol (1,25 (OH) 2D). A 1- α -hidroxilase está presente em diversos outros tecidos do corpo, no rim essa enzima é regulada pelo paratormônio (PTH), níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, e fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) (CASTRO, 2011; CATARINO et al., 2016; SKROBOT et al., 2018).

3.2. FONTES DE VITAMINA D E RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO

A vitamina D pode ser encontrada de duas formas, sendo o ergocalciferol ou vitamina D2 e colecalciferol ou vitamina D3. Originalmente a vitamina D3 é reconhecida por ter sua absorção pela exposição à radiação ultravioleta B (RUVB), entretanto ainda pode ser encontrada em alguns alimentos de origem animal, como por exemplo: O salmão, atum, sardinha, gema do ovo, fígado, leite e derivados. E a vitaminada D2 é de origem vegetal, obtida a partir de leveduras e plantas sendo bastante presente em cogumelos (MAEDA et al., 2014).

A recomendação de vitamina D, de acordo com as DRIs (1997), é de 10 $\mu\text{g/d}$ para todas as idades e sexo e, de acordo com as RDAs (2011), é de 15 $\mu\text{g/d}$ até os 70 anos e de 20 $\mu\text{g/d}$ após os 70 anos. O nível máximo de vitamina D tolerado, Tolerable Upper Intake Levels, para a população adulta e idosa é de 100 $\mu\text{g/d}$.

A suplementação de vitamina D entre os indivíduos com hipovitaminose D é cada vez mais frequente, sendo o colecalciferol (Vit. D3) mais efetivo que o ergocalciferol (Vit. D2) apresentando uma meia-vida maior e aumentando a concentração sérica de vitamina D. A dose diária para atingir uma adequação considerável de Vit. D, em Unidades Internacionais (UI), é de 600 UI de 1 até 70 anos, incluindo gestantes e lactantes, e 800 UI para idosos maiores de 70 anos. Em indivíduos que apresentam hipovitaminosa D (<20 ng/ mL) é observada sua regulação com a suplementação de 1.000 UI/ dia ou até mais. Para cada 100 UI

tem-se um aumento de 0,7 a 1,0 ng/ mL de 25 (OH) D sérica (MAEDA et al., 2014; CATARINO et al., 2016).

3.3. PAPEL DA VITAMINA D NO FUNCIONAMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A vitamina D, reconhecida atualmente como um hormônio, é principalmente influente na absorção de cálcio e fosforo auxiliando efetivamente na mineralização óssea (CATARINO et al., 2016). Porém, a Vitamina D apresenta um papel adicional muito importante no sistema nervoso central, na neuroproteção e na neuromodulação (KIM et al., 2018).

Iacopetta et al. (2018) mencionam em seu estudo algumas hipóteses relacionadas a ação da vitamina D, como: A modulação de fatores de transcrição genética através de interações com o receptor da vitamina D (VDR); Fatores antioxidantes, inibindo a síntese de óxido nítrico (iNOS), radical livre que pode danificar as células do sistema nervoso central; Estimula a atividade da gama glutamil transpeptidase (GGT), enzima importante na síntese da glutathione, sendo a glutathione um antioxidante que neutraliza os radicais livres e protege as células contra danos; E fatores neurotróficos desempenhando papel importante na regeneração de nervos periféricos, estimulando a produção do fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) e da Neurotrofina-3 (NT-3), contribuindo para o crescimento e proteção dos neurônios (RIMMELZWAAN et al., 2016).

A função neuronal normal depende da absorção e ativação da vitamina D, retratando uma potente atividade antioxidante, reduzindo a peroxidação lipídica e aumentando as enzimas que protegem contra a oxidação. Acredita-se que o estresse oxidativo desempenhe um papel na morte celular dopaminérgica na DP. Danos ao cérebro causados pelo estresse oxidativo também podem contribuir para a disfunção cognitiva em doenças neurodegenerativas (GATTO et al., 2016).

Coletivamente, os efeitos fisiológicos da vitamina D nas funções cerebrais incluem a promoção da neurotransmissão, neurogênese, sinaptogênese, depuração amilóide e a prevenção da morte neuronal. Observando um papel importante da vitamina D no desempenho cognitivo motor (SOMMA et al., 2017).

3.4. ESTUDOS EXPERIMENTAIS ACERCA DA VITAMINA D NA DOENÇA DE PARKINSON

A associação entre a vitamina D e a doença de Parkinson pode ser determinada de diferentes formas por cada estudo, podendo de fato, níveis insuficientes de Vit. D, serem um fator para a incidência da DP ou somente uma decorrência. Mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos foram selecionados 10 artigos científicos para a presente revisão (Tabela 1). A figura 1 detalha a sistematização da busca e os critérios utilizados para a exclusão até se chegar ao número final utilizado.

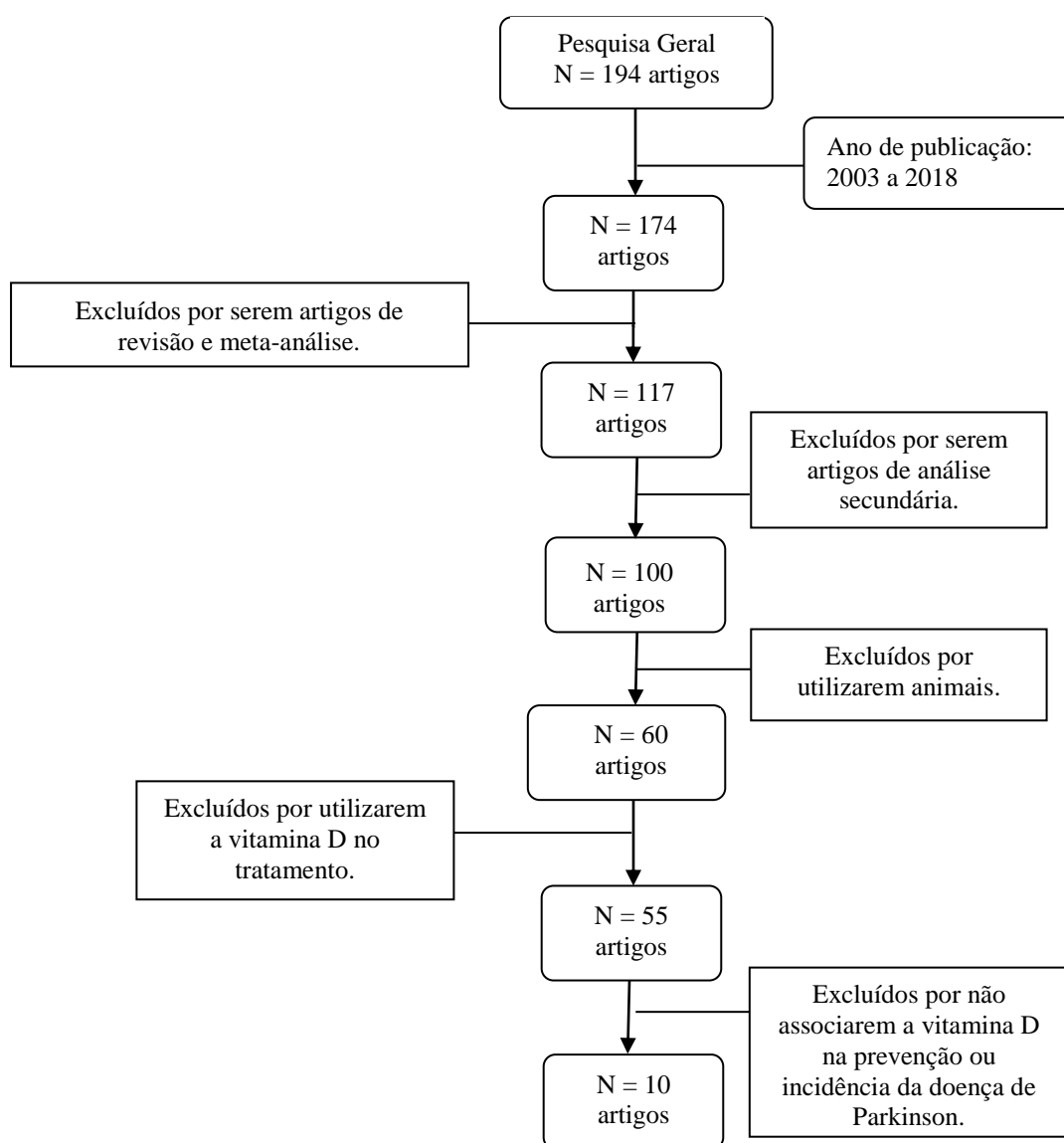


Figura 1. Sistematização da busca dos artigos científicos.

Em um estudo realizado com 229 pacientes, sendo 152 homens e 77 mulheres com idade maior que 60 anos, manifestando a doença de Parkinson, admitidos no Departamento de Neurologia do Hospital geral da Universidade Médica de Tianjin. Foram avaliados os níveis séricos de 25 (OH) D e a gravidade da doença. Constatou-se, que a vitamina D foi associada à gravidade da DP, inferindo que há relação entre a quantidade de vitamina circulante e a gravidade do paciente já com a Parkinson. Concentrações baixas de 25 (OH) D são fortemente associadas à ocorrência da DP e concentrações séricas mais elevadas de 25 (OH) D mostram um risco reduzido, sendo que na pesquisa dos 229 pacientes com Parkinson, 43,4% eram deficientes de 25 (OH) D circulante (LIU; ZHANG, 2014).

Suzuki et al. (2012), em seu estudo transversal, procuraram associar níveis circulantes de 25 (OH) D/ 1,25 (OH) D, polimorfismos GC/ VDR e a gravidade da DP, com 137 pacientes entre 45 e 85 anos de idade com diagnóstico de Parkinson. A gravidade da doença de Parkinson foi avaliada usando o estágio Hoehn & Yahr (HY) e o Estágio Unificado de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), estimadas pelo odds ratio (OR), com intervalo de confiança (IC) de 95% (IC95%) (A significância foi considerada quando $P < 0,05$). Níveis mais elevados de 25-hidroxivitamina D circulantes foram significativamente associados com doença de Parkinson mais leve avaliada pelo estágio de Hoehn & Yahr ($P = 0,002$) e UPDRS ($P = 0,004$), em contraste nenhum indivíduo apresentou níveis baixos de 1,25 (OH) D. Também foi visto que portadores do genótipo FokI_{CC} do receptor de vitamina D apresentaram associação significativa com menores estágios de HY ($P = 0,002$) e com menor UPDRS ($p = 0,027$).

Sleeman et al. (2017) por sua vez, em sua pesquisa observacional prospectiva avaliando níveis de vitamina D e associação com a severidade motora (Pacientes com DP, $n = 145$; Controles, $n = 94$), constataram que concentrações séricas médias de 25 (OH) D em pacientes recém diagnosticados com DP são menores do que em pacientes saudáveis, sendo $17,6 \pm 8,8$ ng/ mL para participantes com DP e $22 \pm 8,8$ ng/ mL para controles. Além disso, o estudo avaliou os voluntários, casos e controles, durante um período de 36 meses, submetidos à avaliação clínica no início e a cada 18 meses, demonstrando que não houve uma alteração significativa de 25 (OH) D e associação a desfechos clínicos (gravidade da doença, cognição e quedas).

O mesmo foi visto por Wang et al. (2016) em seu estudo, no qual, foram avaliadas as associações entre vitamina D sérica, ingestão de vitamina D e exposição à luz solar em 201 pacientes com DP recém-diagnosticados e 199 controles sem doenças neurodegenerativas. Foi verificado que houve níveis significativamente mais baixos de 25 (OH) D sérica (6,5 ng/ml), ingestão diária de vitamina D ($\pm 3,7$ g/ dia) e exposição a luz solar (4,1 h/ semana) em pacientes com DP comparados aos controles saudáveis, apontando 20,6 ng/ml de 25 (OH) D sérica, $\pm 8,3$ g/ dia de ingestão de vitamina D e 9,7 h/ semana de exposição RUV.

Em um estudo de coorte baseado na pesquisa Mini-Finland Health, realizada em 1978 a 1980, 3.173 homens e mulheres livres da doença foram acompanhados para se verificar a ocorrência de DP até o final de 2007, sendo registrado um total de 50 casos. Foi constatado que o baixo nível de vitamina D prediz o desenvolvimento da doença de Parkinson, onde indivíduos que apresentaram uma concentração sérica de Vitamina D de pelo menos 20 ng/ml tiveram um risco de 65% menor do que aqueles com valores abaixo de 10 ng/ml. Porém, a população estudada, naturalmente, possui níveis baixos de vitamina D, pelo fato de a Finlândia ter exposição solar restrita (KNEKT et al., 2010).

Não obstante, Shrestha et al. (2016) obtiveram um resultado divergente, utilizando as amostras coletadas de um estudo de coorte prospectivo, ARIC (Estudo com a finalidade de examinar fatores de riscos para doenças cardiovasculares na população geral dos EUA), com a duração de 19 anos de seguimento foram selecionados um total de 67 indivíduos com incidência da doença de Parkinson. Os autores observaram que não foi encontrada uma associação entre o nível sérico de 25 (OH) D e a DP. Vale ressaltar que, dos indivíduos que desenvolveram a doença de Parkinson, apenas 26,9% apresentaram níveis baixos de 25 (OH) D e 73,1% tinham concentrações séricas normais de vitamina D.

Em se tratando de genética, o efeito dos polimorfismos BsmI, ApaI, TaqI e FokI do gene do receptor da vitamina D é associado em diversos estudos à doença de Parkinson. Török et al. (2013) constataram uma diferença significativa na distribuição do genótipo FokI entre 100 pacientes com DP e 109 controles saudáveis na população húngara, onde o alelo C foi significativamente maior nos pacientes com DP (OR = 1,615, 95% IC= 1,087-2,399, $p = 0,017$). O mesmo foi observado por Han et al. (2012), em que portadores do alelo FokI C foram susceptíveis de se

associar com um risco aumentado de DP ($P = 0,004$), bem como DP de início precoce ($P = 0,010$). Além disso, a taxa de risco de desenvolvimento da DP de início precoce foi de 8,600 vezes maior para os portadores de alelo FokI C do que os portadores de alelo T, e a razão de risco de desenvolvimento de DP de início tardio foi de 1,334 vezes maior para o alelo C do que no alelo T em FokI.

Por fim, um estudo com o intuito de analisar a associação entre polimorfismos genéticos do VDR e a DP (Casos de DP, $n = 367$; Controles, $n = 658$), verificou uma forte relação entre o receptor da vitamina D e a doença de Parkinson em uma população com uma alta exposição à RUVB, onde indivíduos homocigotos para o genótipo TaqI TT (alelo principal) tiveram 31% a menos de risco para ocorrência da DP (GATTO et al., 2015). Entretanto, Petersen et al. (2014), em seu estudo de caso-controle (Casos, $n = 121$; Controles, $n = 235$) realizado na população faroense, onde a prevalência de DP é alta, inferiram que não há uma associação significativa entre as variantes BsmI, Apal e TaqI e a DP, e não houve diferença nos níveis de 25 (OH) D entre os casos e controles que possa levar em consideração.

Tabela 1. Estudos experimentais sobre vitamina D e doença de Parkinson.

Autor/ ano	Número da amostra	Tipo de estudo	Objetivos do estudo	Resultados mais relevantes
Knekt et al. (2010)	7217 indivíduos	Estudo de coorte	Investigar se níveis baixos de 25 (OH) D podem estar relacionados com a gravidade clínica em pacientes chineses com DP.	Indivíduos com concentrações séricas de vitamina D mais altas mostraram um risco reduzido de doença de Parkinson.
Suzuki et al. (2012)	137 pacientes	Estudo transversal	Examinar associações entre níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D, polimorfismos do receptor da vitamina D, polimorfismos do gene da proteína de ligação da vitamina D e a gravidade da doença de Parkinson.	Níveis mais elevados de 25-hidroxivitamina D e o genótipo FokI CC do receptor de vitamina D podem ser independentemente associados com formas mais leves da doença de Parkinson.

Han et al. (2012)	542 indivíduos	Estudo de caso-controle	Investigar se níveis baixos de 25 (OH) D podem estar relacionados com a gravidade clínica em pacientes chineses com DP	Possível associação entre o polimorfismo VDR FokI T/ C e a DP, indicando que os polimorfismos do VDR podem mudar a suscetibilidade genética à DP esporádica em uma população chinesa
Török et al. (2013)	209 indivíduos	Estudo de caso-controle	Relacionar os polimorfismos do gene do VDR à DP.	A frequência do alelo C foi significativamente maior nos pacientes com DP do que nos controles.
Liu; Zhang (2014)	229 pacientes	Estudo de coorte prospectivo	Investigar se o nível sérico de vitamina D prediz o risco da doença de Parkinson.	Níveis mais baixos de 25 (OH) D podem estar associados à gravidade da DP em pacientes chineses
Petersen et al. (2014)	356 indivíduos	Estudo de caso-controle	Investigar as associações entre 25 (OH) D e três polimorfismos do VDR e DP na população faroense.	Sem diferenças significativas.
Gatto et al. (2015)	1025 indivíduos	Estudo de caso-controle	Examinar se a exposição à UVR e variações no gene do receptor da vitamina D (VDR) estão associados com a DP.	Indivíduos homocigotos para o genótipo TaqI TT (alelo principal) tiveram 31% a menos de risco para ocorrência da DP.
Wang et al. (2016)	400 indivíduos	Estudo de caso-controle	Avaliar as associações entre vitamina D sérica, ingestão de vitamina D, exposição à luz solar e pacientes com DP recém-diagnosticados.	Níveis mais baixos de 25 (OH) D e de exposição sérica à luz solar estão significativamente associados a um risco aumentado de DP.
Shrestha et al., (2016)	12762 indivíduos	Estudo prospectivo	Avaliar prospectivamente a associação entre a 25-	Sem diferenças significativas.

			hidroxivitamina D sérica e DP entre 12.762 participantes da coorte de risco de aterosclerose em comunidades.	
Sleeman et al. (2017)	239 indivíduos	Estudo de caso-controle	Determinar 25 (OH) D na DP recém-diagnosticada e controles pareados por idade e avaliar se houve uma associação com desfechos clínicos.	Concentrações de 25 (OH) D foram menores na DP do que em participantes controles no início do estudo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidente que não há estudos suficientes para se afirmar que a vitamina D exerce uma função preventiva contra a doença de Parkinson, porém, é possível afirmar que níveis baixos de 25 (OH) D circulantes são bastante presentes em pacientes diagnosticados com DP, além de que a presença do alelo FokI C é relacionado ao desenvolvimento da doença.

No entanto, a maioria dos estudos experimentais, que buscaram evidenciar a quantidade de vitamina D sérica em pacientes recém-diagnosticados com a doença de Parkinson, não levaram em consideração se, de fato, a 25 (OH) D pode promover efeitos neuroprotetores ou neuromoduladores no SNP, inferindo somente se níveis baixos podem estar associados à incidência da DP.

Outro ponto a ser destacado, é de que não há estudos envolvendo a investigação da suplementação de vitamina D na prevenção da DP, o qual há uma melhor condução e compreensão em relação a desfecho clínico e análise de dados.

Desta forma, pode-se afirmar que são necessários mais estudos abrangendo a vitamina D na prevenção da doença de Parkinson, porém utilizando métodos diferentes e com mais clareza sobre os dados obtidos, para se ter uma certeza da ação protetora da vitamina D.

REFERÊNCIAS

- CALDERARO, S.G.; AMADEI, J.L.; CONTER, C.C. Doença de Parkinson: Tratamentos complementares e qualidade de vida. *Saúde e Pesquisa*, v. 8, n. 1, p. 97-103, Mar. 2015.
- CASTRO, L.C.G. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, Out. 2011.
- CATARINO, A. M.; CLARO, C.; VIANA, I. Vitamina D – Perspectivas atuais. *Revista da Sociedade Brasileira de Dermatologia e Venereologia*, Portugal, v. 74, n. 4, p. 345-353, Nov. 2016.
- GATTO, N. M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, California, v. 370, n. 0, p. 100-106, Nov. 2016.
- GATTO, N. M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in a population with high ultraviolet radiation exposure. *Journal of the Neurological sciences*, EUA, v. 352, n. 0, p. 88-93, Maio 2015.
- GIL, A.; PLAZA-DIAZ, J.; MESA, M. D. Vitamin D: Classic and novel actions. *Annals of nutrition and metabolism*, Spain, v. 72, n. 2, p. 87-95, Mar. 2018.
- HAN, X. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with Parkinson's disease in Chinese Han population. *Neuroscience Letters*, China, v. 525, n. 0, p. 29-33, Jul. 2012.
- IACOPETTA, K. et al. Are the protective benefits of vitamin D in neurodegenerative disease dependent on route of administration? A systematic review. *Nutritional Neuroscience*, Austrália, v. 1028, n. 415, p. 1-30, Jul. 2018.
- KIM, J. E. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 level may be associated with olfactory dysfunction in de novo Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, Coreia do Sul, v. 8, n. 3, p. 1-5, ago. 2018.
- KNEKT, P. et al. Serum Vitamin D and risk of Parkinson's disease. *JAMA Neurology*, EUA, v. 67, n. 7, p 808-811, Jul. 2010.
- KODUAH, P.; PAUL, F.; DORR, J. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory disease. *APMA Journal*, v. 8, p. 313-325, Nov. 2017.
- LIU, Y.; ZHANG, B. Serum 25-Hidroxyvitamin D predicts severity in Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences*, Italia, v. 35, n. 1, p. 67-71, Jan. 2014.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 411-433, jun. 2014.

MENOTTI, L. D.; JÚNIOR, G. Z. Doença de Parkinson: uma revisão. Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research, v. 13, n. 1, p. 70-77, Dez. 2015.

PETERSEN, M. S. et al. The role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphism on Parkinson's disease in the Faroe Islands. Neuroscience Letters, Irlanda, v. 561, n. 0, p. 74-79, Fev. 2014.

RIEDER, C. R. M. et al. Entendendo a doença de parkinson. EdiPUC, Rio Grande do Sul, 2018.

RIMMELZWANN, L. M. et el. Systematic Review of the Relationship between Vitamin D and Parkinson's Disease. Journal of Parkinson's Disease, v. 6, n. 0, p. 29-37, Jan. 2016.

ROSS, A. C. et al. DRI Dietary Reference Intakes calcium vitamin D. 1º ed. The national academies press, Washington, 2011. p. 1116.

SHRESTHA, S. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Mid-Adulthood and Parkinson's Disease Risk. Movement Disorders, India, v. 31, n. 7, p. 972-978, Jul. 2016.

SKROBOT, A. et al. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. Advances in Experimental Medicine and Biology, Polônia, v. 1108, n. 1, p. 13-23, Ago. 2018.

SLEEMAN, I. et al. the role of vitamin D in disease progressions in early Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, Newcastle, v. 7, n. 4, p. 669-675, Set. 2017.

SOMMA, C. D. et al. Vitamin D and neurological diseases: An endocrine view. International journal of molecular sciences, Italia, v. 18, n. 2482, p. 2-26, Nov. 2017.

SUZUKI, M. et al. 25-Hydroxyvitamin D, vitamin D receptor Gene Polymorphism, and Severity of Parkison's Disease. Movement Disorders, Japão, v. 27, n. 2, p. 264-71, Fev. 2012.

TÖRÖK, R. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Hungarians. Neuroscience Letters, Hungria, v. 551, n. 0, p. 70-74, Jul. 2013.

WANG, J. et al. Vitamin D and Sunlight Exposure in Newly-Diagnosed Parkinson's Disease. Nutrients, Suíça, v. 8, n. 142, p. 2-7, Mar. 2016.

YOUNG, V. R. et al. DRI DIETARY REFERENCE INTAKES *FOR Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. 1° ed. National Academy Press, Washington, 1997. p. 432.

ZHU, D. et al. Inverse associations of outdoor activity and vitamin D intake with the risk of Parkinson's disease. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, v. 15, n. 10, p. 923-927, Jul. 2014.