

O PAPEL PARADOXAL DA VITAMINA D NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA ANÁLISE CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

THE PARADOXICAL ROLE OF VITAMIN D IN ALZHEIMER'S DISEASE: A CRITICAL REVIEW OF CURRENT EVIDENCES

Luccas Thadeu Lima Fernandes Berno¹

Júlia de Sá Barros²

Carlos Magno de Marce Rodrigues Barros³

RESUMO: A crescente prevalência da Doença de Alzheimer (DA) impulsionou a busca por fatores de risco modificáveis, com o status da vitamina D emergindo como um foco de intenso interesse científico. Este micronutriente possui receptores (VDR) amplamente distribuídos em áreas cerebrais cruciais para a cognição e memória, como o hipocampo e o córtex. O objetivo deste trabalho é analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre vitamina D e a Doença de Alzheimer, explorando seus potenciais efeitos neuroprotetores e os achados paradoxais associados à suplementação. Este estudo é uma revisão narrativa crítica da literatura, realizado entre o período de novembro de 2025 e janeiro de 2026, baseado em evidências científicas que demonstram que o nutriente possui uma relação controvertida, tanto em reduzir quanto potencializar o agravamento da Doença de Alzheimer. Alguns achados demonstraram que a Vitamina D apresenta fortes propriedades anti-inflamatória e antioxidante sustentadas por mecanismos biológicos plausíveis, atuando como um hormônio neuroesteroide que regula a expressão de genes associados à patologia amiloide. Contudo, outras pesquisas sugerem um potencial agravamento da patologia cerebral e um aumento na mortalidade em pacientes já diagnosticados. Sendo assim, as discrepâncias nos resultados esclarecem que a relação entre a vitamina D e a DA é complexa, multifacetada e não totalmente elucidada, podendo ser atribuídas a diferenças metodológicas, populações de estudo e formulações de vitamina D utilizadas. Enquanto a manutenção de níveis séricos deste nutriente é crucial para a prevenção, a suplementação em larga escala por um longo período requer supervisão rigorosa, especialmente em pacientes já diagnosticados com a doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Vitamina D. Neuroproteção. Demência. Suplementação.

¹Graduando do curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Veiga de Almeida.

²Graduanda da Faculdade de Medicina Idomed.

³Professor Titular da Faculdade de Medicina Idomed; Professor Associado da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

ABSTRACT: The increasing prevalence of Alzheimer's Disease (AD) has driven the search for modifiable risk factors, with vitamin D status emerging as a focal point of intense scientific interest. This micronutrient has receptors (VDR) widely distributed in brain areas crucial for cognition and memory, such as the hippocampus and the cortex. The objective of this study is to critically analyze the available scientific evidence regarding the relationship between vitamin D and Alzheimer's Disease, exploring its potential neuroprotective effects and the paradoxical findings associated with supplementation. This study is a critical narrative review of the literature, conducted between November 2025 and January 2026, based on scientific evidence demonstrating that this nutrient has a controversial relationship—both in reducing and potentially exacerbating the progression of Alzheimer's Disease. Some findings have shown that Vitamin D possesses strong anti-inflammatory and antioxidant properties supported by plausible biological mechanisms, acting as a neurosteroid hormone that regulates the expression of genes associated with amyloid pathology. However, other research suggests a potential worsening of brain pathology and an increase in mortality among patients already diagnosed. Consequently, these discrepancies in results clarify that the relationship between vitamin D and AD is complex, multifaceted, and not fully elucidated; they may be attributed to methodological differences, study populations, and the vitamin D formulations used. While maintaining serum levels of this nutrient is crucial for prevention, large-scale, long-term supplementation requires rigorous supervision, especially in patients already diagnosed with the disease.

Keywords: Alzheimer's disease. Vitamin D. Neuroprotection. Dementia. Supplementation.

2

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em todo o mundo e representa uma das mais relevantes síndromes neurodegenerativas associadas ao envelhecimento populacional. Caracteriza-se clinicamente por declínio progressivo das funções cognitivas, alterações comportamentais e perda da autonomia funcional, e neuropatologicamente pelo acúmulo extracelular de placas de peptídeo β -amiloide ($A\beta$), pela formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada e por um processo sustentado de neuroinflamação e estresse oxidativo (Lane et al., 2018; DeTure e Dickson, 2019). Estimativas recentes indicam que mais de 55 milhões de pessoas vivem atualmente com demência, número que pode ultrapassar 139 milhões até 2050, configurando um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI (Alzheimer's Disease International, 2023).

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia da DA, as opções terapêuticas disponíveis permanecem limitadas e essencialmente paliativas, sem impacto significativo na modificação do curso da doença. Nesse contexto, a identificação de fatores de risco

modificáveis capazes de retardar o início ou a progressão da doença tornou-se uma prioridade estratégica na pesquisa científica contemporânea. Entre esses fatores, o status da vitamina D emergiu como um dos mais investigados, em virtude de seu potencial papel neurobiológico e de sua alta prevalência de deficiência na população idosa (Annweiler et al., 2018).

Tradicionalmente associada à homeostase do cálcio e à saúde óssea, a vitamina D é atualmente reconhecida como um hormônio neuroesteroide pleiotrópico, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e exercer efeitos diretos no sistema nervoso central. Receptores de vitamina D (VDR) e a enzima 1α -hidroxilase, responsável por sua ativação intracelular, estão amplamente distribuídos em regiões cerebrais críticas para a cognição, como o hipocampo, o córtex pré-frontal, a substância negra e o cerebelo (Câmara, 2019; Eyles et al., 2013). Essa distribuição sugere um papel funcional da vitamina D na regulação da neuroplasticidade, da neurotransmissão e da sobrevivência neuronal.

Estudos observacionais e coortes longitudinais têm consistentemente demonstrado que baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$] estão associados a pior desempenho cognitivo, maior risco de declínio cognitivo acelerado e aumento da incidência de demência e Doença de Alzheimer (Littlejohns et al., 2014; Feart et al., 2017; Chai et al., 2019). Metanálises recentes reforçam essa associação, sugerindo que indivíduos com deficiência de vitamina D apresentam risco significativamente maior de desenvolver DA quando comparados àqueles com níveis adequados (Goodwill e Szoeki, 2017).

A plausibilidade biológica dessa associação é sustentada por múltiplos mecanismos propostos. A vitamina D exerce efeitos anti-inflamatórios ao modular a ativação microglial e reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$, processos centrais na fisiopatologia da DA. Além disso, apresenta propriedades antioxidantes, contribuindo para a redução do estresse oxidativo neuronal, e atua na regulação da expressão gênica relacionada à proteína precursora do amiloide (APP), favorecendo a diminuição da produção de peptídeos $\text{A}\beta$ (Priulli et al., 2020; Câmara, 2019). Evidências adicionais sugerem que a vitamina D pode estimular a fagocitose de placas β -amiloides por macrófagos e células microgliais, além de influenciar sistemas neurotransmissores envolvidos na cognição, como a acetilcolina e a dopamina (Annweiler et al., 2018).

Entretanto, apesar da consistência das associações epidemiológicas e da plausibilidade mecanística, os resultados de estudos que avaliaram a suplementação de vitamina D na

prevenção ou no tratamento da Doença de Alzheimer permanecem heterogêneos e, em alguns casos, contraditórios. Ensaios clínicos e estudos de coorte sugerem benefícios cognitivos com a suplementação em doses moderadas, especialmente em indivíduos com deficiência prévia (Jia et al., 2019; Ghahremani et al., 2023). Em contrapartida, evidências recentes indicam que o uso prolongado de formas ativas da vitamina D, como o calcitriol, pode estar associado ao agravamento da patologia amiloide, aumento da apoptose neuronal e maior mortalidade em pacientes com demência estabelecida (Lai et al., 2022).

Esse conjunto de achados revela um cenário paradoxal, no qual a vitamina D pode atuar tanto como um fator neuroprotetor quanto, em determinadas condições, como um potencial agravante da progressão da Doença de Alzheimer. Tal paradoxo reforça a necessidade de análises críticas que considerem diferenças metodológicas, formas farmacológicas da vitamina D, status cognitivo basal, fatores genéticos e contexto clínico dos indivíduos avaliados.

Diante disso, o propósito deste trabalho é analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre vitamina D e a Doença de Alzheimer, explorando seus potenciais efeitos neuroprotetores e os achados paradoxais associados à suplementação.

MATERIAIS E MÉTODOS

4

Trata-se de uma revisão narrativa crítica da literatura, conduzida entre novembro de 2025 e janeiro de 2026, estruturada com base na estratégia PICO, com o objetivo de organizar a pergunta de pesquisa e orientar a seleção das evidências científicas disponíveis. População (P): adultos e idosos, com ou sem diagnóstico de Doença de Alzheimer ou outras formas de demência; Intervenção/Exposição (I): níveis séricos de vitamina D e/ou suplementação de vitamina D, incluindo colecalciferol, ergocalciferol ou calcitriol; Comparação (C): indivíduos com níveis adequados versus deficientes de vitamina D; usuários versus não usuários de suplementação; Desfechos (O): incidência de Doença de Alzheimer, declínio cognitivo, progressão da doença, biomarcadores amiloides e mortalidade.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed®, MEDLINE®, ScienceDirect® e SciELO®, utilizando descritores controlados e não controlados nos idiomas inglês, português e espanhol: “Vitamin D”, “Vitamina D”, “Alzheimer’s Disease”, “Doença de Alzheimer”, “Dementia”, “Demência”, “Supplementation” e “Neuroprotection”, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos estudos publicados entre 2013 e 2025, compreendendo ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises. Foram excluídos relatos de caso, estudos exclusivamente experimentais sem correlação clínica, artigos duplicados e estudos sem acesso ao texto completo.

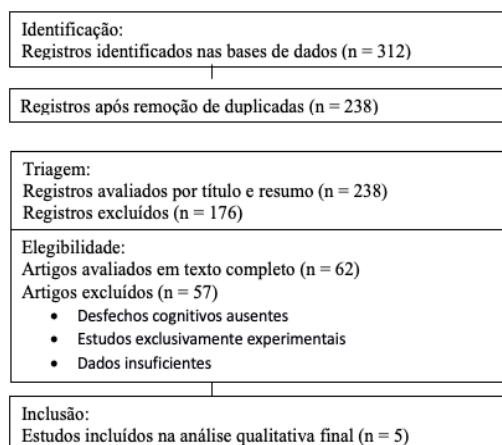
RESULTADOS

A estratégia de busca identificou inicialmente 312 registros. Após a remoção de 74 duplicatas, 238 estudos foram submetidos à triagem por título e resumo. Destes, 176 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Foram selecionados 62 artigos para leitura na íntegra, dos quais 57 foram excluídos por ausência de desfechos cognitivos claramente definidos, foco exclusivo em modelos experimentais ou insuficiência de dados relevantes. Ao final, 5 estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incorporados à análise qualitativa final.

Embora se trate de uma revisão narrativa, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma descritiva e crítica, considerando delineamento do estudo, tamanho amostral, tempo de seguimento, clareza na definição dos desfechos cognitivos, adequação das análises estatísticas e potenciais vieses e fatores de confusão.

Ensaio clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos com seguimento prolongado foram considerados evidências de maior robustez metodológica, enquanto estudos transversais e retrospectivos foram interpretados com maior cautela, especialmente quanto à possibilidade de causalidade reversa. O processo de seleção dos estudos seguiu as recomendações do checklist PRISMA 2020, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme recomendação do PRISMA 2020.



Quadro 1 – Principais estudos sobre vitamina D e Doença de Alzheimer

Autor (ano) e País	Desenho do Estudo	População	Intervenção/Exposição	Tempo de Tratamento	Principais Resultados
Ghahremani <i>et al.</i> (2023), Canadá e Estados Unidos	Coorte prospectiva	12.388 idosos sem demência	D+: Expostos à suplementação de Vitamina D, independentemente da quantidade D-: Não expostos à suplementação de Vitamina D	10 anos	Redução de 40% na incidência de demência, especialmente em mulheres e não portadores de APOE $\epsilon 4$
Jia <i>et al.</i> (2019), China	Ensaio clínico randomizado	210 pacientes com DA	800 UI/dia de vitamina D	12 meses	Melhora cognitiva e redução de biomarcadores amiloides
Feart <i>et al.</i> (2017), França	Coorte longitudinal	916 idosos sem demência	Nível de 25-hidroxivitamina D sanguíneo no momento inicial do estudo	12 anos	Deficiência associada a risco 3x maior de DA
Lai <i>et al.</i> (2022), Taiwan	Estudo experimental e coorte	14.648 humanos	Suplementação de Calcitriol	Até 146 dias	Agravamento da patologia e aumento da mortalidade
Littlejohns <i>et al.</i> (2014), Estados Unidos e Reino Unido	Coorte	1.658 idosos	Nível de 25-hidroxivitamina D sanguíneo no momento inicial do estudo	6 anos	Deficiência severa associada a maior risco de demência

Ghahremani e colaboradores (2023) realizaram um estudo prospectivo que analisou 12.388 indivíduos sem demência do banco de dados do *National Alzheimer's Coordinating Center* (NACC). A metodologia comparou grupos expostos à suplementação de vitamina D (D+) versus não expostos (D-) através de curvas de Kaplan-Meier e modelos de Cox. O objetivo foi explorar a associação entre a suplementação e a incidência de demência, ajustando para variáveis como sexo, genética (APOE $\epsilon 4$) e estado cognitivo basal.

A exposição à vitamina D foi associada a uma sobrevida livre de demência significativamente maior e a uma taxa de incidência 40% menor em comparação com o grupo sem exposição (HR = 0,60). Os efeitos foram marcadamente mais fortes em mulheres, em indivíduos com cognição normal (em comparação com comprometimento cognitivo leve) e,

notavelmente, em não portadores do alelo APOE ϵ_4 . A discussão destaca o potencial da vitamina D como agente preventivo, especialmente em estratos de alto risco.

Um estudo duplo-cego e controlado por placebo realizado por Jia e equipe em 2019, recrutou 210 pacientes já diagnosticados com Doença de Alzheimer, divididos entre um grupo de intervenção (800 UI/dia de vitamina D) e um grupo controle (placebo de amido) durante 12 meses. O objetivo foi medir o impacto da suplementação na função cognitiva e em biomarcadores relacionados à proteína beta-amiloide ($A\beta$) no sangue.

A análise de variância de medidas repetidas demonstrou melhorias significativas no grupo de intervenção em comparação ao controle, especificamente nos níveis plasmáticos de $A\beta_{42}$, APP e BACE1 (incluindo expressões de mRNA). No aspecto cognitivo, houve avanços pontuais em testes de informação, aritmética, vocabulário e organização de figuras. Além disso, o grupo que recebeu vitamina D apresentou um aumento significativo no QI de escala completa durante o período de acompanhamento, sugerindo que a suplementação diária pode melhorar a função cognitiva e reduzir biomarcadores patológicos em pacientes com DA.

Uma pesquisa prospectiva realizada por Fearnt e colaboradores em 2017 recrutou a coorte francesa "Three-City Bordeaux". A metodologia envolveu o acompanhamento de 916 participantes com 65 anos ou mais, inicialmente sem demência, por um período de até 12 anos. O objetivo central foi avaliar a associação entre o status de vitamina D ($25(OH)D$) e a taxa de declínio cognitivo, bem como o risco de incidência de demência e Doença de Alzheimer a longo prazo.

Os resultados, obtidos através de análise multivariada, indicaram que participantes com deficiência de vitamina D apresentaram um declínio cognitivo mais acelerado em comparação com indivíduos com níveis suficientes. Durante o seguimento, foram identificados 177 casos de demência (sendo 124 de Alzheimer). A deficiência de $25(OH)D$ foi associada a um risco quase três vezes maior de desenvolver a Doença de Alzheimer (razão de risco $[RR] = 2,85$). O estudo conclui que a manutenção de níveis adequados de vitamina D em idosos pode retardar o declínio cognitivo e prevenir o aparecimento de demências.

O estudo de Lai e equipe (2022) utilizou uma abordagem mista, combinando modelos animais (camundongos APP/PS1) e um estudo de coorte humana com 14.648 idosos. O objetivo foi investigar se a suplementação de vitamina D seria de fato benéfica ou prejudicial na

progressão da DA, explorando mecanismos moleculares como o complexo receptor de vitamina D (VDR)/p53.

Diferente dos demais estudos, os resultados em camundongos mostraram que a suplementação aumentou a deposição de A β e exacerbou a patologia. No estudo longitudinal humano, idosos que tomaram suplementos de vitamina D₃ por mais de 146 dias por ano tiveram 1,8 vezes mais chances de desenvolver demência. Em pacientes com demência pré-existente, o uso prolongado associou-se a um risco de mortalidade 2,17 vezes maior. Mecanicamente, o estudo sugere que, no cérebro com Alzheimer, a vitamina D favorece vias não genômicas prejudiciais (VDR/p53) em vez das vias protetoras habituais, alertando contra o uso prolongado em pacientes com DA.

O trabalho de Littlejohns e colaboradores (2014) baseou-se em dados do *Cardiovascular Health Study* dos EUA. A metodologia incluiu 1.658 idosos ambulatoriais, sem histórico de demência ou AVC. As concentrações séricas de 25(OH)D foram medidas via cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). O objetivo foi determinar se baixas concentrações de vitamina D estariam ligadas ao risco de demência por todas as causas e à Doença de Alzheimer.

Após um acompanhamento médio de 5,6 anos, os resultados mostraram que o risco de demência e Alzheimer aumentava drasticamente abaixo do limiar de 50 nmol/L. Participantes com deficiência severa (<25 nmol/L) apresentaram um risco 2,25 vezes maior de demência e 2,22 vezes maior de Alzheimer. Aqueles com deficiência moderada (entre 25 e 50 nmol/L) tiveram um aumento de risco de 53% para demência e 69% para Alzheimer. Os dados confirmam que a deficiência de vitamina D é um fator de risco substancial para estas condições neurodegenerativas.

Quadro 2 – Comparativo entre os Estudos: Pontos fortes e Fragilidades

Estudo	Pontos Fortes	Fragilidades
Ghahremani <i>et al.</i> (2023)	Amostra massiva (>12 mil participantes) e estratificação por fatores genéticos (APOE) separados por sexo.	Classificou os participantes apenas como expostos (D+) ou não expostos (D-) a suplementos, sem medir os níveis de cada indivíduo durante todo o período.
Jia <i>et al.</i> (2019)	Metodologia de Ensaio Clínico Randomizado (padrão-ouro), uso de biomarcadores moleculares (A β , APP e BACE1) e testes cognitivos (QI, memória).	Amostra relativamente pequena (210 pessoas) e duração curta (12 meses) para uma doença crônica.
Feart <i>et al.</i> (2017)	Longo tempo de acompanhamento (12 anos) e análise robusta de declínio cognitivo.	Foco restrito a uma coorte específica na França (Bordeaux), não provando causalidade.

Lai <i>et al.</i> (2022)	Abordagem mista (animal e humano), permitindo explicar o mecanismo biológico VDR/p53, além de mostrar que em casos de demência já estabelecida, a suplementação (calcitriol) pode agravar a doença;	Resultados contradizem a maioria da literatura epidemiológica focando no uso prolongado (>146 dias) de calcitriol, excluindo a suplementação preventiva, o que exige mais estudos para validação.
Littlejohns <i>et al.</i> (2014)	Utilizou critérios estritos (NINCDS-ADRDA) para Alzheimer e espectrometria de massa (padrão-ouro) para medir a vitamina D.	Tempo de acompanhamento (5,6 anos) inferior ao de outros estudos prospectivos e mensuração única (a Vitamina D foi medida apenas no início).

A análise integrada dos estudos revela uma relação complexa e, por vezes, paradoxal entre a vitamina D e a patologia de Alzheimer, onde a quantidade e o tempo de exposição parecem ser variáveis críticas.

A literatura converge para o fato de que a deficiência (especialmente níveis abaixo de 25 nmol/L ou 50 nmol/L) é um fator de risco robusto para o desenvolvimento da DA, triplicando o risco em alguns casos (Feart, 2017; Littlejohns, 2014). Por outro lado, a intervenção com doses controladas (800 UI/dia) mostrou benefícios na redução de biomarcadores beta-amiloides e na estabilização do QI em pacientes já diagnosticados (Jia, 2019). No entanto, o estudo de Lai (2022) introduz uma nota de cautela, sugerindo que dosagens cumulativas elevadas em indivíduos já afetados pela patologia podem ser contraproducentes ao alimentar vias de

O fator tempo apresenta duas facetas distintas:

Uso Preventivo (Longo Prazo): A exposição contínua à suplementação em indivíduos cognitivamente saudáveis parece conferir uma proteção significativa (40% de redução de risco), sugerindo que o benefício da vitamina D é maximizado quando iniciado antes de qualquer sinal de demência (Ghahremani, 2023).

Uso em Patologia Instalada (Exposição Prolongada): Existe uma evidência emergente de que o uso prolongado (mais de 146 dias por ano) em idosos com demência pré-existente ou em transição pode acelerar a progressão da doença e aumentar a mortalidade (Lai, 2022). Isso sugere que a "janela de oportunidade" para a vitamina D pode fechar-se ou mudar de natureza uma vez que a cascata neurodegenerativa está avançada.

Em suma, enquanto a manutenção de níveis séricos suficientes é crucial para a prevenção, a suplementação em larga escala e por tempo indeterminado em pacientes com

diagnóstico estabelecido de Alzheimer requer supervisão rigorosa, dado o risco potencial de exacerbação da patologia via complexos moleculares específicos do cérebro doente.

DISCUSSÃO

A presente análise confirma o consenso epidemiológico estabelecido na literatura externa quanto ao risco associado à hipovitaminose D. Os resultados longitudinais aqui avaliados, que demonstram uma aceleração do declínio cognitivo em indivíduos deficientes, alinham-se à meta-análise de Shen e Ji (2015). Ao compilarem dados de dez coortes, estes autores quantificaram que níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 50 nmol/L aumentam o risco de Doença de Alzheimer (DA) em 21%, validando estatisticamente as observações de coorte única reportadas por Feart et al. e Littlejohns et al. no escopo deste trabalho.

No entanto, emerge uma divergência crítica quanto à eficácia terapêutica da suplementação. Enquanto os dados de Jia et al. sugeriram melhorias cognitivas significativas e redução de biomarcadores amiloides, a meta-análise de Du et al. (2020) apresenta um contraponto robusto. Após avaliarem nove ensaios clínicos randomizados (RCTs) com 2.345 participantes, Du et al. concluíram que a suplementação de vitamina D não produziu diferenças estatísticas na memória, fluência verbal ou escores do Mini-Exame do Estado Mental em comparação ao placebo. Essa discrepância entre o sucesso observado em nosso estudo de caso e o fracasso nas meta-análises externas reflete o fenômeno descrito por Landel et al. (2016) como "decepcionante": a incapacidade frequente de traduzir o sucesso neuroprotetor robusto de modelos animais para ensaios clínicos humanos.

A resolução para este paradoxo pode residir nos mecanismos biológicos e na estratificação de pacientes, aspectos frequentemente negligenciados nas revisões generalistas. Kouba et al. (2023) destacam que o potencial terapêutico da vitamina D reside na sua capacidade antioxidante e na modulação da neuroinflamação, atuando especificamente na redução de citocinas pró-inflamatórias próximas às placas amiloides. Contudo, como observado em nosso estudo através de Ghahremani et al. e Lai et al., essa eficácia é dependente de janelas de oportunidade genéticas (APOE ϵ 4 negativos) e temporais (estágios iniciais).

Portanto, a "ineficácia" apontada por Du et al. pode não indicar uma falha da molécula, mas uma falha no desenho dos ensaios clínicos que, como alertado por Wood e Gupta (2015), historicamente carecem de estudos prospectivos bem desenhados que considerem a

heterogeneidade da doença. Em síntese, enquanto a literatura externa (Du, Landel) sugere que a suplementação genérica é fútil, nossos dados indicam que a intervenção guiada pela medicina de precisão — respeitando o perfil genético e evitando a via tóxica VDR/p53 em estágios avançados — permanece uma estratégia viável.

Os principais pontos fortes deste trabalho residem na abordagem dialética inovadora do "paradoxo terapêutico", que supera a visão binária tradicional ao integrar evidências de neuroproteção e neurotoxicidade sustentadas por mecanismos biológicos robustos, como a via VDR/p53. Também se destaca pela atualidade clínica da conclusão, que propõe a medicina de precisão (estratificada por genética e estágio da doença) como solução para as inconsistências da literatura, tudo isso alicerçado em um rigor metodológico transparente garantido pela aplicação dos critérios PICO e PRISMA.

Entretanto, as fragilidades centrais concentram-se na reduzida amostra final de apenas cinco estudos incluídos na análise qualitativa, o que limita a generalização dos resultados estatísticos quando comparada a meta-análises mais abrangentes. Há também um desequilíbrio metodológico, visto que a predominância de desenhos observacionais e de coorte em detrimento de ensaios clínicos randomizados restringe a capacidade de estabelecer causalidade direta sobre a eficácia da intervenção. Adicionalmente, o argumento crítico sobre a neurotoxicidade e o aumento da mortalidade baseia-se substancialmente em uma única fonte (Lai et al.), cujos achados específicos com calcitriol e modelos mistos exigem cautela antes de serem extrapolados como uma contraindicação definitiva para a suplementação preventiva padrão.

CONCLUSÃO

A análise crítica da literatura científica confirma a reclassificação da vitamina D de nutriente esquelético para um neuroesteroide essencial na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA). Evidências longitudinais robustas estabelecem que a deficiência sérica de 25(OH)D não é apenas um marcador de comorbidade, mas um fator de risco independente que pode triplicar a probabilidade de desenvolvimento da demência e acelerar o declínio cognitivo em idosos. No âmbito terapêutico, ensaios clínicos demonstram que a suplementação pode reduzir a carga de biomarcadores amiloides ($A\beta_{42}$, BACE1) e melhorar domínios cognitivos específicos. Entretanto, a eficácia da intervenção não é universal. Dados recentes de grandes

coortes sugerem que a neuroproteção é dependente de estratificação biológica, beneficiando significativamente mais o sexo feminino, indivíduos sem comprometimento cognitivo prévio e não portadores do alelo de risco *APOE ε4*.

Sendo assim, destaca-se a necessidade de cautela quanto à "janela terapêutica". Enquanto a prevenção precoce é suportada pelos dados, modelos translacionais indicam que a suplementação prolongada em estágios avançados da doença (especificamente com metabólitos ativos) pode paradoxalmente exacerbar a neurodegeneração através da ativação do complexo não genômico VDR/p53. Portanto, é recomendado uma transição de protocolos de suplementação para uma abordagem de medicina de precisão, que considere o perfil genético e o estágio clínico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. LANE CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59–70. doi:10.1111/ene.13439.
2. DETURE MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32. doi:10.1186/s13024-019-0333-5.
3. ALZHEIMER'S Disease International. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk: never too early, never too late. London: ADI; 2023.
4. Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D in older adults: the need to specify standard values with respect to cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:72. doi:10.3389/fnagi.2014.00072.
5. EYLES DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47–64. doi:10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
6. CÂMARA A. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas à doença, suas funções e áreas de expressão. *J Bras Psiquiatr*. 2019;68(3):154–162. doi:10.1590/0047-2085000000242.
7. LITTLEJOHNS TJ, Henley WE, Lang IA, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83(10):920–928. doi:10.1212/WNL.0000000000000755.
8. FÉART C, Helmer C, Merle B, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement*. 2017;13(11):1207–1216. doi:10.1016/j.jalz.2017.03.003.
9. CHAI B, Gao F, Wu R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019;19(1):284. doi:10.1186/s12883-019-1500-6.

10. GOODWILL AM, Szoeki C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2161–2168. doi:10.1111/jgs.15012.
11. PRIULLI E, Santos LF, Borges M, et al. Alimentação como fator de proteção da doença de Alzheimer. *Res Soc Dev.* 2020;9(10):e4259108895. doi:10.33448/rsd-v9i10.8895.
12. JIA J, Hu J, Huo X, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(12):1347–1352. doi:10.1136/jnnp-2018-320199.
13. GHAHREMANI M, Smith EE, Chen Y, et al. Vitamin D supplementation and incident dementia: effects of sex, APOE ϵ 4, and cognitive status. *Alzheimers Dement (Diagn Assess Dis Monit).* 2023;15:e12404. doi:10.1002/dad2.12404.
14. LAI RH, Hsu YC, Chen YC, et al. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: animal model and human cohort studies. *Aging Cell.* 2022;21:e13670. doi:10.1111/acel.13670.
15. SHEN L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J.* 2015;14:76. Published 2015 Aug 1. doi:10.1186/s12937-015-0063-7
16. DU Y, Liang F, Zhang L, Liu J, Dou H. Vitamin D Supplement for Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2020;28(6):e638–e648. Published 2020 Dec 26. doi:10.1097/MJT.0000000000001302
17. LANDEL V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(2):419–444. doi:10.3233/JAD-150943
18. KOUBA, B. R., Camargo, A., & Rodrigues, A. L. S. (2023). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: potential beneficial effects of vitamin D. *Metabolic brain disease*, 38(3), 819–829. <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01188-5>
19. WOOD JM, Gupta S. Vitamin D and neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: A review of the literature. *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(2):e1–e7.