



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Luana Mesquita Berri

**Associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e
Doença de Alzheimer em idosos: resultados de uma metanálise**

Florianópolis
2023

Luana Mesquita Berri

**Associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e
Doença de Alzheimer em idosos: resultados de uma metanálise**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Professora Dra. Francieli Cembranel

Florianópolis
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

BERRI, LUANA MESQUITA

Associação entre níveis séricos deficientes e
insuficientes de vitamina D e Doença de Alzheimer em idosos
: resultados de uma metanálise / LUANA MESQUITA BERRI ;
orientador, Francieli Cembranel, 2023.
126 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Vitamina D. 3. Alzheimer. 4.
Demências. 5. Metanálise. I. Cembranel, Francieli. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós
Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Luana Mesquita Berri

Associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e Doença de Alzheimer em idosos: resultados de uma metanálise

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 21 de dezembro de 2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

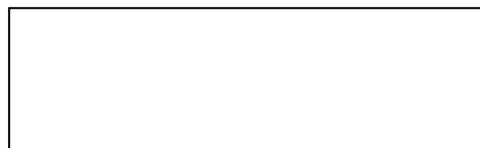
Profa. Ione Jayce Ceola Schneider, Dra. UFSC (titular)

Profa. Ana Paula Ferreira da Silva, Dra. UniSul (titular)

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Saúde Coletiva.



Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Orientadora: Professora Dra. Francieli Cembranel

Florianópolis
2023

Dedico este trabalho a todos os idosos, pacientes e alunos que passaram pela minha vida e são corresponsáveis por minha formação e crescimento profissional, pessoal e espiritual.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de ter me encontrado profissionalmente e ser tão feliz com meu ofício.

Aos meus pais, que me ensinaram os valores mais importantes na vida, caráter, força, amor e empatia, sei o quanto foi árduo ultrapassar barreiras para me ofertarem tudo o que sou hoje, uma nutricionista e agora mestrada.

Aos meus professores, desde os primórdios até a minha atual orientadora, os quais tiveram muita paciência, pois me conheço e sei que não sou fácil, sei que viram sempre meu potencial e em alguns momentos, mesmo eu não acreditando em mim, vocês estavam lá, para me mostrar que sou capaz, vocês fazem parte das minhas inspirações.

A todos meus amigos pessoais, colegas de trabalho e de estudos, os quais direta ou indiretamente estiveram me apoiando de alguma forma.

E deixo aqui meus mais sinceros sentimentos de agradecimento, que em meio a uma pandemia, a qual assolou diversas vidas de formas inumeráveis, consegui realizar um sonho desde minha graduação de realizar o mestrado, a UFSC e a todos envolvidos, desde o pessoal da limpeza, secretaria, professores, pessoal da TI, biblioteca, estendendo aos mais altos cargos, os quais encontraram maneiras diversas de manter este sonho presente e possível aos alunos.

Então, obrigada, de coração.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estimativa de aumento da proporção de idosos, com 60 anos ou mais, e com 80 anos ou mais, por regiões do mundo.....	24
Figura 2 - Estimativa da prevalência de demência em pessoas com idade acima de 60 anos nas diferentes regiões do mundo.	29
Figura 3 - Principais critérios clínicos para o diagnóstico da demência.	31
Figura 4 - Fatores de risco potencialmente modificáveis para demência.	32
Figura 5 - Estimativa da Doença de Alzheimer para os anos de 2030 a 2050.	33
Figura 6 – Mecanismos de neuroproteção da 25(OH)D.	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo das principais demências observadas na terceira idade com suas respectivas características, sintomas e formas de diagnóstico.	30
Quadro 2 - Estrutura de pontuação do instrumento <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (Moca®).	37
Quadro 3 - Descrição das diferentes fases da Doença de Alzheimer: Fase Inicial, Fase Intermediária e Fase Grave ou Avançada.	39
Quadro 4 - Valores de referência para níveis séricos de 25(OH)D.	41
Quadro 5 - Comparativo das metanálises já publicadas sobre a temática em estudo.	46
Quadro 6 - Descritores utilizados nas bases de dados para a localização dos estudos publicados que analisaram a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a Doença de Alzheimer e outras demências.	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da população mundial total, com 60 anos ou mais, e acima de 80 anos, conforme região geográfica de residência, grupos de renda e grupos de desenvolvimento de acordo com a ONU para os anos de 2020 e projeções para 2050 e 2100.	25
Tabela 2 - Distribuição da população mundial acima de 60 anos segundo regiões, com os respectivos percentuais de idosos com demência no ano de 2010 (em %) e sua conversão em números para este mesmo ano, mais projeções para 2030 e 2050 em milhões e em %.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D:	Concentração sérica de vitamina D
ADI:	Associação Internacional de Alzheimer
APOE:	Apolipoproteína E
CDR [®] :	Escala de Avaliação Clínica de Demência
CITA:	Centro de Investigação e Terapias Avançadas para a Doença de Alzheimer
DA:	Doença de Alzheimer
DSM:	<i>Diagnostic and Statistic Manual</i>
EUA:	Estados Unidos da America
FDG 2:	Fluoro-2-Deoxi-D-Glicose
IBGE:	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IOM:	<i>Institute of Medicine</i>
MEEM [®] :	Mini-Exame do Estado Mental
NINCDS-	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and</i>
ADRDA1:	<i>Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
RDA:	<i>Recomended Dietary Allowances</i>
WHO:	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TERMOS RELEVANTES

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE: definido como um quadro clínico onde observam-se alterações em um ou mais domínios cognitivos, que levam a um comprometimento leve de memória episódica ou alterações em atividades funcionais, sociais ou ocupacionais, não necessariamente com impacto sob as tarefas de vida diária, e sem que o indivíduo preencha os critérios de diagnóstico de demência (RADANOVIC; STELLA; FORLENZA, 2015).

DECLÍNIO COGNITIVO: consiste na presença de alguns sinais de senilidade (problemas de memória, certa desorientação espacial) não aparece de maneira súbita, sendo rastreado por meio de testes neuropsicológicos e confirmado por exames de neuroimagem (PINTO, 2017).

DEMÊNCIA: declínio progressivo da função cognitiva (BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008).

DOENÇA DE ALZHEIMER: caracterizada como uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível (OLIVEIRA; CONTENÇAS; TURIANI, 2020) que ocasiona deterioração progressiva de funções cognitivas, como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepções (agnosia) (BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008). Trata-se da forma mais comum de demência na população idosa (70% ou mais dos casos), sendo considerada um problema de saúde global (BANERJEE et al, 2015).

ENVELHECIMENTO: acúmulo de uma variedade de danos moleculares e celulares causados pela passagem do tempo, e que reduzem gradualmente a capacidade funcional do indivíduo repercutindo em aumento do risco de desenvolver doenças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

FUNÇÃO COGNITIVA: se refere às funções de linguagem, de reconhecimento de objetos por intermédio dos sentidos, praxias ou funções executivas as quais interferem no desempenho social e/ou profissional do indivíduo (APOLINARIO et al, 2011).

IDOSO: termo usado para se referir a pessoas com 60 anos de idade ou mais em países de renda média/baixa, e a pessoas com 65 anos de idade ou mais em países de renda alta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

VITAMINA D SÉRICA (25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D): refere-se a quantidade de vitamina D presente no sangue. Neste estudo, seguindo o proposto por Holick et al. (2011) foram considerados como insuficientes valores de 25(OH)D entre 21-29 ng/mL e deficientes valores de 25(OH)D iguais a 20 ng/mL ou inferiores. Valores de 25(OH)D menores ou iguais a 10 ng/mL foram interpretados como deficiência grave, enquanto valores entre 30 e 100 ng/mL como concentração sérica normal ou desejável.

RESUMO

Introdução: Mundialmente observamos o aumento da expectativa de vida, e como consequência desse processo de envelhecimento observa-se uma maior probabilidade dos processos de doença, sobretudo aqueles relacionados à cognição, como a Doença de Alzheimer (DA). O diagnóstico da DA geralmente é tardio, ocorrendo já em estágio avançado, e como os tratamentos atuais ainda não avançam para a cura, nutrientes dietéticos como a vitamina D vêm sendo recomendados como coadjuvantes do tratamento medicamentoso visando desacelerar a progressão dos sintomas. Metanálises inclusive ressaltam o papel de neuroproteção da vitamina D evidenciando menor risco da DA e de demências em geral entre idosos com níveis séricos suficientes desta vitamina (25(OH)D \geq 30-100ng/mL) em comparação àqueles com insuficiência (21-29 ng/mL) e deficiência (\leq 20 ng/mL). **Objetivo:** O objetivo principal deste trabalho foi investigar a associação entre os níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e a incidência de DA em idosos. Como objetivos secundário e terciário, buscou-se respectivamente avaliar esta associação por meio de outros delineamentos de estudos observacionais, e também a associação dos níveis séricos de 25(OH)D com outras demências que não a demência exclusiva da DA. **Metodologia:** Trata-se o presente estudo de uma revisão sistemática com metanálise, que foi registrada na plataforma PROSPERO[®] no ano de 2019 sob o número CRD42019120217, e que para sua condução seguiu as normativas da estratégia PICO[®] e do Handbook Cochrane[®]. A revisão sistemática da literatura foi realizada entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021 junto às bases de dados *Medline*[®] (*Pubmed*[®]), *Scopus*[®], *Web of Science*[®], *Cinahl*[®] e *Embase*[®]. A literatura cinzenta também foi pesquisada. Os descritores utilizados e seus sinônimos foram obtidos no *Medical Subject Headings* (MESH) (“*older adults*” OR *elderly* OR *aged*) AND (*alzheimer* OR “*alzheimer’s disease*” OR “*cognitive impairment*” OR *dementia*) AND (“*vitamin D*” OR “25(OH)D” OR “25-hydroxyvitamin-D”). Os critérios de inclusão adotados na seleção dos artigos foram amostras composta por idosos, diagnóstico de DA ou outra demência, apresentar medida de associação expressa em odds ratio (OR) ou risco relativo (RR ou HR) ou razão de prevalência (RP) com o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%, e ter descrição da concentração sérica de 25(OH)D. Foram excluídos todos os estudos

que não atenderam a um ou mais dos critérios de inclusão. A leitura e seleção dos estudos foi realizada por duas pesquisadoras de forma independente, utilizando-se o *software* ENDNOTE[®]. Outras três pesquisadoras também colaboraram nesta etapa a fim de decidir sobre eventuais discrepâncias sobre os artigos finais a permanecerem no estudo. Nesta etapa adicionalmente a *Newcastle-Ottawa Scale*[®] (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica de cada artigo selecionado. Após a seleção dos estudos, a análise estatística (ou metanálise) foi conduzida no software STATA 14.0[®] (StataCorp, College Station, Texas, EUA) utilizando-se os pacotes *metan*, *metafunnel*, *metandi*, *metabias*, *metatrim* e *metaninf*. O modelo de efeito aleatório foi empregado em todas as análises para obter a estimativa de efeito (ES) combinada. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 . A possibilidade de viés de publicação também foi avaliada (teste de Begg e método Trim & Fill) nas metanálises com dez ou mais estudos, seguida de análise de sensibilidade. **Resultados:** 29 estudos foram selecionados nas bases de dados e um na consulta as referências destes, sendo seis estudos de coorte de base populacional (objetivo principal), três transversais (objetivo secundário: relação 25(OH)D x DA por estudos observacionais que não coorte) e 21 em resposta ao objetivo terciário (relação 25(OH)D x outras demências). A metanálise dos seis estudos longitudinais de base populacional revelou um risco de DA 1,18 (ES 1,18; IC95%1,08-1,29) vezes maior e estatisticamente significativo entre idosos com deficiência/deficiência grave de 25(OH)D comparados aos idosos com níveis séricos suficientes desta vitamina. A metanálise dos três estudos de delineamento transversal igualmente revelou maior probabilidade de DA (ES 4,09 IC95% 2,94-5,24) entre os idosos com insuficiência/deficiência de 25(OH)D. Em relação à associação entre a 25(OH)D e as demais demências que não a da DA, os 21 estudos de distintos delineamentos também revelaram em conjunto maior probabilidade de comprometimento cognitivo leve, de declínio cognitivo e de demência e geral (ES 1,35; IC95% 1,22-1,48) entre idosos com insuficiência/deficiência de 25(OH)D. **Conclusão:** Esta metanálise atualiza e também ratifica o resultado de metanálises prévias na literatura científica com objetivo semelhante, reforçando assim a evidência de que concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D aumentam a probabilidade da demência da DA, e inclusive a probabilidade de outras demências.

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, we observe an increase in life expectancy, and as a consequence of this aging process, there is a greater probability of disease processes, especially those related to cognition, such as Alzheimer's Disease (AD). The diagnosis of AD is usually late, occurring at an advanced stage, and as current treatments have not yet progressed towards a cure, dietary nutrients such as vitamin D have been recommended as an adjunct to drug treatment in order to slow down the progression of symptoms. Meta-analyses even highlight the neuroprotective role of vitamin D, showing a lower risk of AD and dementia in general among elderly people with sufficient serum levels of this vitamin (25(OH)D \geq 30-100ng/mL) compared to those with insufficiency (21-29ng /mL) and deficiency (\leq 20 ng/mL).

Objective: The main objective of this study was to investigate the association between deficient and insufficient serum levels of 25(OH)D and the incidence of AD in the elderly. As secondary and tertiary objectives, we sought to evaluate this association respectively through other observational study designs, and also the association of 25(OH)D serum levels with dementias other than dementia exclusive to AD. **Methodology:** This is a systematic review with meta-analysis, which was registered on the PROSPERO® platform in 2019 under the number CRD42019120217, and which followed the rules of the PICO® strategy and the Cochrane® Handbook for its conduction. A systematic literature review was carried out between December 2020 and January 2021 using the Medline® (Pubmed®), Scopus® , Web of Science®, Cinahl® and Embase® databases. Gray literature was also searched. The descriptors used and their synonyms were obtained from the Medical Subject Headings (MESH) (“older adults” OR elderly OR aged) AND (alzheimer OR “alzheimer's disease” OR “cognitive impairment” OR dementia) AND (“vitamin D” OR “ 25(OH)D” OR “25-hydroxyvitamin-D”). The inclusion criteria adopted in the selection of articles were samples composed of elderly people, diagnosis of AD or other dementia, presenting a measure of association expressed in odds ratio (OR) or relative risk (RR or HR) or prevalence ratio (PR) with the respective 95% confidence interval (CI), and a description of the serum concentration of 25(OH)D. All studies that did not meet one or more of the inclusion criteria were excluded. The reading and selection of studies was carried out by two researchers

independently, using the ENDNOTE® software. Three other researchers also collaborated at this stage in order to decide on any discrepancies about the final articles to remain in the study. In this step, additionally, the Newcastle-Ottawa Scale® (NOS) was used to assess the methodological quality of each selected article. After selecting the studies, the statistical analysis (or meta-analysis) was conducted in the STATA 14.0® software (StataCorp, College Station, Texas, USA) using the metan, metafunnel, metandi, metabias, metatrim and metaninf packages. The random effect model was employed in all analyzes to obtain the pooled effect estimate (ES). Heterogeneity was evaluated using I^2 statistics. The possibility of publication bias was also evaluated (Begg test and Trim & Fill method) in meta-analyses with ten or more studies, followed by sensitivity analysis. Results: 29 studies were selected from the databases and one from the consultation of their references, six of which were population-based cohort studies (main objective), three cross-sectional (secondary objective: 25(OH)D x DA ratio by observational studies that did not cohort) and 21 in response to the tertiary endpoint (25(OH)D ratio x other dementias). The meta-analysis of six longitudinal population-based studies revealed a statistically significant risk of AD 1.18 (ES 1.18; 95% CI 1.08-1.29) times higher among elderly people with 25(OH) deficiency/severe deficiency D compared to the elderly with sufficient serum levels of this vitamin. The meta-analysis of the three cross-sectional studies also revealed a higher probability of AD (ES 4.09 95% CI 2.94-5.24) among elderly people with 25(OH)D insufficiency/deficiency. Regarding the association between 25(OH)D and other dementias other than AD, the 21 studies with different designs also revealed a greater overall probability of mild cognitive impairment, cognitive decline and dementia and general (ES 1.35; 95% CI 1.22-1.48) among elderly people with 25(OH)D insufficiency/deficiency. **Conclusion:** This meta-analysis updates and also confirms the result of previous meta-analyses in the scientific literature with similar objective, thus reinforcing the evidence that deficient and insufficient serum concentrations of 25(OH)D increase the probability of AD dementia, and even the probability of other dementias.

SUMARIO

RESUMO.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 ENVELHECIMENTO	22
2.2 CONSEQUÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO.....	26
2.3 RELAÇÃO ENVELHECIMENTO E DEMÊNCIA.....	27
2.4 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	32
2.4.1 Definição e Etiologia da Doença de Alzheimer	32
2.4.2 Diagnóstico.....	35
2.4.3 Exames subjetivos	35
2.4.4 Exames objetivos.....	38
2.4.5 Tratamento.....	40
2.5 Vitamina D E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO NO ORGANISMO	40
2.6 RELAÇÃO ENTRE 25(OH)D E DOENÇA DE ALZHEIMER.....	43
3 OBJETIVOS.....	50
3.1 OBJETIVO GERAL.....	50
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
4 METODOS.....	51
4.1 DELINEAMENTO	51
4.2 ESTRATÉGIA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	51
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	53
4.3.1 Critérios de inclusão específicos por objetivo.....	53
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	54
4.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS	54

4.6	EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	55
4.7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS	55
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
4.9	VIABILIZAÇÃO DO ESTUDO.....	56
4.10	ASPECTOS ÉTICOS	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
	ARTIGO ORIGINAL	58
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	99
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
	ANEXO B – Blessed’s Dementia Scale (BDS).....	109
	ANEXO C – Mini Exame do Estado Mental.....	110
	ANEXO D – Montreal Cognitive Assessment (MOCA).....	111
	ANEXO E - Prospero.....	112
	ANEXO F – <i>Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale Case Control Studies</i> ...	125

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de tecnologias, o desenvolvimento socioeconômico e o maior acesso aos serviços de saúde, são considerados os principais fatores por detrás do atual envelhecimento populacional (VASCONCELOS; GOMES, 2012 e FERREIRA, 2019). E como principal consequência desse ganho em longevidade, observa-se em nível global um aumento tanto da carga de problemas físicos, financeiros, quanto daqueles de ordem mental (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Em março de 2022, foi publicado um estudo sobre a estimativa de gastos globais em saúde no cuidado das demências, cuja modelagem econômica apontou o valor de US\$ 1,6 trilhões até 2050 (VELANDIA et al. 2022).

Da perspectiva dos problemas de ordem mental, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente entre todas as demências, sendo responsável por 60 a 80% de todos os casos. Trata-se de uma doença neurodegenerativa que tem como principal característica a perda lenta, progressiva e irreversível da função cognitiva, devido a morte neuronal desencadeada pela deposição de placas de proteína beta-amilóide (A β), pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteínas TAU, entre outros mecanismos que contribuem para a interrupção da neurotransmissão e da neurogênese, levando a atrofia cerebral (LINDSAY et al. 2002; BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008, PRVULOVIC et al. 2011).

O diagnóstico da DA, assim como das demais demências geralmente é tardio, ocorrendo em estágio já avançado da doença. Nesse processo, testes como o *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA[®]) e o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM[®]), entre outros, são usados para rastrear o problema, sendo o diagnóstico definitivo confirmado por exames de neuroimagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), os quais permitem evidenciar a presença de atrofia cerebral (NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005; BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008; ANWEILERA et al. 2013; BRASIL, 2017; SANTOS et al. 2020).

Como até o presente momento no tempo (março/2023) a ciência ainda não avançou para a cura deste tipo de doença, uma vez diagnosticada a presença de demência, os tratamentos de ordem farmacológica têm como objetivo apenas desacelerar sua progressão e amenizar os sintomas (SANTOS et al. 2020). Nesse

processo, fatores não farmacológicos como nutrientes dietéticos (vitaminas A, C, D, E e do Complexo B) vêm sendo apontados como coadjuvantes com papel promissor em desacelerar os danos degenerativos (BUELL; DAWSON-HUGHES, 2008).

De acordo com autores como Buell e Dawson-Hughes (2008), Banerjee et al. (2015) e Feart et al. (2017) especificamente de todas as vitaminas supracitadas, a vitamina D, quando em níveis séricos suficientes ou elevados no organismo (25(OH)D 30-100ng/mL) teria o potencial de reduzir o estresse oxidativo, inibir agentes pró-inflamatórios, melhorar a neurotransmissão e conseqüentemente promover neuroproteção. Além dos estudos citados, metanálises publicadas a partir de 2015 usando resultados de estudos longitudinais confirmaram um menor risco de demência da DA entre idosos com níveis séricos suficientes de 25(OH)D em comparação àqueles com insuficiência e deficiência (SHEN e JI, 2015; YANG et al. 2019). Metanálises baseadas em outros delineamentos de estudos, como transversal, caso-controle e de intervenção também encontraram menor probabilidade de todos os tipos de demência além da demência da DA entre idosos com níveis séricos suficientes de 25(OH)D (CHAI et al. 2019; CHEN et al. 2018; SOMMER et al. 2017).

Frente a tais achados do benefício da vitamina D sobre os processos demenciais, este estudo teve como objetivo primário (ou principal) investigar a associação entre os níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e a incidência da demência da DA em idosos, tendo por base uma revisão sistemática da literatura e metanálise. Como objetivo secundário e terciário, buscou-se respectivamente, avaliar a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com a DA por meio de outros delineamentos de estudos observacionais, e a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com outras demências que não a demência da DA. Almeja-se com isso, realizar uma atualização das metanálises já publicadas sobre a temática de interesse.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO

Começamos a envelhecer ao nascer, porém é ao final da terceira e quarta décadas de vida que começam a surgir as alterações biofuncionais que repercutem na diminuição das funções vitais comumente observadas no idoso (CIOSAK et al. 2011).

Em países de renda alta, é considerado idoso o sujeito com 65 anos de idade ou mais, já em países de renda média e baixa, é definido como idoso todo sujeito com mais de 60 anos. A diferença entre estas definições está fundamentada principalmente nas variáveis renda e escolaridade que impactam diretamente na qualidade de vida (BRASIL, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

Segundo a *World Health Organization* (WHO), o envelhecer trata-se de um processo irreversível, sequencial, individual, cumulativo, universal e não patológico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012), que acarreta alterações no organismo, que incluem o enrijecimento das artérias e vasos sanguíneos, a redução da densidade mineral óssea, menor flexibilidade e resistência muscular, alterações fisiológicas na bexiga e intestino, perda de elasticidade da pele, alterações na visão e na saúde mental, incluindo depressão, lentificação do raciocínio, da capacidade de realização de tarefas e esquecimentos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019). Todavia, as alterações biofuncionais não são as únicas presentes no processo de envelhecimento. O envelhecer também se encontra envolto de diversas disparidades econômicas e sociais, as quais podem influenciar negativamente nas alterações biofuncionais (FERREIRA, 2019).

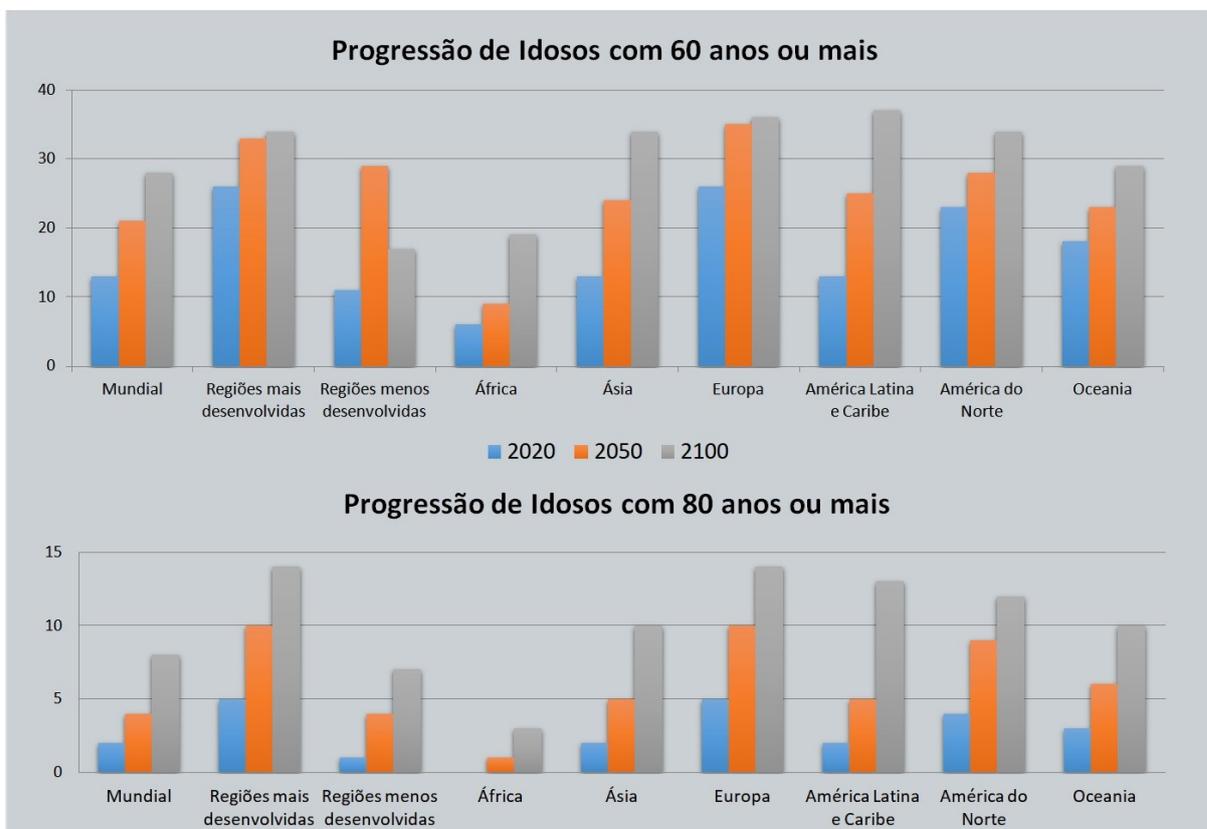
O envelhecimento populacional é considerado o principal fenômeno demográfico do século XXI, e esta transição é observada em todos os países/regiões como vemos na Figura 1, porém cada qual com suas particularidades e fases (CHEN et al. 2018; NARSI, 2008). Conforme Narsi (2008) enquanto no continente Europeu o envelhecimento populacional se delineou de forma gradativa e lenta no século passado, em países do sul global como o Brasil o envelhecimento populacional tem se manifestado no presente século de forma rápida e em aproximadamente apenas metade do tempo (WORLD HEALTH ORGANIZATION,

2019). Exemplo disso, é que enquanto em 2015 8,5% da população mundial tinha 65 anos ou mais, a expectativa para 2050 é que este número dobre, chegando à marca de 16,7%, com 80% dos idosos vivendo em países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Na Tabela 1 é possível observar a distribuição da população mundial total, daqueles com 60 anos de idade ou mais, e com 80 anos de idade ou mais, segundo as distintas áreas geográficas e grupos de renda, incluindo projeções para os anos de 2050 e 2100. Nos países mais desenvolvidos é possível observar mais que o dobro da concentração de idosos (31%) do que nas demais regiões do mundo, além de um número mais expressivo de idosos longevos (5%), dados estes que contrastam com as regiões menos desenvolvidas que abrangem 84% da população mundial e apenas 12% do total de pessoas acima dos 60 anos, sendo dentre estes 1% os idosos longevos (acima de 80 anos). No que concerne a divisão por regiões geográficas, Europa e América do Norte apresentam os maiores percentuais de idosos, 26% e 23% respectivamente, enquanto na América Latina e Caribe, Ásia, e África observam-se os menores percentuais (13%, 13% e 6%, respectivamente), indicando assim uma relação direta entre desenvolvimento social e longevidade.

Adicionalmente, para o ano de 2100, observa-se que se manterá o padrão de maior concentração de idosos nas regiões mais desenvolvidas, porém vale ressaltar que nas regiões menos desenvolvidas os percentuais também aumentarão substancialmente (Figura 1). Outro importante aspecto a ser levantado é de que com o passar do tempo, Europa, América do Norte e Oceania apresentarão estabilização no seu número de idosos em comparação a população geral, enquanto na América Latina e Caribe e África haverá um aumento significativo.

Figura 1 - Estimativa de aumento da proporção de idosos, com 60 anos ou mais, e com 80 anos ou mais, por regiões do mundo.



Fonte: Adaptada de tabela traduzida de Nações Unidas, Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais (2019)

Tabela 1 - Distribuição da população mundial total, com 60 anos ou mais, e acima de 80 anos, conforme região geográfica de residência, grupos de renda e grupos de desenvolvimento de acordo com a ONU para os anos de 2020 e projeções para 2050 e 2100.

Cortes	População total			60 anos ou mais			80 anos ou mais		
	2020	2050	2100	2020	2050	2100	2020	2050	2100
Mundial	7.794.799	9.735.034	10.875.394	1.049.748	2.079.639	3.069.620	145.504	426.367	881.107
Grupos de desenvolvimento da ONU									
Regiões mais desenvolvidas	1.273.304	1.279.913	1.244.296	326.985	427.040	441.087	67.023	128.825	170.098
Regiões menos desenvolvidas	6.521.494	8.455.121	9.631.098	722.763	1.652.599	2.628.533	78.480	297.542	711.009
Países menos desenvolvidos	1.057.438	1.876.798	3.046.779	59.050	178.437	619.954	5.289	19.000	118.616
Regiões menos desenvolvidas, excluindo países menos desenvolvidos	5.464.056	6.578.323	6.584.319	663.713	1.474.162	2.008.579	73.191	278.542	592.393
Regiões menos desenvolvidas, excluindo China	5.050.208	7.021.424	8.541.187	465.452	1.154.068	2.215.896	50.600	178.045	555.867
Países em desenvolvimento sem litoral	533.143	926.457	1.405.998	31.713	90.280	311.815	2.970	9.590	62.530
Pequenos Estados em Desenvolvimento	72.076	87.159	87.599	9.389	18.580	25.899	1.327	4.266	7.573
Grupos de renda do Banco Mundial									
Países de alta renda	1.263.093	1.324.198	1.303.541	308.233	436.553	468.109	63.211	134.709	182.611
Países de renda média	5.753.052	6.932.572	7.082.399	700.878	1.520.789	2.103.557	78.913	279.900	609.150
Países de renda média alta	2.654.816	2.799.690	2.380.613	418.699	836.826	854.328	50.775	186.871	305.117
Países de baixa renda média	3.098.235	4.132.882	4.701.786	282.179	683.963	1.249.229	28.138	93.029	304.033
Países de baixa renda	775.711	1.474.406	2.484.829	40.157	121.398	496.430	3.300	11.491	88.822
Sem grupo de renda disponível	2.944	3.858	4.624	480	899	1.524	79	266	523
Regiões geográficas									
África	1.340.598	2.489.275	4.280.127	73.898	216.003	809.701	5.925	20.884	140.692
Ásia	4.641.055	5.290.263	4.719.907	606.543	1.290.931	1.591.365	71.469	251.483	492.980
Europa	747.636	710.486	629.563	191.806	248.323	227.592	39.614	71.940	88.080
América Latina e Caribe	653.962	762.432	679.993	84.878	189.985	254.273	12.382	41.429	91.553
América do Norte	368.870	425.200	490.889	85.143	121.170	164.617	14.816	37.167	60.484
Oceania	42.678	57.376	74.916	7.480	13.228	22.073	1.299	3.464	7.317

Fonte: Tabela traduzida de Nações Unidas, Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais (2019)

2.2 CONSEQUÊNCIAS DO ENVELHECIMENTO

Com o avançar da idade é comum ao ser humano a manifestação de alterações em nível microscópico juntamente com alterações anatômicas (macroscópico), tais como redução da estatura, alterações ósseas promovidas por redução da espessura e densidade óssea, alterações nos compostos lubrificantes entre os ossos, podendo levar a cifose ou rigidez e a inflamações, as quais podem progredir para situações crônicas como bursite, artrite, entre outras (BORGES et al. 2017).

A atrofia muscular também está presente no processo de envelhecimento, podendo resultar em comprometimento do equilíbrio e em maior risco de acidentes, como quedas (BORGES et al. 2017). A estas alterações anatomofisiológicas ligadas à musculatura está a denominada sarcopenia, uma condição de diminuição significativa da massa magra que leva à fragilidade e perda/diminuição da qualidade de vida (LADEIRA et al. 2017; PESSANHA; SILVA; CABRAL, 2016).

Para além das alterações anatômicas, alterações no sistema da visão também são comuns e tendem a interferir na mobilidade, nas tarefas do dia a dia e no próprio convívio social (BORGES et al. 2017).

Mudanças em nível gastrointestinal, como redução da salivação, esvaziamento gástrico lentificado, disfagia, refluxo, lentificação das secreções da vesícula biliar, da secreção dos hormônios pancreáticos, redução da absorção intestinal devido a redução das vilosidades intestinais, constipação intestinal e dificuldade de controle esfíncteriano, entre outras, também são manifestações comuns a partir dos 60 anos (LADEIRA et al. 2017).

Modificações no paladar e olfato também estão presentes em idosos, e geralmente afetam diretamente o estado nutricional, uma vez que com a redução da sensibilidade aos sabores primários, como doce, salgado, amargo e ácido, os alimentos tornam-se menos apetitosos (TRAMONTINO et al. 2009), impulsionando o idoso para o uso excessivo de aditivos como sal, açúcar e temperos prontos para aumentar o sabor das preparações, o que pode vir a repercutir em problemas de saúde como diabetes, hipertensão, hipovitaminoses, desnutrição, sarcopenia, entre outros.

Alterações cardíacas e pulmonares também podem se manifestar (BORGES

et al. 2017), assim como aquelas com capacidade de afetar o sistema nervoso central (SNC). No âmbito do SNC, o neuroenvelhecimento é uma das principais causas de declínio cognitivo, que se manifesta por redução da massa cerebral, dilatação dos ventrículos, atrofia do hipocampo, redução de neurotransmissores e degeneração grânulo-vacuolar, entre outros (LADEIRA et al. 2017; PINTO, 2017). Nesse tipo de quadro é comum o idoso manifestar concomitantemente alterações de fundo psicológico, como depressão, por exemplo, contribuindo para o isolamento (FAZZIO, 2012; REGAZZI et al. 2017; BORGES et al. 2017), e na maioria dos casos o declínio da capacidade de realização das atividades da vida diária com evolução para quadros de demência (REGAZZI et al. 2017).

2.3 RELAÇÃO ENVELHECIMENTO E DEMÊNCIA

De acordo com a literatura científica, demência é definida como o declínio progressivo da função cognitiva, que afeta a execução das atividades diárias podendo variar de leve a grave (BUELL. e DAWSON-HUGHES, 2017). Em 2017, estimou-se que cerca de 50 milhões de pessoas viviam com demência no mundo, com projeções de o problema alcançar 74,7 milhões de idosos em 2030 e 152 milhões em 2050 (OLIVEIRA; CONTENÇAS; TURIANI, 2008).

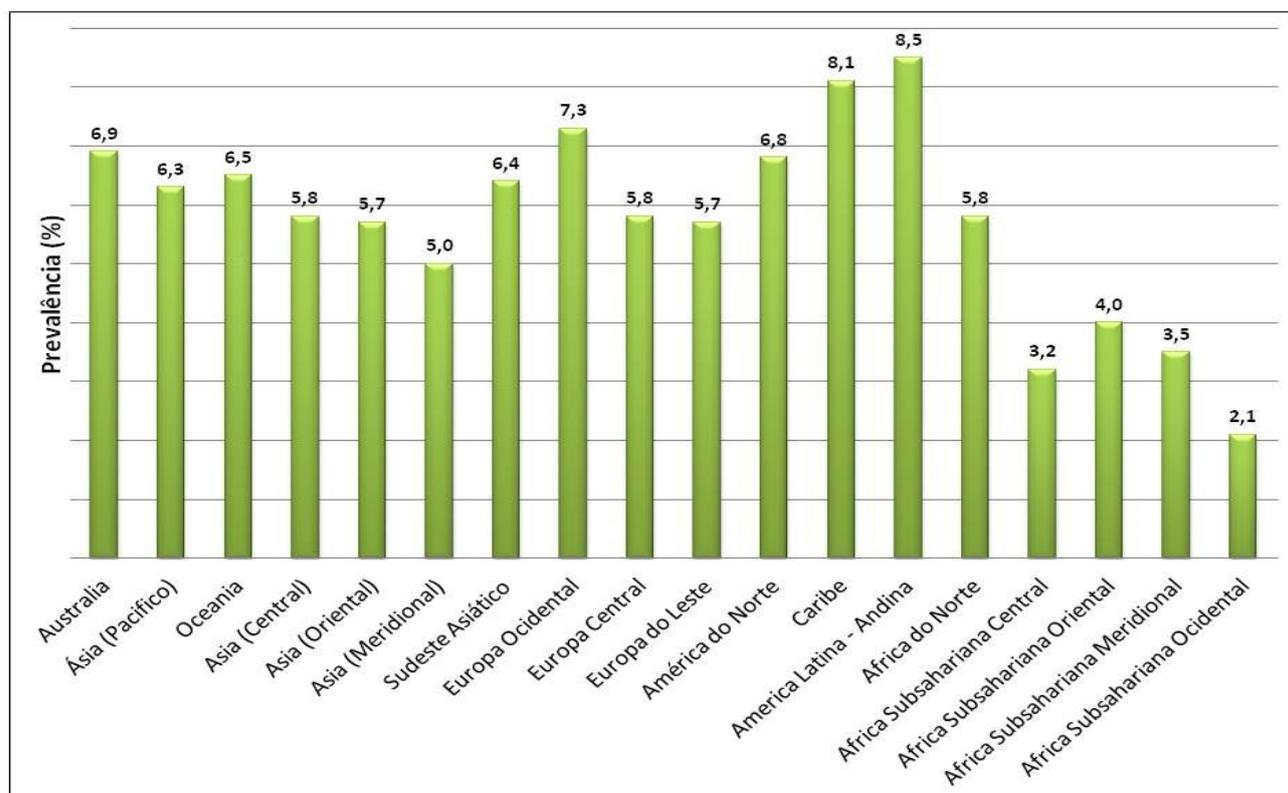
Segundo Lopes e Bottino (2002) as prevalências de demência aumentam importantemente com a idade, passando de menos de 2% na faixa etária de 65-69 anos para mais de 50% em pessoas acima de 95 anos. Complementarmente a esse achado, publicações mais recentes mostram que na população acima de 60 anos, as maiores prevalências de demência estão presentes na América e Europa, seguidas da Ásia e África (Tabela 2 e Figura 1).

Tabela 2 - Distribuição da população mundial acima de 60 anos segundo regiões, com os respectivos percentuais de idosos com demência no ano de 2010 (em %) e sua conversão em números para este mesmo ano, mais projeções para 2030 e 2050 em milhões e em %.

Região	População com 60 anos ou mais	Estimativa de prevalência de demência na população de 60 anos ou mais (% 2010)	Número de pessoas com demência (projeção em milhões)			Incremento proporcionais (%)	
			2010	2030	2050	2010/2030	2010/2050
ASIA	406.55	3.9	15.94	33.04	60.92	107	282
Austrália	4.82	6.4	0.31	0.53	0.79	71	157
Ásia Pacífico	46.63	6.1	2.83	5.36	7.03	89	148
Oceania	0.49	4.0	0.02	0.04	0.10	100	400
Ásia Central	7.16	4.6	0.33	0.56	1.19	70	261
Ásia Oriental	171.61	3.2	5.49	11.93	22.54	117	311
Ásia Meridional	124.61	3.6	4.48	9.31	18.12	108	304
Sudeste Asiático	51.22	4.8	2.48	5.30	11.13	114	349
EUROPA	160.18	6.2	9.95	13.95	18.65	40	87
Europa Ocidental	97.27	7.2	6.98	10.03	13.44	44	93
Europa Central	23.61	4.7	1.10	1.57	2.10	43	91
Europa do Leste	39.30	4.8	1.87	2.36	3.10	26	66
AMÉRICAS	120.74	6.5	7.82	14.78	27.08	89	246
América do Norte (EUA)	63.67	6.+	4.38	7.13	11.01	63	151
Caribe	5.06	6.5	0.33	0.62	1.04	88	215
América Latina Andina	4.51	5.6	0.25	0.59	1.29	136	416
América Latina Central	19.54	6.1	1.19	2.79	6.37	134	435
América Latina Meridional	8.74	7.0	0.61	1.08	1.83	77	200
América Latina Tropical	19.23	5.5	1.05	2.58	5.54	146	428
AFRICA	71.07	2.6	1.86	3.92	8.74	111	370
África do Norte / Médio Oriente	31.11	3.7	1.15	2.59	6.19	125	438
África Subsaariana Central	3.93	1.8	0.07	0.12	0.24	71	243
África Subsaariana Oriental	16.03	2.3	0.36	0.69	1.38	92	283
África Subsaariana Meridional	4.66	2.1	0.10	0.17	0.20	70	100
África Subsaariana Ocidental	15.33	1.2	0.18	0.35	0.72	94	300
MUNDO	758.54	4.7	35.56	65.69	115.38	85	225

Fonte: Traduzida de World Health Organization (2012).

Figura 2 - Estimativa da prevalência de demência em pessoas com idade acima de 60 anos nas diferentes regiões do mundo.



Fonte: Traduzida de World Health Organization (2012).

Cabe destacar nesse espaço do texto, que as prevalências de demência supracitadas se referem ao somatório dos distintos tipos de demência, incluindo a demência da DA (60 a 80% dos casos), demência mista, demência por Corpos de Lewy, demência da doença de Parkinson, demência frontotemporal, demência vascular, entre outras (APOLINARIO et al. 2011; FROTA et al. 2011). No Quadro 1, é apresentado um resumo das principais demências observadas na terceira idade com suas respectivas características, sintomas e formas de diagnóstico, e na Figura 2 complementarmente são apresentadas as recomendações e critérios da Sociedade Brasileira de Neurologia para o diagnóstico de demência (FROTA et al. 2011).

Quadro 1 - Resumo das principais demências observadas na terceira idade com suas respectivas características, sintomas e formas de diagnóstico.

Tipo de Demência	Sintomas	Características	Diagnóstico
Doença de Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> - Duas ou mais áreas da cognição afetadas - Deterioração progressiva da memória e outras funções cognitivas - Início insidioso, entre os 40 e 90 anos, mais frequente após os 65 anos - Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais que por si só possam provocar declínio progressivo de memória e cognição 	<ul style="list-style-type: none"> - Áreas cerebrais mais susceptíveis à patologia da DA: lobo temporal médio - Presença de placas senis (acúmulo de proteína β-amiloide) - Emaranhados neurofibrilares - Atrofia cortical - Alterações hipocámpais e temporais - Pode ser transmitida de forma autossômica dominante 	<ul style="list-style-type: none"> - Análise histopatológica do tecido cerebral (pós-morte) - Exames de neuroimagem (ressonância magnética) - Traçadores radioativos para PET - Tomografia de crânio - Demência rastreada por exames como o Mini-Exame do Estado Mental, Escala de Blessed, ou avaliação similar, e confirmada por testes de neuroimagem
Demência Vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas primários como déficits nas funções executivas ou focais múltiplas - Definida por declínio cognitivo de dois ou mais domínios cognitivos - Deterioração abrupta das funções cognitivas 	<ul style="list-style-type: none"> - Quando esta doença está presente em grandes vasos, leva a múltiplos infartos corticais, e quando em pequenos vasos, resultado de Hipertensão ou diabetes, causa isquemia na substância branca periventricular e infartos lacunares - Passível de controle - Síndrome demencial dentro de três meses após um AVC 	<ul style="list-style-type: none"> - Exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) - Exames neurológicos
Demência Mista	<ul style="list-style-type: none"> - Deterioração rápida da memória 	<ul style="list-style-type: none"> - Ocorrência simultânea de eventos característicos de Doença de Alzheimer e Demência Vascular 	<ul style="list-style-type: none"> - Sua detecção pode ser auxiliada pelo uso de entrevista com parentes ou cuidadores usando inquérito específico como o IQCODE - <i>Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the elderly</i>

Fonte: Neto; Tamelini; Forlenza, 2005; Parmera e Nitri, 2015; Apolinario et al. 2011.

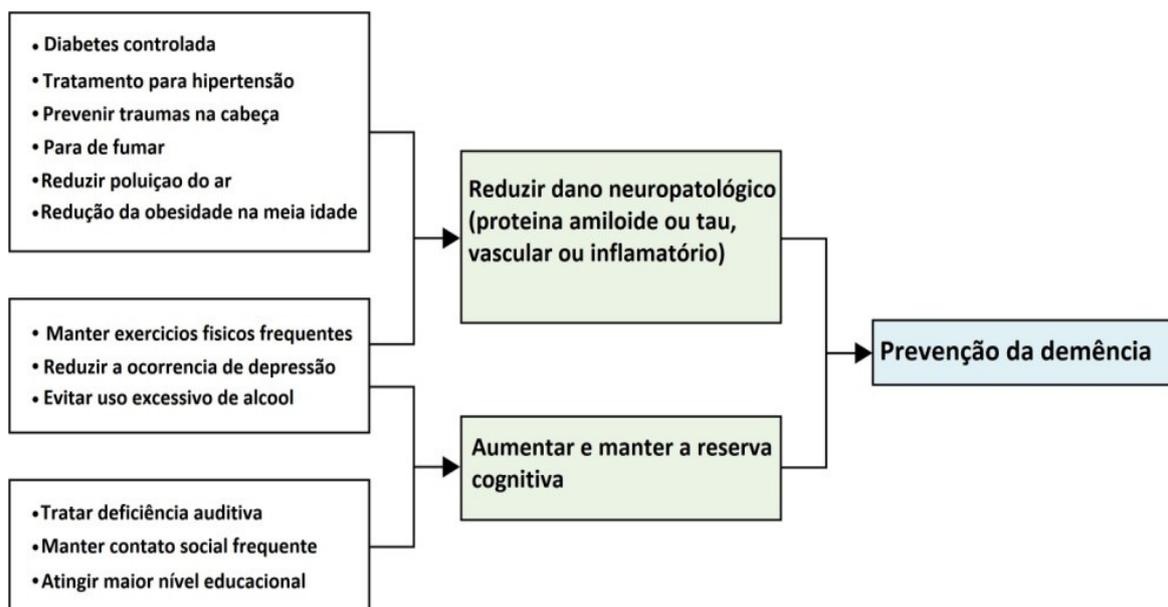
Figura 3 - Principais critérios clínicos para o diagnóstico da demência.



Fonte: Adaptado de Frota et al. 2011.

Diante ao exposto, frear o aumento projetado para os casos de demências nos próximos anos parece inevitável. Assim, atuar sobre os fatores ou gatilhos modificáveis pode se constituir em um caminho para melhorar o prognóstico futuro do problema, conforme indica a Figura 3, publicada em 30 de julho de 2020 no periódico científico “*The Lancet*” por Livingston e colaboradores.

Figura 4 - Fatores de risco potencialmente modificáveis para demência.



Fonte: Traduzido de Livingston et al. (2020).

2.4 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

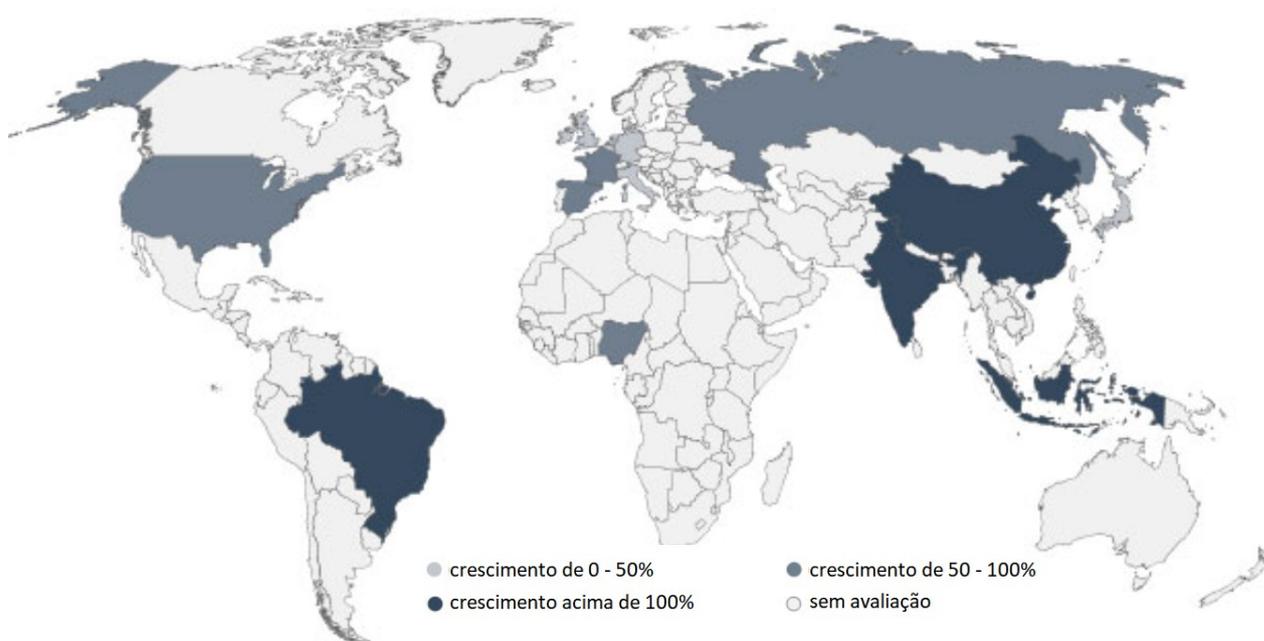
2.4.1 Definição e Etiologia da Doença de Alzheimer

A DA foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer como uma enfermidade neurodegenerativa progressiva irreversível (OLIVEIRA; CONTENÇAS; TURIANI, 2008), que ocasiona deterioração progressiva das funções cognitivas, como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepções (agnosia) (BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008).

Em países como Estados Unidos e Grã-Bretanha a DA é responsável por 50% de todos os casos de demência, correspondendo a quarta causa de morte nesses países (APOLINARIO et al. 2011; FERNANDES e ANDRADE, 2017). O Centro de Investigação e Terapias Avançadas para a Doença de Alzheimer (CITA) ainda estima que esta doença esteja presente em aproximadamente 10% dos idosos acima de 65 anos, e que a cada 60 segundos um novo caso seja diagnosticado na Europa, com tempo de sobrevida estimado em 10 anos, a um custo médio de 31.890 euros por paciente ao ano. Outros dados do CITA ainda indicam que uma em cada 10 famílias onde existe uma pessoa com idade superior a 70 anos, existe um membro com Alzheimer (CITA, 2020).

Na Figura 4 é possível observar o mapa divulgado pelo CITA referente ao crescimento da DA esperado para as próximas décadas, sendo possível observar uma importante desigualdade entre as distintas localidades do globo, assim como na velocidade de seu crescimento.

Figura 5 - Estimativa da Doença de Alzheimer para os anos de 2030 a 2050.



FONTE: Traduzido de Cita (2020)

Não se sabe exatamente como a DA começa. As principais alterações cerebrais consistem na deposição de placas de proteína A β e no acúmulo de emaranhados neurofibrilares de proteínas TAU hiperfosforiladas (BANERJEE et al. 2015; PRVULOVIC et al. 2011).

Segundo a literatura, a perda neuronal e a degeneração sináptica provocada pela deposição de placas de proteína A β pode ter sua origem em uma glicoproteína codificada no cromossomo 21, de peso molecular entre 100 e 140 quilodalton a qual apresenta uma pequena cadeia carboxiterminal com 695-770 aminoácidos, denominada de Proteína Precursora de Amiloide (APP) e são justamente as falhas em sua clivagem proteolítica que culminam com a formação de uma cadeia mais longa denominada Ab42, cujo acúmulo resulta em agregados insolúveis e maior probabilidade de mutações de presenilinas (I e II) e APP 717. Este último é mais

predominante em placas neuríticas que tem maior propensão a agregar e formar as fibrilas amilóides tóxicas características da DA (BANERJEE et al. 2015; FREITAS et al. 2006).

No que concerne ao acúmulo dos emaranhados neurofibrilares de proteínas TAU hiperfosforiladas, acredita-se que estes surjam da desestabilização dos microtúbulos e de seus neurofilamentos, culminando em importante desorganização de sua estrutura biológica o que leva a interrupção da transmissão nervosa e conseqüentemente à morte neuronal (FREITAS et al. 2006).

Outro mecanismo que favorece a DA trata-se do estresse oxidativo, por promover inflamação da neuroglia (parte da cito arquitetura do córtex cerebral), desregulação da sinalização dos neurotransmissores e atrofia cerebral (hipocampo) (PRVULOVIC et al. 2011). Autores como Freitas et al. (2006) e Prvulovic et al. (2011) associam a atrofia hipocampal a diminuição do número de conexões entre os neurônios (sinapses) levando ao comprometimento da memória e das funções executivas.

A glicosilação é outra alteração observada na DA, caracterizada por uma reação não enzimática que forma os chamados *advanced glycation end products* (AGE). Os AGE agem nos tecidos intensificados por fatores ambientais ou genéticos, resultando em déficits funcionais até 10 a 15 anos mais tarde, como resultado de um declínio do metabolismo da glicose, que leva a uma redução de cerca de 20% no tamanho médio das células nervosas (LICHER et al. 2017). Conforme Licher et al. (2017) essa redução no tamanho médio das células nervosas causada pelo declínio do metabolismo da glicose interfere diretamente nos receptores da 25(OH)D os quais estão presentes em todo o cérebro. Nesse ínterim, a resistência à insulina também é associada por alguns autores com maior risco de DA, uma vez que compromete o fornecimento de energia para os neurônios causando atrofia celular, fato que prejudica a neurotransmissão. A baixa disponibilidade de glicose também está associada a hiperfosforilação da TAU e a distúrbios nas funções homeostáticas, resultados estes obtidos de análises pós morte de pacientes com DA – observou-se a diminuição dos transportadores de glicose no cérebro, o GLUT1 (expresso nas células endoteliais, responsável pelo transporte da glicose através da barreira hematoencefálica) e o GLUT3 (responsável pelo transporte da glicose até os neurônios). Esse mecanismo também influencia a

acetilcolina (ACh), um neurotransmissor extremamente sensível ao metabolismo da glicose, que quando em baixa concentração prejudica as sinapses e a neurotransmissão (SALLES, 2009). Assim, tem-se como resultado global a morte neuronal, a redução do peso do encéfalo, o estreitamento visível dos giros e afrouxamento dos sulcos, com diminuição da massa branca, assim como da espessura do córtex cerebral (SANTOS et al. 2020).

2.4.2 Diagnóstico

Apesar de seus sintomas serem comuns a outras demências, a demência da DA possui algumas características bem definidas que orientam seu diagnóstico, como por exemplo o acúmulo a normal da proteína A β formando placas, somadas a presença de emaranhados neurofibrilares de proteína TAU. Também são comuns em termos comportamentais a agressividade e a perda do senso de direção. Para a detecção dessas alterações biológicas, o diagnóstico clínico baseia-se em uma combinação de exames subjetivos e objetivos (FROTA et al. 2011).

2.4.3 Exames subjetivos

Os exames subjetivos têm por finalidade detectar a presença de sintomas cognitivos e comportamentais (neuropsiquiátricos) (BRASIL, 2017; BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008). *Guidelines* nacionais e internacionais, como o Caderno de Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar da Associação Médica Brasileira e da Agência de Saúde Suplementar® e o *Diagnostic and Statistic Manual*® (DSM III-R, DSM IV) do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), recomendam como principais instrumentos subjetivos para esse processo a Escala *Clinical Dementia Rating* (CDR®) (ANEXO A), a Escala de Demência *Blessed* (ANEXO B), o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM®) (ANEXO C) e o *Montreal Cognitive Assessment* (Moca®) (ANEXO D) (ANWEILERA et al. 2013; BRASIL, 2017; FREITAS et al. 2010, SANTOS et al. 2020).

Estes testes têm como função auxiliar na classificação da DA em provável, possível e definitiva, uma vez que se propõem a estimar quantitativamente o

prejuízo cognitivo entre os avaliados (APOLINARIO et al, 2011). Os detalhes que envolvem cada um desses instrumentos são apresentados a seguir:

1) *Clinical Dementia Rating* (CDR[®]): Desenvolvida em 1979 para escalonar a DA, a CDR[®] é uma escala que possui confiabilidade de moderada a alta, e faz parte do protocolo do Ministério da Saúde brasileiro para a dispensação de medicações especiais para o tratamento da DA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Caracteriza-se como um instrumento que avalia o nível de comprometimento da memória em cinco categorias: orientação, juízo e resolução de problemas, assuntos comunitários, atividades domésticas, hobbies e cuidado pessoal (OLIVEIRA; CONTENÇAS; TURIANI, 2008). Sua pontuação vai de 0 a 3, sendo 0 para nenhuma alteração, 0,5 questionável, 1 demência leve, 2 demência moderada e 3 demência grave, exceto a categoria cuidados pessoais que não tem o nível 0,5 sendo o indivíduo o seu próprio referencial para o comparativo de desempenho (MONTAÑO e RAMOS, 2005).

2) Escala de Demência *Blessed*: Desenvolvida por Blessed e colaboradores em 1968 (DALCERRI, GARCIA, HOLLIE-ANN, 2017), com a finalidade de verificar a relação entre o número de placas senis cerebrais e demência. Esta escala inclui três grandes grupos de questões: o primeiro avalia as atividades da vida diária por meio de oito questões, com pontuação de 0 a 1; o segundo grande grupo avalia hábitos como comer, vestir-se e controle esfinteriano, cada qual com quatro afirmativas e pontuação de 0 a 3; e o terceiro grande grupo de questões avalia os aspectos relacionados a personalidade e condutas por meio de 11 questões. Assim o instrumento abrange um total de 22 questões e sua pontuação varia de 0 a 28, sendo 4 pontos ou mais suspeita de demência, e pontuação maior que 15 pontos indicativa de demência moderada a grave (DALCERRI, GARCIA, HOLLIE-ANN, 2017).

3) Mini-Exame do Estado Mental (MEEM[®]): o MEEM[®] é um teste utilizado para graduar a demência em leve, moderada ou grave, e que ainda possibilita ao longo do tempo acompanhar sua evolução. Consiste em questões divididas em sete categorias: 1) orientação para tempo: 5 pontos, 2) orientação para local: 5 pontos, 3) registro de 3 palavras: 3 pontos, 4) atenção e cálculo: 5 pontos, 5) lembrança das 3

palavras: 3 pontos, 6) linguagem: 8 pontos, e 7) capacidade construtiva visual: 1 ponto, totalizando 30 pontos, podendo seu escore sofrer variações de acordo com o nível de escolaridade do idoso (13 para analfabetos, 18 para escolaridade baixa/média, e 26 para alta (ALMEIDA, 1998; APOLINARIO et al. 2011; ANWEILERA et al. 2013; INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA, 2015). Para a realização deste teste são necessários aproximadamente 5 a 10 minutos, sendo esta uma de suas principais vantagens. Também pode ser aplicado à beira do leito e apresenta boa confiabilidade de teste-reteste, podendo ser aplicado por qualquer pessoa, desde que treinada, pois só requer caneta e papel (INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA, 2015).

4) *Montreal Cognitive Assessment* (Moca[®]): Este teste requer aproximadamente 10 a 15 minutos para ser aplicado, e examina oito domínios cognitivos com 11 subtestes com o objetivo de avaliar aspectos de atenção, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e orientação. Sua pontuação vai de 1 a 5 pontos e varia de acordo com a questão ou atividade, sendo 30 pontos a pontuação máxima, conforme ilustrado no Quadro 2 (FREITAS, et al. 2010; SANTOS et al. 2020).

Quadro 2 - Estrutura de pontuação do instrumento *Montreal Cognitive Assessment* (Moca[®]).

Domínio cognitivo	Tarefas	Pontuação
Função executiva	Trail Making Test B (adaptado)	1
	Fluência verbal fonética	1
	Abstração verbal	2
Capacidade Visuo-espacial	Desenho do relógio	3
	Cópia do cubo	1
Memória	Evocação diferida de palavras (5 minutos)	5
Atenção, concentração e memória de trabalho	Memória de dígitos (sentido direto)	1
	Memória de dígitos (sentido inverso)	1
	Tarefa de atenção sustentada	1
	Subtração verbal	3
Linguagem	Nomeação de 3 animais	3
	Repetição de 2 frases complexas	2
Orientação	Temporal	4
	Espacial	2

Fonte: Modificado de Freitas et al. (2010).

2.4.4 Exames objetivos

Os exames objetivos de neuroimagem têm por finalidade confirmar os achados dos testes subjetivos, assim como avaliar a extensão da demência em termos de comprometimento cerebral.

Tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) representam os exames de neuroimagem mais comumente utilizados, porque evidenciam a presença de atrofia cerebral (BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008) identificando esse dano em regiões específicas (APOLINARIO et al, 2011).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é outro exame de neuroimagem muito usado devido a sua acurácia para diferenciar a função cognitiva normal daquela com comprometimento (NITRINI et al. 2005), uma vez que detecta a presença de acúmulo do peptídeo A β -42 e dos emaranhados de proteína TAU (FROTA et al. 2011).

O eletroencefalograma, nessa gama de exames é outro método não invasivo muito utilizado, devido a sua capacidade de detectar as alterações cerebrais características de comprometimento cognitivo leve e de acometimento pela DA (APOLINARIO et al, 2011). É que na DA regiões cerebrais relacionadas à cognição podem apresentar sinais de hipometabolismo (redução do fluxo) e de atrofia da massa cinzenta diferentes do envelhecimento cognitivo normal ou de outras demências (NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005, APOLINARIO et al. 2011).

Complementarmente exames de punção lombar e análise do liquor demonstram que pacientes com DA apresentaram níveis de proteína TAU significativamente mais elevados em relação a idosos sem o problema (APOLINARIO et al, 2011). Destaca-se que a presença destes marcadores de dano neuronal (proteína TAU) ocorre vários anos antes do surgimento dos primeiros sintomas clínicos (até 10 anos), o que possibilita nos casos de rastreamento e diagnóstico precoce um prognóstico mais positivo em termos de frear a evolução do problema (FROTA et al. 2011; ALBERT et al. 2011).

Adicionalmente aos testes subjetivos e de neuroimagem, testes genéticos incluindo genotipagem da apolipoproteína E (ApoE) também são recomendados, assim como a avaliação de marcadores biológicos líquóricos (Ab1-42 , T-TAU total e P-TAU), e a avaliação de mutações gênicas nos genes da presenilina (presenilina I e

II) e no gene da PPAR localizados nos cromossomos 21, 14 e 1, que afetam a proteína precursora do amiloide e seu metabolismo, corroborando assim para o depósito da substância amiloide associada ao surgimento da DA (BRASIL, 2017; FREITAS et al. 2006).

Em termos clínicos, para além dos testes e exames, o diagnóstico da DA ainda considera a presença dos seguintes sinais: 1) nos estágios iniciais, são manifestações comuns esquecimento, perda da noção do tempo e o não reconhecimento de lugares e familiares; 2) no estágio intermediário, os sinais e sintomas tornam-se mais claros e mais restritivos, e incluem, esquecimento de eventos recentes, nomes de pessoas, dificuldade crescente com a comunicação, necessidade de ajuda com cuidados pessoais e mudanças de comportamento; 3) no estágio tardio, observa-se a quase total dependência e inatividade, a presença de distúrbios graves de memória, e os sinais e sintomas físicos tornam-se óbvios. Em longo prazo a DA acarreta imobilização e a morte do paciente sendo estimada a sobrevivência do paciente em média de 8 a 10 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018; SANTOS et al. 2020).

Quadro 3 - Descrição das diferentes fases da Doença de Alzheimer: Fase Inicial, Fase Intermediária e Fase Grave ou Avançada.

Fase inicial	Intermediária	Grave (avançada)
Lapsos de memória recente	Perda de memória se intensifica	Dependência física total
Mudanças de comportamento	Repetição infinita de informações	Não anda
Senso de direção	Estranhamento constante da própria casa e dos pertences	Quase não fala ou não fala
Atitude mais agressiva que o normal	Alternância de momentos de lucidez e confusão	Não reconhece ninguém
Dificuldade de passar informações novas	Estresse psicológico e depressão	Aparecimento de infecções, principalmente urinária e pneumonia
Teimosia	Agressividade / Agitação	Deglutição prejudicada
	Inicia a dependência física	Surgimento de lesões na pele
	Vocábulo mais pobre, esquecimento de palavras	

Fonte: Apolinario et al. 2011; Oliveira; Contencas; Turiani, 2008.

2.4.5 Tratamento

Uma vez confirmada a presença da demência da DA, o tratamento farmacológico tem como objetivo apenas diminuir a progressão da DA e assegurar minimamente a qualidade de vida do paciente (SANTOS et al. 2020). Atualmente existem no mercado apenas quatro medicamentos para este tratamento paliativo: três inibidores da acetilcolinesterase (AChE[®]) (Donepezila[®], Rivastigmina[®] e Galantamina[®]) e um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato/receptor glutaminérgico (Memantina[®]) os quais normalmente são usados de forma isolada ou em combinação (BRASIL, 2017). O uso desses medicamentos tem o objetivo de auxiliar no controle dos sintomas como confusão mental, agressividade e depressão (SANTOS et al. 2020).

Além dessas medicações, fatores nutricionais também desempenham um papel importante como coadjuvantes no tratamento da demência da DA e das demências em geral, uma vez que a literatura científica vincula as deficiências nutricionais à exacerbação da deterioração cognitiva, sobretudo quando é deficiente/insuficiente a ingestão alimentar de nutrientes antioxidantes (vitaminas A, C e E), vitaminas do complexo B (B6, B9 e B12) e vitamina D. Idosos com essa característica nutricional normalmente pontuam abaixo da média nos testes subjetivos de função cognitiva (BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008).

2.5 VITAMINA D E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO NO ORGANISMO

A Vitamina D sérica (25-hidroxitamina D ou 25(OH)D) foi descoberta no início do século XX como uma vitamina. Nos últimos anos vem sendo reconhecida como um pró-hormônio (BANERJEE et al. 2015). Trata-se de uma vitamina lipossolúvel, obtida da dieta (D2) e também sintetizada na pele a partir de seu precursor, o 7-desidrocolesterol (ou pró-vitamina-D3) durante a exposição à radiação solar (raios ultravioleta B – UVB) (BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008; VEIGA et al. 2016; ANJUM; JAFFERY; FAYYAZ, 2018).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, uma exposição ao sol regular por um período de cinco a trinta minutos, de áreas do corpo como mãos, antebraços e rosto, duas a três vezes na semana, já é suficiente para suprir a

necessidade de vitamina D do organismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017). As fontes alimentares também contribuem para esse atendimento das necessidades orgânicas, todavia de forma menos importante por estarem presentes em poucos alimentos e nestes em pouca quantidade (leite e derivados, gema de ovo, óleo de fígado de bacalhau, suco de laranja, cogumelos, salmão e ostras, entre outros) (VEIGA et al. 2016). Apesar disso, estudos na última década têm apontado para uma pandemia mundial de deficiência de vitamina D, em virtude da baixa exposição solar regular da população e da baixa ingestão dietética do micronutriente (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009; VEIGA et al. 2016).

No aspecto biológico, a presença da vitamina D é mensurada por sua concentração sérica como 25(OH)D. Holick et al. (2011) recomendam que os níveis séricos circulantes de 25(OH)D estejam entre 30 e 100 ng/mL (normalidade). A classificação proposta por este autor sugere que valores de 25(OH)D entre 21-29 ng/mL sejam considerados como insuficientes, e quando igual ou abaixo de 20 ng/mL e de 10 ng/mL, deficientes e deficiência grave, respectivamente (HOLICK et al. 2011; VEIGA et al. 2016).

Quadro 4 - Valores de referência para níveis séricos de 25(OH)D.

Interpretação da concentração sérica	Concentração de 25(OH)D (em nmol/L)	Concentração de 25(OH)D (em ng/mL)
Intoxicação	> 325	> 150
Normal	≥ 80 a 250	≥ 30 a 100
Insuficiência	≥ 50 a 80	≥ 21 a 29
Deficiência	≤ 50	≤ 20
Deficiência grave	≤ 25	≤ 10

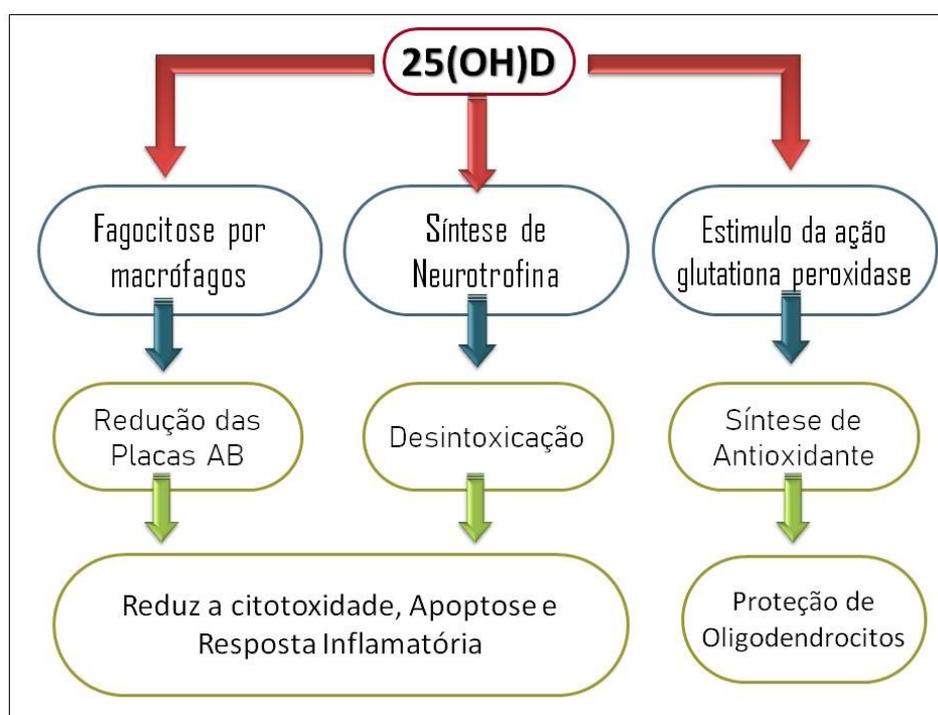
Fonte: Holick *et al.* 2011.

Dentre as diversas funções orgânicas da vitamina D destaca-se a função clássica de absorção intestinal do cálcio e fósforo. Na circulação, a 25(OH)D exerce função hormonal incluindo a secreção de insulina e as funções celulares imunológicas (VEIGA et al. 2016). No cérebro, a 25(OH)D atua na neurotransmissão, na neuroproteção, na inibição dos agentes pró-inflamatórios e na proteção contra o estresse oxidativo (FEART et al. 2017).

Segundo Afzal et al. (2014) e Feart et al. (2017), a neuroproteção da 25(OH)D se operacionaliza por distintos mecanismos: 1) por induzir a remoção das placas de A β , contribuindo para a diminuição do número de placas dessa proteína no cérebro,

de sua fibrilação, agregação e oligomerização. De acordo com estudos in vitro, a remoção das placas de A β pela ação da 25(OH)D se dá pela indução desta ao processo de fagocitose por macrófagos e pela redução da citotoxicidade, da apoptose e da resposta inflamatória pelo acúmulo de A β nos neurônios corticais primários (BANERJEE et al, 2015); 2) pela proteção dos neurônios por meio das vias de desintoxicação e de síntese da neurotrofina (proteína que induz a sobrevivência, desenvolvimento e a função dos neurônios; e, 3) por estimular a ação da glutathione peroxidase, um sistema antioxidante endógeno que protege os oligodendrócitos (células da neuroglia, responsáveis pela formação e manutenção das bainhas de mielina dos axônios no SNC) responsáveis pela integridade da via de condução nervosa, essencial para o processamento mental (BUELL e DAWSON-HUGHES, 2008; BANERJEE et al. 2015). O conjunto dos três mecanismos citados encontra-se sistematizado como Figura 6.

Figura 6 – Mecanismos de neuroproteção da 25(OH)D.



Fonte: Elaborada pela autora desta dissertação após a revisão do estudo publicado por Buell e Dawson-Hughes (2008).

2.6 RELAÇÃO ENTRE 25(OH)D E DOENÇA DE ALZHEIMER

Evidências acerca do papel da 25(OH)D na função cerebral são descritas na literatura desde a década de 80, apresentadas sob a forma de diferentes metodologias e delineamentos (estudos transversais, randomizados e não randomizados, caso-controle e observacionais de coorte prospectivos) (ANWEILERA et al. 2013; YANG ZHAO et al. 2013; SHEN LIANG e JI HONG-FANG, 2015; SOMMER et al. 2017; YANG et al. 2019). Visando compilar os resultados desses estudos observacionais, no período mais recente revisões sistemáticas e metanálises também foram publicadas. Destaca-se nessa perspectiva, dentre as diversas publicadas, as conduzidas por Yan Zhao et. al. (2013), Shen e Ji (2015), Sommer et al. (2017), Chai et al. (2019) e Yang et. al. (2019) que revelaram um quadro relativamente consistente de uma relação inversa entre as concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D e cujo objetivo mostra-se semelhante ao deste estudo.

Na metanálise de Shen e Ji publicada em 2015 foi consultada uma única base de dados, a Medline[®], identificando-se ao final cinco estudos elegíveis, sendo dois estudos de coorte prospectivos e três transversais. Sua elaboração seguiu o protocolo Prisma, e encontrou como resultado global um RR de DA igual a 1,21 para aqueles com concentração sérica de 25(OH)D < 20ng/mL (IC95% 1,02-1,41) e sem evidência de heterogeneidade ($I^2=0\%$ e $p=0,434$). Para demências em geral o RR também foi expressivamente maior para indivíduos com deficiência sérica de 25(OH)D (< 20ng/mL) (RR 1,49; IC95% 1,09-1,88; $I^2=0\%$ com $p=0,406$).

Na metanálise de estudos longitudinais publicada por Sommer et al. em 2017, além da DA, outras demências também foram conjuntamente avaliadas como desfecho, como a demência vascular, a demência por Corpos de Lewy, e a demência Fronto-Temporal. As bases pesquisadas foram a Medline[®] (via Pubmed[®]), a Cochrane Library[®], a Embase[®], a Scopus[®], a Web of Science[®], assim como a literatura cinzenta usando o banco de dados da PsycInfo[®]. Foram incluídos estudos controlados randomizados e não randomizados, estudos de coorte prospectivos, e estudos de caso-controle aninhados a estudos longitudinais publicados no período de janeiro de 1990 a outubro de 2015. No total foram analisados cinco artigos publicados totalizando 18.639 participantes. Essa metanálise seguiu o protocolo

Prisma, e a qualidade dos artigos foi avaliada pela escala NOS, e identificou como resultado maior probabilidade de demência em pessoas com concentração sérica deficiente de 25(OH)D ($< 20\text{ng/mL}$) do que em pessoas com níveis séricos suficientes (OR 1,54; IC95% 1,19-1,99; $I^2=20\%$).

Em 2018 Chen et al. seguindo o protocolo Prisma publicaram uma metanálise cujos artigos de coorte analisados (28.640 indivíduos) foram provenientes de quatro base de dados, a saber, Pubmed[®], Embase[®], Cochrane[®] e Web of Science[®]. O resultado global dos 10 estudos que avaliaram como desfecho demência foi de RR 0,72 (IC95% 0,59-0,88; $I^2=33,2\%$ com $p=0,125$), e para os seis estudos que avaliaram como desfecho DA o resultado global foi igual a RR 0,78 (IC95% 0,60 – 1,00; $I^2=56,8\%$ com $p=0,041$), evidenciando um efeito protetor e estatisticamente significativo das concentrações séricas normais a altas de 25(OH)D para o desfecho demência.

Em 2019, outra metanálise publicada por Chai et al. com seleção dos artigos nas bases Pubmed[®], Cochrane Library[®] e Embase[®], analisou oito estudos de coorte prospectivos e quatro transversais, com população com idade superior a 18 anos em todos, e encontrou como resultados maior risco de demência (HR 1,32; IC95% 1,16-1,52; $I^2=45,1\%$ com $p=0,026$) e de DA (HR 1,34; IC95% 1,13-1,60; $I^2=53,1\%$ $p=0,029$) entre àqueles com deficiência de 25(OH)D ($< 20\text{ng/ml}$). Apesar da significância estatística desses resultados, destaca-se a alta heterogeneidade entre os estudos analisados.

No mesmo ano de 2019 Kui Yang et al. publicaram outra metanálise para compreender o efeito da 25(OH)D na DA, analisando para este fim seis artigos publicados entre 2014-2017 selecionados das bases Pubmed[®], Embase[®] e Cochrane[®], totalizando 21.692 indivíduos acompanhados durante 5,6 a 30 anos. Nesta metanálise as concentrações séricas de vitamina D foram analisadas como deficiência grave ($<10\text{ng/mL}$) e deficiência ($>10\text{ng/mL}$ e $<20\text{ng/mL}$), com o resultado global demonstrando maior risco de DA para o conjunto de indivíduos com concentrações séricas $<20\text{ng/mL}$ (RR 1,38; IC95% 1,03-1,85), porém com alta heterogeneidade entre esses estudos analisados 70% ($p=0,002$).

Por fim, descreve-se o resultado de outra metanálise, a publicada por Yan Zhao et al. em 2013, e a primeira identificada na literatura científica com o objetivo de compreender o efeito da vitamina D na demência da DA e na demência da

Doença de Parkinson. Nesta metanálise a base de dados consultada foi a Medline[®], identificando-se um total de seis artigos de delineamento caso-controle (319 pacientes e 573 controles) publicados entre 1990 e 2010. Como resultado seus autores identificaram concentrações séricas mais baixas de 25(OH)D nos sujeitos com DA quando comparados àqueles sem DA (diferença de média padronizada (SMD) igual a -1,39; IC95% -2,79 a -0,01; e heterogeneidade igual a 98,3% com $p=0,000$). Apesar da relevância deste resultado, este estudo não será utilizado para comparações diretas dos achados da presente dissertação, tendo em vista as diferenças de delineamento e dos testes estatísticos utilizados para a obtenção dos resultados.

Quadro 5 - Comparativo das metanálises já publicadas sobre a temática em estudo.

Autor	Yan Zhao <i>et al.</i>	Shen e Ji	Somer <i>et al.</i>	Chen, H. <i>et al.</i>	Chai, B. <i>et al.</i>	Kui Yang M. S. <i>et al.</i>
Ano de publicação	2013	2015	2017	2018	2019	2019
Desfechos	DA e Demência da Doença de Parkinson (DP)	DA ou demência	DA demência vascular, Demência de Corpos Lewy, Demência Fronto-Temporal	DA e demência	DA e demência	DA
Período das publicações	Janeiro de 1983 a março de 2012	Desde o início a fevereiro de 2015	Janeiro de 1990 a outubro de 2015	Até 2017	Desde o início até 1º de janeiro de 2019	Publicados anterior a março de 2018
Língua	-	inglês	inglês ou alemã	-	inglês	nenhuma restrição quanto ao idioma
Palavras-chave	DA DP Vitamina D 25(OH)D	DA Demência Vitamina D 25(OH)D	Demência Luz solar Vitamina D	Alzheimer OR demência humanos OU pessoas OU pacientes internados OU pacientes, ambulatoriais OU pacientes OU voluntários OU sujeitos OU participantes, vitamina D OU colecalciferol OU ergocalciferol OU 25-hidroxitamina	DA Demência Vitamina D 25(OH)D	DA Metanálise Fator de risco Vitamina D
Estudos incluídos na metanálise	11	5	5	12	12	6
Participantes	4777	11.612	18.639	28.640	2364	21.692

Continuação

Autor	Yan Zhao <i>et al.</i>	Shen e Ji	Somer <i>et al.</i>	Chen, H. <i>et al.</i>	Chai, B. <i>et al.</i>	Kui Yang M. S. <i>et al.</i>
Base de dados	Pubmed [®] , Cochrane [®] e Embase [®]	Medline [®]	Medline [®] (via Pubmed [®]), Cochrane [®] , Embase [®] , Web of Science [®] e Iconda [®] , literatura cinzenta (PsycInfo), Scopus [®] para anais de conferências e o Open Banco de dados cinza	Pubmed [®] , Cochrane [®] , Embase [®] e Web of Science [®]	Pubmed [®] , Cochrane [®] e Embase [®]	Pubmed [®] , Cochrane [®] e Embase [®]
Checklist Prisma	-	x	x	x	-	-
Registro na plataforma Prospero[®]	-	-	x	x	-	-
Delineamento dos estudos	Caso controle	Coorte prospectivo e transversal	Controlados randomizados e não randomizados, estudos de coorte prospectivos, estudos de caso- controle aninhados e revisões sistemáticas de estudos longitudinais	Coorte prospectivo	Coorte prospectivo e transversal	Coorte prospectivo
Critérios de Exclusão	-	Experimento com animais, revisão e de pesquisa mecanicistas	Suplementação Comprometimento cognitivo leve ou risco de demência	Caso controle, transversal, carta, resenha, editorial ou suplemento e estudos não humanos	Estudos de revisão e outra língua que não inglês	Ausência de DA, revisão ou metanálise, falta de desenho de coorte
Escala NOS[®]	-	-	x	x	x	x

- Informação não disponível

Continuação

Autor	Yan Zhao <i>et al.</i>	Shen e Ji	Somer <i>et al.</i>	Chen, H. <i>et al.</i>	Chai, B. <i>et al.</i>	Kui Yang M. S. <i>et al.</i>
Idade	Idosos	Idosos	Adultos	Adultos	Adultos acima de 18 anos	Adultos
Valores de referência para níveis séricos de 25(OH)D	Deficiência <25nmol/L Insuficiência 25 – 50 nmol/L Suficiência >50 nmol/L	Deficiência <50nmol/L Suficiência >50 nmol/L	Deficiência <25nmol/L Insuficiência 25 – 50 nmol/L Suficiência >50 nmol/L	Extraíram a média e mediana de níveis séricos de vitamina D	Deficiência grave 10 -25 nmol/L Deficiência moderada 25 – 50 nmol/L Suficiência >50 nmol/L	Deficiência <25nmol/L Insuficiência 25 - >50 nmol/L
Heterogeneidade	DA= I ² 98,3%	Demência= I ² 0% DA= I ² 0%	Demência= I ² 20%	Demência= I ² 33,2% DA= I ² 56,8%	Demência= I ² 45,1% DA= I ² 53,1%	DA= I ² 70% deficiência e 57% insuficiência
Pontos fracos	Não considerou uso de medicações, tempo de exposição a luz solar, nem todos os estudos usaram os mesmos métodos para medir os níveis de 25(OH)D	Estudos elegíveis relativamente pequeno, homens e mulheres têm diferentes incidências de DA, dados disponíveis não podem permitir excluir a possibilidade de que as associações entre vitamina D e DA ou demência sejam resultado do desenvolvimento da doença e não causais	Diferenças em termos de população de estudo, tamanho das amostras, idade dos participantes, seguimento, classificação de exposição a vitamina D, métodos de medição de vitamina sérica, ajuste de potenciais fatores de confusão e tempo e critérios usados para diagnosticar a demência	Não avaliou se os níveis séricos variaram durante o acompanhamento do estudo, participantes americanos e europeus, não poder ser replicado, dados não unificados, desde o diagnóstico das demências quanto aos níveis séricos e coleta, fatores de confusão ajustados em cada estudo eram diferentes	Relações: efeitos de luz, temperatura, propriedades do tubo de coleta e armazenamento de soro a longo prazo nos resultados dos ensaios são incertos em relação a estabilidade da vitamina D, diferenças metodológicas e fatores de confusão entre os estudos incluídos	Diferentes métodos usados para avaliar a concentração e vitamina D, os estudos primários avaliaram apenas a vitamina D sérica basal e não repetirão durante o período de acompanhamento, outros fatores (como fatores de confusão desconhecidos e ajuste impreciso), não houve divisão por gênero.

Frente a isso, este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática da literatura científica e metanálise, a fim de avançar quanto as metanálises já publicadas, atualizando-as com estudos mais recentes, publicados a posteriori de suas publicações, no intuito de determinar com base em evidências longitudinais e de base populacional a influência da deficiência de 25(OH)D na DA. A escolha por uma revisão sistemática com metanálise fundamenta-se no fato de que estes estudos são considerados o padrão mais alto para a geração de evidência científica para a tomada de decisão, seja em nível de políticas públicas ou de práticas clínicas (AGHAJAFARI et al. 2018). Espera-se, portanto, com este estudo, que seus achados, possam futuramente subsidiar políticas públicas de saúde coletiva para a população idosa, tendo em vista que a exposição em estudo se constitui em um fator de risco modificável e de manejo relativamente viável na prática clínica, sobretudo considerando seus benefícios não só para o desfecho em estudo, mas também para a saúde global diante ao crescimento expressivo desse segmento populacional esperado para os próximos anos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo (principal) deste estudo foi investigar a associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e a incidência de DA em idosos, tendo por base uma revisão sistemática de estudos longitudinais de base populacional e metanálise. Como objetivos secundário e terciário, buscou-se respectivamente, avaliar a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com a DA por meio de outros delineamentos de estudos observacionais, e a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com outras demências que não a demência da DA. Almeja-se com isso, realizar uma atualização das metanálises já publicadas sobre a temática de interesse.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Realizar uma revisão sistemática extensa da literatura científica, para identificar o maior número possível de estudos longitudinais de base-populacional que investigaram a relação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e DA, a fim de reunir seus resultados em uma metanálise;
- 2) Realizar uma revisão sistemática extensa da literatura científica, para identificar o maior número possível de estudos observacionais do tipo transversal, caso-controle, e coorte de não base-populacional, que investigaram a relação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e a demência da DA, a fim de reunir seus resultados em uma metanálise;
- 3) Realizar uma revisão sistemática extensa da literatura científica, para identificar o maior número possível de estudos observacionais (transversal, caso-controle e coorte) que investigaram a relação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D com desfechos como comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral não exclusiva da DA, a fim de reunir seus resultados em novas metanálises.

4 METODOS

4.1 DELINEAMENTO

Para responder aos objetivos propostos foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica acompanhada de uma metanálise.

O projeto que deu origem a revisão sistemática e metanálise encontra-se registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO[®]) sob o número CRD42019120217 (ANEXO E). A plataforma PROSPERO[®] registra os protocolos de estudos de revisão e metanálises da área da saúde, com intuito de dar visibilidade aos seus resultados. O registro nessa plataforma vem sendo recomendado pelo *International Committee of Medical Editors* (ICMJE) desde 2004 (PACHECO et al. 2018).

4.2 ESTRATÉGIA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, por meio de extensa revisão sistemática da literatura junto às bases de dados *Medline*[®] (*Pubmed*[®]), *Scopus*[®], *Web of Science*[®], *Cinahl*[®] e *Embase*[®], assim como também foi pesquisada a literatura cinzenta por meio de consulta ao banco de dados SCOPUS[®] e ao banco de dados *Open Grey*[®].

Para a seleção dos estudos nas diferentes bases de dados foram utilizados os seguintes descritores obtidos no *Medical Subject Headings* (MESH): (“*older adults*” OR *elderly* OR *aged*) AND (*alzheimer* OR “*alzheimer's disease*” OR “*cognitive impairment*” OR *dementia*) AND (“*vitamin D*” OR “*25(OH)D*” OR “*25-hydroxyvitamin-D*”). Dependendo da base de dados pesquisada, símbolos de truncagem (cifrão ou asterisco) foram acrescentados para pesquisar palavras com a mesma raiz, aumentando as chances de se resgatar um número maior de artigos, assim como também foram utilizadas diversas línguas para os descritores, tais como português, inglês e espanhol. A seguir, no Quadro 6 são apresentadas as palavras-chaves utilizadas nas bases de dados para a identificação dos artigos já publicados.

Quadro 6 - Descritores utilizados nas bases de dados para a localização dos estudos publicados que analisaram a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e a Doença de Alzheimer e outras demências.

ESTRATÉGIA DE BUSCA		
Descritores em português, inglês e espanhol		
"Idoso"	"Doença de Alzheimer"	"25(OH)D"
"Idosos"	"Demência"	"25-Hidroxivitamina D"
"Pessoa Idosa"	"Disfunção Cognitiva"	"Vitamin D"[Mesh]
"Pessoas Idosas"	"Comprometimento Cognitivo"	"Vitamin D"
"Pessoa de Idade"	"Declínio Cognitivo"	"25-hydroxyvitamin-D"
"Pessoas de Idade"	"Deficiências Cognitivas"	"25(OH)D"
"População Idosa"	"Deficiências Cognitivas"	"5 Hydroxyvitamin D3 1 alpha Hydroxylase"
"Ancião"	"Deterioração Mental"	"25-Hydroxycholecalciferol 1-Hydroxylase"
"Anciões"	"Distúrbio Neurocognitivo"	"25-Hydroxyvitamin D 1-alpha-Hydroxylase"
"Velhice"	"Transtorno Neurocognitivo"	"1-alpha-Hydroxylase, 25-Hydroxyvitamin D"
"Terceira idade"	"Enfermedad de Alzheimer"	"25 Hydroxyvitamin D 1 alpha Hydroxylase"
"Envelhecimento"	"Disfunción Cognitiva"	"1-alpha-Hydroxylase, 25-Hydroxyvitamin D"
"Senescência"	"Deterioro Cognitivo"	"25 Hydroxyvitamin D 1 alpha Hydroxylase"
"Senência"	"Deterioro Mental"	"25-Hydroxyvitamin D2 1-hydroxylase"
"Anciano"	"Disminución Cognitiva"	"25-Hydroxyergocalciferol 1-alpha-Hydroxylase"
"Ancianos"	"Alzheimer Disease"[Mesh]	"1-alpha-Hydroxylase, 25-Hydroxyergocalciferol"
"Tercera Edad"	"Alzheimer Disease"	"25 Hydroxyergocalciferol 1 alpha Hydroxylase"
"Persona de Edad"	"Alzheimer's Disease"	"25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase"
"Personas de Edad"	"Alzheimer"	"25 Hydroxycholecalciferol 1 Hydroxylase"
"Envejecimiento"	"Dementia"[Mesh]	"25-Hydroxyvitamin D(3) 1 alpha-Hydroxylase"
"Aged"[Mesh]	"Dementia"	
"Aged"	"Dementias"	
"Elderly"	"Cognitive Dysfunction"[Mesh]	
"Older"	"Cognitive Dysfunction"	
"Aged Person"	"Cognitive Dysfunctions"	
"Aged Persons"	"Cognitive Impairments"	
"Aged People"	"Cognitive Impairment"	
"Aged Adult"	"Neurocognitive Disorder"	
"Aged Adults"	"Neurocognitive Disorders"	
"Aged Population"	"Cognitive Decline"	
"Old Age"	"Cognitive Declines"	
"Old Aged"	"Mental Deterioration"	
"Older Age"	"Mental Deteriorations"	
"Third Age"		
"Aging"[Mesh]		
"Aging"		
"Senescence"		
"Adults Aged"		
"Older Adult"		
"Older Adults"		

Fonte: Autor, 2020.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão comuns a todos os objetivos foram: amostra composta por idosos (pessoas acima de 60 anos), ter diagnóstico de DA ou outra demência determinado por escalas de medidas validadas (MOCA[®], Mini-Mental[®], entre outras), por exames de imagem ou por profissional de saúde, apresentar na seção de resultados medida de associação entre a exposição e o desfecho expressa em *odds ratio* (OR) ou risco relativo (RR ou HR) ou razão de prevalência (RP) com o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%, e ter descrição da concentração sérica de 25(OH)D. No caso do estudo original ter apresentado as concentrações séricas de 25(OH)D em nmol/L estas foram convertidas para ng/mL usando o fator de conversão 2,5 nmol/L= 1 ng/mL. Em nossas análises a deficiência de 25(OH)D foi considerada presente quando a concentração sérica de 25(OH)D foi avaliada como ≤ 20 ng/mL; a deficiência grave quando a concentração sérica de 25(OH)D foi de ≤ 10 ng/mL; e a insuficiência quando a concentração sérica de 25(OH)D foi avaliada entre 21-29ng/mL; concentrações séricas ≥ 30 ng/mL foram consideradas normais seguindo-se assim os pontos de corte estabelecidos por Holick et al. (2011).

4.3.1 Critérios de inclusão específicos por objetivo

- Objetivo principal: Estudos originais de delineamento longitudinal de base-populacional, que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D no baseline e a incidência de DA ao longo do seguimento;
- Objetivo secundário: Estudos originais observacionais de delineamento de coorte de não base-populacional, transversais (de base populacional) e caso-controle, que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e a DA;
- Objetivo terciário: Estudos originais observacionais (de base populacional ou com amostras pontuais), que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e os desfechos comprometimento cognitivo leve, declínio cognitivo e demência em geral não exclusiva da DA.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para todos os objetivos foram excluídos estudos com animais, revisões, metanálises, cartas ao editor e estudos de pesquisas mecanicistas. Estudos de intervenção abordando a suplementação de 25(OH)D na DA, no comprometimento cognitivo leve, no declínio cognitivo, na DA e nas demências em geral não exclusivas da DA também foram excluídos, assim como estudos com outras faixas etárias que não idosos. Ainda foram excluídos estudos em que a 25(OH)D foi medida pelo consumo alimentar. Estudos sem texto disponível na íntegra ou não recuperado mesmo após contato com os autores foram excluídos, bem como aqueles com texto na íntegra em outras línguas que não português, inglês ou espanhol pela não fluência nessas línguas). Estudos sem medida de associação (RP/RO/RR/HR) também não foram incluídos.

4.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A pesquisa dos estudos nas bases de dados foi realizada pela pesquisadora principal deste estudo, enquanto a leitura e seleção foram realizadas por duas pesquisadoras de forma independente. Nesta etapa contou-se com o uso do *software* ENDNOTE® para onde foram exportados os resultados das buscas nas bases de dados. Dentro do ENDNOTE® primeiramente os artigos foram avaliados pelos títulos, e aqueles selecionados foram na sequência avaliados respectivamente pelos resumos e texto completo, considerando os critérios de inclusão e exclusão pré-especificados. Estudos publicados apenas com resumo disponível tiveram seus autores contatados para a obtenção dos artigos em sua forma completa. Em caso de não resposta, tais artigos não foram incluídos visando assegurar a qualidade da metanálise proposta.

Uma vez pré-definidos os artigos a serem incluídos na revisão sistemática e metanálise, a etapa seguinte de seleção consistiu na checagem das listas de referências bibliográficas destes artigos com o objetivo de localizar possíveis artigos não identificados na busca primária nas bases de dados.

A quarta etapa de seleção foi realizada por outras três pesquisadoras, que de forma independente revisaram cada artigo selecionado nas etapas anteriores e

ratificaram os artigos a permanecerem na versão final deste estudo.

4.6 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

A extração dos dados dos artigos selecionados incluiu a obtenção das seguintes informações:

- a) autores, ano de publicação, local/país;
- b) desenho do estudo;
- c) tamanho da amostra;
- d) idade dos participantes;
- e) variável de exposição/mensuração;
- f) variável de desfecho/mensuração;
- g) fatores de ajuste;
- h) resultados do estudo, incluindo medida de associação (OR ou RR ou HR ou RP) e IC95%.

4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A qualidade metodológica de cada artigo selecionado foi avaliada por meio de uma versão adaptada da *Newcastle-Ottawa Scale*[®] (NOS) para estudos observacionais de coorte (ANEXO F).

A NOS inclui critérios de avaliação separados, cobrindo os seguintes domínios: seleção (até 4 estrelas), comparabilidade dos grupos em estudo (até 2 estrelas) e avaliação do resultado ou exposição das coortes (até 3 estrelas) (HARTLING et al., 2013).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metanálise foi conduzida no software STATA 14.0[®] (StataCorp, College Station, Texas, EUA) utilizando-se os pacotes *metan*, *metafunnel*, *metandi*, *metabias*, *metatrim* e *metaninf*. O modelo de efeito aleatório foi empregado em todas as análises para obter a estimativa de efeito (ES) combinada. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 em todas as metanálises apresentadas. A possibilidade

de viés de publicação também foi avaliada (teste de Begg e método Trim & Fill) nas metanálises com dez ou mais estudos, seguida de análise de sensibilidade.

4.9 VIABILIZAÇÃO DO ESTUDO

O desenvolvimento da revisão sistemática e metanálise mostrou-se viável uma vez que para sua elaboração não foi necessário financiamento, tendo em vista se tratar de um estudo com dados secundários.

Custos adicionais como acesso à internet, à computador e demais gastos necessários para a viabilização deste estudo foram financiados individualmente pela mestranda e orientadora.

Destaca-se ainda que esta dissertação foi planejada no formato de uma revisão sistemática e metanálise justamente visando assegurar seu pleno desenvolvimento em um contexto de distanciamento social imposto pela pandemia de Covid-19, contornando assim a necessidade de coleta de dados primários em campo.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo não possui quaisquer conflitos de interesse que possam ter influenciado seus resultados, e por se tratar de uma pesquisa com dados secundários também se isenta da necessidade de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos porque assegura em todas as suas etapas a confidencialidade de dados pessoais.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão da presente dissertação são apresentados neste capítulo no formato de um artigo científico original, o qual será submetido a um periódico internacional com qualis capes no mínimo B1 para a área de Saúde Coletiva.

ARTIGO ORIGINAL**Associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e Doença de Alzheimer em idosos: resultados de uma metanálise**

Autoria:

Luana Mesquita Berri¹

Ana Luiza de Lima Curi Hallal¹

Brunna Cristina Bremer Boaventura²

Eleonora d'Orsi¹

Letícia Carina Ribeiro da Silva²

Francieli Cembranel^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade.

2. Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade.

Autor correspondente: Profa. Francieli Cembranel

E-mail de contato: francieli.cembranel@ufsc.br

Contribuição dos autores nesta versão do artigo científico:

Berri LM contribuiu com a revisão sistemática, redação, revisão e aprovação da versão final. Hallal ALLC contribuiu com a definição dos artigos finais a serem incluídos na metanálise. Boaventura BCB contribuiu com a definição dos artigos finais a serem incluídos na metanálise. D'Orsi E contribuiu com a definição dos artigos finais a serem incluídos na metanálise. Da Silva LCR contribuiu com a definição dos artigos finais a serem incluídos na metanálise. Cembranel F contribuiu com a concepção e orientação do estudo, revisão sistemática, metanálise, redação, revisão e aprovação da versão final.

Resumo

Introdução: Em 2050 espera-se que 152 milhões de pessoas no mundo tenham Doença de Alzheimer (DA). Trabalhos publicados na tentativa de elucidar potenciais fatores de risco, vem destacando o papel das concentrações séricas deficientes/insuficientes da vitamina D (ou 25(OH)D) como preditoras da DA e outras demências. **Objetivo:** investigar a associação entre níveis séricos deficientes/insuficientes de 25(OH)D na incidência da DA em idosos, assim como na prevalência da DA e sobre outros desfechos como comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral não exclusiva da DA. **Método:** Revisão sistemática e metanálise registrada na plataforma PROSPERO[®] (CRD42019120217). A seleção dos estudos foi realizada junto às bases de dados *Medline*[®] (*Pubmed*[®]), *Scopus*[®], *Web of Science*[®], *Cinahl*[®] e *Embase*[®], e a literatura cinzenta foi pesquisada nas bases SCOPUS[®] e *Open Grey*[®], utilizando-se os descritores “Idoso”, “Doença de Alzheimer”, “25(OH)D” e seus sinônimos obtidos na MESH[®]. **Resultados:** 30 estudos foram selecionados. A metanálise de estudos longitudinais de base populacional revelou maior probabilidade de DA entre idosos com deficiência/deficiência grave de 25(OH)D (RR1,18; IC95%1,06-1,29; I²=2,5% com p=0,407). Nas metanálises em resposta aos objetivos secundário e terciário a direção das associações foi a mesma, com uma probabilidade de DA nos estudos transversais 4,09 vezes maior (I²=0,0% com p=0,380) e de MCI, CI e qualquer tipo de demência 1,35 vezes maior (I²=51,9% com p=0,001). **Conclusão:** O resultado das metanálises prévias foi ratificado e atualizado, reforçando assim a evidência de que concentrações séricas deficientes/insuficientes de 25(OH)D aumentam a probabilidade da DA e inclusive de outras demências.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Demência, 25(OH)D, Idosos, Estudos observacionais.

Introdução

Segundo a Associação Internacional de Alzheimer (ADI) em 2017 o número de pessoas com demência no mundo foi estimado em 50 milhões, com projeções de atingir 152 milhões em 2050 (INSTITUTO ALZHEIMER NO BRASIL, 2020). Dentre

as doenças neurodegenerativas, a Doença de Alzheimer (DA) constitui-se na principal, representando 60-70% dos casos (NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005, BUELL e DAWSON-HUGHES, 2017).

De acordo com os mais diversos achados científicos, ainda não se sabe exatamente como a DA começa. As principais alterações consistem na deposição de placas de proteína beta-amilóide (A β), acúmulo de emaranhados neurofibrilares intracelular de proteína TAU hiperfosforiladas, inflamação na neuroglia, desregulação na sinalização de neurotransmissores, atrofia cerebral e alterações neuronais (PRVULOVIC et al. 2011; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019).

De acordo com Feart et al. (2017) dentre os vários gatilhos da DA está a deficiência da vitamina D ou 25(OH)D, que facilita o estresse oxidativo e os processos pró-inflamatórios no tecido cerebral. Complementarmente, Afzal et al. (2014) acreditam que quando em concentração deficiente/insuficiente a 25(OH)D diminui a depuração amiloide e conseqüentemente facilita seu acúmulo como placas, o que afeta a integridade da via de condução nervosa essencial para o processamento mental.

Metanálises publicadas a partir de 2015 usando resultados de estudos longitudinais confirmam o maior risco da demência da DA entre idosos com níveis séricos deficientes/insuficientes de 25(OH)D (≤ 20 ng/mL e entre 21-29ng/mL, respectivamente) em comparação àqueles com níveis desejáveis (30-100ng/mL) (SHEN e JI, 2015; YANG et al. 2019). Outras metanálises paralelamente também registram menor probabilidade de declínio cognitivo e inclusive de outras demências entre idosos com níveis séricos suficientes a altos de 25(OH)D (CHAI et al. 2019; CHEN et al. 2018; SOMMER et al. 2017).

Frente a tais achados de benefício da vitamina D sobre os processos demenciais e tendo em vista que revisões sistemáticas e metanálises são publicações vivas, este estudo teve como objetivo principal investigar a associação entre níveis séricos deficientes/insuficientes de 25(OH)D e a incidência da DA em idosos. Como objetivos secundário e terciário, buscou-se respectivamente, avaliar a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com a DA por meio de outros delineamentos de estudos observacionais, e a associação das concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D com comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral

não exclusiva da DA em idosos, objetivando-se assim avançar em relação as metanálises já publicadas sobre a temática de interesse.

Métodos

Estudo de revisão sistemática e metanálise, registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO[®]) sob o número CRD42019120217, e desenvolvido seguindo a estratégia PICO[®] e o protocolo PRISMA[®].

Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021, consultando-se as bases de dados *Medline*[®] (*Pubmed*[®]), *Scopus*[®], *Web of Science*[®], *Cinahl*[®] e *Embase*[®], e também a literatura cinzenta por meio de consulta ao banco de dados SCOPUS[®] e ao banco de dados *Open Grey*[®].

Nestas bases foram utilizados descritores e seus sinônimos obtidos na *Medical Subject Headings* (MESH) (“*older adults*” OR *elderly* OR *aged*) AND (*alzheimer* OR “*alzheimer’s disease*” OR “*cognitive impairment*” OR *dementia*) AND (“*vitamin D*” OR “*25(OH)D*” OR “*25-hydroxyvitamin-D*”) em português, inglês e espanhol. Dependendo da base consultada, houve a utilização de símbolos de truncagem (cifrão ou asterisco) para pesquisar palavras com a mesma raiz, aumentando as chances de se resgatar um número maior de artigos.

Todos os estudos localizados foram importados para o gerenciador bibliográfico ENDNOTE[®] com o objetivo de organizar a leitura e seleção dos artigos.

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão comuns aos três objetivos foram: amostra composta por idosos (pessoas acima de 60 anos), ter diagnóstico de DA ou outra demência determinado por escalas de medidas validadas (MOCA[®], Mini-Mental[®], entre outras), exames de imagens ou por profissional de saúde, apresentar na seção de resultados medida de associação entre a exposição e o desfecho expressa em *odds ratio* (OR)

ou risco relativo (RR ou HR) ou em razão de prevalência (RP) com o respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%, e ter descrição da concentração sérica de 25(OH)D. No caso do estudo original ter apresentado as concentrações séricas de 25(OH)D em nmol/L estas foram convertidas para ng/mL usando o fator de conversão $2,5 \text{ nmol/L} = 1 \text{ ng/mL}$. Em nossas análises a deficiência de 25(OH)D foi considerada presente quando a concentração sérica de 25(OH)D foi avaliada como $\leq 20 \text{ ng/mL}$; a deficiência grave quando a concentração sérica de 25(OH)D foi $\leq 10 \text{ ng/mL}$; e a insuficiência quando a concentração sérica de 25(OH)D foi avaliada entre $21\text{-}29 \text{ ng/mL}$; concentrações séricas $\geq 30 \text{ ng/mL}$ foram consideradas normais seguindo-se assim os pontos de corte estabelecidos por Holick et al. (2011).

Critérios de inclusão específicos por objetivo

1. Objetivo principal: Estudos originais de delineamento longitudinal de base-populacional, que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D no baseline e a incidência de DA ao longo do seguimento;
2. Objetivo secundário: Estudos originais observacionais de delineamento de coorte de não base-populacional, e estudos transversais (de base populacional) e de caso-controle (de base populacional), que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e a DA;
3. Objetivo terciário: Estudos originais observacionais (de base populacional ou com amostras pontuais) que avaliaram a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e os desfechos comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral não exclusiva de Alzheimer.

Critérios de exclusão

Estudos com animais, revisões, metanálises, cartas ao editor e estudos de pesquisas mecanicistas foram excluídos. Estudos de intervenção abordando a suplementação de vitamina D, assim como estudos com outras faixas etárias que não idosos. Ainda foram excluídos estudos em que a vitamina D foi medida pelo consumo alimentar, aqueles sem texto na íntegra disponível ou não recuperado mesmo após contato com os autores, bem como aqueles com texto na íntegra em

chinês, japonês, árabe e persa, e sem medida de associação expressa em RP/OR/RR/HR.

Seleção final

Duas pesquisadoras de forma independente empregaram os critérios de inclusão e exclusão aos artigos resgatados das bases de dados, iniciando a seleção pela leitura dos títulos, depois resumos, e por fim dos textos completos. A leitura das referências bibliográficas dos artigos selecionados também foi realizada a fim de se identificar mais artigos relevantes e compatíveis com os critérios de inclusão. A última etapa de seleção incluiu a participação de outras três pesquisadoras, que de forma independente revisaram cada artigo selecionado nas etapas anteriores e ratificaram os artigos a permanecerem na versão final deste estudo.

Extração dos dados

Dos estudos selecionados, extraiu-se as seguintes informações: autor, ano de publicação do artigo, país, tipo e tamanho da amostra, delineamento do estudo, faixa etária, exposição, desfecho, fatores de confusão e conclusão.

Avaliação de qualidade

A qualidade metodológica de cada artigo selecionado foi avaliada por meio de uma versão adaptada da *Newcastle-Ottawa Scale*[®] (NOS) para estudos observacionais longitudinais (WELLS et al. 2014).

A NOS trata-se de uma escala que abrange três domínios de avaliação com respectivos subdomínios, para os quais atribui-se um ponto (ou estrela) quando o critério é atendido pelo artigo (âmbito de variação de 0 a 9 pontos): 1) seleção (até 4 estrelas), 2) comparabilidade dos grupos em estudo (até 2 estrelas), e 3) desfecho/exposição (até 3 estrelas) (HARTLING et al. 2013).

Análise Estatística

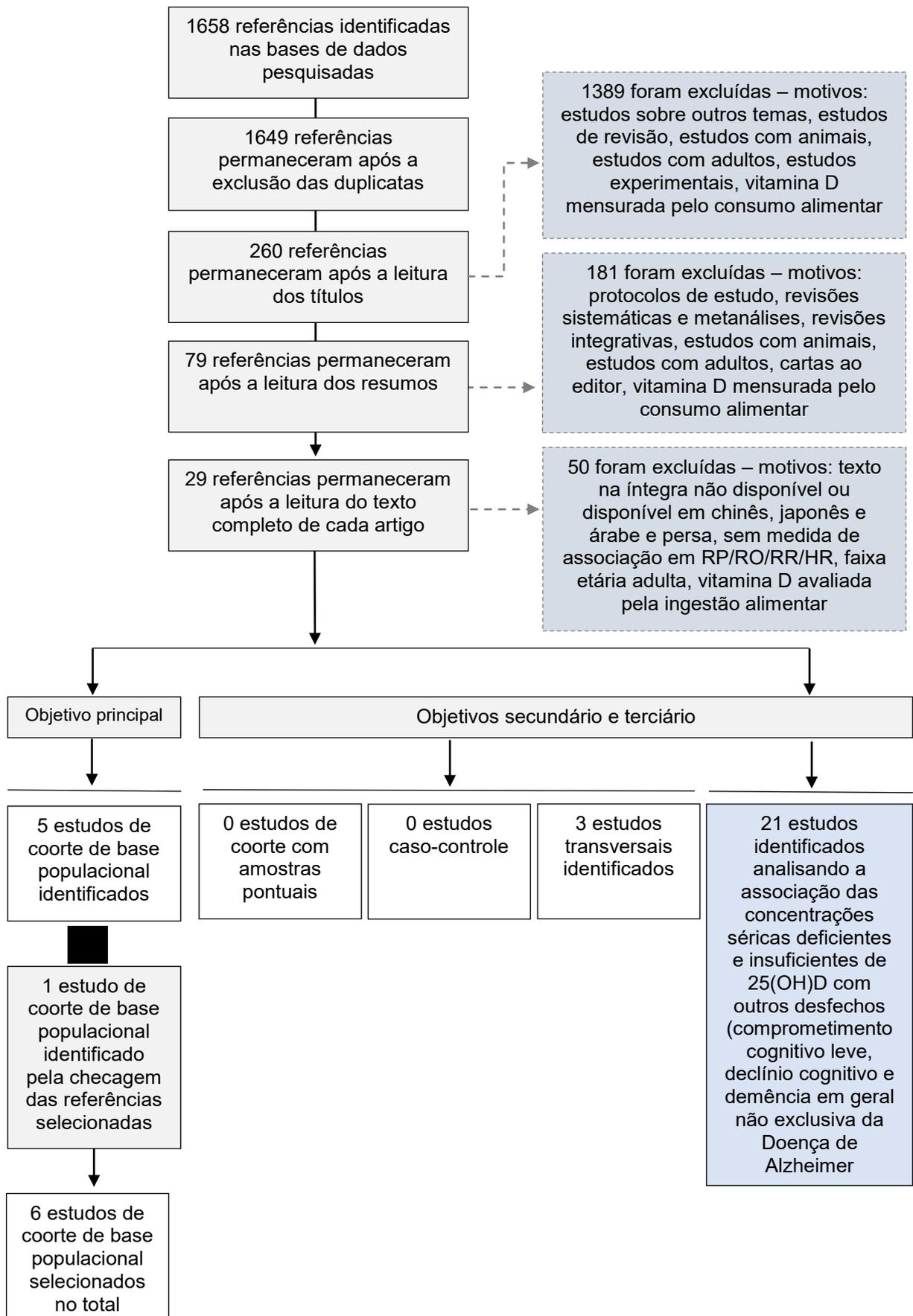
A metanálise foi conduzida no software STATA[®] 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA) utilizando-se os pacotes *metan*, *metafunnel*, *metandi*, *metabias*, *metatrim* e *metaninf*. O modelo de efeito aleatório foi empregado em todas as análises para obter a estimativa de efeito (ES) combinada. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I^2 em todas as metanálises apresentadas. A possibilidade de viés de publicação também foi avaliada (teste de Begg e método Trim & Fill) nas metanálises com dez ou mais estudos, seguida de análise de sensibilidade.

Resultados

1. Artigos selecionados

A Figura 1 descreve o processo de seleção dos estudos. No total 1.658 referências foram resgatadas das bases de dados. Depois de excluir os registros duplicados permaneceram 1649 artigos para leitura. A leitura iniciou pelos títulos, excluindo-se nesta etapa 1389 artigos por abrangerem outros temas, ou delineamentos como revisão e experimental, ou amostras de animais ou de pessoas com idade < 60 anos, ou vitamina D mensurada pelo consumo alimentar. Das 260 referências que restaram, 181 foram excluídas após a leitura dos resumos, e 50 após a leitura dos textos na íntegra. Os motivos de exclusão nesta etapa foram indisponibilidade de texto completo ou texto disponível somente em línguas estrangeiras de não fluência (como chinês, japonês, árabe ou persa), ausência de medida de associação, e vitamina D avaliada pela ingestão alimentar. Como resultado restaram 29 estudos, e adicionalmente mais um foi identificado pela revisão das referências desses estudos selecionados, totalizando assim 30 artigos para responder aos três objetivos do estudo: seis de coorte de base populacional (objetivo principal), três transversais (objetivo secundário) e 21 estudos de delineamentos diversos tendo como desfechos MCI, CI ou outras demências que não a da DA (objetivo terciário).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos do estudo.



2. Associação entre 25(OH)D e DA

Na Tabela 1 e Figura 2 são descritos os seis estudos longitudinais de base populacional selecionados que avaliaram a associação entre a concentração sérica da 25(OH)D e a incidência da DA. Todos foram publicados entre 2014 a 2020, e foram realizados em países como Dinamarca, Canadá, França, Estados Unidos (dois) e Holanda. O número de participantes nesses estudos somou 47.909 indivíduos, variando de 661 no estudo conduzido por Duchaine et al. (2020) a 10.186 no estudo conduzido por Afzal et al. (2014). Além disso, a duração do acompanhamento variou de 4 a 30 anos, com média de 10,9 anos. Todos os artigos foram classificados com alta qualidade de acordo com a NOS. A maioria destes estudos avaliaram a associação da 25(OH)D com a DA com base em níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 10ng/mL, evidenciando o efeito negativo desta condição na incidência da DA (Tabela 1). Quanto ao resultado global da metanálise gerada (Figura 2), evidenciou-se um risco de DA 1,18 vezes maior e estatisticamente significativamente em idosos com deficiência/deficiência grave de 25(OH)D, e sem evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos (ES 1,18; IC5% 1,06-1,29); I^2 2,5% com $p=0,407$).

Tabela 1. Resumo das características dos estudos longitudinais de base populacional que investigaram a associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e Doença de Alzheimer em idosos.

Estudos	Ano	País	Participantes	Idade média (anos)	Tempo de seguimento	25(OH)D ng/ml	Variáveis de ajuste	Hazard Ratios ajustados (HR)	IC95%	Score de qualidade*
Afzal et al.	2014	Dinamarca	10186	50 - 65	30 anos	< 10	Idade, sexo, tabagismo, IMC**, tempo de lazer e atividade física relacionada ao trabalho, nível de renda, educação, diabetes mellitus basal, hipertensão, colesterol, e creatinina	1,29	1,01-1,66	9/9
Littlejohns et al.	2014	Estados Unidos	1658	73,6	5,6 anos	< 10 e ≥ 10 a <20	Idade, vitamina D, escolaridade, sexo, IMC**, tabagismo, etilismo e sintomas depressivos	2,22 1,69	1,02-4,83 1,06-2,69	9/9
Karakis et al.	2016	Estados Unidos	1663	60	9 anos	< 10	Idade e sexo	1,17	0,61-2,23	8/9

Continuação

Estudos	Ano	País	Participantes	Idade média (anos)	Tempo de seguimento	25(OH)D ng/ml	Variáveis de ajuste	Hazard Ratios ajustados (HR)	IC95%	Score de qualidade*
Féart et al.	2017	França	916	73,3	11,4 anos	< 10	Gênero, escolaridade, renda, depressão, número de medicamentos, APOE**, IMC**, exercício, diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, hipertensão, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, tabagismo e escore de dieta	2,85	1,36-5,97	8/9
Licher, S. et al.	2017	Holanda	6087	69,2	4 anos	< 10	Idade, sexo, época da coleta de sangue. IMC**, pressão arterial sistólica e diastólica, nível educacional, tabagismo, uso de álcool, níveis séricos de cálcio, etnia, taxa de filtração glomerular colesterol total, HDL**, história de diabetes tipo 2	1,13	1,03-1,24	9/9

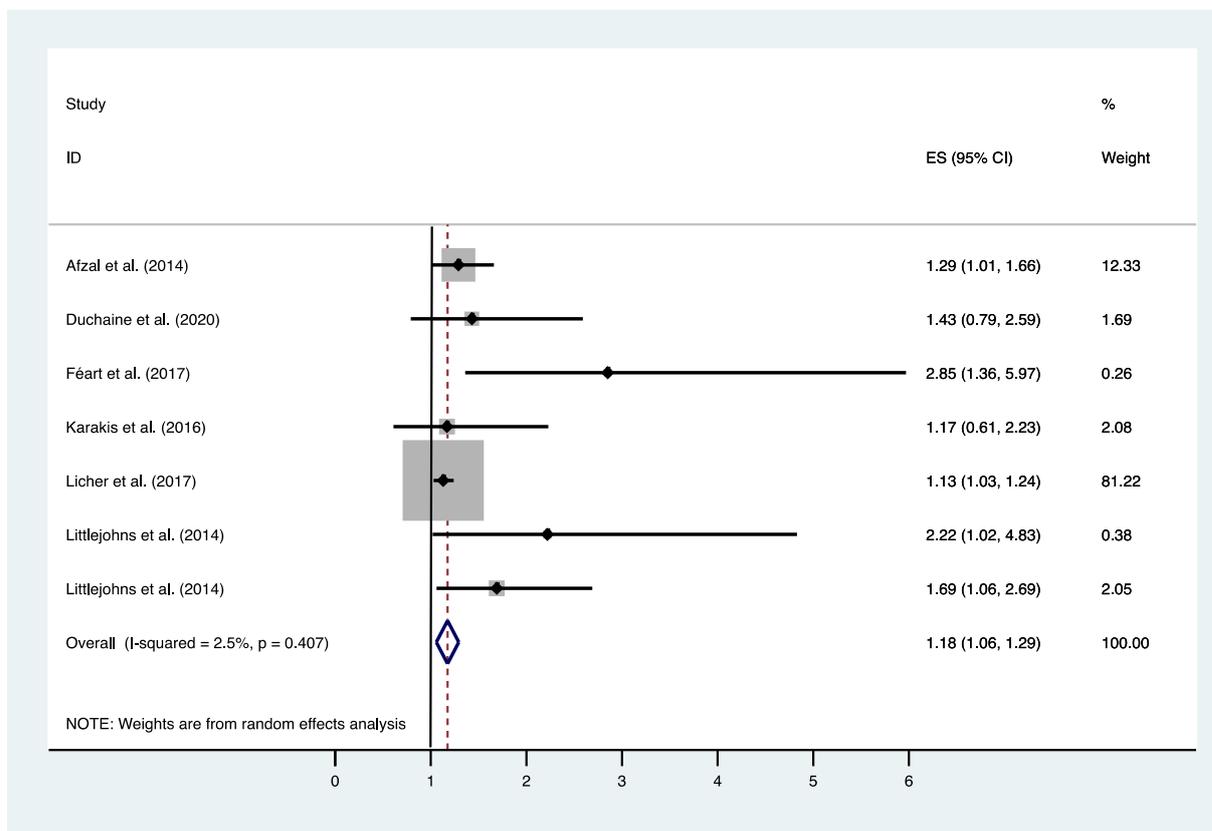
Continuação

Estudos	Ano	País	Participantes	Idade média (anos)	Tempo de seguimento	25(OH)D ng/ml	Variáveis de ajuste	Hazard Ratios ajustados (HR)	IC95%	Score de qualidade*
							Diabetes, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, sintomas depressivos, atividade ao ar livre, status de portador de APOE**			
Duchaine et al.	2020	Canadá	661	81	5,4 anos	≥ 10 a <20 (a unidade de 25(OH)D transformada em log foi fixada em 0,41, o que corresponde a um aumento de 50%)	Sexo, nível educacional, APOE**, IMC**, consumo de álcool, tabagismo, comprometimento cognitivo sem demência, institucionalização, depressão, hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio	1,43	0,79-2,59	7/9

* Avaliação da qualidade utilizando a *Newcastle-Ottawa Scale*[®] (NOS).

** IMC: Índice de Massa Corporal; APOE: Apolipoproteína E; HDL: High Density Lipoproteins (lipoproteínas de alta densidade).

Figura 2. Metanálise dos resultados dos estudos longitudinais de base populacional que investigaram a incidência da Doença de Alzheimer em idosos com níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D.



Random effects meta-analysis

Test for Heterogeneity: chi-square= 6.15 (df= 6) p= 0.407

I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity)= 2.5%

Estimate of between-study variance TAU-squared= 0.0015

Test of ES=0: z= 19.65 p= 0.000

Effect size (ES)

Nota: De acordo com o Cochrane® Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0), Part 2: General methods for Cochrane® reviews, não é recomendado realizar estatística para avaliar o viés de publicação caso a análise inclua menos que 10 estudos. Como regra geral, os testes de assimetria de gráfico de funil devem ser usados apenas quando houver pelo menos 10 estudos incluídos na metanálise, porque quando há menos estudos, o poder dos testes é muito baixo para distinguir o acaso da assimetria real. <https://handbook-5-1.Cochrane.org/front_page.htm>. Como a análise de sensibilidade é realizada como complementar à análise de viés de publicação, a mesma também não foi rodada para esta metanálise.

Complementarmente, na Tabela 2 são apresentados os resultados dos estudos com outros delineamentos observacionais também selecionados para avaliar a associação da 25(OH)D com a DA (objetivo específico secundário). Foram selecionados três estudos de delineamento transversal, sendo um com amostra dos

Estados Unidos (EUA) publicado em 2010, outro da Itália publicado em 2017 e outro do México publicado em 2019, totalizando 950 participantes (318, 543 e 89, respectivamente) com idade média de 73,5 anos no estudo americano, 77,9 anos no estudo italiano e 79 anos no estudo mexicano. Nos três estudos foi maior a probabilidade de DA entre participantes com deficiência e deficiência grave de 25(OH)D quando comparados com aqueles com concentrações séricas normais desta vitamina. O resultado global da metanálise (Figura 3) também ratificou os achados individuais, demonstrando uma probabilidade de DA 4,09 vezes maior entre idosos com insuficiência/deficiência de 25(OH)D quando comparados com aqueles com concentrações séricas normais. Também não foi observada evidência de heterogeneidade entre os estudos avaliados (ES 4,09; IC95% 2,94-5,24; I^2 0,0% com $p= 0,380$).

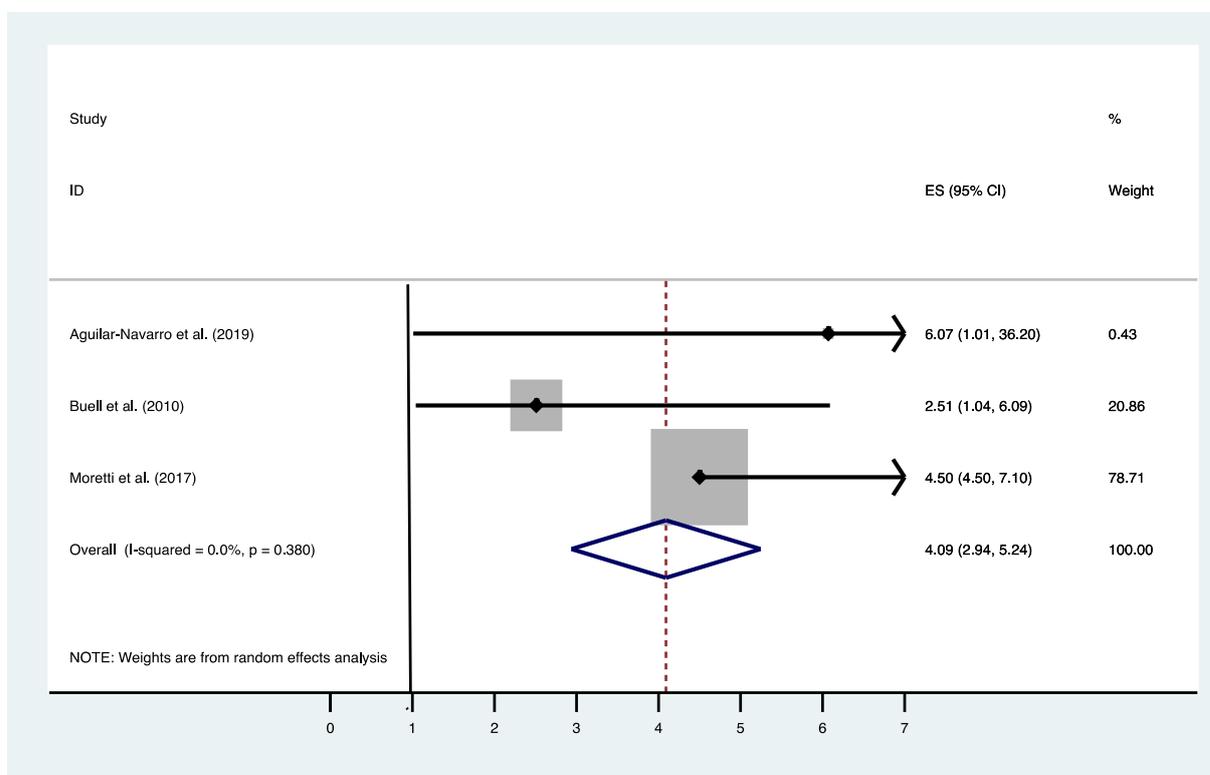
Tabela 2. Resumo das características dos estudos observacionais* (transversal) selecionados que investigaram associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de 25(OH)D e Doença de Alzheimer em idosos.

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada	IC95%
Aguilar-Navarro et al.	2019	México	Transversal	89	79	≤ 20 21-29	Idade, sexo e escolaridade	HR 41,7 HR 6,07	5,76-301 1,01-36,20
Buell et al.	2010	Estados Unidos	Transversal	318	73.5	≤ 20	Idade, raça, sexo, IMC** e educação	OR 2.51	1,04-6,09
Moretti et al.	2017	Itália	Transversal	543	77.9	≤ 12	Escores bioquímicos, demográficos e neuropsiquiátricos	OR 4,5	4,5-7,1

* Não foram recuperados das bases de dados pesquisadas artigos longitudinais com amostras pontuais e de caso-controle que investigaram a relação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e Doença de Alzheimer em idosos.

** IMC: Índice de Massa Corporal.

Figura 3. Metanálise dos resultados dos estudos transversais que investigaram associação entre os níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D e a Doença de Alzheimer.



Random effects meta-analysis

Test for Heterogeneity: chi-square= 1.93 (df= 2) p= 0.380

I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity)= 0.0%

Estimate of between-study variance TAU-squared= 0.0000

Test of ES=0: z= 6.95 p= 0.000

Effect size (ES)

Nota: De acordo com o Cochrane® Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0), Part 2: General methods for Cochrane® reviews, não é recomendado realizar estatística para avaliar o viés de publicação caso a análise inclua menos que 10 estudos. Como regra geral, os testes de assimetria de gráfico de funil devem ser usados apenas quando houver pelo menos 10 estudos incluídos na meta-análise, porque quando há menos estudos, o poder dos testes é muito baixo para distinguir o acaso da assimetria real. <https://handbook-5-1.Cochrane.org/front_page.htm>. Como a análise de sensibilidade é realizada como complementar à análise de viés de publicação, a mesma também não foi rodada para esta metanálise.

3. Associação entre 25(OH)D e os desfechos comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demências em geral não exclusivas da DA

Em relação à associação entre a 25(OH)D e os demais processos demenciais que não da DA, seus resultados estão descritos na Tabela 3 e Figura 4. No total 21

estudos foram selecionados em resposta ao objetivo terciário, todos publicados entre 2010 e 2020. O número de participantes somou 21.171 indivíduos, variando de 62 participantes no estudo conduzido por Schneider et al. (2014) a 7.452 participantes no estudo conduzido por Greenblatt et al. (2019). Destes oito estudos são de delineamento transversal, dois caso-controle e 11 de coorte com tempo médio de acompanhamento de 6,9 anos (variação de 2 a 20 anos). Em relação aos desfechos, quatro estudos analisaram o efeito da 25(OH)D sobre o MCI, nove sobre o CI e oito sobre as demências em geral que não a da DA (Tabela 3).

Quanto à metanálise destes estudos (Figura 4), as submetanálises mostraram uma probabilidade 2,34 (IC95% 1,33-3,35) vezes maior de MCI, 1,31 (IC95% 1,18-1,44) vezes maior de CI, e 1,34 (IC95% 1,09-1,59) vezes maior para demência em geral entre idosos com insuficiência e deficiência de 25(OH)D quando comparados àqueles com concentrações séricas normais. O resultado global geral para os três desfechos juntos revelou uma probabilidade 1,35 (IC95% 1,22-1,48; I^2 51,9% com $p=0,001$) vezes maior de todos estes desfechos entre idosos com insuficiência e deficiência e deficiência grave de 25(OH)D. A presença de heterogeneidade mostrou-se nula/baixa entre os estudos que avaliaram como desfecho o MCI (I^2 0,0%; $p=0,085$) e CI (I^2 9,9%; $p=0,334$), porém mostrou-se acima dos parâmetros aceitáveis quando o desfecho em análise foi a demência em geral (I^2 76,2%; $p=0,000$) ou os três desfechos analisados juntos (I^2 51,9%; $p=0,001$). Nesta metanálise adicionalmente confirmou-se a presença de viés de publicação por meio do resultado do teste de Egger (Figura 4A) que apresentou como resultado um valor de $p=0,001$. O teste de Trim e Fill também foi realizado, gerando um novo gráfico de funil com os estudos originais mais os hipotéticos necessários para corrigir a assimetria, indicando para este caso a necessidade de inclusão de sete estudos ($p=0,000$). A análise de sensibilidade (Figura 4C) também foi realizada, possibilitando concluir que a significância estatística da medida de efeito do modelo se manteve independente da remoção de qualquer estudo.

Tabela 3. Resumo das características dos estudos selecionados que investigaram associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D com comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral não exclusiva de Alzheimer em idosos.

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Annweiler et al.	2010	França	Transversal	752 mulheres	≥ 75	< 10	CI	Sexo, IMC**, atividade física, número de doenças crônicas, hipertensão, escolaridade, uso de psicofármacos	2,03	1,17-3,53
Llewellyn et al.	2010	Itália	Coorte (seguimento de 6 anos)	858	65	< 10	CI	Idade, sexo, nível educacional, escore cognitivo, época de avaliação, consumo de álcool, tabagismo, sintomas depressivos, IMC, ingestão total de energia, nível sérico de vitamina E, e mobilidade prejudicada	1,60	1,19-2,00

** IMC: Índice de Massa Corporal.

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Slinin et al.	2010	6 áreas dos Estados Unidos	Coorte (seguimento de 4.6 anos)	1136 homens	74,6	≤ 19,9	CI	Idade, localização, época da coleta, raça/etnia, educação, estado de saúde autorreferido, atividades instrumentais de deficiências da vida diária, tabagismo, consumo de álcool, IMC** e atividade física	1,41	0,89-2,23
Slinin et al.	2012	4 áreas dos Estados Unidos	Coorte (seguimento de 4 anos)	6257 mulheres	77	< 10 10-19,9	CI	Local da clínica, estação da coleta de sangue, idade no início do estudo, escolaridade, estado de saúde auto-relatado, atividade instrumental de comprometimento da vida diária	1,58 1,31	1,12-2,22 1,04-1,64

** IMC: Índice de Massa Corporal.

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Brouwer-Brolsma et al.	2013	12 países Europeus	Transversal	116	74,6	13,6-20,8	demência	Idade, sexo, IMC**, escolaridade, tabagismo, atividade física, consumo de álcool, estudos	1,42	1,02-1,97
Milman et al.	2014	Estados Unidos	Transversal	545	97	< 30	MCI	Idade, sexo, IMC**, escolaridade, tabagismo, depressão, níveis de colesterol HDL** e presença de ≥2 comorbidades médicas	3,2	1,1-9,29
Chei et al.	2014	China	Transversal	2004	84,9	Low quartile (mean – sample = 17,24)	CI	Idade, sexo, IMC**, educação, pressão arterial, glicose, triglicerídeos, colesterol, tabagismo, consumo de álcool, atividades ao ar livre, AVD, depressão,	2,15	1,05-4,41

** IMC: Índice de Massa Corporal; HDL: High Density Lipoproteins (lipoproteínas de alta densidade); AVD: Atividade de vida di

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Toffanello et al.	2014	Itália	Coorte (seguimento de 4.4 anos)	1927	73,9	< 20 e ≥ 20 - <30	CI	Idade, sexo, escolaridade, pontuação, IMC**, tabagismo, atividade física, mobilidade prejudicada, dependência nas atividades da vida diária, depressão, taxa de filtração glomerular, doenças cardiovasculares, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica	1,36 1,29	1,04-1,80 1,00-1,76
Grønli et al.	2014	Noruega	Caso-Controle	95 casos 104 controle	casos 77,2 control 74,6	< 20	Todas as causas de demência	Idade, sexo, estação do ano, IMC**, tabagismo	12,95	6,03-27,83
Schneider et al.	2014	Estados Unidos	Coorte biracial (seguimento de 16.6 anos)	852 brancos 800 pretos	62	<21,8 brancos <14,0 pretos	Todas as causas de demência	Idade, sexo, educação, IMC**, renda, atividade física, tabagismo, álcool, suplementação de vitamina D	1,32 brancos 1,53 pretos	0,69-2,55 0,84-2,79

** IMC: Índice de Massa Corporal.

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Nagel et al.	2015	Alemanha	Transversal	1373	65	< 20	demência	Idade, sexo, escolaridade, tabagismo, estação do ano, consumo de álcool, IMC** e depressão	1.08	0.60-1.92
Matchar et al.	2016	China	Coorte (seguimento de 2 anos)	1202	80,3	10 - <20	MCI CI	Idade, sexo, nível educacional, obesidade abdominal, hipertensão, diabetes, colesterol total, fumante, bebida alcoólica estação do ano, limitações nas AVD**, depressão e zona rural	2.07 MCI 1.66 CI	1.17-3.66 1.15-2.41
Licher et al.	2017	Holanda	Coorte (seguimento de 4 anos)	6087	69,2	< 10	demência	Idade, sexo, época da coleta de sangue. IMC** pressão arterial, educacional, tabagismo, álcool, cálcio	1.11	1.02-1.20

** IMC: Índice de Massa Corporal; AVD: Atividade de vida diária.

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
								Níveis séricos, etnia, taxa de filtração glomerular, colesterol total, HDL **, história de diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, depressão, atividade ao ar livre, status APOE**		
Kilpatrick et al.	2018	Estados Unidos	Transversal	1681 brancos 1096 pretos	73	< 20	CI	Idade, sexo, IMC, local de estudo, estação do ano, caminhada, maior escolaridade, depressão, doença renal, diabetes, doença cardiovascular, consumo de álcool e tabagismo	0,88 brancos 2,05 pretos	0,56-1,37 1,08-3,91

** IMC: Índice de Massa Corporal; APOE: Apolipoproteína E; HDL: High Density Lipoproteins (lipoproteínas de alta densidade).

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Kilpatrick et al.	2018	Estados Unidos	Coorte (seguimento de 2 anos)	1276 brancos 742 pretos	73	< 20	CI	Idade, sexo, IMC**, local do estudo, estação do ano, caminhada, nível educacional, depressão, sintomas, doença renal, diabetes, doença cardiovascular, consumo de álcool e tabagismo	1,02 brancos 1,06 pretos	0,77-1,64 0,55-2,06
Pavlovic et al.	2018	Estados Unidos	Coorte	4247	60,8	< 30	CI	idade, sexo, escolaridade, IMC**, ACR** em equivalentes metabólicos pressão arterial sistólica, glicose, colesterol total, tabagismo, estação do ano, etnia e história prévia de doença cardiovascular	1,24	1,01-1,51

** IMC: Índice de Massa Corporal; ACR: aptidão cardiorrespiratória.

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
Aguilar-Navarro et al.	2019	México	Transversal	88	79	21-29	MCI	Idade, sexo e escolaridade	4,15	0,95-18,14
Sakuma et al.	2019	Japão	Transversal	644	68,1	< 19	MCI	Idade, sexo, IMC**, história de acidente vascular cerebral, diabetes, hipertensão, tabagismo, tempo de caminhada e suplementos vitamina D	2,70	1,38-5,28
Fashanu et al.	2019	Estados Unidos	Coorte (seguimento 20 anos)	5914	75,8	< 20	demência	Idade, sexo, raça, nível educacional, IMC**, tabagismo, álcool, atividade física, APOE**, pressão sistólica, uso de medicação diabetes, doença coronariana, estimado	1,24	1,05-1,48

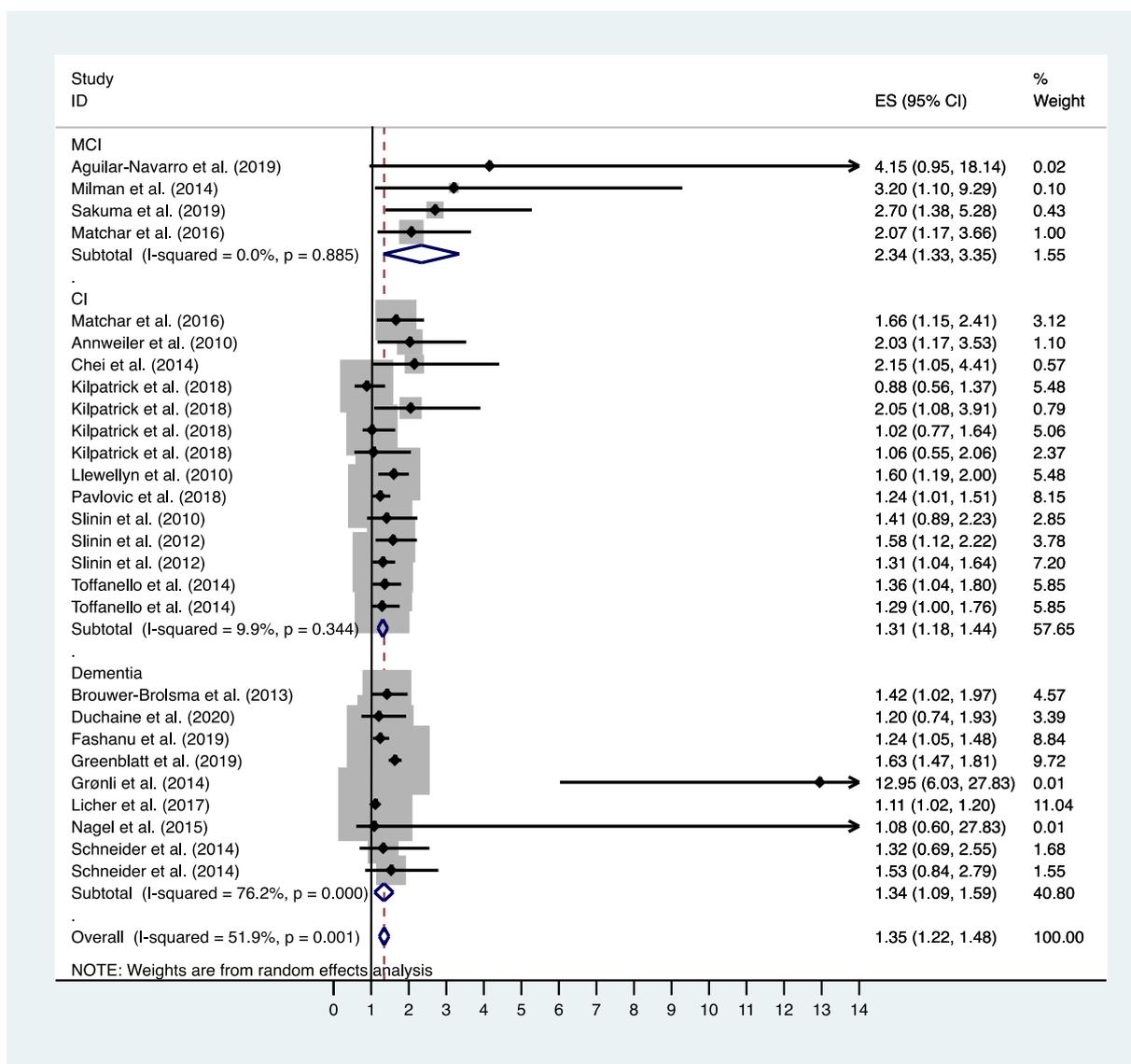
** IMC: Índice de Massa Corporal; APOE: apolipoproteína

Continuação

Estudos	Ano	País	Tipo de estudo	Participantes	Idade média (anos)	25(OH)D ng/ml	Desfecho	Variáveis de ajuste	Medida de associação ajustada (RR/RO/RP/HR)	IC95%
								Taxa de filtração glomerular, hormônio da paratireóide sérico, concentrações de cálcio e fósforo		
Greenblatt et al.	2019	Estados Unidos	Caso-Control	1082 casos 6370 controles	74.4	≤ 20	Todas as causas de demência	Idade, sexo e IMC**	1,63	1,47-1,81
Duchaine et al.	2020	Canadá	Coorte (seguimento de 5.4 anos)	661	81	≥ 10 a <20 25(OH)D transformada em log foi fixada em 0,41	demência	Sexo, nível de escolaridade, IMC**, APOE**, consumo de álcool, tabagismo, comprometimento cognitivo sem demência, institucionalização, depressão, hipertensão, diabetes, história de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio	Global 1,20 Homens 1,10 Mulheres 1,19	0,74-1,93 0,45-2,68 0,68-2,08

** IMC: Índice de Massa Corporal; APOE: apolipoproteína

Figura 4. Metanálise dos resultados dos estudos selecionados que investigaram associação entre níveis séricos deficientes e insuficientes de vitamina D com comprometimento cognitivo leve (MCI), declínio cognitivo (CI) e demência em geral não exclusiva da Doença de Alzheimer em idosos.



	Heterogeneity Statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	TAU-squared	Significance test of	ES=0
MCI	0.65	3	0.885	0.0%	0.0000	z= 4.54	p = 0.000
CI	14.43	13	0.344	9.9%	0.0061	z= 19.62	p = 0.000
Dementia	33.57	8	0.000	76.2%	0.0668	z= 10.51	p = 0.000
Overall	54.01	26	0.001	51.9%	0.0379	z= 20.26	p = 0.000

** I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity

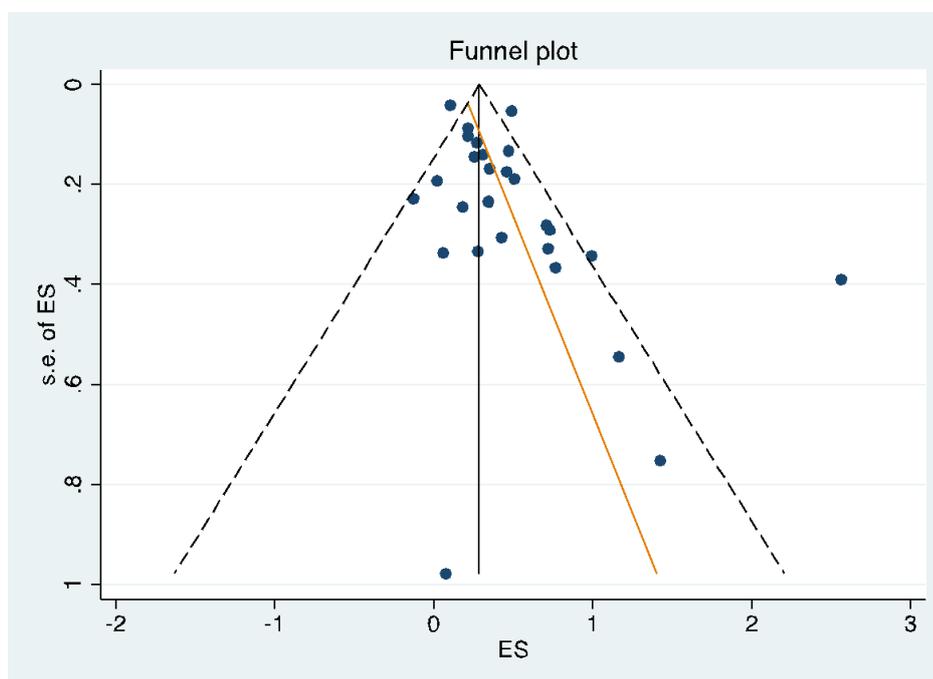
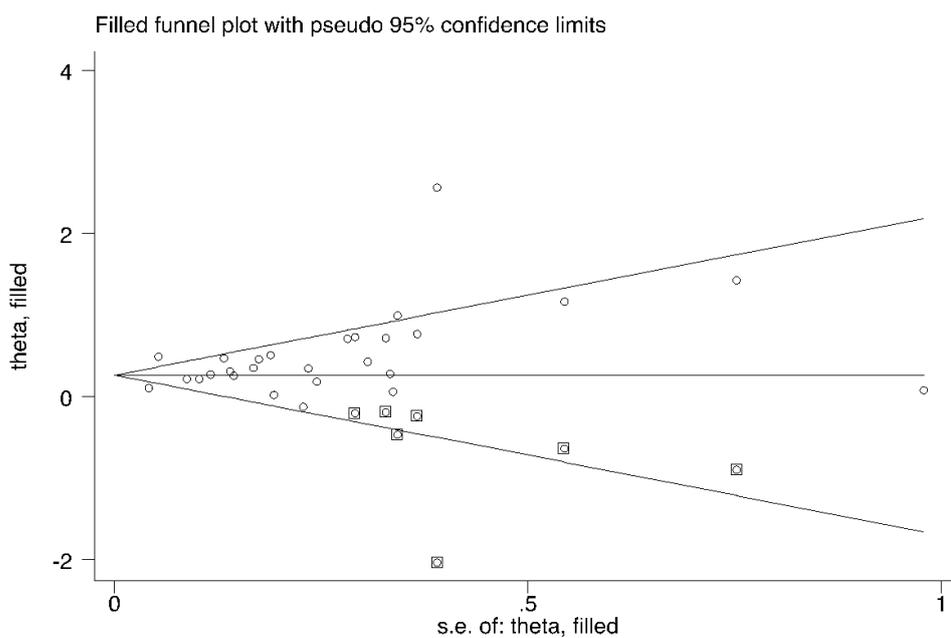
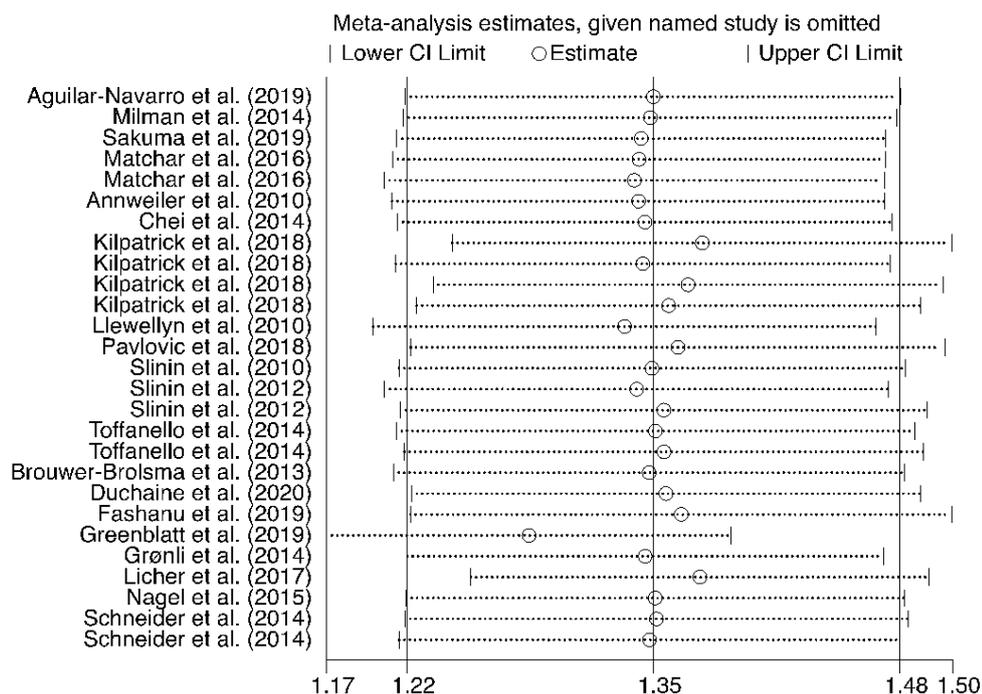
Figura 4A. Viés de publicação.**Figura 4B.** Viés de publicação - novo gráfico de funil com os estudos originais mais os hipotéticos necessários para corrigir a assimetria.

Figura 4C. Análise de sensibilidade.



Discussão

Achados Principais

Os resultados encontrados nesta metanálise atualizam e ratificaram a literatura prévia, mostrando maior probabilidade de DA em idosos com deficiência de vitamina D tanto por meio de estudos longitudinais quanto transversais. As análises avaliando os demais desfechos igualmente confirmaram maior probabilidade de MCI, de CI e de todos os tipos de demências entre idosos com insuficiência/deficiência de 25(OH)D, mesmo diante da heterogeneidade presente para os estudos que avaliaram como desfecho todos os tipos de demência.

Comparação com metanálises anteriores

Previamente ao desenvolvimento da presente metanálise, outras seis metanálises com objetivo semelhante já haviam sido publicadas na literatura científica, a saber as conduzidas por Yan Yang Zhao et al. (2013), Shen e Ji (2015), Sommer et al. (2017), Chen (2018), Chai et al. (2019) e Kui Yang et al. (2019). No

questo similaridade a estes estudos previamente publicados, a presente metanálise avançou quanto ao número de bases consultadas e pesquisa da literatura cinzenta. Todavia, não se observou nenhum aumento expressivo do número de artigos localizados. Um único artigo a mais foi selecionado, com data mais recente do ano de 2020 (Duchaine et al., 2020), avançando assim em relação as metanálises prévias cujo estudo mais recente havia sido publicado no ano de 2017.

Outra diferença da presente metanálise para as anteriores trata-se da estratificação dos resultados conforme os delineamentos de estudo e tipo de desfecho. Diferenças quanto as bases consultadas, pontos de cortes da 25(OH)D, dos critérios de inclusão e exclusão e do tipo de análise adotada também foram observadas. A adoção das escalas de qualidade como PRISMA e NOS também diferiram entre o nosso e os estudos prévios. Por exemplo, na metanálise conduzida por Yan Zhao et al. publicada em 2013, os resultados foram gerados a partir de seis estudos de caso-controle publicados entre os anos de 1990 e 2010. Nesta metanálise os resultados demonstraram níveis séricos mais baixos de vitamina D nos sujeitos com DA quando comparados aos indivíduos do grupo controle (diferença média padronizada (SMD) igual a -1,39; IC95% -2,79 a -0,01; I^2 98,3% com $p=0,000$). Na metanálise de Shen e Ji publicada em 2015, uma única base de dados foi consultada (Medline[®]) e cinco estudos foram analisados (dois de coorte prospectivos e três transversais), gerando uma ES para DA igual a 1,21 para os sujeitos das amostras com concentração sérica de 25(OH)D < 20ng/mL (IC95% 1,02-1,41; $I^2=0\%$ com $p=0,434$) e uma ES para demências igual a 1,49 (IC95% 1,09-1,88; $I^2=0\%$ com $p=0,406$). A metanálise de estudos longitudinais publicada por Sommer et al. (2017) consultou seis bases de dados e localizou cinco artigos, sendo estes estudos controlados randomizados e não randomizados, estudos de coorte prospectivos e estudos de caso-controle aninhados a estudos longitudinais publicados entre janeiro de 1990 e outubro de 2015. Como resultado Sommer et al. (2017) observaram maior probabilidade de demência em pessoas com deficiência sérica de 25(OH)D (OR 1,54; IC95% 1,19-1,99; $I^2=20\%$). Em 2018, Chen et al. publicaram sua metanálise de 10 estudos (publicados entre 2011 e 2017) tendo como desfechos demências e DA. Como resultado esses autores encontraram um RR igual 0,72 (IC95% 0,59-0,88, $I^2=33,2\%$ com $p=0,125$) para DA e igual a 0,78 (IC95% 0,60-1,00, I^2 56,8% com $p=0,041$) para demências, indicando assim o efeito

protetor da 25(OH)D normal a alta sobre esses dois desfechos cognitivos. Em 2019, Chai et al. após uma busca em três bases de dados (Pubmed®, Cochrane® e Embase®) selecionaram oito estudos de coorte prospectivos e quatro transversais, e encontraram para essas amostras constituídas por sujeitos de 18 anos ou mais associação entre a deficiência de 25(OH)D (<20ng/ml) e demência (HR 1,32; IC95% 1,16-1,52; I²=45,1% com p=0,026) e com a DA (HR 1,34; IC95% 1,13-1,60; I²=53,1% com p=0,029). No mesmo ano de 2019, Yang e Zhou publicaram outra metanálise incluindo seis estudos (publicados entre 2014-2017), identificando maior probabilidade de DA (RR 1,55; IC95% 1,03-1,85) entre os sujeitos com concentração sérica de 25(OH)D < 20ng/mL, corroborando assim com os achados do presente estudo.

Além das diferenças supracitadas, outra diferença importante da presente metanálise para as prévias se refere aos pontos de corte adotados para a análise da exposição. Nas metanálises de Yan Zhao (2013), Sommer et al. (2017) e Kui Yang et al. (2019), por exemplo, foram adotados três distintos pontos de corte para análise da 25(OH)D, a saber deficiência <10 ng/mL, insuficiência 10-25 ng/mL e suficiência >25 ng/mL. Na metanálise de Chai et. al. (2019) a classificação considerou valores <10 ng/mL como deficiência grave, entre 10-20 ng/mL deficiência moderada e >20 ng/mL suficiência. Shen e Ji (2015) por sua vez adotaram o ponto de corte >20 ng/mL para suficiência, enquanto Kui e Yang (2019) consideraram deficiência valores de 25(OH)D <10 ng/mL. Na presente metanálise, diferente do explicitado, foram adotados os pontos de corte propostos por Holick (2011), e assim considerou-se como deficiência grave valores de 25(OH)D <10 ng/mL, deficiência <20 ng/mL, insuficiência de 21-29 ng/mL e suficiência ≥ 30 ng/mL.

No quesito heterogeneidade, esta mostrou-se distinta conforme os desfechos e delineamentos adotados. Na metanálise de Sommer et al. (2017) a heterogeneidade foi baixa (I²=20%), enquanto nas demais foi alta/acima do aceitável: na Yan Zhao et al. (2013) para DA foi de 89%, na de Chen et al. (2018) para demência foi de 33,2% e para DA foi de 56,8%, na de Chai et al. (2019) para demência foi de 45,1% e para DA foi 53,1%, na de Kui Yang et al. (2019) para DA foi de 70% para deficiência e 57% para insuficiência, enfraquecendo assim esses resultados prévios. Em nossa metanálise a heterogeneidade também esteve presente na metanálise entre a 25(OH)D e todos os tipos de demência (I²= 76,2%),

resultado este esperado considerando a diversidade entre estudos originais incluídos, como diferentes delineamentos e pontos de corte da exposição, sem contar os tamanhos de amostra e a idade dos participantes.

Pontos fortes e limitações deste estudo

No tocante aos pontos fortes, este estudo apresentou em resposta ao objetivo principal uma metanálise de artigos longitudinais com desenho prospectivo e de base populacional, fato que contribuiu para um maior nível de evidência dos achados, tendo em vista a clareza da temporalidade entre a exposição e o desfecho e também a representatividade das amostras. Adicionalmente, a avaliação da qualidade dos estudos pela escala NOS ratificou este aspecto, considerando que todos os artigos selecionados se encaixavam em nível de alta qualidade.

Outro ponto forte deste estudo foi a estratificação das análises pelos distintos tipos de estudo e distintos desfechos, possibilitando assim observar de forma mais clara nos resultados globais das metanálises o efeito da 25(OH)D sobre cada desfecho em estudo.

Quanto aos pontos fracos, primeiro destacamos o número de estudos selecionados em resposta ao objetivo primário, que se mostrou relativamente pequeno, considerando que um dos objetivos deste trabalho era a atualização das metanálises já publicadas pela ampliação de novos artigos (somente um novo artigo foi adicionado a esta metanálise).

No tocante as limitações, não podemos descartar a possibilidade de causalidade reversa entre os artigos de delineamento transversal, tampouco o viés de memória nos estudos de caso-controle. Destacamos também o viés de idioma pela exclusão de trabalhos publicados com texto em chinês, japonês, árabe e persa devido limitação de fluência nestas línguas para sua tradução. A idade dos participantes nos estudos originais analisados também não se mostrou padronizada, o que pode ter implicado em diferenças nos resultados comparando-se amostras de idosos mais jovens e mais velhos.

Conclusão

Esta metanálise atualiza e ratifica o resultado de metanálises prévias na literatura científica com objetivo semelhante, reforçando assim a evidência de que concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D aumentam a probabilidade de desenvolvimento da demência da DA, e inclusive a probabilidade de outras demências.

Sugerimos assim que os resultados encontrados por este estudo venham a ser considerados em futuras ações de saúde pública, tendo em vista que o manejo de exposições de baixo custo como a vitamina D é viável – a elevação das concentrações séricas é factível pela exposição regular ao sol com orientação profissional – e imprescindível como coadjuvante na prevenção dos desfechos crônicos em saúde, como os relacionados à cognição.

Referências

AFZAL, S. *et al.* Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v 10, p 296–302, 2014. Disponível em: [http://dx. Doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765](http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765). Acesso em: 09/10/2020.

AGHAJAFARI, F. *et al.* Quality assessment of systematic reviews of vitamin D, cognition and dementia. **Open** v 4, p 238–249, 2018. Doi:10.1192/bjo.2018.32.

AGUILAR-NAVARRO S.G., *et al.* Association of vitamin d with mild cognitive impairment and Alzheimer's Dementia in older mexican adults. **Rev Invest Clin**. 71(6):381-386, 2019. Doi: 10.24875/RIC.19003079.

ALBERT, M.S. *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v7, p 270–279, 2011. Doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008

ALMEIDA, O. P. Mini-Exame do Estado Mental e o Diagnóstico de Demência no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr**. v 56(3-B), p 605-612, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v56n3B/1774.pdf>. Acesso em: 24/10/2020.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**.v1, p321-87, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/aging/publications/features/dementia-not-normal-aging.html>, Acesso em 06/03/2020.

ANJUM, I.; JAFFERY, S. S.; FAYYAZ M., *et al.* The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. **Cureus**, v 10(7), pe2960, 2018. Doi: 10.7759/cureus.2960.

ANNWEILER C., *et al.* Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. **Neurology** 74(1):27-32, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecd3.

ANWEILERA, C. *et al.* Meta-Analysis of Memory and Executive Dysfunctions in Relation to Vitamin D. **Australia Article in Journal of Alzheimer's disease: JAD**, 2013.DOI: 10.3233/JAD-130452.

APOLINARIO, D. *et al.* Doença de Alzheimer: Diagnostico. Diretrizes clínicas na saúde suplementar. **Associação médica brasileira e agencia nacional de saúde suplementar**. 31 de janeiro de 2011.

BANERJEE *et al.* Review Article Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. **Hindawi Publishing Corporation International Journal of Alzheimer's Disease**, Article ID 192747, 11, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/192747>. Acesso em: 06/06/2020.

BORGES *et. al.* O envelhecimento populacional: um fenômeno mundial. **Aspectos biopsicossociais do envelhecimento e a prevenção de quedas na terceira idade**. Joaçaba: Editora Unoesc, 2017. 330 p., il.; 23 cm. ISBN: 978-85-8422-145-5 págs. 17 – 46. Disponível em: https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgps/ebooks/Aspectos_Biopsicossociais_do_envelhecimento.pdf. Acesso em:10/06/2020.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Legislação Sobre o Idoso. 3. ed., Brasília: **Câmara dos Deputados, Coordenação Edições Câmara**, 2013. 124 p. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/a-camara/estruturaadm/gestao-na-camara-dos-deputados/responsabilidade-social-e-ambiental/acessibilidade/legislacao-pdf/LegislaoIdoso.pdf>.

BRASIL. Portaria Conjunta Nº 13, de 28 de novembro de 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Brasília, DF, nov 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria_Conjunta_13_PCDT_Alzheimer_28_11_2017.pdf. Acessado em 10/05/2020.

BROUWER-BROLSMA E.M., FESKENS E.J., STEEGENGA W.T., de GROOT L.C. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. **Eur J Nutr**. 52(3):917-25, 2013. Doi: 10.1007/s00394-012-0399-0.

BUELL J.S., DAWSON-HUGHES B., SCOTT T.M., *et al.* 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. **Neurology**. 74(1):18-26, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7.

BUELL, J.S. e DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? **Mol Aspects Med**. 2008 December; 29(6): 415–422. Doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001.

CHAI, B., *et al.* Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease: an updated meta-analysis. **BMC Neurol**, v19, p284, 2019. Doi: 10.1186/s12883-019-1500-6.

CHEI C.L., *et al.* Vitamin D levels and cognition in elderly adults in China. **J Am Geriatr Soc**. Nov;62(11):2125-9, 2014. Doi: 10.1111/jgs.13082. Epub 2014 Oct 3.

CIOSAK, S. I. *et al.* Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Rev Esc Enferm USP**, v45(Esp. 2), p1763-8, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45nspe2/22.pdf>. Acesso em: 01/05/2020.

CITA. El Alzheimer em números. Community-dwelling brazilian population. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.**, v. 18, n 4, p. 241-6, 2004. Disponível em: <https://www.cita-alzheimer.org/la-enfermedad/el-alzheimer-en-numeros>). Acessado em: 1-/05/2020

DALCERRI, M.; GARCIA, A. e HOLLIE-ANN, M. Vitamin D Deficiency and the Increased Risk of Developing Dementia and Alzheimer’s Disease. **J. Geriatr Med Res**. Vol.1 No.1: 03, 2017. Disponível em: <http://www.imedpub.com/>. Acesso em 25/01/2020.1.

DUCHAINE C.S., *et al.* (2020). Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: the Canadian Study of Health and Aging. **Can J Public Health**. Jun;111(3):312-321, 2020. Doi: 10.17269/s41997-019-00290-5.

FASHANU O.E., *et al.* Mid-life serum Vitamin D concentrations were associated with incident dementia but not late-life neuropsychological performance in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **BMC Neurol** 19, 244, 2019. Doi: 10.1186/s12883-019-1483-3.

FAZZIO, D. M. G. Envelhecimento e Qualidade de Vida: Uma Abordagem Nutricional e Alimentar. **Revisa**. 1(1):76-88 – jan/jun 2012. ISSN:2179-0981.

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. **Alzheimer’s & Dementia**. v13, P. 1207-1216, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.03.003>. Acesso em: 06/06/2020.

FERNANDES, J. da S.G. e ANDRADE, M.S. Psicologia, saúde e doenças. Osasco, São Paulo, Brasil; **Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde – SPPS**, v18(1), p131-140, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>.

FERREIRA, D. da S. **Dilemas entre teoria e prática no processo de envelhecimento no Brasil**. In:16º CONGRESSO BRASILEIRO DE ASSISTENTES SOCIAIS. TEMA: “40 ANOS DE “VIRADA” DO SERVIÇO SOCIAL”. Brasília (DF, Brasil), 30 de outubro a 03 de novembro de 2019.

FREITAS, S. E. V. de et al. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (Moca®) para a população portuguesa. **Aval. psicol.**, Porto Alegre, v. 9, n. 3, p. 345-357, dez. 2010. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712010000300002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 24 out. 2020.

FREITAS, S. E. V. de. et al. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2ª. ed; 1665 p. ilus, 2006. Monografia em português | Sec. Munic. Saúde SP, HSPM-Acervo | ID: sms-4293. Biblioteca responsável: BR75.1. Localização: BR75.1; 616-053.9, T691. 2430

FROTA, N. A. F. et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol.** v5(3):p146-152, 2011. Doi: 10.1590/S1980-57642011DN05030002.

GREENBLATT, H. KARL et al. Vitamin D Level Predicts All-cause Dementia. **Nutrition and Healthy Aging**, 5(2):141-147, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/download/nutrition-and-healthy-aging/nha190065?id=nutrition-and-healthy-aging%2Fnha190065>

GRONLI O., KVAMME J.M., JORDE R., WYNN R. Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis. **BMC Psychiatry.** 8; 14: 134, 2014. Doi: 10.1186/1471-244X-14-134. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022542/pdf/1471-244X-14-134.pdf>. Acesso em 24 out. 2020.

HARTLING, L. et al. Testing the Newcastle® Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. **Journal of Clinical Epidemiology**, v 66, p 982e993, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.03.003> Acesso em: 10/07/2020.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v 96(7), p 1911–1930, 2011. Doi:10.1016/j.pneurobio.2011.11.008. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671>. Acesso em: 06/06/2020.

INC - Instituto de Neurologia de Curitiba. Padronização do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM®) **Revisão, Recomendações e Instruções**. MEEM® – Brasil/Português – Versão 1. outubro de 2015. Disponível em: <https://www.ricardo-krause.com/copia-periodicos>. Acesso em: 01/09/2020.

KARAKIS I. et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. **J Alzheimers Dis.** 51(2):451-61, 2016. Doi: 10.3233/JAD-150991.

KILPATRICK L. et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Risk of Incident Cognitive Impairment in Black and White Older Adults: The Health ABC Study. **J Nutr Gerontol Geriatr**, Jan-Mar;37(1):1-13, 2018. Doi:10.1080/21551197.2017.1419899.

KUI YANG, M.S. et al. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease A meta-analysis of prospective cohort studies. **Medicine**, v 98:p 35(e16804), 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016804>. Acesso em: 09/10/2020.

LADEIRA, J. dos S. et al. Principais alterações anatômicas no processo de envelhecimento: Aspectos biopsicossociais do envelhecimento e a prevenção de quedas na terceira idade. **Joaçaba: Editora Unoesc**, 330 p., il.; 23 cm, 2017. ISBN: 978-85-8422-145-5, pag 47 – 70 https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgpsi/ebooks/Aspectos_Biopsicossociais_do_envelhecimento.pdf. Acesso em :10/06/2020.

LICHER, S. et al. Vitamin D and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v60, p.989–997, 2017. Doi:10.3233/JAD-170407

LINDSAY, J. et al. Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. **American Journal of Epidemiology**. Vol. 156, n 5. Printed in U.S.A, 2002. Doi: 10.1093/aje/kwf074.

LITTLEJOHNS T.J., et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. **Neurology**. Sep 2;83(10):920-8, 2014. Doi: 10.1212/WNL.0000000000000755.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, V396, p413–46, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext). Acesso em 10/02/2020.

LLEWELLYN D.J. et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. **Arch Intern Med**. Jul 12;170(13):1135-41, 2010. Doi: 10.1001/archinternmed.2010.173.

LOPES, M. A. e BOTTINO, C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v.60, n.1, p.61-9, 2002.

MATCHAR D.B. et al. Vitamin D Levels and the Risk of Cognitive Decline in Chinese Elderly People: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 71(10):1363-8, 2016. Doi: 10.1093/gerona/glw128.

MILMAN S. et al. Individuals with exceptional longevity manifest a delayed association between vitamin D insufficiency and cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**. 62(1):153-8, 2014. Doi: 10.1111/jgs.12601.

MONTAÑO, M. B. M. M. e RAMOS L. R. Validade da versão em português da *Clinical Dementia Rating*. **Rev. Saúde Pública**, v39(6), p912-7, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/rsp/2005.v39n6/912-917/pt>. Acesso em: 24/10/2020.

MORETTI R., et al. Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. **Front Aging Neurosci.** 30; 9: 169, 2017. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00169.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Disponível em : <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>. Acessado em: 30/10/2022.

NAGEL G. et al. ActiFE Study group. Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. **J Alzheimers Dis**, 45(4):1119-26. 2015. Doi: 10.3233/JAD-143219.

NARSI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, V6 (Supl 1), S4-S6, 2008. Disponível em: https://www.prattein.com.br/home/images/stories/Envelhecimento/envelhecimento_opu.pdf. Acesso em: 12/01/2020.

NETO, J. G.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 119-130, 2005.

NITRINI, R. et al. Diagnostico de doença de Alzheimer no Brasil critérios diagnósticos e exames complementares: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr**, v 63(3-A), p 713-719, 2005.

OLIVEIRA, F. C. et al. As consequências da doença de Alzheimer na saúde do idoso. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**, 2008. Disponível em: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Nx0wVaFzHihO5Xn_2014-4-22-15-50-25.pdf. Acesso em: 06/06/2020.

OLIVEIRA, K. C. V.; BARROS, A. L. S.; SOUZA, G. F. M. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM[®]) e Clinical Dementia Rating (CDR[®]) em idosos com Doença de Alzheimer. **Rev. Neurocienc**, v16/2, p101-106, 2008. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8645/6179>. Acesso em: 24/10/2020.

PACHECO, R. L. et al. PROSPERO[®]: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. **Estudo descritivo. Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM)**, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Diagn Tratamento, 23(3):101-4, 2018.

PARMERA, J. B. e NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Rev Med (São Paulo)**, v94(3), p179-84, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.94i3p179-184>. Acesso em: 06/06/2020.

PAVLOVIC A. et al. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study. **Preventive Medicine** 113: 57-61, 2018.

PESSANHA, A. C. L.; SILVA, P. do C. e CABRAL, H. L. T. B. Longevidade e Qualidade de Vida do Idoso. **Revista Científica Interdisciplinar**. ISSN: 2526-4036, n1, v1, artigo n01, Julho/Dezembro 2016 Doi: <http://dx.doi.org/xx.xxxxx/xxxx-xxxx/v1n1a1> ISSN: 2526-4036.L

PINTO, R. do C. N. Variações individuais nos processos linguístico-cognitivos de envelhecimento normal ou patológico: Cada caso é um caso. **Revista Estudos Linguísticos**. V.46, p745-759, 2017. Doi:10.21165/el.v46i2.1782. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/321216326>. Acesso em 22/05/2020.

PRVULOVIC, D. et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. **Progress in Neurobiology** 95 (2011) 718–728. Doi:10.1016/j.pneurobio.2011.11.008.

REGAZZI, I. C. R. et al. Formar de promoção da saúde do idoso. Joaçaba: Editora Unoesc, 330 p., il.; 23 cm. ISBN: 978-85-8422-145-5 PAGINA 233 – 264, 2011.

SAKUMA M. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. **J Bone Miner Metab.** 37(2):368-375, 2019. Doi: 10.1007/s00774-018-0934-z.

SALLES, R.F.N. Associação da demência com intolerância à glicose e diabetes mellitus em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos. **Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde-10052010-165804/publico/RenataSalles.pdf>. Acesso em 31/10/2022.

SANTOS, K. R. S. et al. Aspectos característicos da neuropatia no portador da doença de Alzheimer characteristic features of neuropathy in patients with Alzheimer's disease. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde ReBIS** [Internet], 2(1):70-6, 2020.

SCHNEIDER A.L. et al. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. **Eur J Neurol.** 21(9):1211-8, e69-70, 2014. Doi: 10.1111/ene.12460.

SCHUCH, J. et al. **Vitamin D and endocrine diseases Natielen**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53/5 625. Doi:<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>.

SHEN LIANG e JI HONG-FANG. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. **Nutrition Journal**. V.14:76, p2 of 5, 2015. Doi: 10.1186/s12937-015-0063-7.

SLININ Y., PAUDEL M., TAYLOR B.C. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 67(10):1092-8, 2012. Doi: 10.1093/gerona/gls075.

SLININ Y., PAUDEL M.L., TAYLOR B.C., et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. **Neurology**. 74(1):33-41, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7197b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, **Comunicado oficial da SBD sobre câncer da pele, proteção solar e vitamina D**. Diretoria da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Disponível em: <http://www.sbd.org.br/noticias/comunicado-da-sociedade-brasileira-de-dermatologia-sobre-cancer-da-pele-protacao-solar-e-vitamina-d/>. Acesso em: 10/08/2020.

SOMMER, I. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis Isolde Sommer. **BMC Geriatrics**, v17:16, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>.

TOFFANELLO, E.D. et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. **Neurology**, 9;83(24):2292-8, 2014. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001080.

TRAMONTINO, V. S. et al. Nutrição para Idosos. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade São Paulo**. 2009 set-dez; 21(3):258-67. Doi: https://doi.org/10.26843/ro_unicid.v21i3.465

VASCONCELOS, A.M.N.; GOMES, M.M.F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 21(4):539-548, out-dez 2012. Doi: 10.5123/S1679-49742012000400003.

VEIGA, F. S. et al. Níveis séricos de 25(OH)-Vitamina D em pacientes com obesidade grau 2 e 3. **Arq. Catarin Med**, v 45(1), p23-36, 2016. World Health Organization, World report on Ageing and Health: Healthy Ageing, pag 25-39. 2015.

VELANDIA, P. P. et al. Gastos globais e regionais em cuidados de demência de 2000 a 2019 e cenários futuros de gastos em saúde esperados de 2020 a 2050: um exercício de modelagem econômica. **eClinicalMedicine**. 12 de março de 2022. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101337.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, Divisão de População (2019). **Perspectivas da População Mundial 2019**, Edição Online. Rev. 1. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/acao/populacao-mundial/>. Acesso em: 16/03/2020.

YANG K, CHEN J., XIAO GUANG LI, ZHOU Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease. A meta-analysis of prospective cohort studies. **Medicine**, 98:35 (e16804), 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016804>. Acesso em: 09/10/2020.

YANG ZHAO, B. S.c. et al. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. **Nutrition**, v 29, p 828–832, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.018>. Acesso em: 06/06/2020.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta metanálise atualiza e ratifica o resultado de metanálises prévias na literatura com objetivo semelhante, reforçando assim a evidência de que concentrações séricas deficientes e insuficientes de 25(OH)D aumentam a probabilidade de desenvolvimento da demência da DA, e inclusive a probabilidade de outras demências.

Reforçamos ainda que este trabalho ao atualizar as metanálises já publicadas sobre a temática “25(OH)D e demência da DA e demências em geral”, também procurou descrever a evolução das metodologias no que tange aos critérios de inclusão e exclusão, mostrando que com o tempo houve progressão e melhor afinamento das pesquisas, mesmo diante o quantitativo baixo de artigos originais publicados. Assim, dessa perspectiva, observamos ao término deste trabalho a necessidade de uma maior padronização entre os estudos originais, minimamente quanto as estratificações por faixas etárias e pontos de corte das exposições analisadas, visto que tais diferenças tendem a influenciar importantemente na consistência dos achados e, portanto, a sua aplicabilidade prática como subsídio para as ações de saúde baseadas em evidência.

Como sugestão de futuras pesquisas propomos o desenvolvimento de novos estudos com delineamento experimental, visando observar inclusive em amostras de adultos jovens o potencial papel protetivo das concentrações séricas normais a altas de 25(OH)D na incidência da DA, que espera-se seja menor. E, por fim, tendo em vista as prospecções demográficas e epidemiológicas para as próximas décadas, sugere-se também a atualização da presente metanálise considerando-se que todo estudo de revisão sistemática e metanálise constitui-se em uma publicação viva.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFZAL, S. *et al.* Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. **Alzheimer's & Dementia**, v 10, p 296–302, 2014. Disponível em: [http://dx. Doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765](http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765). Acesso em: 09/10/2020.

AGHAJAFARI, F. *et al.* Quality assessment of systematic reviews of vitamin D, cognition and dementia. **Open** v 4, p 238–249, 2018. Doi:10.1192/bjo.2018.32.

AGUILAR-NAVARRO S.G., *et al.* Association of vitamin d with mild cognitive impairment and Alzheimer's Dementia in older mexican adults. **Rev Invest Clin.** 71(6):381-386, 2019. Doi: 10.24875/RIC.19003079.

ALBERT, M.S. *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v7, p 270–279, 2011. Doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008

ALMEIDA, O. P. Mini-Exame do Estado Mental e o Diagnóstico de Demência no Brasil. **Arq. Neuropsiquiatr.** v 56(3-B), p 605-612, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v56n3B/1774.pdf>. Acesso em: 24/10/2020.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement.**v1, p321-87, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/aging/publications/features/dementia-not-normal-aging.html>, Acesso em 06/03/2020.

ANJUM, I.; JAFFERY, S. S.; FAYYAZ M., *et al.* The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. **Cureus**, v 10(7), pe2960, 2018. Doi: 10.7759/cureus.2960.

ANNWEILER C., *et al.* Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. **Neurology** 74(1):27-32, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecd3.

ANWEILERA, C. *et al.* Meta-Analysis of Memory and Executive Dysfunctions in Relation to Vitamin D. **Australia Article in Journal of Alzheimer's disease: JAD**, 2013.DOI: 10.3233/JAD-130452.

APOLINARIO, D. *et al.* Doença de Alzheimer: Diagnostico. Diretrizes clínicas na saúde suplementar. **Associação médica brasileira e agencia nacional de saúde suplementar**. 31 de janeiro de 2011.

BANERJEE *et al.* Review Article Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. **Hindawi Publishing Corporation International Journal of Alzheimer's Disease**, Article ID 192747, 11, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/192747>. Acesso em: 06/06/2020.

BORGES *et. al.* O envelhecimento populacional: um fenômeno mundial. **Aspectos biopsicossociais do envelhecimento e a prevenção de quedas na terceira idade.** Joaçaba: Editora Unoesc, 2017. 330 p., il.; 23 cm. ISBN: 978-85-8422-145-5 págs. 17 – 46. Disponível em: https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgpsi/ebooks/Aspectos_Biopsicossociais_do_envelhecimento.pdf. Acesso em: 10/06/2020.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Legislação Sobre o Idoso. 3. ed., Brasília: **Câmara dos Deputados, Coordenação Edições Câmara**, 2013. 124 p. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/a-camara/estruturaadm/gestao-na-camara-dos-deputados/responsabilidade-social-e-ambiental/acessibilidade/legislacao-pdf/Legislaoidoso.pdf>.

BRASIL. Portaria Conjunta Nº 13, de 28 de novembro de 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.** Brasília, DF, nov 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Portaria_Conjunta_13_PCDT_Alzheimer_28_11_2017.pdf. Acessado em 10/05/2020.

BROUWER-BROLSMA E.M., FESKENS E.J., STEEGENGA W.T., de GROOT L.C. Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. **Eur J Nutr.** 52(3):917-25, 2013. Doi: 10.1007/s00394-012-0399-0.

BUELL J.S., DAWSON-HUGHES B., SCOTT T.M., et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. **Neurology.** 74(1):18-26, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181beecb7.

BUELL, J.S. e DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? **Mol Aspects Med.** 2008 December; 29(6): 415–422. Doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001.

CHAI, B., *et al.* Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease: an updated meta-analysis. **BMC Neurol**, v19, p284, 2019. Doi: 10.1186/s12883-019-1500-6.

CHEI C.L., et al. Vitamin D levels and cognition in elderly adults in China. **J Am Geriatr Soc.** Nov;62(11):2125-9, 2014. Doi: 10.1111/jgs.13082. Epub 2014 Oct 3.

CIOSAK, S. I. *et al.* Senescência e senilidade: novo paradigma na atenção básica de saúde. **Rev Esc Enferm USP**, v45(Esp. 2), p1763-8, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45nspe2/22.pdf>. Acesso em: 01/05/2020.

CITA. El Alzheimer em números. Community-dwelling brazilian population. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.**, v. 18, n 4, p. 241-6, 2004. Disponível em: <https://www.cita-alzheimer.org/la-enfermedad/el-alzheimer-en-numeros>). Acessado em: 1-/05/2020

DALCERRI, M.; GARCIA, A. e HOLLIE-ANN, M. Vitamin D Deficiency and the Increased Risk of Developing Dementia and Alzheimer's Disease. **J. Geriatr Med Res**. Vol.1 No.1: 03, 2017. Disponível em: <http://www.imedpub.com/>. Acesso em 25/01/2020.1.

DUCHAINÉ C.S., et al. (2020). Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: the Canadian Study of Health and Aging. **Can J Public Health**. Jun;111(3):312-321, 2020. Doi: 10.17269/s41997-019-00290-5.

FASHANU O.E., et al. Mid-life serum Vitamin D concentrations were associated with incident dementia but not late-life neuropsychological performance in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **BMC Neurol** 19, 244, 2019. Doi: 10.1186/s12883-019-1483-3.

FAZZIO, D. M. G. Envelhecimento e Qualidade de Vida: Uma Abordagem Nutricional e Alimentar. **Revisa**. 1(1):76-88 – jan/jun 2012. ISSN:2179-0981.

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. **Alzheimer's & Dementia**. v13, P. 1207-1216, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2017.03.003>. Acesso em: 06/06/2020.

FERNANDES, J. da S.G. e ANDRADE, M.S. Psicologia, saúde e doenças. Osasco, São Paulo, Brasil; **Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde – SPPS**, v18(1), p131-140, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>.

FERREIRA, D. da S. **Dilemas entre teoria e prática no processo de envelhecimento no Brasil**. In:16º CONGRESSO BRASILEIRO DE ASSISTENTES

SOCIAIS. TEMA: “40 ANOS DE “VIRADA” DO SERVIÇO SOCIAL”. Brasília (DF, Brasil), 30 de outubro a 03 de novembro de 2019.

FREITAS, S. E. V. de et al. Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (Moca®) para a população portuguesa. **Aval. psicol.**, Porto Alegre, v. 9, n. 3, p. 345-357, dez. 2010. Disponível em http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712010000300002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 24 out. 2020.

FREITAS, S. E. V. de. et al. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2ª. ed; 1665 p. ilus, 2006. Monografia em português | Sec. Munic. Saúde SP, HSPM-Acervo | ID: sms-4293. Biblioteca responsável: BR75.1. Localização: BR75.1; 616-053.9, T691. 2430

FROTA, N. A. F. et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol**. v5(3): p146-152, 2011. Doi: 10.1590/S1980-57642011DN05030002.

GREENBLATT, H. KARL et al. Vitamin D Level Predicts All-cause Dementia. **Nutrition and Healthy Aging**, 5(2):141-147, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/download/nutrition-and-healthy-aging/nha190065?id=nutrition-and-healthy-aging%2Fnha190065>

GRONLI O., KVAMME J.M., JORDE R., WYNN R. Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis. **BMC Psychiatry**. 8; 14:134, 2014. Doi: 10.1186/1471-244X-14-134. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022542/pdf/1471-244X-14-134.pdf>. Acesso em 24 out. 2020.

HARTLING, L. et al. Testing the Newcastle® Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. **Journal of Clinical Epidemiology**, v 66, p 982e993, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.03.003> Acesso em: 10/07/2020.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v 96(7), p 1911–1930, 2011. Doi:10.1016/j.pneurobio.2011.11.008. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/7/1911/2833671>. Acesso em: 06/06/2020.

INC - Instituto de Neurologia de Curitiba. Padronização do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM®) **Revisão, Recomendações e Instruções**. MEEM® – Brasil/Português – Versão 1. outubro de 2015. Disponível em: <https://www.ricardo-krause.com/copia-periodicos>. Acesso em: 01/09/2020.

KARAKIS I. et al. Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. **J Alzheimers Dis**. 51(2):451-61, 2016. Doi: 10.3233/JAD-150991.

KILPATRICK L. et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Risk of Incident Cognitive Impairment in Black and White Older Adults: The Health ABC Study. **J Nutr Gerontol Geriatr**, Jan-Mar;37(1):1-13, 2018. Doi:10.1080/21551197.2017.1419899.

KUI YANG, M.S. et al. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease A meta-analysis of prospective cohort studies. **Medicine**, v 98:p 35(e16804), 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016804>. Acesso em: 09/10/2020.

LADEIRA, J. dos S. et al. Principais alterações anatômicas no processo de envelhecimento: Aspectos biopsicossociais do envelhecimento e a prevenção de quedas na terceira idade. **Joaçaba: Editora Unoesc**, 330 p., il.; 23 cm, 2017. ISBN: 978-85-8422-145-5, pag 47 – 70 https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/ppgpsi/ebooks/Aspectos_Biopsicossociais_do_envelhecimento.pdf. Acesso em :10/06/2020.

LICHER, S. et al. Vitamin D and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v60, p. 989–997, 2017. Doi:10.3233/JAD-170407.

LINDSAY, J. *et al.* Risk Factors for Alzheimer's Disease: A Prospective Analysis from the Canadian Study of Health and Aging. **American Journal of Epidemiology**. Vol. 156, n 5. Printed in U.S.A, 2002. Doi: 10.1093/aje/kwf074.

LITTLEJOHNS T.J., *et al.* Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. **Neurology**. Sep 2;83(10):920-8, 2014. Doi: 10.1212/WNL.0000000000000755.

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, V396, p413–46, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext). Acesso em 10/02/2020.

LLEWELLYN D.J. *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. **Arch Intern Med**. Jul 12;170(13):1135-41, 2010. Doi:10.1001/archinternmed.2010.173.

LOPES, M. A. e BOTTINO, C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v.60, n.1, p.61-9, 2002.

MATCHAR D.B. *et al.* Vitamin D Levels and the Risk of Cognitive Decline in Chinese Elderly People: the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 71(10):1363-8, 2016. Doi: 10.1093/gerona/glw128.

MILMAN S. *et al.* Individuals with exceptional longevity manifest a delayed association between vitamin D insufficiency and cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**. 62(1):153-8, 2014. Doi: 10.1111/jgs.12601.

MONTAÑO, M. B. M. M. e RAMOS L. R. Validade da versão em português da *Clinical Dementia Rating*. **Rev. Saúde Pública**, v39(6), p912-7, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/rsp/2005.v39n6/912-917/pt>. Acesso em: 24/10/2020.

MORETTI R., *et al.* Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. **Front Aging Neurosci**. 30; 9: 169, 2017. Doi: 10.3389/fnagi.2017.00169.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Disponível em : <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2020/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>. Acessado em: 30/10/2022.

NAGEL G. *et al.* ActiFE Study group. Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. **J Alzheimers Dis**, 45(4):1119-26. 2015. Doi: 10.3233/JAD-143219.

NARSI, F. O envelhecimento populacional no Brasil. **Einstein**, V6 (Supl 1), S4-S6, 2008. Disponível em: https://www.prattein.com.br/home/images/stories/Envelhecimento/envelhecimento_opu.pdf. Acesso em: 12/01/2020.

NETO, J. G.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 119-130, 2005.

NITRINI, R. et al. Diagnostico de doença de Alzheimer no Brasil critérios diagnósticos e exames complementares: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr**, v 63(3-A), p 713-719, 2005.

OLIVEIRA, F. C. et al. As consequências da doença de Alzheimer na saúde do idoso. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**, 2008.

Disponível em:

http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Nx0wVaFzHihO5Xn_2014-4-22-15-50-25.pdf. Acesso em: 06/06/2020.

OLIVEIRA, K. C. V.; BARROS, A. L. S.; SOUZA, G. F. M. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM®) e Clinical Dementia Rating (CDR®) em idosos com Doença de Alzheimer. **Rev. Neurocienc**, v16/2, p101-106, 2008. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8645/6179>. Acesso em: 24/10/2020.

PACHECO, R. L. et al. PROSPERO®: base de registro de protocolos de revisões sistemáticas. **Estudo descritivo. Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM)**, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Diagn Tratamento, 23(3):101-4, 2018.

PARMERA, J. B. e NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Rev Med (São Paulo)**, v94(3), p179-84, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.94i3p179-184>. Acesso em: 06/06/2020.

PAVLOVIC A. et al. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study. **Preventive Medicine** 113: 57-61, 2018.

PESSANHA, A. C. L.; SILVA, P. do C. e CABRAL, H. L. T. B. Longevidade e Qualidade de Vida do Idoso. **Revista Científica Interdisciplinar**. ISSN: 2526-4036, n1, v1, artigo n01, julho/dezembro 2016 Doi: <http://dx.doi.org/xx.xxxxx/xxxx-xxxx/v1n1a1> ISSN: 2526-4036.L

PINTO, R. do C. N. Variações individuais nos processos linguístico-cognitivos de envelhecimento normal ou patológico: Cada caso é um caso. **Revista Estudos Linguísticos**. V.46, p745-759, 2017. Doi:10.21165/el.v46i2.1782. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/321216326>. Acesso em 22/05/2020.

PRVULOVIC, D. et al. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. **Progress in Neurobiology** 95 (2011) 718–728. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.11.008.

REGAZZI, I. C. R. et al. Formar de promoção da saúde do idoso. Joaçaba: Editora Unoesc, 330 p., il.; 23 cm. ISBN: 978-85-8422-145-5 PAGINA 233 – 264, 2011.

SAKUMA M. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. **J Bone Miner Metab.** 37(2):368-375, 2019. Doi: 10.1007/s00774-018-0934-z.

SALLES, R.F.N. Associação da demência com intolerância à glicose e diabetes mellitus em função da presença ou não da resistência insulínica e marcadores inflamatórios em idosos. **Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.** Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5135/tde-10052010-165804/publico/RenataSalles.pdf>. Acesso em 31/10/2022.

SANTOS, K. R. S. et al. Aspectos característicos da neuropatia no portador da doença de Alzheimer characteristic features of neuropathy in patients with Alzheimer's disease. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde ReBIS** [Internet], 2(1):70-6, 2020.

SCHNEIDER A.L. et al. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. **Eur J Neurol.** 21(9):1211-8, e69-70, 2014. Doi: 10.1111/ene.12460.

SCHUCH, J. et al. **Vitamin D and endocrine diseases Natielen.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53/5 625. Doi:<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>.

SHEN LIANG e JI HONG-FANG. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. **Nutrition Journal.** V.14:76, p2 of 5, 2015. Doi: 10.1186/s12937-015-0063-7.

SLININ Y., PAUDEL M., TAYLOR B.C. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 67(10):1092-8, 2012. Doi: 10.1093/gerona/gls075.

SLININ Y., PAUDEL M.L., TAYLOR B.C., et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. **Neurology.** 74(1):33-41, 2010. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c7197b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, **Comunicado oficial da SBD sobre câncer da pele, proteção solar e vitamina D.** Diretoria da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Disponível em:

<http://www.sbd.org.br/noticias/comunicado-da-sociedade-brasileira-de-dermatologia-sobre-cancer-da-pele-protecao-solar-e-vitamina-d/>. Acesso em: 10/08/2020.

SOMMER, I. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis Isolde Sommer. **BMC Geriatrics,** v17:16, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0405-0>.

TOFFANELLO, E.D. et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. **Neurology**, 9;83(24):2292-8, 2014. Doi: 10.1212/WNL.0000000000001080.

TRAMONTINO, V. S. et al. Nutrição para Idosos. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade São Paulo**. 2009 set-dez; 21(3):258-67. Doi: https://doi.org/10.26843/ro_unicid.v21i3.465

VASCONCELOS, A.M.N.; GOMES, M.M.F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 21(4):539-548, out-dez 2012. Doi: 10.5123/S1679-49742012000400003.

VEIGA, F. S. et al. Níveis séricos de 25(OH)-Vitamina D em pacientes com obesidade grau 2 e 3. **Arq. Catarin Med**, v 45(1), p23-36, 2016. World Health Organization, World report on Ageing and Health: Healthy Ageing, pag 25-39. 2015.

VELANDIA, P. P. et al. Gastos globais e regionais em cuidados de demência de 2000 a 2019 e cenários futuros de gastos em saúde esperados de 2020 a 2050: um exercício de modelagem econômica. **eClinicalMedicine**. 12 de março de 2022. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101337.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, Divisão de População (2019). **Perspectivas da População Mundial 2019**, Edição Online. Rev. 1. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/acao/populacao-mundial/>. Acesso em: 16/03/2020.

YANG K, CHEN J., XIAO GUANG LI, ZHOU Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease. A meta-analysis of prospective cohort studies. **Medicine**, 98:35 (e16804), 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016804>. Acesso em: 09/10/2020.

YANG ZHAO, B. Sc et al. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. **Nutrition**, v 29, p 828–832, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.018>. Acesso em: 06/06/2020.

ANEXO A - Avaliação Clínica da Demência – *Clinical Dementia Rating (CDR)*

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DEMÊNCIA – CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

NOME: _____ DATA DA AVALIAÇÃO: _____

	SAUDÁVEL CDR 0	DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL CDR 0,5	DEMÊNCIA LEVE CDR 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR 2	DEMÊNCIA GRAVE CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda da memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente []	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; esquecimento "benigno" []	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes, o déficit interfere com atividades do dia-a-dia []	Perda de memória grave; apenas material muito aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos []	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem []
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado []	Plenamente orientado []	Dificuldade moderada com as relações do tempo; orientado no espaço, no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais []	Geralmente desorientado []	Orientação pessoal apenas []
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia; juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado []	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças []	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido []	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças; juízo social geralmente comprometido []	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico []
ASSUNTOS DA COMUNIDADE	Função independente nas atividades de trabalho, compras, negócios, finanças e grupos sociais []	Leve dificuldade nestas atividades []	Incapaz de funcionar independentemente nas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal na avaliação inicial []	Sem possibilidade de desempenho fora de casa; parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa []	Sem possibilidade de desempenho fora de casa; parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa []
LAR E PASSATEMPOS	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais mantidos []	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados []	Comprometimento leve mas evidente em casa; abandono de tarefas mais difíceis; passatempos e interesses mais complicados são abandonados []	Só realiza tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos []	Sem qualquer atividade significativa em casa []
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz []	Plenamente capaz []	Necessita de assistência ocasional []	Requer assistência no vestir e na higiene []	Requer muito auxílio nos cuidados pessoais. Geralmente incontinente []

Escore final: _____

ANEXO C – Mini Exame do Estado Mental

MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

Lembrança ou memória de evocação – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

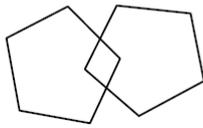
Identificação do cliente

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____ Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ____/____/____ Avaliador: _____.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p>Orientação Temporal Espacial</p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana? _____ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada? _____ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)? _____ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1</p>	<p>Linguagem</p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. _____ 1</p> <hr/> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. _____ 3</p> <p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1</p>
<p>Registros</p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>
<p>3. Atenção e cálculo</p> <p>Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	<div style="text-align: center;">  </div>
<p>4. Lembranças (memória de evocação)</p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	

ANEXO D – Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/___
 Versão Experimental Brasileira Escolaridade: _____ Data de avaliação: ___/___/___
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos			
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		5			
NOMEAÇÃO									
						3			
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras, o sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa							
		2ª tentativa							
ATENÇÃO		Leia a seqüência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [] 7 4 2						2	
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						1	
		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto						3	
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []				2	
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)						1	
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua						2	
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
		Pista de categoria		[]	[]	[]	[]	[]	
		Pista de múltipla escolha							
ORIENTAÇÃO		<input type="checkbox"/> Dia do mês <input type="checkbox"/> Mês <input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Dia da semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Cidade						6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL		Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade				30	

ANEXO E - Prospero

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

??For those soon to register with PROSPERO: records may not be submitted between the 22nd Dec - 3rd Jan whilst staff are away and the university is closed for the Christmas period. During this time you may still work on your record and save for submission in the new year. ??

Systematic review

Fields that have an **asterisk (*)** next to them means that they **must be answered**. **Word limits** are provided for each section. You will be unable to submit the form if the word limits are exceeded for any section. *Registrant means the person filling out the form.*

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Deficient and Insufficient Serum Vitamin D Levels and Risk for Alzheimer's Disease: Systematic Literature Review and Meta-analysis

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Níveis Séricos Deficientes e Insuficientes de Vitamina D e Risco de Doença de Alzheimer: Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

07/01/2019

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/06/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Francieli Cembranel

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Francieli

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

francieli.cembranel@ufsc.br

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Laboratório de Nutrição Experimental, do Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (sala J 303). Campus Universitário Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. CEP: 88040-970. Telefone +55 48 3721-2202

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55 48 3721-2202

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Universidade Federal de Santa Catarina

Organisation web address:

ntr.ufsc.br or ppsgc.ufsc.br

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Miss Luana Mesquita Berri. Universidade Federal de Santa Catarina
 Assistant/Associate Professor Ana Luiza de Lima Curi Hallal. Universidade Federal de Santa Catarina
 Assistant/Associate Professor Francieli Cembranel. Universidade Federal de Santa Catarina
 Assistant/Associate Professor Brunna Cristina Bremer Boaventura. Universidade Federal de Santa Catarina
 Assistant/Associate Professor Letícia Carina Ribeiro da Silva. Universidade Federal de Santa Catarina
 Assistant/Associate Professor Eleonora d'Orsi. Universidade Federal de Santa Catarina

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

This review has no conflicts of interest and neither funding

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

The aim of this study was to investigate the association between deficient and insufficient serum levels of 25(OH)D and Alzheimer's Disease in the older adults, based on a systematic review of longitudinal population-based studies and meta-analysis. As secondary objectives, this association was also evaluated through other study designs and also the association of 25(OH)D with mild cognitive impairment (MCI), cognitive decline (CI) and dementia in general not exclusive to Alzheimer's. Levels Vitamin D Deficient and Insufficient Serums and Alzheimer's Disease Risk: Systematic Literature Review and Meta-analysis.

16. * Searches.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The selection of studies was carried out between December February and April 2021 through an extensive systematic review of the scientific literature in the MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, CINAHL and Embase databases. gray literature by consulting the Scopus database and the Open Gray database. To select the studies in the different databases, the following descriptors obtained from the Medical Subject Headings (MESH) will be used: ("older adults" OR elderly OR aged) AND (alzheimer OR "alzheimer's disease" OR "cognitive impairment" OR dementia) AND ("vitamin D" OR "25(OH)D" OR "25-hydroxyvitamin-D"). Depending on the searched database, truncation symbols (dollar or asterisk) were used to search for words with the same root, increasing the chances of retrieving a larger number of articles, as well as several languages ??were used for the descriptors, such as Portuguese, English and Spanish.

INCLUSION CRITERIA

1. Original design studies that evaluated the association between serum vitamin D concentration and the incidence of AD and others dementias, in a sample of elderly people (60 years of age or older).
2. Vitamin D deficiency was considered present when the serum concentration of 25(OH)D was assessed as ≥ 20 ng/mL; severe deficiency when the serum concentration of 25(OH)D was ≥ 10 ng/mL; and the insufficiency when the serum concentration of 25(OH)D was evaluated between 21-29ng/mL; serum concentrations ≥ 30 ng/mL were considered normal
3. The presence or incidence of AD was verified considering the description of this outcome in the original study and its diagnosis by validated measurement scales (MOCA, Mini-Mental, among others) or by a health professional.
4. Only original studies were selected with a description in the results section of the measure of association between exposure and outcome expressed in odds ratio (OR) or relative risk (RR or HR) with its respective confidence interval (95% CI).

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of neurodegenerative dementia in the elderly, and despite all advances in medicine, its etiology remains uncertain. It is not yet known exactly how AD begins, but some brain lesions characteristic of this disease are already well known. The two major alterations involve the formation of senile plaques arising from the abnormally produced beta-amyloid protein deposit and the neurofibrillary tangles, the fruit of hyperphosphorylation of the tau protein. Another observed change is the reduction in the number of nerve cells (neurons) and the connections between them (synapses). However, neuronal losses do not occur homogeneously. The areas most commonly affected are nerve cells responsible for memory and executive functions, which involve planning and performing complex functions. Globally, the number of people living with dementia has been estimated at 50 million by 2018. Of this amount, 60 to 70% of cases are attributed to AD. The majority of people with dementia worldwide live in low- and middle-income countries (58%) and it is estimated that the number of people with dementia may reach 152 million by 2050, representing an increase of 204%.

19. * Eligible participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: Original studies that allow the evaluation of the association between vitamin D status and the risk of developing AD in the elderly (= 60 years old, of both sexes, and of any race). Vitamin D deficiency will be defined by the serum level of 25 (OH) D, a stable marker of vitamin D status; as serum 25 (OH) D levels can be expressed in ng / mL as well as in nmol / L for consistency, serum concentrations of 25 (OH) D present in nmol / L will be converted to ng / mL using the factor (1 ng / mL = 2.5 nmol / L). The presence or incidence of AD, in turn, will be defined from the results of scales of validated measures or by the presence of the disease. In the studies, the diagnosis of this disease, determined by a health professional. Exclusion criteria: Intervention studies addressing vitamin D supplementation, as well as studies with age groups other than the elderly. Studies in which vitamin D was measured by dietary intake were also excluded.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Vitamin D deficiency was considered present when the serum concentration of 25(OH)D was assessed as ?

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

20ng/mL; severe deficiency when the serum concentration of 25(OH)D was \leq 10ng/mL; and the insufficiency when the serum concentration of 25(OH)D was evaluated between 21-29ng/mL; serum concentrations \geq 30 ng/mL were considered normal (). When the selected original study presented serum concentrations of 25(OH)D in nmol/L these were converted to ng/mL using the conversion factor 1 ng/mL = 2.5 nmol/L.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

none

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Original Specific Purpose: Population-based studies that evaluated the association between baseline serum vitamin D concentration and the incidence of AD during follow-up, in a sample of elderly people (60 years of age or older).

Secondary Specific Purpose:

Original non-population-based, cross-sectional, and case-control cohort studies (population-based or with point samples), which evaluated the association between serum vitamin D and AD, in a sample of elderly people (60 years of age or older).

Tertiary Specific Purpose (Supplementary):

Original observational studies (population-based or with point samples), which allow the assessment of the association between serum vitamin D concentration and mild cognitive impairment, cognitive decline and dementia in general not exclusive to Alzheimer's, in a sample of elderly people (60 years of age or more).

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Inclusion Criteria The selection of articles in the databases following inclusion criteria: i) original longitudinal studies that allow the evaluation of the association between vitamin D status and the risk of developing AD in the elderly. Vitamin D deficiency will be defined by the serum level of 25 (OH) D, a stable marker of vitamin D status; as serum 25 (OH) D levels can be expressed in ng / mL as well as in nmol / L for consistency, serum concentrations of 25 (OH) D present in nmol / L will be converted to ng / mL using the factor (1 ng / mL = 2.5 nmol / L). The presence or incidence of AD, in turn, will be defined from the results of scales of validated

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

measures or by the presence in the article of the diagnosis of this disease made by a health professional.ii) studies that show a measure of association between exposure and outcome expressed as odds ratio (OR) or relative risk (RR), with a 95% confidence interval. Exclusion Criteria Animal studies, reviews and studies of mechanistic research will be excluded. Intervention studies on vitamin D supplementation and risk of dementia, and studies with other age groups will also be excluded.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurements are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The main outcome of the study is the risk of Alzheimer's disease, which will be measured / evaluated considering both the medical diagnosis of the disease and the result of validated scales for screening for dementias.

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for your main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Main outcome: Original studies with a description in the results section of the measure of association between exposure and outcome expressed as odds ratio (OR) or relative risk (RR or HR) with its respective 95% confidence interval (CI).

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

none

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for your additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

none

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Data to be extracted from selected articles only, obtained the following information:

- a) study design;
- b) study design;
- c) sample size;
- d) age of participants;
- e) exposure variable;
- f) outcome variable;
- g) adjustment factors;

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

h) study results, including measure of association (OR or RR or HR or RP) and 95%CI.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The methodological quality of each selected article was assessed using an adapted version of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of (ANNECOR) (WELLS) (Liu et al, 2014) systematic reviews, specifically cohort and case-control studies. The NOS includes separate assessment criteria for studies covering the following domains: selection of participants, comparability of study groups, and verification of exposure or outcome of interest, assigning a score of up to 9 stars for meeting all of the criteria of the scale: selection (up to 4 stars), comparability of study groups (up to 2 stars) and evaluation of the result or exposure of cohorts (up to 3 stars) (HARTLING et al, 2013). As a result of this assessment, each study is identified as having low, unclear or high risk of bias.

In the case of the generated meta-analysis, the possibility of publication bias was also assessed (Begg test and Trim & Fill method) in meta-analyses with ten or more studies, followed by sensitivity analysis.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Summary of studies: A metanálise foi conduzida no software STATA 14.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA) utilizando-se os pacotes metan, metafunnel, metandi, metabias, metatrim e metainf. O modelo de efeito aleatório foi empregado em todas as análises para obter a estimativa de efeito (ES) combinada. A heterogeneidade foi avaliada pela estatística I² em todas as metanálises apresentadas. A possibilidade de viés de publicação também foi avaliada (teste de Begg e método Trim & Fill).

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Second type of study and non-Alzheimer's dementia

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No
Individual patient data (IPD) meta-analysis
No

Intervention
No

Living systematic review
No

Meta-analysis
Yes

Methodology
No

Narrative synthesis
No

Network meta-analysis
No

Pre-clinical
No

Prevention
No

Prognostic
No

Prospective meta-analysis (PMA)
Yes

Review of reviews
No

Service delivery
No

Synthesis of qualitative studies
No

Systematic review
Yes

Other
No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse
No

Blood and immune system
No

Cancer
No

Cardiovascular
No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Care of the elderly
Yes

Child health
No

Complementary therapies
No

COVID-19
No

Crime and justice
No

Dental
No

Digestive system
No

Ear, nose and throat
No

Education
No

Endocrine and metabolic disorders
No

Eye disorders
No

General interest
No

Genetics
No

Health inequalities/health equity
No

Infections and infestations
No

International development
No

Mental health and behavioural conditions
Yes

Musculoskeletal
No

Neurological
No

Nursing
No

Obstetrics and gynaecology
No

Oral health

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

An article will be submitted to an important scientific journal of the health area

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Systematic review; Meta-analysis; Older adults; Alzheimer's disease; Vitamin D.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

In humans, results of meta-analyses reveal a relatively consistent picture of an inverse relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and Alzheimer's disease. For example, Zhao et al. (2013) identified by

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



means of a meta-analysis that subjects with AD had lower serum levels of 25-hydroxyvitamin-D. Shen and Ji (2015), in another meta-analysis, found that elderly people with low serum vitamin D levels were 21% more likely to develop AD. Corroborating such results, Sommer et al. (2017) also identified a higher risk of dementia among subjects with low serum vitamin D levels or low sun exposure through a meta-analysis. However, it is important to note that important methodological issues limit the results of these meta-analyses, such as the fact that they have been developed from studies based on a single data base (MEDLINE) or considered among the criteria for inclusion only articles published in the English language or have not yet been registered in PROSPERO. The non-exclusive analysis of AD as outcome or serum vitamin D levels as exposure was another observed limitation, as was the non-assessment of the methodological quality of the included primary studies. Zhao Y, Sun YB, Ji H-F, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: A meta-analysis. *Nutrition* 29 (2013) 828–832. Shen L, Ji H-F. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2015; 14:76. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2017; 17:16.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

ANEXO F – Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale Case Control Studies.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement