

Universidade Federal de São Carlos

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFt

**Deficiência de 25(OH)D como fator de risco para
incidência de incapacidade funcional em indivíduos
maiores de 50 anos – Conclusões do Estudo *ELSA***

Mariane Marques Luiz

São Carlos – SP

2020

Universidade Federal de São Carlos

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia – PPGFt

**Deficiência de 25(OH)D como fator de risco para
incidência de incapacidade funcional em indivíduos
maiores de 50 anos – Conclusões do Estudo *ELSA***

Mariane Marques Luiz

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Fisioterapia da
Universidade Federal de São Carlos para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Silva
Alexandre

São Carlos – SP

2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Mariane Marques Luiz, realizada em 14/02/2020:

Prof. Dr. Tiago da Silva Alexandre
UFSCar

Profa. Dra. Natasha Aparecida Grande de Franca
UNIRP

Prof. Dr. Eduardo Ferrioli
USP

Dedico à minha família, por serem minha fortaleza e eterna fonte de inspiração. Dedico também a Deus, que me proporciona tantas bênçãos e forças para vivenciar e superar cada etapa da minha vida.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador, por todos os ensinamentos e valores compartilhados. Meu desejo de cursar o mestrado se iniciou na graduação ao observar sua excelência como profissional e professor. Seguir seus passos é uma grande honra e espero sempre poder tê-lo como um norte na busca pelo conhecimento.

À minha família por sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor e por todo o apoio nessa jornada durante o mestrado. Ao meu pai por ser meu exemplo de pessoa a ser seguida. À minha mãe por todo o amor, zelo e carinho incondicional. Ao meu irmão pelo companheirismo e união inigualável.

Às minhas amigas Camila, Claudia, Juliana e Viviane pela amizade de tantos anos e por serem meu porto seguro nos momentos difíceis. Vocês tornam meus dias mais leves e renovam minhas forças.

A todo o meu grupo de estudo (Aline, Clarice, Danilo, Daniele, Dayane, Eilane, Maicon, Natália, Paula, Roberta e Thaís) pelo respeito, carinho e união.

Aos amigos que São Carlos me proporcionou: Aline, por ser a minha companheira e por permanecemos unidas até mesmo diante das provas. Luiza por sempre ser luz e doçura na minha vida. Roberta por ser uma grande inspiração como amiga, pessoa e profissional, por me ajudar a encontrar caminhos quando me vejo sem eles, por sempre ver o melhor em mim e por todo o carinho e paciência durante a partilha de conhecimentos.

A todos vocês, minha eterna gratidão. Que Deus os abençoe sempre.

RESUMO

Introdução: A deficiência de 25(OH)D tem se destacado por sua reconhecida repercussão negativa no sistema musculoesquelético, como a redução de força e massa muscular; no sistema nervoso central, como a predisposição ao declínio cognitivo, e nos demais sistemas corporais, favorecendo diversas condições clínicas, que podem repercutir na diminuição da capacidade funcional em indivíduos mais velhos. Entretanto, existem poucas e conflitantes evidências epidemiológicas demonstrando a associação da deficiência da 25(OH)D com a incidência de incapacidade. **Objetivos:** O presente trabalho tem por objetivo verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para a incidência de incapacidade em atividades básicas (ABVD) e atividades instrumentais de vida diária (AIVD) e se há diferença de sexo nessas associações. **Método:** Trata-se de um estudo longitudinal com quatro anos de acompanhamento envolvendo pessoas com idade ≥ 50 anos participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. No estudo de incidência de incapacidade em ABVD foram incluídos 4.814 participantes sem incapacidade na linha de base de acordo com o índice de Katz modificado. No estudo de incidência de incapacidade em AIVD foram incluídos 4.768 indivíduos participantes sem incapacidade na linha de base de acordo com o índice de Lawton modificado. A 25(OH)D foi mensurada e os participantes foram classificados como apresentando suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L). Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas também foram avaliadas na linha de base e consideradas variáveis de controle nos modelos de Poisson estratificados por sexo. Com dois e quatro anos de acompanhamento reavaliaram-se as ABVD e AIVD. Considerou-se caso incidente de incapacidade o relato de dificuldade em uma ou mais atividades dos Índices de Katz e Lawton. **Resultados:** A deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em mulheres (IRR = 1,54; IC 95% 1,17 – 2,03) e homens (IRR = 1,43; IC 95% 1,02 – 2,00) assim como para a incidência de incapacidade em AIVD em homens (IRR = 1,40; IC 95% 1,01 – 1,95). **Conclusões:** Apesar de evidenciarmos a deficiência de 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em ambos os sexos, somente os homens apresentaram tal risco para incidência de incapacidade em AIVD. Dado que a deficiência de 25(OH)D é uma condição modificável, ela deve ser alvo de estratégias terapêuticas para que possa ser prevenido ou revertido o processo de instalação ou progressão da incapacidade funcional.

Palavras chave: Vitamina D, Incapacidade, Incidência, Sistema Musculoesquelético.

ABSTRACT

Introduction: The 25(OH)D deficiency has stood out for its recognized negative repercussion on the musculoskeletal systems, such as the reduction of strength and muscle mass; in the central nervous system, such as the predisposition to cognitive decline, and in the other body systems, favoring several clinical conditions, which can have an impact on the decrease in functional capacity in older individuals. However, there is little and conflicting epidemiological evidence demonstrating the association of 25(OH)D deficiency with the incidence of disability.

Objectives: The present study aims to verify if the deficiency of 25(OH)D is a risk factor for incidence of disability in basic activities (BADL) and instrumental activities of daily living (IADL) and if there is a sex difference on these associations.

Method: This is a longitudinal study with four years of follow-up involving people aged ≥ 50 years participating in the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). In the study of incidence of disability in BADL, 4,814 participants without disability were included in the baseline according to the modified Katz index. In the study of incidence of disability in IADL, 4,768 participants without disability were included in the baseline according to the modified Lawton index. The 25(OH)D was measured and the participants were classified as having sufficiency (> 50 nmol/L), insufficiency (> 30 and ≤ 50 nmol/L) and deficiency (≤ 30 nmol/L). Sociodemographic, behavioral and clinical characteristics were also assessed at baseline and considered control variables in the Poisson models stratified by sex. With two and four years of follow-up, BADL and IADL were reevaluated. An incident of disability was considered to be a report of difficulty in one or more activities in the Katz and Lawton Indexes.

Results: 25(OH)D deficiency was a risk factor for incidence of BADL disability in women (IRR = 1.54; 95% CI 1.17 – 2.03) and men (IRR = 1.43; 95% CI 1.02 – 2.00) and risk factor for incidence of disability in IADL only in men (IRR = 1.40; 95% CI 1.01 – 1.95).

Conclusions: Despite the fact that 25(OH)D deficiency is a risk factor for incidence of disability in BADL in both sexes, only men were at such risk for the incidence of disability in IADL. Since 25(OH)D deficiency is a modifiable condition, it must be the target of therapeutic strategies avoiding installation or progression of functional disability.

Keywords: Vitamin D, Disability, Incidence, Musculoskeletal System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação dos efeitos genômicos e não-genômicos da vitamina D no músculo....	15
Figura 2. Desenho do Estudo <i>ELSA</i>	21
Figura 3. Representação gráfica da seleção dos indivíduos incluídos e excluídos para as análises da 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD e AIVD.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 1,25(OH)₂D – 1- α ,25-diidroxi-vitamina D ou Calcitriol
- 25(OH)D – 25-hidroxivitamina D ou Calcidiol
- 7-DHC – 7-deidrocolesterol
- ABVD – Atividades Básicas de Vida Diária
- AIVD – Atividades Instrumentais de Vida Diária
- AVE – Acidente Vascular Encefálico
- Ca²⁺ – Cálcio
- CC – Circunferência de Cintura
- CES-D – The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*
- CF – Capacidade Funcional
- CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- DBP – Proteína Ligadora de Vitamina D
- ELSA – English Longitudinal Study of Aging*
- ES – Endocrine Society*
- HSE – Health Survey for England*
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de Massa Corporal
- InterCoLAgIng – International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging*
- IOM – Institute of Medicine*
- IRR – Incidence Rate Ratio*
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- PTH – Hormônio Paratireóide ou Paratormônio
- RNA_m – RNA mensageiro
- SME – Sistema Musculoesquelético
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNP – Sistema Nervoso Periférico
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
- UFSCar – Universidade Federal de São Carlos
- UV-B – Raios Ultra-Violeta B
- VDR – Receptor de Vitamina D

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	OBJETIVOS	19
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1.	<i>English Longitudinal Study of Ageing</i>	20
3.2.	Tipo de Estudo.....	20
3.3.	Amostra	21
3.4.	CrITÉrios de Exclusão.....	21
3.5.	Variáveis Dependentes	22
3.6.	Variável de Interesse	23
3.7.	Variáveis de Controle	23
3.8.	Análises Estatísticas	27
3.9.	Aspectos Éticos	27
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1.	Artigo 1.....	29
4.2.	Artigo 2.....	50
5.	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento populacional é um evento mundial desencadeado principalmente pelo declínio das taxas de fertilidade e mortalidade, acarretando num aumento da longevidade (1,2). Apesar do processo de envelhecimento não ser um sinônimo de doenças e incapacidade, ele frequentemente promove alterações nos padrões de comorbidades que acometem esta parcela da população (3,4) e podem levar à redução da capacidade funcional (CF).

A CF é definida como a habilidade do indivíduo de atender de forma independente às demandas físicas do cotidiano e representa um importante preditor do nível de independência (5,6). A principal forma de avaliar a CF é pela habilidade em executar, de forma independente e sem dificuldade, as atividades básicas de vida diária (ABVD) e as atividades instrumentais de vida diária (AIVD) (6). Para tanto, existem diversos instrumentos que auxiliam na avaliação do desempenho nestas atividades, dentre eles, o índice de Katz e o índice de Lawton (7,8).

O índice de Katz avalia o desempenho nas ABVD por meio da habilidade em realizar atividades que envolvam higiene pessoal e autocuidado como tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se, comer e continência (7). O índice de Lawton, por sua vez, avalia o desempenho nas AIVD por meio da habilidade em realizar oito atividades: usar o telefone, fazer compras, preparar refeições, cuidar da casa, lavar roupas, utilizar meios de transporte, tomar medicamentos e cuidar das finanças (8). Estes instrumentos permitem identificar a presença de incapacidade, que representa a inabilidade ou dificuldade de realizar tarefas cotidianas de autocuidado e que são indispensáveis para uma vida independente no meio em que o indivíduo está inserido (3,6–8).

O início da incapacidade é um processo dinâmico e progressivo muitas vezes precedido de doenças agudas e/ou crônicas e de alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento capazes de comprometer estruturas corporais fundamentais para a manutenção da CF (9,10). Todo esse comprometimento pode dar início à transição do estado de independência para o de dependência por meio de limitações na mobilidade, nas AIVD e nas ABVD (11,12) culminando na incapacidade (9,10). As doenças agudas e crônicas podem ser moduladas pela condição psicológica e cognitiva, condições sociodemográficas, hábitos de vida, suporte social e questões relacionadas ao ambiente no qual o indivíduo está inserido, o que também pode influenciar o processo de incapacidade (13).

Estudos já demonstraram que este modelo de incapacidade ocorre de forma diferente entre homens e mulheres, dado que existem diferentes padrões de instalação das doenças entre

os sexos. As mulheres apresentam maior prevalência de doenças crônicas não fatais e que incapacitam mais, enquanto os homens apresentam maior prevalência de doenças agudas que, muitas vezes, levam ao óbito antes do desenvolvimento da incapacidade (14). Essas questões promovem uma diferença de sexo no processo de incapacidade, onde a mulher se incapacita primeiro, no entanto, vive mais tempo com essa incapacidade (14).

Perante o aumento exponencial da população idosa, tornou-se necessário conhecer quais os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da incapacidade nestes indivíduos, bem como, identificar quais são seus fatores de risco (15–17). Para tanto, foi demonstrado que a manutenção da CF é dependente de importantes domínios como o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP), sistema musculoesquelético (SME), sistema perceptivo e sistema energético (18). Portanto, o comprometimento de um ou mais destes sistemas pode levar ao desenvolvimento da incapacidade. Foi identificado também que o declínio cognitivo, depressão, doenças crônicas, múltiplas comorbidades, desnutrição, limitação da função dos membros inferiores, estilo de vida sedentário, tabagismo, consumo excessivo de álcool e comprometimento visual e auditivo são fatores de risco para incapacidade em idosos (19).

Além desses fatores de risco, recentes indícios têm mostrado que a vitamina D [25(OH)D] também pode estar relacionada com a manutenção da CF e pode representar um fator de risco para incapacidade quando há uma redução de suas concentrações séricas (20).

A classificação das concentrações séricas de vitamina D tem sido amplamente discutida nos últimos anos e a literatura frequentemente se baseia nas recomendações de duas grandes instituições, a *Endocrine Society* (ES) e o *Institute of Medicine* (IOM). A ES preconiza a seguinte classificação das concentrações séricas de vitamina D: deficiência (≤ 50 nmol/L); insuficiência (> 50 e ≤ 75 nmol/L) e suficiência (> 75 nmol/L) (21). No entanto, a IOM recomenda a seguinte classificação: deficiência (≤ 30 nmol/L); insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e suficiência (> 50 nmol/L) (22,23).

Independente do ponto de corte adotado, a deficiência de vitamina D é uma condição considerada como um problema de saúde pública mundial, devido à sua alta prevalência, principalmente nos adultos mais velhos (24,25). Estima-se que de 5% a 25% da população mundial idosa (24,26) e mais de 50% dos idosos residentes na comunidade nos Estados Unidos e Europa apresentem esta condição (27). A alta prevalência de deficiência de 25(OH)D nos indivíduos mais velhos se deve a inúmeras condições como, por exemplo, menor exposição ao sol, menor capacidade de síntese de vitamina D₃ pela pele, baixo consumo da mesma devido à

baixa concentração de vitamina D nos alimentos, e uso de diversos medicamentos que podem interferir na capacidade de absorção e no metabolismo dessa vitamina (28,29).

Estudos apontam que as concentrações séricas de 25(OH)D são menores nas mulheres em comparação aos homens (30,31), sugerindo uma diferença de sexo no declínio dos níveis de 25(OH)D ao longo dos anos. Foi demonstrado, também, que este declínio não é linear entre os sexos, com as concentrações séricas de 25(OH)D declinando primeiro nas mulheres e nos homens somente após 70 anos de idade (32). Nesse mesmo sentido, os fatores de risco para desenvolvimento de deficiência de 25(OH)D também são diferentes entre os sexos. Estudos demonstraram que o avanço da idade, fumo e o aumento de gordura corporal são fatores de risco para a diminuição dos níveis séricos de 25(OH)D em ambos os sexos (31,33,34). Entretanto, para mulheres, o baixo consumo de alimentos fortificados com cálcio e vitamina D e o alto índice de massa corporal foram significativamente correlacionados com a deficiência de 25(OH)D, enquanto para homens, foi significativo a menor escolaridade e baixos níveis de atividade física (31).

A síntese da vitamina D assim como a manutenção das suas concentrações são dependentes de fatores como intensidade da irradiação de raios ultravioleta (UV-B), quantidade de melanina na pele, sazonalidade, latitude, dieta e hábitos de vida (35–37). Cerca de 10 a 20% da vitamina D é proveniente de fontes dietéticas vegetais (vitamina D₂ ou ergocalciferol) e animais (vitamina D₃ ou colecalciferol), como por exemplo, cogumelos, óleo de fígado de bacalhau, peixes gordurosos e ovo. Os outros 80 a 90% são sintetizados de forma endógena, pela exposição da pele ao sol (37–39).

A síntese endógena da vitamina D₃ se inicia na camada mais profunda da epiderme, na camada bilipídica das membranas celulares, onde está armazenada a substância precursora da 25(OH)D, o 7-deidrocolesterol (7-DHC). Quando a pele é exposta ao sol, o 7-DHC tem sua estrutura modificada pela ação direta dos raios UV-B e é convertido em colecalciferol (40–43). O colecalciferol alcança a corrente sanguínea e é transportado através do sangue pela proteína ligadora da vitamina D (DBP) em direção ao fígado, onde é convertida em 25-hidroxitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, processo conhecido como 25-hidroxição (40). Posteriormente a sua distribuição aos tecidos, o calcidiol é direcionado ao rim para ser convertido na molécula metabolicamente ativa da vitamina D, chamada de 1- α ,25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol, por meio do processo chamado de 1- α -hidroxilação, que representa a etapa final da metabolização da vitamina D (40).

Uma das diferenças entre a forma metabolicamente ativa e não ativa da vitamina D é uma afinidade de ligação da 25(OH)D com o receptor de vitamina D (VDR) cerca de 500 vezes

menor do que a da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. No entanto, elas também se diferem no nível circulante, dado que o da $25(\text{OH})\text{D}$ é cerca de 1.000 vezes maior, assim como, no tempo de meia vida, que dura de duas a três semanas, enquanto a da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é de aproximadamente seis horas (44).

Depois de sua metabolização completa, a vitamina D se liga ao VDR, que é expresso em todas as células humanas e modula seus efeitos biológicos nos diversos sistemas corporais (41–43,45). Frente a isso, além da sua reconhecida participação no metabolismo ósseo, renal e intestinal (46), a ação da vitamina D tem ganhado destaque no sistema musculoesquelético, devido a descoberta da presença de VDR no núcleo e no citoplasma das células musculares (41,47,48). Isso permitiu identificar sua participação na manutenção da saúde musculoesquelética por meio da sua capacidade de regular o crescimento dos miócitos e de modular o influxo de cálcio (Ca^{2+}) para as células musculares. Com isso, a vitamina D se relaciona com a manutenção do volume da massa, do tônus e da força neuromuscular (49,50).

Por ser considerado um hormônio esteroide (44), a vitamina D necessita de vias genômicas e não genômicas para atingir os órgãos alvo. Desta forma, a atuação da vitamina D no sistema musculoesquelético também é dependente destas vias. A via genômica ocorre pela ligação do calcitriol com o VDR nuclear nas células musculares. Assim há a ativação de elementos responsivos à vitamina D, o que desencadeia a transcrição do RNAm resultando na síntese *de novo* de proteínas que modulam o influxo de Ca^{2+} e a proliferação e diferenciação das células musculares. Ademais, há a expressão de genes responsáveis pelo crescimento muscular, metabolismo e diferenciação dos mioblastos, processo conhecido como miogênese (51–57).

Os efeitos não genômicos, por sua vez, são mediados pela ligação do calcitriol com o VDR citoplasmático, que ativa diversas vias de sinalização celular e desencadeia um rápido influxo de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático. Outras implicações não genômicas incluem o estímulo à proliferação e diferenciação de células musculares e liberação do ácido araquidônico, que tem o potencial de modificar a fluidez e a permeabilidade da membrana celular, possibilitando alterações na concentração de Ca^{2+} que adentra as células musculares (51,53,56–58). Sendo assim, pelo fato destas vias modularem o metabolismo muscular do Ca^{2+} , também podem influenciar direta e indiretamente a cinética da contração muscular.

Paralelamente aos efeitos genômicos e não genômicos, também é identificada a presença de VDR nas células satélites, que participam da miogênese e reparação muscular. Sendo assim, a vitamina D também atua nos estágios de maturação das fibras musculares e no metabolismo das fibras musculares maduras (55,59). Ademais, outra questão dependente da deficiência de $25(\text{OH})\text{D}$ é a diminuição da síntese das proteínas contráteis musculares e

aumento da degradação das mesmas, o que pode prejudicar a cinética de contração muscular e o metabolismo muscular normal (47,55,58,60,61).

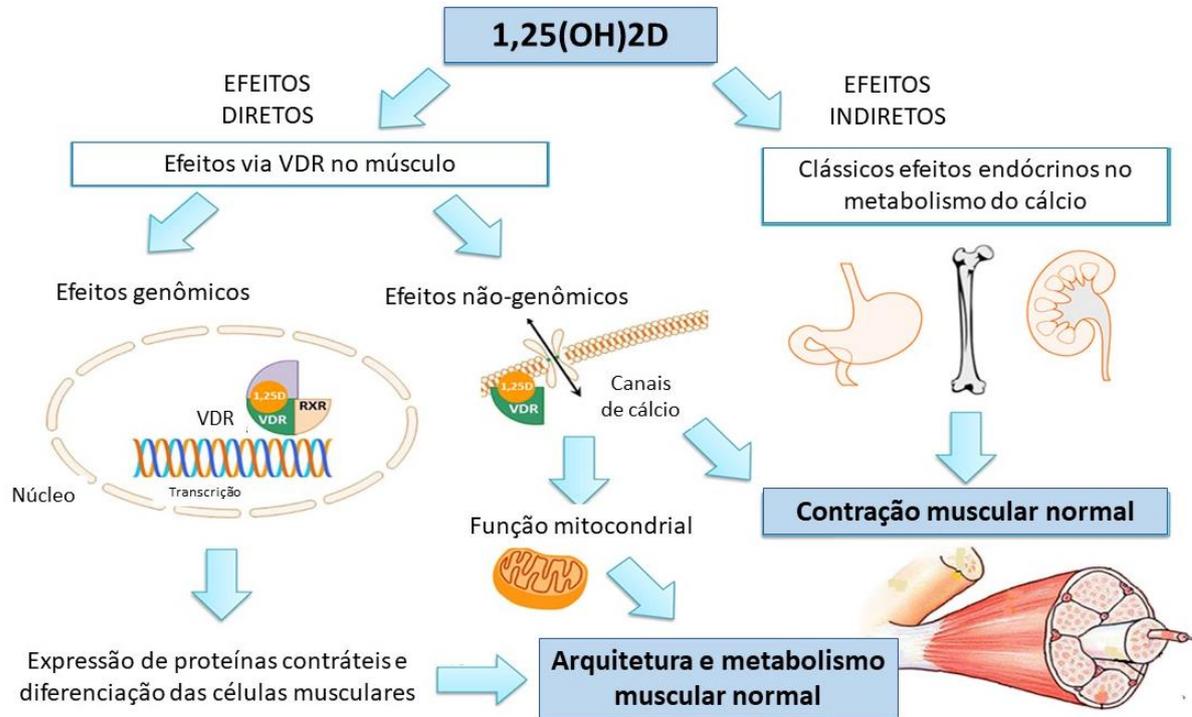


Figura 1. Representação dos efeitos genômicos e não-genômicos da vitamina D no músculo. Imagem adaptada de Molina et al. (62).

Juntamente à redução da capacidade de síntese e absorção da vitamina D, o envelhecimento também é acompanhado de menor expressão de VDR nas células musculares (63). Este evento é decorrente da atrofia muscular que reduz a área de secção transversa das fibras musculares repercutindo na diminuição do número de VDR por área muscular (63–65). Frente à isso, há um declínio na resposta funcional das células musculares aos níveis de 25(OH)D (63), favorendo a instalação de um ciclo vicioso onde reduzidas concentrações séricas de vitamina D favorecem a atrofia muscular e a atrofia, por sua vez, reduz o número de VDR *in situ*, que também influencia a captação de calcitriol pelas células musculares.

Este ciclo, além de predispor à atrofia, pode repercutir em outras anormalidades musculoesqueléticas como o aumento dos espaços interfibrilares, infiltração de gordura, degeneração, fibrose e necrose das fibras (55,63,64).

A atrofia é o principal e mais grave dos desfechos musculares associados à deficiência de 25(OH)D, pois é um mecanismo que desencadeia outras desordens musculoesqueléticas, como por exemplo, a redução da massa e da força neuromuscular, conhecidos respectivamente como sarcopenia e dinapenia, que podem repercutir negativamente na CF e predispor os indivíduos à incapacidade (66,67).

Em contrapartida, a via muscular não é o único mecanismo pelo qual a deficiência de 25(OH)D favorece o quadro de incapacidade. Ela também pode estar associada com déficits no SNC, um importante domínio para a manutenção da CF. Estudos têm demonstrado a presença de VDR nos neurônios e células da glia, o que permite que a vitamina D exerça importante papel protetor para esse sistema (68).

Desta forma, a vitamina D atua na regulação da atividade neuronal do Ca^{2+} (69), que é fundamental para o adequado funcionamento das sinapses; na inibição da produção de substâncias pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e óxido nítrico, prevenindo a apoptose das células nervosas (70–72); no controle da concentração plasmática de β -amiloides (73); no controle da geração de espécies reativas de oxigênio, prevenindo estresse oxidativo; e no aumento dos níveis de glutathiona, que participa do desenvolvimento neural, plasticidade sináptica e do processo de aprendizado e memória (71,74).

Sendo assim, com a diminuição das concentrações séricas de 25(OH)D o SNC fica mais susceptível a lesões e processos degenerativos que podem favorecer o declínio cognitivo e o início de quadros demenciais (75), aumentando a chance de desenvolvimento de incapacidade (76).

Além da relação com o SME e SNC, a deficiência de 25(OH)D também pode desencadear inúmeras condições crônicas renais (77–79), pulmonares (80–82) e cardiovasculares (83–86), assim como, condições agudas que podem levar à incapacidade, como o câncer (87–89), o acidente vascular encefálico (90–92) e o aumento do risco de quedas com fraturas (93–95). Todas estas condições podem levar a uma série de limitações físicas que reduzem a CF e favorecem o surgimento da incapacidade (96,97).

Frente à este panorama envolvendo a deficiência de 25(OH)D e o risco de desenvolvimento de incapacidade, estudos prévios já identificaram a associação transversal entre deficiência de 25(OH)D e incapacidade funcional em ABVD (98–101). Nakamura e colaboradores identificaram que a deficiência de 25(OH)D (< 30 nmol/L) como associada à incapacidade em ABVD, avaliada pelo Índice de Barthel, em 143 idosos japoneses com média etária de 84 anos (98). Isaia e colaboradores verificaram que a deficiência de 25(OH)D (< 30

nmol/L) estava associada com piores escores no instrumento ADL17, que possui 17 questões sobre ABVD (102), em 700 mulheres italianas com idade entre 60 a 80 anos (99). O mesmo foi demonstrado por Alekna e colaboradores em 153 octogenários, onde a deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) se associou com pior desempenho em ABVD, avaliadas pelo índice de Katz, somente nas mulheres. (101).

Em contrapartida, o estudo de Houston e colaboradores, em sua análise transversal, encontram que os indivíduos com deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) tinham 50% mais chances de desenvolver incapacidade nas ABVD avaliadas por índice de Katz. No entanto, na análise de delineamento longitudinal e com 665 indivíduos com idade ≥ 77 anos, não verificam associação entre deficiência de 25(OH)D e incapacidade em ABVD ao longo de três anos de acompanhamento (100). Neste mesmo sentido, Verreault e colaboradores, em outro estudo longitudinal com três anos de acompanhamento e amostra de 1.002 idosas com idade ≥ 65 anos, também não identificaram associação entre deficiência de 25(OH)D (< 25 nmol/L) e incidência de incapacidade em ABVD (103).

O único estudo longitudinal que encontrou associação de deficiência de 25(OH)D e incapacidade em ABVD, foi o de Borim e colaboradores, com 4.630 indivíduos ingleses maiores de 50 anos e acompanhados por quatro anos, onde foi verificado o efeito combinado da deficiência de 25(OH)D (≤ 50 nmol/L) e dinapenia na incidência de incapacidade em ABVD pelo Índice de Katz. Apesar da deficiência de 25(OH)D não ter sido avaliada isoladamente foi demonstrado que os indivíduos apenas com deficiência de 25(OH)D, tinham uma chance 56 % maior de incapacitar, quando comparados aos indivíduos com suficiência de 25(OH)D e não dinapênicos (104).

Somado a essas limitações, nenhum dos estudos longitudinais supracitados apresentam resultados estratificados por sexo, o que não permite identificar se há diferença de sexo no risco de incidência de incapacidade. Neste contexto, as evidências de associação da deficiência de 25(OH)D com incapacidade em ABVD são apenas transversais enquanto as evidências de associação desta mesma condição com a incapacidade em AIVD são escassas.

O único estudo encontrado que investigou a associação de deficiência de 25(OH)D com incapacidade em AIVD foi o estudo transversal de Alekna e colaboradores com 153 octogenários, onde os indivíduos com deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) apresentarem pior desempenho em AIVD verificado pelo índice de Lawton quando comparado aos indivíduos com suficiência e insuficiência de 25(OH)D (101). Contudo, ainda não existem evidências longitudinais dessa associação.

Diante disso, torna-se necessário verificar se, longitudinalmente, existe associação entre a deficiência de 25(OH)D e a incapacidade em ABVD e AIVD, dado que os estudos conclusivos quanto a essa associação são apenas de delineamento transversal, o que impossibilita estabelecer uma relação causal. Somado a isso, ainda não existem evidências longitudinais que demonstrem que a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para a incidência de incapacidade em ABVD e AIVD e se há diferença de sexo nessas associações.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem três objetivos: 1) verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em indivíduos ingleses com 50 anos ou mais; 2) verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD em indivíduos ingleses com 50 anos ou mais; e 3) verificar se existem diferenças de sexos nessas associações.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. English Longitudinal Study of Ageing

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo longitudinal iniciado em 2002 na Inglaterra. Graças ao *International Collaboration of Longitudinal Studies of Aging (InterCoLAgInG)* — consórcio de estudos longitudinais financiado pelo CNPQ, sediado no Departamento de Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e coordenado pelo orientador da presente dissertação — os dados do *ELSA* foram disponibilizados para a realização desse estudo.

A amostra do *ELSA* é representativa dos indivíduos residentes da comunidade inglesa e é composta por indivíduos que participaram anteriormente do *Health Survey for England (HSE)* (105). Estes indivíduos são de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 50 anos. Os participantes recebem entrevistas bianuais para aplicação de questionários referentes à dados socioeconômicos, e quadrienalmente recebem a visita da equipe de enfermagem para coleta dos exames de sangue, de medidas antropométrico e aplicação dos testes de desempenho.

3.2. Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo longitudinal baseado nas ondas 6 (2012), 7 (2014) e 8 (2016) do Estudo *ELSA*. A linha de base para o estudo corresponde ao ano de 2012 e o acompanhamento longitudinal foi realizado bianualmente durante quatro anos. A onda 6 foi utilizada como linha de base, pois essa foi a primeira vez que as concentrações sanguíneas de 25(OH)D foram coletadas no *ELSA*. O desenho do Estudo *ELSA* está representado na Figura 1, onde as linhas pontilhadas em vermelho representam a linha de base do presente estudo e as linhas pontilhadas em azul representam os períodos em que os desfechos foram mensurados.

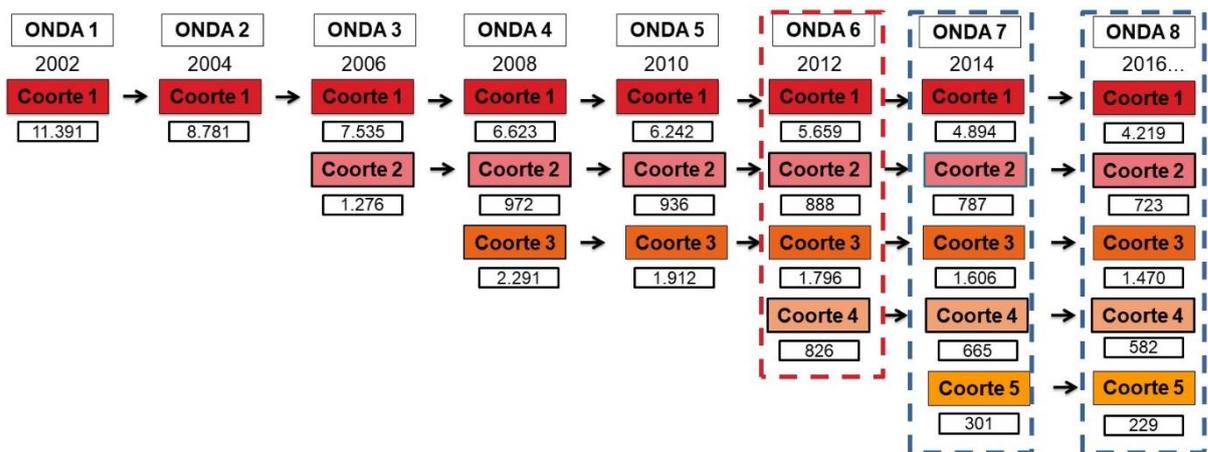


Figura 2. Desenho do Estudo *ELSA*.

3.3. Amostra

A onda 6 representa a linha de base para o presente estudo e corresponde ao ano de 2012. Esta onda é composta por 9.169 indivíduos, dos quais apenas 5.870 apresentavam dados válidos de 25(OH)D e poderiam ser incluídos no estudo. Dos 5.870, 268 indivíduos foram excluídos por falta de informações nas covariáveis, resultando em uma amostra de 5.602 indivíduos, a partir da qual foram realizados dois estudos.

O primeiro estudo analisou a deficiência de 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD. Para tanto, 788 indivíduos foram excluídos da linha de base, pois apresentavam dificuldade para realizar uma ou mais das ABVD, o que resultou em uma amostra de 4.814 indivíduos. A mesma metodologia foi adotada para o segundo estudo, que analisou a deficiência de 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD, onde foram excluídos 834 indivíduos por apresentarem alguma dificuldade em uma ou mais das AIVD na linha de base, resultando numa amostra final de 4.768 indivíduos.

Ao final dos quatro anos de acompanhamento foi verificada a ocorrência dos desfechos incapacidade em ABVD e incapacidade em AIVD.

3.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da linha de base os indivíduos que não apresentavam respostas para as variáveis dependentes, de interesse e de controle, e os indivíduos que apresentavam incapacidade em ABVD e AIVD.

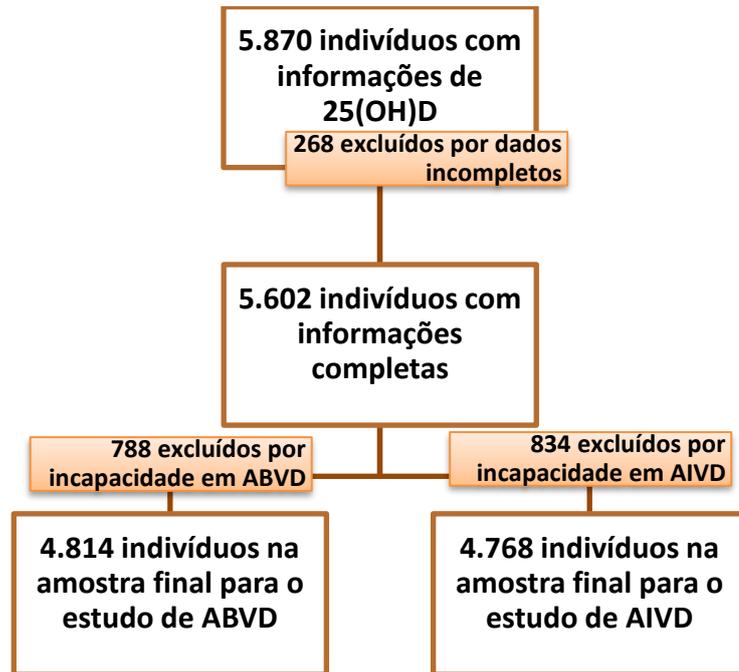


Figura 3. Representação gráfica da seleção dos indivíduos incluídos e excluídos para as análises da 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD e AIVD.

3.5. Variáveis Dependentes

Capacidade Funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio das ABVD e AIVD. As ABVD foram avaliadas pelo autorrelato de dificuldade em andar, levantar-se, ir ao banheiro, tomar banho, vestir-se e comer, através do Índice de Katz modificado (7). Apesar de a incontinência fazer parte deste índice, o controle dos esfíncteres não foi incluído, pois não implica necessariamente numa limitação física (106). Foram incluídos no estudo de ABVD somente os indivíduos que não apresentaram dificuldade na linha de base para nenhuma das atividades supracitadas.

As AIVD foram avaliadas pelo autorrelato de dificuldade para preparar refeições, fazer compras, usar transporte, cuidar da casa, usar telefone, administrar as finanças e tomar medicamentos, por meio da escala de Lawton adaptada (107). Foram incluídos no estudo de AIVD somente os indivíduos que não apresentaram dificuldade para nenhuma das atividades supracitadas.

As ABVD e AIVD foram avaliadas na onda 6 que representa a linha de base (2012 – 2013) e bianualmente por quatro anos nas ondas 7 (2014 – 2015) e 8 (2016 – 2017). Foi considerado caso incidente de incapacidade em ABVD, os indivíduos que ao longo dos quatro anos de acompanhamento desenvolveram incapacidade em uma ou mais das ABVD, e caso incidente de incapacidade em AIVD, os indivíduos que ao longo dos quatro anos de acompanhamento desenvolveram incapacidade em uma ou mais das AIVD.

A incapacidade em ABVD e incapacidade em AIVD foram utilizadas nas análises de forma dicotômica e classificadas em (0) “livres de incapacidade” se ao longo do seguimento os indivíduos não apresentassem nenhuma dificuldade nas atividades, e em (1) “caso incidente” (1) se ao longo do seguimento desenvolvessem dificuldade em uma ou mais atividades.

3.6. Variável de Interesse

25(OH)D

Para mensuração das concentrações de 25(OH)D, na linha de base, foram coletadas amostras sanguíneas por um profissional de enfermagem. Estas amostras foram analisadas no *Royal Victoria Infirmary* no Reino Unido. As concentrações de 25(OH)D foram medidas através de imunoensaio por quimiluminescência em analisador Liaison, que possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L. Todos os ensaios foram realizados em duplicado. As coletas de sangue no estudo *ELSA* não foram realizadas nos indivíduos que apresentavam distúrbio de coagulação ou hemorragia, utilizavam medicação anticoagulante ou que não deram o consentimento por escrito para participar do estudo (104,108), justificando o fato de que dos 9.168 indivíduos da linha de base, apenas 5.870 possuíam dados referentes a 25(OH)D.

As concentrações séricas de 25(OH)D foram classificadas em três estratos: suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L). Foi adotado este ponto de corte para deficiência pois, segundo o último consenso do *IOM*, valores ≤ 30 nmol/L tem a capacidade de identificar os indivíduos em risco de comprometimento ósseo e muscular (23).

3.7. Variáveis de Controle

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram os fatores associados à deficiência de 25(OH)D (31,33,34) e à incapacidade

funcional em ABVD e AIVD (14,109–111). Todas as variáveis de controle foram obtidas na linha de base.

Socioeconômicas

Foram consideradas a idade, estado civil, renda e escolaridade. A idade foi categorizada de 10 em 10 anos (50 - 59 anos, 60 - 69 anos, 70 - 79 anos, 80 – 89 e 90 ou mais). O estado civil foi classificado em: com vida conjugal (que abrange os indivíduos casados ou em relacionamento estável) e sem vida conjugal (que abrange os indivíduos divorciado, separados ou viúvos).

A renda foi baseada na riqueza familiar, considerada a riqueza financeira (valor acumulado em poupança e investimentos), valor de qualquer casa e outros bens (exceto hipoteca), valor de qualquer ativo de negócios e riqueza física livre de dívidas (obras de arte e joias) e classificada em quintis. A escolaridade foi analisada segundo o sistema de classificação educacional na Inglaterra, onde menor que "nível O" ou equivalente corresponde a de 0 a 11 anos de escolaridade, menor que "nível A" ou equivalente corresponde a 12 ou 13 anos de escolaridade e "maior que nível A" corresponde a escolaridade superior a 13 anos (112).

Hábitos de vida

Os indivíduos foram avaliados quanto ao consumo de tabaco, ingestão de álcool e prática de atividade física. Quanto ao consumo de tabaco, os indivíduos foram classificados em "não fumantes", "ex-fumantes" e "fumantes". Quanto ao consumo de álcool foram categorizados em "não bebedores ou bebedores raros" se bebessem até uma vez por semana, em "bebedores frequentes" se bebessem de duas a seis vezes por semana, e em "bebedores diários" se bebessem todos os dias da semana (113).

A prática de atividade física foi avaliada de acordo com questões retiradas de um instrumento validado utilizado no *HSE* (114). Nele são definidas a frequência e a intensidade das atividades. A frequência da prática de atividade física foi classificada em "uma vez na semana"; "mais de uma vez na semana", "uma a três vezes ao mês" e "dificilmente ou nunca". A intensidade da atividade física praticada foi classificada em "vigorosa" (corrida, natação, ciclismo, tênis, ginástica aeróbica, musculação ou escavação), "moderada" (jardinagem, limpar o carro, caminhada em passo moderado, dança ou alongamentos) e "leves" (aspirar a casa, lavar roupas, reparos domiciliares).

Ao final, os indivíduos foram classificados quanto ao nível de atividade física praticada por meio da combinação da quantidade de atividade física realizada com sua respectiva intensidade. Em seguida, os indivíduos foram categorizados em dois grupos de acordo com as respostas: estilo de vida sedentário (sem atividade semanal) ou ativo (atividade leve, moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana).

Condições de saúde

Foram considerados o autorrelato da presença ou ausência das seguintes condições: hipertensão arterial, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar (presença de doença pulmonar crônica e/ou asma), doença cardíaca (presença de angina, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca congestiva, sopro, arritmia), acidente vascular encefálico, osteoporose, osteoartrite e demência.

Foi avaliado também a presença de sintomas depressivos e a função cognitiva. Foi considerada a presença de sintomas depressivos quando o resultado do *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi \geq a 4 pontos (115). A função cognitiva foi avaliada através dos domínios – memória imediata e de evocação – por meio de uma lista com 10 palavras. Os participantes leram esta lista e, em seguida, repetiram quantas palavras conseguiram recordar, para avaliar a memória imediata. Passados 5 minutos, repetiram as palavras que lembraram para testar a memória de evocação. O número de palavras proferidas corretamente foi usado como variável quantitativa discreta variando de 0 a 20, sendo que quanto maior o número de acertos melhor o desempenho (116).

Variáveis antropométricas

As variáveis antropométricas consideradas foram a força de prensão manual, circunferência de cintura (CC) e Índice de massa corporal (IMC).

A força de prensão manual foi mensurada por um dinamômetro da marca *Smedley's for Hand* com escala de 0 a 100 kg, ajustado ao tamanho da mão do participante (112). O teste foi realizado três vezes, com um intervalo de 1 minuto entre uma aplicação e outra e foi utilizado o maior valor da mão dominante. Esta medida foi mensurada para classificar os indivíduos quanto à presença ou ausência de dinapenia, sendo considerados dinapênicos os indivíduos com força de prensão < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres. (117).

A CC foi mensurada duas vezes com uma fita métrica inextensível posicionada no ponto médio entre a última costela e a margem superior da crista ilíaca, com o participante em pé, braços ao longo do corpo, tronco despido e durante a fase expiratória. A média das duas medidas foi utilizada para identificar a presença ou ausência de obesidade abdominal, sendo considerados obesos abdominais os indivíduos com CC > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres (118).

O IMC foi calculado dividindo o peso em quilogramas pela altura em metros quadrados (kg/m^2). A mensuração do peso corporal foi realizada através de uma balança de precisão portátil e eletrônica. A mensuração da altura foi realizada através de um estadiômetro portátil com uma placa frontal deslizante, uma placa como base e três hastes de ligação marcadas com uma escala métrica. Para ambas as mensurações o indivíduo deveria estar descalço e trajando roupas leves. Foi adotada a classificação do IMC segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) como segue: “desnutrição” ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), “peso normal” ($\geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg/m}^2$), “sobrepeso” (≥ 25 e $< 30 \text{ kg/m}^2$) e “obesidade” ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (119).

O IMC apresenta algumas limitações como a não distinção entre acúmulo de massa gordurosa de massa magra, além da não identificação do acúmulo de gordura visceral e da distribuição do tecido gorduroso. A CC por sua vez, é uma ferramenta alternativa com maior sensibilidade a estas alterações corporais, frequentes principalmente no envelhecimento, e apresenta, portanto, um efeito mais significativo do que o IMC na avaliação da obesidade abdominal (120).

Demais variáveis de controle

A sazonalidade foi adotada para verificar a estação do ano em que as amostras de sangue foram coletadas sendo categorizada em primavera (março a maio), verão (junho a agosto), outono (setembro a novembro) e inverno (dezembro a fevereiro) (104). O controle da sazonalidade é importante, pois nas diferentes estações do ano ocorrem variações na proporção de raios UV-B que chegam à superfície terrestre. Se há uma redução na quantidade de radiação disponível, a epiderme é exposta à menor quantidade de luz solar e, conseqüentemente, há menor capacidade de conversão da 7-DHC em vitamina D₃ (35,38).

Foi verificado o uso de suplementação de vitamina D, pois a suplementação eleva as concentrações séricas de 25(OH)D. Foi verificado também o uso de carbamazepina, um medicamento anticonvulsivante com potencial de reduzir as concentrações de 25(OH)D (121).

3.8 Análises Estatísticas

A análise descritiva das características dos indivíduos participantes na linha de base foi expressa por médias e desvios padrão para as variáveis contínuas, e por proporções para as variáveis categóricas.

As diferenças entre: 1) homens e mulheres livres de incapacidade em ABVD e AIVD, respectivamente, na linha de base, e 2) indivíduos incluídos e excluídos na linha de base (por falta de informações nas covariáveis, mas livres de incapacidade), foram verificadas utilizando o teste qui-quadrado e o teste t de *Student*. Foi adotado um valor de $p < 0.05$ para indicar significância estatística.

Para analisar os estratos de 25(OH)D como possíveis fatores de risco para incidência de incapacidade em ABVD e AIVD utilizaram-se modelos de Poisson estratificados por sexo. Inicialmente foi feita uma análise univariada com as variáveis de controle pelo método *stepwise forward* e as associações com valor de $p \leq 0,20$ foram selecionadas para os modelos múltiplos. Nos modelos múltiplos foram selecionadas para os modelos finais somente as associações com valor de $p < 0,05$.

Para calcular a densidade de incidência de incapacidade em cada uma das ABVD e AIVD de acordo com os estratos de 25(OH)D, o numerador foi o número de indivíduos que desenvolveram incapacidade nas respectivas atividades durante o período analisado, e o denominador foi a soma do período de observação da população em questão. Para os indivíduos que morreram, o período de acompanhamento foi computado entre a data da entrevista em 2012 e a data da morte. Para os indivíduos que não desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016. Para os indivíduos que desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado como a metade do período entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016.

Em todas as análises, a suficiência de 25(OH)D (> 50 nmol/L) foi considerada a categoria de referência para as comparações. Todas as análises foram realizadas no programa estatístico Stata 14® (*StataCorp, CollegeStation, TX*).

3.9 Aspectos Éticos

A aprovação ética para todas as ondas do Estudo *ELSA* foi concedida pelo *London Multicenter Research and Ethics Committee* (MREC 01/2/91) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão da presente dissertação serão apresentados incluídos nos artigos como segue.

4.1. Artigo 1

Título: Deficiência de 25(OH)D é fator de risco para incidência de incapacidade em atividades básicas de vida diária em pessoas com 50 anos ou mais?

Resumo

Apesar da redução das concentrações séricas de 25(OH)D comprometerem a saúde musculoesquelética, há escassas e conflitantes evidências epidemiológicas associando a deficiência de 25(OH)D com a incidência de incapacidade funcional. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para a incidência de incapacidade em atividades básicas de vida diária (ABVD) e se há diferenças de sexo nessas associações. Trata-se de um estudo longitudinal com quatro anos de acompanhamento envolvendo pessoas com idade ≥ 50 anos participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. Foram incluídos 4.814 participantes sem incapacidade, de acordo com o índice de Katz modificado, na linha de base. As concentrações séricas de 25(OH)D foram mensuradas e os participantes classificados como apresentando suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) ou deficiência (≤ 30 nmol/L). Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas também foram avaliadas. Com dois e quatro anos de acompanhamento reavaliaram-se as ABVD. Considerou-se caso incidente de incapacidade o relato de dificuldade em uma ou mais ABVD. Modelos de Poisson estratificados por sexo e controlados por características sociodemográficas, comportamentais e clínicas foram realizados. A deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD tanto em mulheres (IRR = 1,54; IC 95% 1,17 – 2,03) quanto em homens (IRR = 1,43; IC 95% 1,02 – 2,00). Portanto, independente do sexo, a deficiência de 25(OH)D aumentou o risco para incidência de incapacidade em ABVD em quatro anos de acompanhamento, e esta condição deve ser foco de estratégias terapêuticas em pessoas com mais de 50 anos de idade.

Palavras chave: Vitamina D, Incapacidade, Incidência, Envelhecimento, Sistema Musculo Esquelético.

Introdução

A deficiência de vitamina D – 25(OH)D – tem sido considerada um problema de saúde pública mundial pela sua alta prevalência (1). Além da função da 25(OH)D no metabolismo ósseo, renal e intestinal (2), a descoberta de receptores de vitamina D (VDR) nos miócitos tem despertado atenção para sua função no metabolismo muscular (3-9).

Por modular o influxo de cálcio (Ca^{2+}) para as células musculares e participar da miogênese (7,10-13), a redução das concentrações séricas de 25(OH)D culmina na atrofia muscular, principalmente das fibras tipo II (10,14-15), com impacto na massa e na força muscular (6,7,9,16). Além disso, com o avanço da idade também há um declínio da capacidade de absorção e síntese cutânea de vitamina D e redução no número de VDR nas células musculares (17-19), o que acarreta em menor captação de Ca^{2+} pelos túbulos T no retículo sarcoplasmático do músculo, alterando a qualidade da contração muscular (20).

Tais questões podem desencadear prejuízos na massa, força e função muscular (6,7,9,16,21), repercutindo em desfechos adversos em idosos, principalmente na redução da capacidade funcional (21,22). Estudos transversais identificaram a associação entre deficiência de 25(OH)D e incapacidade funcional em ABVD em populações japonesas e italianas (22,23). Entretanto, análises longitudinais não confirmaram tais resultados. Por exemplo, Houston e colaboradores ao analisar 665 pessoas com idade ≥ 77 anos em três anos de acompanhamento, não identificaram associação entre deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e incidência de incapacidade em ABVD (24). Verreault e colaboradores, analisando 1.002 mulheres de 65 anos ou mais em três anos de acompanhamento, também não encontraram associação entre deficiência de 25(OH)D (< 25 nmol/L) e incidência de incapacidade em atividades que recrutem membros inferiores e superiores, como caminhar um quarto de milhas, andar ao redor do quarto, subir 10 degraus, sentar e levantar de uma cadeira, levantar os braços acima da cabeça, manusear e apertar objetos, levantar e carregar um peso de 10 libras (25).

Diante da contraposição entre os dados transversais e longitudinais quanto a associação da deficiência de 25(OH)D com a incapacidade funcional, o presente estudo tem como objetivo verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para a incidência de incapacidade em ABVD e se há diferença de sexo nessas associações.

Materiais e Métodos

População de Estudo

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo longitudinal prospectivo da Inglaterra, iniciado em 2002, que abrange indivíduos da comunidade com 50 anos ou mais (26). A amostra do *ELSA* é composta por indivíduos que participaram anteriormente do *Health Survey for England (HSE)* (27). As entrevistas do *ELSA* ocorrem a cada dois anos e a cada quatro anos são realizados os exames de saúde por meio da visita de uma enfermeira. Descrições detalhadas do desenho do estudo e dos procedimentos de amostragem foram previamente publicados (28).

A linha de base do estudo foi o ano de 2012, quando as concentrações séricas de 25(OH)D foram dosadas pela primeira vez, e o acompanhamento longitudinal foi realizado, bianualmente, por quatro anos (29). Dos 5.870 participantes que apresentavam dados válidos de 25(OH)D, 268 indivíduos foram excluídos por falta de informações nas covariáveis. Dos 5.602 participantes com informações completas, 788 foram excluídos, pois apresentavam alguma dificuldade nas ABVD resultando numa amostra final de 4.814 indivíduos, sendo 2.192 homens e 2.622 mulheres.

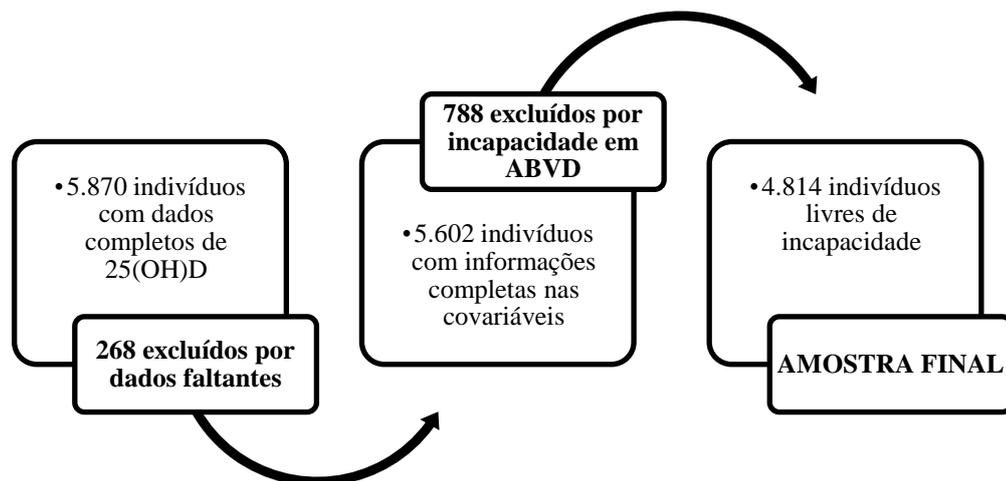


Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra.

Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD)

As ABVD foram avaliadas na linha de base através do autorrelato de dificuldade em andar, levantar-se, ir ao banheiro, tomar banho, vestir-se e comer, por meio do Índice de Katz modificado (30). Em dois e quatro anos de acompanhamento as ABVD foram reavaliadas. Foram considerados casos incidentes de incapacidade os indivíduos que desenvolveram incapacidade em uma ou mais das ABVD durante o período de quatro anos de acompanhamento.

25(OH)D

As concentrações séricas de 25(OH)D foram obtidas de amostras de soro e analisadas no *Royal Victoria Infirmary*, no Reino Unido, medidas pelo método de imunoenensaio por quimiluminescência em analisador Liaison, que possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L, e todos os ensaios foram realizados em duplicado (31). Definimos os estratos de 25(OH)D em: suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L) (32).

Variáveis de Controle

As variáveis de controle foram selecionadas com base em estudos prévios que analisaram os fatores associados à deficiência de 25(OH)D (33,34) e à incapacidade funcional em ABVD (35-38). Todas as variáveis de controle foram obtidas na linha de base.

As variáveis sociodemográficas incluídas foram idade (50 - 59; 60 - 69; 70 - 79; 80 - 89; 90 ou mais), estado civil (com ou sem vida conjugal), escolaridade (0 a 11 anos; 12 a 13 anos e >13 anos) e renda (classificada em quintis) (39).

As condições comportamentais avaliadas foram tabagismo (não fumantes, ex-fumantes e fumantes), frequência de consumo de álcool (raramente/nunca, frequentemente, diariamente ou não respondeu) e atividade física (40). As informações de atividade física foram coletadas por meio de três perguntas retiradas de um instrumento validado utilizado no *HSE* (41) sobre a frequência da realização de atividades físicas de intensidade vigorosa, moderada e leve, sendo as opções de resposta para cada uma “mais de uma vez por semana”, “uma vez por semana”, “de uma a três vezes por mês”, ou “quase nunca”. Em seguida, os indivíduos foram

categorizados em dois grupos de acordo com as respostas: estilo de vida sedentário (sem atividade semanal) ou ativo (atividade leve, moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana) (42).

As condições clínicas foram consideradas pelo autorrelato de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, osteoporose, osteoartrite e demência. Foi considerada a presença de sintomas depressivos quando a pontuação no *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi ≥ 4 (43).

A circunferência de cintura (CC) foi medida com uma fita métrica inextensível posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com o participante em pé, braços ao longo do corpo, tronco despido e durante a fase expiratória. A obesidade abdominal foi definida por $CC > 102$ cm para homens e > 88 cm para mulheres (44). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso em quilogramas pela altura em metros quadrados (kg/m^2) e classificado em desnutrição ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), peso normal ($\geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (≥ 25 e $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) (45).

A força de preensão manual foi medida por um dinamômetro da marca *Smedley's for Hand* de escala de 0 a 100 kg, ajustado ao tamanho da mão do participante. O teste de força máxima foi realizado três vezes com descanso de um minuto entre cada repetição. Dinapenia foi definida por força de preensão < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres (46).

A estação do ano em que foi realizada a coleta de sangue para dosagem de 25(OH)D foi registrada e utilizada como variável de controle como segue: primavera (março a maio), verão (junho a agosto), outono (setembro a novembro) e inverno (dezembro a fevereiro) (47). Utilizou-se também como variável de controle a suplementação de vitamina D e o uso de carbamazepina - um medicamento anticonvulsivante com potencial de reduzir as concentrações séricas de 25(OH)D (48).

Análises Estatísticas

As características da amostra estão expressas em médias, desvios padrões e proporções. Diferenças entre: 1) homens e mulheres sem incapacidade em ABVD na linha de base; 2)

indivíduos incluídos e excluídos na linha de base (por falta de informações nas covariáveis, mas sem incapacidade) foram analisadas utilizando o teste qui-quadrado e teste t de *Student*.

Para analisar a associação dos estratos de 25(OH)D com a incidência de incapacidade em ABVD utilizou-se modelos de regressão de Poisson estratificados por sexo. A incidência de incapacidade em ABVD foi considerada pelo desenvolvimento de dificuldade em realizar uma ou mais das ABVD ao longo dos quatro anos de acompanhamento. Variáveis de controle com associações com $p \leq 0,20$ nas análises univariadas foram selecionadas para os modelos múltiplos, para a qual o método *stepwise forward* foi adotado. Foram consideradas nos modelos finais as associações com $p < 0,05$. Todas essas análises foram realizadas no programa estatístico Stata 14® (StataCorp, CollegeStation, TX).

Para calcular a densidade de incidência de incapacidade em cada uma das ABVD de acordo com os estratos de 25(OH)D em ambos os sexos, o numerador foi o número de indivíduos que desenvolveram incapacidade durante o período analisado, e o denominador foi a soma do período de observação da população em questão. Para os indivíduos que morreram, o período de acompanhamento foi computado entre a data da entrevista em 2012 e a data da morte. Para os indivíduos que não desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016. Para os indivíduos que desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado como a metade do período entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016.

Resultados

A média de idade da amostra analisada na linha de base foi de 66 anos para ambos os sexos. As mulheres apresentaram menor proporção de vida conjugal e maior escolaridade do que os homens. A proporção de mulheres não fumantes era maior do que a de homens, entretanto, os homens apresentavam maior consumo diário de álcool. As mulheres apresentaram maior prevalência de osteoartrite, osteoporose e sintomas depressivos enquanto os homens apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doença cardíaca (Tabela 1). Quanto à deficiência de 25(OH)D, a prevalência foi maior nas mulheres do que nos homens. Além disso, as mulheres apresentaram maior prevalência de obesidade abdominal, mas os homens apresentaram maior prevalência de sobrepeso, avaliados pelo IMC (Tabela 2).

Nas análises comparativas entre indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações nas covariáveis, mas sem incapacidade na linha de base, verificamos que os excluídos apresentavam menos vida conjugal, menor escolaridade e renda, eram mais fumantes, bebiam menos e eram mais sedentários do que os incluídos. Além disso, os excluídos apresentavam maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, câncer, doença cardíaca, acidente vascular encefálico e sintomas depressivos (Tabela Suplementar 1). A prevalência de deficiência de 25(OH)D foi maior nos excluídos, assim como foi maior a prevalência de dislipidemia, de obesidade abdominal e de sobrepeso e obesidade, avaliadas pelo IMC (Tabela Suplementar 2).

A Tabela 3 resume os resultados dos modelos de Poisson que testaram a associação entre os estratos de 25(OH)D e a incidência de incapacidade em ABVD estratificada por sexo. A deficiência de 25(OH)D foi associada de forma independente à incidência de incapacidade em ABVD em ambos os sexos. Os homens e mulheres com deficiência de 25(OH)D apresentaram 43 e 54% mais risco de desenvolver incapacidade em ABVD, respectivamente, quando comparados aos indivíduos com suficiência de 25(OH)D [homens IRR 1,43 (IC 95% 1,02 – 2,00) e mulheres IRR 1,54 (IC 95% 1,17 – 2,03)].

A figura 2 demonstra as densidades de incidência de incapacidade para cada uma das ABVD por 1.000 pessoas/ano de acordo com os estratos de 25(OH)D e por sexo, ao longo dos quatro anos de acompanhamento. Para os homens que apresentavam deficiência de 25(OH)D na linha de base a densidade de incidência de incapacidade para tomar banho, ir ao banheiro e caminhar foi estatisticamente maior do que para seus pares com 25(OH)D suficiente. Para as mulheres que apresentavam deficiência de 25(OH)D na linha de base a densidade de incidência de incapacidade para levantar-se, vestir-se, tomar banho, ir ao banheiro e caminhar foi estatisticamente maior do que para seus pares com 25(OH)D suficiente (Tabela Suplementar 3).

Discussão

Nessa grande amostra de adultos mais velhos nós identificamos que a deficiência de 25(OH)D foi um fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em ambos os sexos, em quatro anos de acompanhamento.

Recentes estudos transversais já demonstraram a associação entre deficiência de 25(OH)D e incapacidade (24,25). No entanto, em estudos longitudinais essa associação não foi verificada. Houston e colaboradores, ao analisarem 665 indivíduos não encontraram associação entre deficiência de 25(OH)D (< 50 nmol/L) e a incidência de incapacidade em ABVD em três anos de acompanhamento (26). Verreault e colaboradores analisaram 1.002 mulheres por três anos de acompanhamento e também não encontraram associação de deficiência de 25(OH)D (< 25 nmol/L) com incapacidade (27).

Algumas diferenças metodológicas entre os estudos supracitados e o nosso podem explicar os resultados conflitantes. Primeiro, nós utilizamos o ponto de corte ≤ 30 nmol/L para definir deficiência enquanto Houston e colaboradores utilizaram o ponto de corte < 50 nmol/L. O ponto de corte < 50 nmol/L, segundo o *Institute of Medicine* implica em analisar a insuficiência e não a deficiência de 25(OH)D (32). Dessa forma, valores mais altos podem não ser capazes de se associarem com desfechos negativos como a incapacidade em ABVD. Por outro lado, Verreault e colaboradores utilizaram o ponto de corte < 25 nmol/L para definir deficiência de 25(OH)D, mas também não encontraram associação com incidência de incapacidade (27). Isso pode ter ocorrido, pois os autores não excluíram os indivíduos com incapacidade da linha de base, as ABVD não foram mensuradas pelo Índice de Katz e os modelos não foram controlados por variáveis sociodemográficas e hábitos de vida.

A 25(OH)D atua no sistema musculoesquelético estimulando fatores de transcrição responsáveis pela miogênese (49-53), pela manutenção do trofismo e da força muscular (7,11,13). Dessa forma, a deficiência desta vitamina prejudica a miogênese e reduz o influxo de Ca^{2+} para os miócitos, o que compromete a qualidade da contração muscular, favorecendo a atrofia e, conseqüentemente, gerando fraqueza muscular (13,15,54). Portanto, a relação entre incidência de incapacidade e deficiência de 25(OH)D parece ser mediada por prejuízos na função muscular.

Nosso estudo tem vários pontos fortes e limitações que precisam ser considerados. Primeiro, utilizamos uma ampla amostra representativa de indivíduos residentes na comunidade Inglesa com idade ≥ 50 anos o que nos permitiu realizar análises estratificadas por sexo. Segundo, utilizamos um amplo conjunto de variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas que permitiram ajustar nossos modelos. Terceiro, nossas análises incluíram dados de duas ondas o que nos permitiu um tempo razoavelmente longo de acompanhamento.

Como limitações, a incapacidade avaliada por autorrelato pode trazer algum grau de viés de informação. Contudo, o índice de Katz possui validade internacional e é amplamente utilizado em estudos envolvendo ABVD. Além disso, o estudo *ELSA* possui como participantes apenas indivíduos residentes da comunidade, o que impossibilita estimar os resultados para as pessoas institucionalizadas, que tendem a apresentar mais incapacidade em ABVD (37). Há também a taxa de abandono durante o acompanhamento, que apesar de pequena, pode ser uma fonte de viés que é inevitável em estudos longitudinais. O fato da maioria dos indivíduos excluídos por falta de dados apresentarem deficiência de 25(OH)D pode também trazer viés aos resultados encontrados. Entretanto, ressaltamos que mesmo nessa condição as associações entre deficiência de 25(OH)D e incidência de incapacidade foram significativas. Por fim, o estudo *ELSA* não possui duas importantes variáveis de controle para nossos modelos: o paratormônio (PTH) e a creatinina. O PTH apresenta-se elevado na deficiência de 25(OH)D, caracterizando o hiperparatireoidismo secundário, uma condição associada à redução da força que pode comprometer a funcionalidade (55-57). Já a creatinina, quando elevada, indica insuficiência renal que pode interferir na metabolização da 25(OH)D e contribuir para a diminuição dos seus níveis (58).

Concluimos que a deficiência de 25(OH)D é um fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em ambos os sexos. Dessa forma, manter níveis suficientes podem prevenir o desenvolvimento de incapacidade em indivíduos com mais de 50 anos de idade.

Ainda são necessários estudos longitudinais que também verifiquem a deficiência de 25(OH) como fator de risco para incidência de incapacidade em atividades instrumentais de vida diária.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a equipe e participantes do *ELSA* Study. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O Estudo *ELSA* é financiado pela ESRC-UK e pelo *National Institute on Aging NIH-USA* (números de concessão: 5R01AG017644-16 e 5R01AG017644-18) e um consórcio dos departamentos governamentais do Reino Unido coordenado pelo *Office for National Statistics*. O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Pesquisa de São Paulo (FAPESP) financiam Tiago da Silva Alexandre

(números de concessão: 303981 / 2017-2 e 2018 / 13917-3). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, ou preparação do manuscrito.

Referências

1. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* novembro de 2009;20(11):1807–20.
2. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* janeiro de 2009;94(1):26–34.
3. Bischoff-Ferrari H, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W. Vitamin D Receptor Expression in Human Muscle Tissue Decreases With Age. *J Bone Miner Res.* 1º de fevereiro de 2004;19(2):265–9.
4. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocr Rev.* fevereiro de 2013;34(1):33–83.
5. Janssen HCJP, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, van der Schouw YT. Vitamin D and Muscle Function: Is There a Threshold in the Relation? *J Am Med Dir Assoc.* agosto de 2013;14(8):627.e13-627.e18.
6. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med.* dezembro de 2008;29(6):407–14.
7. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* novembro de 2009;12(6):628–33.
8. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1–11.
9. McCarthy EK, Kiely M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. *J Hum Nutr Diet.* dezembro de 2015;28(6):636–45.
10. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–13.
11. Norman AW, Nemere I, Zhou L-X, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* março de 1992;41(3–8):231–40.

12. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2011;25(4):543–59.
13. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* julho de 2011;125(3–5):159–68.
14. Sanders KM, Scott D, Ebeling PR. Vitamin D Deficiency and its Role in Muscle-Bone Interactions in the Elderly. *Curr Osteoporos Rep.* março de 2014;12(1):74–81.
15. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, Gasbarra E, Novelli G, Botta A, et al. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis.* 2018;9(6):952.
16. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* março de 2010;54(2):110–7.
17. MacLaughlin J, Holick MF. Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D₃. :3.
18. Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junho de 2013;42(2):319–32.
19. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* dezembro de 2016;4(1):16041.
20. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr.* 1º de dezembro de 2000;72(6):1529–34.
21. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation Between Vitamin D, Physical Performance, and Disability in Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de janeiro de 2002;57(1):M7–11.
22. Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Yamamoto M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and activities of daily living in noninstitutionalized elderly Japanese requiring care. *J Bone Miner Metab.* 27 de outubro de 2005;23(6):488–94.
23. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 1º de julho de 2003;14(7):577–82.
24. Houston DK, Toozé JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Function in Older Adults: The Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc.* outubro de 2011;59(10):1793–801.

25. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Low Serum Vitamin D Does Not Predict New Disability or Loss of Muscle Strength in Older Women. *J Am Geriatr Soc*. maio de 2002;50(5):912–7.
26. The Institute for Fiscal Studies. EVIDENCE FROM THE ENGLISH LONGITUDINAL STUDY OF AGEING 2002–15. James Banks, G. David Batty, James Nazroo, Andrew Steptoe; 2016.
27. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2012;41(6):1585–93.
28. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2013;42(6):1640–8.
29. The Dynamics of ageing: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002-2016 (Wave 8) [Internet]. The IFS; 2018 out [citado 29 de novembro de 2019]. Disponível em: https://www.ifs.org.uk/uploads/ELSA_Wave_8_report.pdf
30. Katz S. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 21 de setembro de 1963;185(12):914.
31. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, Schneider IJC. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci* [Internet]. 2017 [citado 4 de abril de 2018];6. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S2048679016000379/type/journal_article
32. Ross AC, Institute of Medicine (U. S.), organizadores. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 536 p.
33. Laird E, O’Halloran AM, Carey D, Healy M, O’Connor D, Moore P, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Newman A, organizador. *J Gerontol Ser A*. 14 de março de 2018;73(4):519–25.
34. Mirfakhraee S, Ayers CR, McGuire DK, Maalouf NM. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in the Dallas Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. setembro de 2017;87(3):242–8.
35. Alexandre T da S, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YA de O, Lebrão ML. Gender differences in incidence and determinants of disability in activities of daily living among elderly individuals: SABE study. *Arch Gerontol Geriatr*. setembro de 2012;55(2):431–7.

36. Alexandre T da S, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YA de O, Lebrão ML. Disability in instrumental activities of daily living among older adults: gender differences. *Rev Saúde Pública*. junho de 2014;48(3):379–89.
37. Mellouli M, Sahli J, Limam M, Toumi J, Ghardallou ME, Ajmi T, et al. Prevalence and Associated Factors of Functional Disability in Activities of Daily Living and Instrumental Activities among Institutionalized Tunisian Elderly. :11.
38. Leveille SG, Resnick HE, Balfour J. Gender differences in disability: Evidence and underlying reasons. *Aging Clin Exp Res*. abril de 2000;12(2):106–12.
39. de Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C, Alexandre T da S. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. *J Gerontol Ser A*. 18 de junho de 2019;74(7):1105–11.
40. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr [Internet]*. outubro de 2017 [citado 9 de abril de 2018]; Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141731350X>
41. Leeds UK. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. *Health Surv Engl*. 2008;
42. Alexandre T da S, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability Among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *J Gerontol Ser A*. 18 de junho de 2019;74(7):1112–8.
43. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. junho de 1977;1(3):385–401.
44. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obesity Research*. 1998;6:51S–209S, 1998.
45. World Health Organization, organizador. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
46. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de maio de 2014;69(5):559–66.

47. Borim FSA, Alexandre T da S, Neri AL, Máximo R de O, Silva MF, de Oliveira C. Combined Effect of Dynapenia (Muscle Weakness) and Low Vitamin D Status on Incident Disability. *J Am Med Dir Assoc.* janeiro de 2019;20(1):47–52.
48. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol.* abril de 2012;4(2):158–66.
49. Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y, Shawber CJ, Castrillon DH, Kollipara R, et al. A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *J Clin Invest.* 4 de setembro de 2007;117(9):2477–85.
50. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S, et al. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res.* junho de 2010;22(3):198–205.
51. Windelinckx A, De Mars G, Beunen G, Aerssens J, Delecluse C, Lefevre J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int.* setembro de 2007;18(9):1235–42.
52. Walsh S, Ludlow AT, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. Replication study of the vitamin D receptor (VDR) genotype association with skeletal muscle traits and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* junho de 2016;28(3):435–42.
53. Braga M, Simmons Z, Norris KC, Ferrini MG, Artaza JN. Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect.* abril de 2017;6(3):139–50.
54. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* abril de 2019;60:66–9.
55. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* março de 2011;96(3):E436–46.
56. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de abril de 2007;62(4):440–6.
57. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* dezembro de 2003;88(12):5766–72.
58. Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJW, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int.* novembro de 2011;80(10):1073–9

Homens									
Vestir-se	28,4								
Suficiência	25,8								
Insuficiência	28,1								
Deficiência	34,8								
		Levantar-se	26,2						
		Suficiência	22,9						
		Insuficiência	24,5						
		Deficiência	36,1						
Mulheres									
Levantar-se	31,1			Tomar banho	18,5				
Suficiência	24,7			Suficiência	13,4				
Insuficiência	34,0			Insuficiência	18,1				
Deficiência	39,0*			Deficiência	31,1*				
		Vestir-se	27,1			Ir ao banheiro	9,3		
		Suficiência	18,8			Suficiência	7,1		
		Insuficiência	29,5			Insuficiência	7,2		
		Deficiência	39,7*			Deficiência	17,3*		
		Tomar banho	20,8			Caminhar	8,6		
		Suficiência	13,4			Suficiência	6,5		
		Insuficiência	21,9			Insuficiência	7,9		
		Deficiência	33,0*			Deficiência	14,3*		
		Ir ao banheiro	11,8			Comer	4,7		
		Suficiência	8,6			Suficiência	3,0		
		Insuficiência	12,8			Insuficiência	5,5		
		Deficiência	16,3*			Deficiência	7,0		
		Caminhar	9,9			Comer	5,7		
		Suficiência	6,7			Suficiência	3,7		
		Insuficiência	9,5			Insuficiência	8,2		
		Deficiência	15,8*			Deficiência	6,3		

Figura 2. Densidades de incidência de incapacidade em ABVD por 1.000 pessoas/ano por sexo de acordo com os estratos de 25(OH)D. Estudo ELSA (2012-2016). *Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência de incapacidade em indivíduos com suficiência e deficiência de 25(OH)D.

Tabela 1. Características sociodemográficas, hábitos de vida e condições clínicas dos indivíduos sem incapacidade em ABVD na linha de base, Estudo ELSA (2012).

	Total (n = 4.814)	Homens (n = 2.192)	Mulheres (n = 2.622)
Idade, anos (DP)	66,1 ± 8,7	66,1 ± 8,6	66,1 ± 8,7
Idade, %			
50 – 59	24,7	24,6	24,9
60 – 69	42,2	42,5	42,0
70 – 79	25,5	25,4	25,7
80 – 89	6,9	6,9	6,8
≥ 90	0,7	0,6	0,6
Estado Civil (%)			
Com vida conjugal	68,6	75,9*	62,6*
Escolaridade, %			
> 13 anos	35,0	43,2*	28,2*
12 a 13 anos	29,0	25,7*	31,8*
< 11 anos	36,0	31,1*	40,0*
Renda, %			
Alto quintil	24,7	26,3	23,4
4º quintil	23,0	24,3	21,9
3º quintil	21,0	21,1	21,0
2º quintil	17,6	16,0	18,9
Baixo quintil	11,7	10,4	12,8
Não Aplicável	2,0	1,9	2,0
Tabagismo, %			
Não fumante	39,6	34,0*	44,3*
Ex-fumante	49,7	55,6*	44,7*
Fumante	10,7	10,4	11,0
Consumo de álcool, %			
Raramente/nunca	16,8	11,2*	21,5*
Frequentemente	40,7	37,8*	43,1*
Diariamente	34,9	42,6*	28,5*
Não aplicável	7,6	8,4	6,9
Atividade Física %			
Estilo de vida sedentário	2,0	1,8	2,3
Condições clínicas, (Sim) %			
Hipertensão	35,3	37,6*	33,3*
Diabetes Mellitus	8,4	10,5*	6,6*
Câncer	2,6	3,1	2,3
Doença Cardíaca	14,4	16,3*	12,9*
Doença pulmonar	12,1	11,3	12,8
Acidente vascular encefálico	2,8	3,2	2,4
Osteoporose	6,5	2,0*	10,3*
Osteoartrite	33,6	26,2*	39,9*
Demência	0,4	0,7	0,2
Sintomas depressivos, <i>CES-D</i> ≥ 4	8,7	6,3*	10,7*

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre sexos ($p < 0,05$). *CES-D* = *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*.

Tabela 2. Concentrações de 25(OH)D e variáveis antropométricas dos indivíduos sem incapacidade em ABVD na linha de base, Estudo ELSA (2012).

	Total (n = 4.814)	Homens (n = 2.192)	Mulheres (n = 2.622)
Concentrações de 25(OH)D, nmol/L (DP)	49,6 ± 23,2	50,1 ± 23,2	49,6 ± 23,2
Estratos de 25(OH)D, %			
Suficiência (> 50 nmol/L)	44,6	45,4	44,1
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	32,0	33,3	30,8
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	23,4	21,3*	25,1*
Sazonalidade, %			
Primavera	23,2	22,5	23,6
Verão	8,0	7,6	8,3
Outono	42,4	42,7	42,3
Inverno	26,4	27,2	25,8
Suplementação de vitamina D, %			
Sim	4,1	4,1	4,0
Uso de carbamazepina, %			
Sim	2,0	1,9	2,1
Circunferência de cintura, cm (DP)	94,9 ± 18,5	100,9 ± 22,3*	90,0 ± 12,5*
> 102 Homem > 88 Mulher (%)	47,5	41,0*	53,0*
IMC, kg/m² (DP)	27,7 ± 4,8	27,8 ± 4,1	27,6 ± 5,2
IMC, %			
Peso normal	29,0	24,0*	33,2*
Desnutrição	0,8	0,4*	1,2*
Sobrepeso	43,5	50,5*	37,6*
Obesidade	26,7	25,1	28,0
Força de prensão, Kg (DP)	31,6 ± 11,3	40,3 ± 9,6*	24,4 ± 6,5*
< 26 Homem < 16 Mulher (%)	6,7	5,8	7,5

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre sexos (p < 0,05).

Tabela 3. Modelos Finais de Regressão de Poisson ajustados para incidência de incapacidade em ABVD durante 4 anos de acompanhamento em homens e mulheres de acordo com os estratos de 25(OH)D (2012 - 2016), Estudo ELSA.

Estratos de 25(OH)D	Homens ^a (n = 1.831)		Mulheres ^b (n = 2.216)	
	IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
Suficiência (> 50 nmol/L)	1,00		1,00	
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	1,04	[0,78-1,40]	1,24	[0,95-1,62]
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	1,43	[1,02-2,00]	1,54	[1,17-2,03]

^a Modelo controlado por idade, escolaridade, atividade física, tabagismo, circunferência de cintura, força muscular, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D, sazonalidade, câncer, doença cardíaca, osteoartrite, presença de sintomas depressivos. ^b Modelo controlado por idade, escolaridade, tabagismo, circunferência de cintura, força muscular, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D, sazonalidade, hipertensão, doença pulmonar, osteoporose, osteoartrite, presença de sintomas depressivos. IRR = *Incidence Rate Ratio*. IC 95% = Intervalo de confiança de 95%.

Tabela suplementar 1. Análise comparativa das características sociodemográficas, hábitos de vida e condições clínicas dos indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações, mas sem incapacidade, Estudo ELSA (2012).

	Incluídos (n = 4.814)	Excluídos (n = 2.614)
Idade, anos (DP)	66,6±8,9	69,6±10,6
Idade, %		
50 – 59	24,7	23,9
60 – 69	42,2*	35,2*
70 – 79	25,5	26,4
80 – 89	6,9*	12,1*
≥ 90	0,7*	2,4*
Estado Civil %		
Com vida conjugal	68,6*	64,4*
Escolaridade, %		
< 11 anos	35,0*	30,5*
12 a 13 anos	29,1*	25,1*
> 13 anos	35,9*	44,4*
Renda, %		
Alto quintil	24,7*	21,2*
4° quintil	23,0	20,4
3° quintil	21,0	20,5
2° quintil	17,6	18,1
Baixo quintil	11,7*	17,5*
Não Aplicável	2,0	2,3
Tabagismo, %		
Não fumante	39,6	35,1
Ex-fumante	49,7	49,9
Fumante	10,7*	13,0*
Etilismo, %		
Raramente/nunca	16,8	18,1
Frequentemente	40,7*	31,4*
Diariamente	34,9*	27,2*
Não aplicável	7,6*	23,3*
Atividade Física %		
Estilo de vida sedentário	2,0*	5,9*
Condições clínicas, (Sim) %		
Hipertensão	35,3*	41,5*
Diabetes Mellitus	8,4*	12,9*
Câncer	4,9*	7,1*
Doença Cardíaca	14,4*	21,4*
Doença pulmonar	12,1	12,9
Acidente vascular encefálico	2,8*	4,3*
Osteoporose	6,5	6,6
Osteoartrite	33,6	31,2
Demência	0,4	0,7
Sintomas depressivos, <i>CES-D</i> ≥ 4	8,7*	10,8*

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%) *Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos (p<0,05).

Tabela Suplementar 2. Análise comparativa das concentrações de 25(OH)D, variáveis antropométricas e demais variáveis de controle dos indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações, mas sem incapacidade, Estudo ELSA (2012).

	Incluídos (n = 4.814)	Excluídos (n = 2.614)
Concentrações de 25(OH)D, nmol/L (DP)	48,9±23,5*	43,8±24,4*
Estratos de 25(OH)D, %		
Suficiência (> 50 nmol/L)	44,6	37,7
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	32,0	29,4
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	23,4*	32,9*
Sazonalidade, %		
Primavera	23,2	18,8
Verão	8,0	5,8
Outono	42,4	40,8
Inverno	26,4*	34,6*
Suplementação de vitamina D, %		
Sim	4,1	4,6
Uso de carbamazepina, %		
Sim	2,0	1,9
Circunferência de cintura, cm (DP)	95,9±18,1*	98,9±25,2*
> 102 Homem > 88 Mulher (%)	47,5*	56,1*
IMC, kg/m² (DP)	28,0±5,0*	29,1±5,9*
IMC, %		
Peso normal	29,0	25,8
Desnutrição	0,8	1,0
Sobrepeso	43,5*	39,5*
Obesidade	26,7*	33,7*
Força de preensão, kg (DP)	30,9±11,6*	27,3±9,3*
< 26 Homem < 16 Mulher (%)	6,7*	13,3*

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos (p < 0,05).

Suplementar 3. Densidades de incidência de incapacidade em Atividades Básicas de vida diária em homens e mulheres de acordo com os estratos de 25(OH)D. Estudo ELSA (2012-2016).

Atividade	Homens		Mulheres	
	DI	IC 95%	DI	IC 95%
Caminhar				
Suficiência	6,5	4,5 – 9,6	6,7	4,7 – 9,6
Insuficiência	7,9	5,3 – 11,9	9,5	6,7 – 13,5
Deficiência	14,3*	9,7 – 21,0*	15,8*	11,7 – 21,4*
Total	8,6	6,9 – 10,8	9,9	8,1 – 12,0
Tomar Banho				
Suficiência	13,4	10,2 – 17,6	13,4	10,4 – 17,4
Insuficiência	18,1	13,8 – 23,9	21,9	17,2 – 27,9
Deficiência	31,1*	23,7 – 40,9*	33,0*	26,4 – 41,2*
Total	18,5	17,8 – 21,9	20,8	18,1 – 23,9
Ir ao Banheiro				
Suficiência	7,1	4,9 – 10,3	8,6	6,3 – 11,7
Insuficiência	7,2	4,7 – 11,0	12,8	9,4 – 17,4
Deficiência	17,3*	12,2 – 24,6*	16,3*	12,1 – 22,0*
Total	9,3	7,5 – 11,6	11,8	9,9 – 14,1
Vestir-se				
Suficiência	25,8	21,0 – 31,6	18,8	15,1 – 23,4
Insuficiência	28,2	22,4 – 35,5	29,5	23,8 – 36,5
Deficiência	34,8	26,6 – 45,5	39,7*	32,3 – 48,8*
Total	28,4	24,8 – 32,4	27,1	24,0 – 30,7
Comer				
Suficiência	3,0	1,7 – 5,1	3,7	2,3 – 5,9
Insuficiência	5,5	3,35 – 8,9	8,2	5,6 – 11,9
Deficiência	7,0	4,10 – 12,1	6,3	3,9 – 10,1
Total	4,7	3,44 – 6,3	5,7	4,5 – 7,4
Levantar-se				
Suficiência	22,9	18,6 – 28,2	24,7	20,5 – 29,8
Insuficiência	24,5	19,4 – 31,1	34,0	28,1 – 41,1
Deficiência	36,1	28,1 – 46,3	39,0*	32,0 – 47,5*
Total	26,2	22,9 – 29,9	31,1	27,9 – 34,8

*Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência (DI) de incapacidade em indivíduos com suficiência e deficiência de 25(OH)D. IC 95% = Intervalo de confiança de 95%.

4.2. Artigo 2

Título: Diferença de sexo na deficiência de 25(OH)D como fator de risco para incidência de incapacidade em atividades instrumentais de vida diária

Resumo

Introdução: A deficiência de 25(OH)D compromete a saúde músculo esquelética e aumenta a susceptibilidade do sistema nervoso central a lesões e processos degenerativos tendo sido associada com incapacidade em atividades básicas de vida diária. Entretanto, não existem evidências epidemiológicas que demonstrem essa associação com a incidência de incapacidade em atividades instrumentais de vida diária (AIVD).

Objetivos: Verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para a incidência de incapacidade em AIVD e se há diferenças de sexo nessas associações. **Método:** Trata-se de um estudo longitudinal de quatro anos de acompanhamento, com 4.768 indivíduos com idade ≥ 50 anos participantes do *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*. Foram incluídos somente indivíduos livres de incapacidade, na linha de base, de acordo com o índice de Lawton modificado. Foram mensuradas as concentrações séricas de 25(OH)D, sendo os indivíduos classificados como apresentando suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L). Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas também foram avaliadas. Com dois e quatro anos de acompanhamento reavaliaram-se as AIVD e foram considerados casos incidentes de incapacidade aqueles que relataram dificuldade em uma ou mais dessas atividades. Modelos de Poisson, estratificados por sexo, foram realizados sendo controlados por variáveis sociodemográficas, comportamentais e clínicas. **Resultados:** A deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD somente nos homens (IRR = 1,40; IC 95% 1,01 – 1,95). **Conclusão:** Os homens parecem ser mais susceptíveis à incidência de incapacidade em AIVD quando apresentam deficiência de 25(OH)D devendo ser um grupo de atenção especial quanto à manutenção dos níveis séricos adequados dessa vitamina.

Palavras-chave: Vitamina D, Incapacidade, Incidência, Envelhecimento, Sistema músculo esquelético.

Introdução

Manter a independência em atividades instrumentais de vida diária (AIVD) é fundamental para evitar o isolamento social e garantir a autonomia do idoso (1). Diversos fatores de risco para a incidência de incapacidade em AIVD já são conhecidos como, por exemplo, a idade avançada, o estilo de vida sedentário, a presença de comorbidades, o declínio cognitivo, a depressão, prejuízos da visão e da audição, redução da força neuromuscular e prejuízo da função de membros inferiores (2–5).

Entretanto, são recentes as evidências da participação da vitamina D – 25(OH)D – no adequado funcionamento do sistema músculo esquelético (SME) e do sistema nervoso central (SNC), ambos fundamentais para a manutenção da independência nas AIVD. Quando deficiente, a vitamina D reduz a força por diminuir a absorção de cálcio (Ca^{2+}) nos miócitos e a massa muscular por diminuição da miogênese (6–10) assim como reduz seu efeito neuroprotetor para os neurônios e células da glia das regiões do hipocampo, hipotálamo, córtex e subcórtex que são áreas responsáveis pelo aprendizado e memória, podendo prejudicar a cognição (11,12).

Ademais, a diminuição da concentração sérica de 25(OH)D não é linear entre os sexos, dado que tende a ocorrer primeiro nas mulheres do que nos homens (13). Dessa forma, é plausível que a deficiência de 25(OH)D possa ser uma condição associada ao declínio da função musculoesquelética e cognitiva podendo intermediar o mecanismo de incidência de incapacidade em AIVD de forma distinta entre os sexos à medida que a idade avança.

Alekna e colaboradores, em estudo transversal, evidenciaram que os indivíduos com deficiência de 25(OH)D apresentavam maior média de AIVD com dificuldade do que aqueles com insuficiência e suficiência (14). Entretanto, utilizaram uma amostra de octogenários e não realizaram análises estratificadas por sexo. Ademais, até onde sabemos, não há estudos longitudinais que testaram tais associações. Portanto, o presente estudo tem como objetivo verificar se a deficiência de 25(OH)D é fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD em indivíduos ingleses com 50 anos ou mais e se existe diferença de sexo nessas associações.

Materiais e Métodos

População de Estudo

O *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)* é um estudo longitudinal prospectivo da Inglaterra, iniciado em 2002, que abrange indivíduos da comunidade com 50 anos ou mais (15). A amostra do *ELSA* é proveniente de um estudo prévio, o *Health Survey for England (HSE)*, iniciado em 2000 (16). As entrevistas do *ELSA* ocorrem a cada dois anos por meio da aplicação de questionários e a cada quatro anos são realizados os exames de saúde e coleta de biomarcadores por meio da visita de uma enfermeira. Mais informações sobre o desenho do estudo e dos procedimentos de amostragem foram previamente publicados (17).

A linha de base para este estudo é a onda 6 do *ELSA* (2012), período no qual as concentrações séricas de 25(OH)D foram coletados pela primeira vez (18). A onda 6 é composta por 9.169 indivíduos com idade ≥ 50 anos, no entanto, apenas 5.870 indivíduos tinham dados coletados ou válidos de 25(OH)D. Dentre estes, 268 foram excluídos por informações incompletas referentes as variáveis de controle. Também foram excluídos 834 indivíduos que apresentavam dificuldade para realizar alguma das AIVD na linha de base, resultando numa amostra final de 4.768 indivíduos, sendo 2.236 homens e 2.532 mulheres.

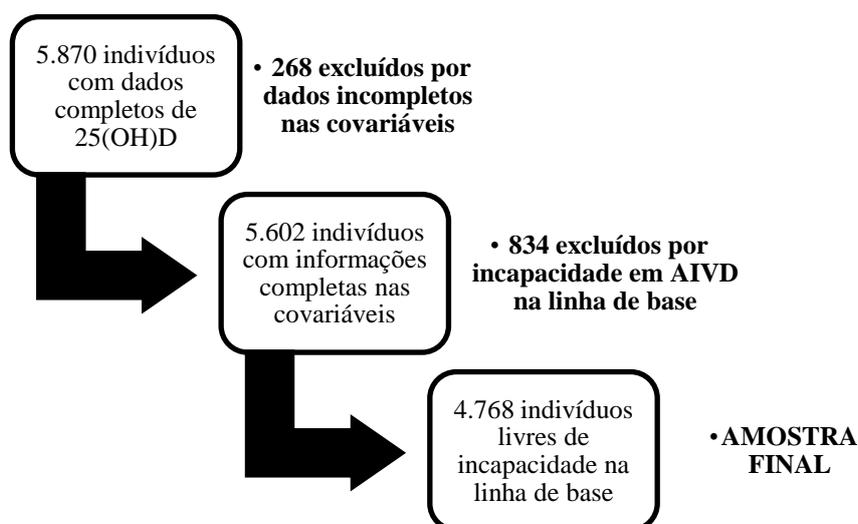


Figura 1. Fluxograma da seleção da amostra.

Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD)

As AIVD foram avaliadas pelo autorrelato de dificuldade em preparar refeições, fazer compras, usar transporte, cuidar da casa, usar telefone, administrar as próprias finanças e tomar medicamentos, através do Índice de Lawton modificado (19). As AIVD foram coletadas na linha de base e reavaliadas em dois e em quatro anos de acompanhamento. Foram considerados casos incidentes de incapacidade os indivíduos que desenvolveram dificuldade em realizar uma ou mais das AIVD durante o seguimento.

25(OH)D

A coleta da amostra sanguínea para análise das concentrações séricas de 25(OH)D foi feita pela equipe de enfermagem durante visita quadrienal e analisada no *Royal Victoria Infirmary*, no Reino Unido. O método de medição foi o *Diasorin Liaison Immunoassay*, que possui sensibilidade analítica de 7,5 nmol/L, e realizado em duplicado (20). Definimos as concentrações séricas de 25(OH)D em três estratos, com base nos pontos de corte do *Institute of Medicine (IOM)*: suficiência (> 50 nmol/L), insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L) e deficiência (≤ 30 nmol/L) (21).

Variáveis de Controle

As variáveis de controle selecionadas foram baseadas em estudos prévios que analisaram os fatores associados à deficiência de 25(OH)D (22,23) e à incapacidade funcional em AIVD (2,24,25). Todas as variáveis de controle foram obtidas na linha de base.

As variáveis socioeconômicas incluídas foram idade (categorizada de 10 em 10 anos em 50 – 59; 60 – 69; 70 – 79; 80 – 89; 90 ou mais), estado civil (com ou sem vida conjugal), escolaridade (0 a 11 anos; 12 a 13 anos e >13 anos) e renda (classificada em quintis) (26).

Os hábitos de vida avaliados foram tabagismo (não fumantes, ex-fumantes e fumantes), frequência de consumo de álcool (raramente/nunca, uma vez na semana, de duas a seis vezes na semana, diariamente ou não respondeu) e prática de atividade física (28). As informações de atividade física foram coletadas através de questões aplicadas e retiradas de um instrumento validado utilizado no *HSE* (27). Essas questões abordam a frequência

e a intensidade da atividade praticada. A frequência é classificada em “mais de uma vez por semana”, “uma vez por semana”, “de uma a três vezes por mês”, ou “quase nunca” e a intensidade é classificada em vigorosa, moderada e leve. A partir dessas informações os indivíduos foram categorizados em dois grupos: ativo (atividade física leve, moderada ou vigorosa pelo menos uma vez por semana) ou estilo de vida sedentário (sem atividade física semanal) (28).

As condições clínicas foram avaliadas pelo autorrelato de presença ou ausência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, câncer, doença pulmonar, doença cardíaca, acidente vascular encefálico, osteoporose, osteoartrite e demência. A presença de sintomas depressivos foi considerada quando a pontuação no *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)* foi ≥ 4 (29).

A função cognitiva foi avaliada pelos domínios de memória imediata e de evocação através da lista de palavras. Para avaliar a memória imediata os participantes deveriam ler as 10 palavras e, em seguida, repetir quantas palavras conseguisse recordar. Passados 5 minutos os participantes deveriam repetir as palavras que lembrassem para testar a memória de evocação. O número de palavras proferidas corretamente foi usado como variável quantitativa discreta variando de 0 a 20, sendo que quanto maior o número de acertos melhor o desempenho (30).

As medidas antropométricas consideradas foram circunferência de cintura (CC), índice de massa corporal (IMC) e força de preensão manual. A CC permitiu classificar os indivíduos quanto à presença de obesidade abdominal quando $CC > 102$ cm para homens e > 88 cm para mulheres (31). O IMC foi calculado pela divisão do peso em quilogramas pela altura em metros quadrados (kg/m^2) e classificou os indivíduos em desnutrição ($< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), peso normal ($\geq 18,5$ e $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso (≥ 25 e $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) (32). A força de preensão manual foi medida por um dinamômetro da marca *Smedley's for Hand* de escala de 0 a 100 kg, ajustado ao tamanho da mão do participante, que permitiu a identificação da presença de dinapenia quando < 26 kg para homens e < 16 kg para mulheres (33).

Foi considerada também a sazonalidade da coleta de sangue para dosagem de 25(OH)D, sendo primavera (Março a Maio), verão (Junho a Agosto), outono (Setembro a

Novembro) ou inverno (Dezembro a Fevereiro) (34). O uso de suplementação de vitamina D, assim como de carbamazepina - um medicamento anticonvulsivante com potencial de reduzir os níveis séricos de 25(OH)D - também foram registrados (35).

Análises Estatísticas

As características da amostra são expressas como médias e proporções. Diferenças entre: 1) homens e mulheres livres de incapacidade em AIVD na linha de base, e 2) indivíduos incluídos e excluídos na linha de base (por falta de informações nas covariáveis, mas livres de incapacidade), foram realizadas utilizando o teste qui-quadrado e teste t de *Student*.

Modelos de regressão de Poisson, estratificados por sexo, foram adotados para verificar a associação dos estratos de 25(OH)D com a incidência de incapacidade em AIVD. Variáveis de controle com associações com $p \leq 20$ nas análises univariadas foram selecionadas para os modelos múltiplos para a qual o método *stepwise forward* foi adotado. Foram considerados nos modelos finais associações com $p < 0,05$.

Para calcular a densidade de incidência de incapacidade em cada uma das AIVD de acordo com os estratos de 25(OH)D em ambos os sexos, o numerador foi o número de indivíduos que desenvolveram incapacidade durante o período analisado, e o denominador foi a soma do período de observação da população em questão. Para os indivíduos que morreram, o período de acompanhamento foi computado entre a data da entrevista em 2012 e a data da morte. Para os indivíduos que não desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016. Para os indivíduos que desenvolveram incapacidade, o período de acompanhamento foi computado como a metade do período entre as datas das entrevistas de 2012 e 2016.

Em todas as análises, a categoria de referência para as comparações foi a suficiência de 25(OH)D, e todas as análises foram realizadas no programa estatístico Stata 14® (*StataCorp, CollegeStation, TX*).

Resultados

A média de idade na linha de base para a população estudada foi de 66 anos, com as mulheres apresentando menor proporção de vida conjugal e maior escolaridade em comparação aos homens. A proporção de mulheres não fumantes era maior do que a de homens, entretanto, os homens apresentavam maior consumo diário de álcool. As condições clínicas mais prevalentes nas mulheres foram osteoartrite, osteoporose e presença de sintomas depressivos, enquanto nos homens foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença cardíaca e pior desempenho cognitivo (Tabelas 1). A deficiência de 25(OH)D foi mais prevalente nas mulheres, no entanto, não houve diferença significativa na comparação entre sexos. Ademais, as mulheres apresentaram maior prevalência de obesidade abdominal, mensurada pela circunferência de cintura, enquanto os homens apresentaram maior prevalência de sobrepeso, avaliados pelo IMC (Tabela 2).

Nas análises comparativas entre indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações nas covariáveis, mas livres de incapacidade em AIVD na linha de base, identificamos que os excluídos eram mais velhos, com média de idade de 69 anos, maior escolaridade e menor renda. Quanto aos hábitos de vida, bebiam menos e eram mais sedentários quando comparados aos incluídos. As condições clínicas mais prevalentes nos excluídos foram hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca, diabetes, câncer, acidade vascular encefálico e pior desempenho cognitivo (Tabela suplementar 1). Os indivíduos excluídos apresentavam também maior prevalência de deficiência de 25(OH)D, de obesidade, avaliados pelo IMC, e de dinapenia. (Tabela suplementar 2).

A Tabela 3 resume os resultados dos modelos de Poisson que testaram a associação entre os estratos de 25(OH)D e a incidência de incapacidade em AIVD em ambos os sexos. A deficiência de 25(OH)D foi, de forma independente, fator de risco para a incidência de incapacidade em AIVD nos homens (IRR = 1,40 IC 95% 1,01 – 1,95), mas não nas mulheres (IRR 1,24 IC 95% 0,95 – 1,62).

Além da deficiência de 25(OH)D, os fatores associados com a incidência de incapacidade em AIVD nos homens foram idade a partir dos 70 anos, estilo de vida sedentário, presença de sintomas depressivos, osteoartrite, baixa escolaridade e tabagismo. Para as mulheres,

os fatores associados à incidência de incapacidade em AIVD foram idade a partir dos 70 anos, dispnéia, osteoartrite, presença de sintomas depressivos, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, obesidade abdominal, doença pulmonar e tabagismo. Ademais, quanto melhor o desempenho da memória, menor o risco de as mulheres apresentarem incidência de incapacidade em AIVD.

A figura 2 demonstra as densidades de incidência de incapacidade para cada uma das AIVD por 1.000 pessoas/ano de acordo com os estratos de 25(OH)D e por sexo, ao longo dos quatro anos de acompanhamento. Para os homens que apresentavam deficiência de 25(OH)D na linha de base a densidade de incidência de incapacidade para cuidar da casa, fazer compras, preparar refeições e administrar as finanças foi estatisticamente maior do que para seus pares com 25(OH)D suficiente. Para as mulheres que apresentavam deficiência de 25(OH)D na linha de base a densidade de incidência de incapacidade para cuidar da casa, fazer compras, preparar refeições, administrar finanças e tomar medicamentos foi estatisticamente maior do que para seus pares com 25(OH)D suficiente (Tabela Suplementar 3).

Discussão

O principal achado deste estudo com ampla amostra de indivíduos ingleses com idade igual ou superior a 50 anos, é que a deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para a incidência de incapacidade em AIVD apenas nos homens.

Alekna e colaboradores, em estudo transversal, com 153 octogenários, também verificaram que indivíduos com deficiência de 25(OH)D apresentavam maior média de AIVD com dificuldade do que aqueles com insuficiência e suficiência (14). Entretanto, além das diferenças de delineamento e da idade dos indivíduos, as análises não foram controladas por importantes covariáveis associadas à deficiência de 25(OH)D e incapacidade em AIVD; o ponto de corte adotado para definir deficiência de 25(OH)D foi diferente da preconizada pelo *IOM* (21,37) (≤ 30 nmol/L) e, nas comparações de médias de AIVD com dificuldade, as categorias suficiência e insuficiência de 25(OH)D foram agrupadas e comparadas versus os indivíduos com deficiência. Por fim, as análises não foram estratificadas por sexo, o que impede que comparemos nossos resultados com o estudo supracitado.

O possível mecanismo que explica a deficiência de 25(OH)D como um fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD é sua estreita relação com o SME e SNC. A participação da 25(OH)D na regulação do metabolismo muscular ocorre por meio de vias genômicas e não-genômicas (38), que permitem a sua participação na estimulação de fatores de transcrição responsáveis pela miogênese (39–43), no controle do influxo e absorção de Ca^{2+} pelos miócitos (44) e na manutenção do trofismo e da força muscular (45–47). Portanto, a redução dos níveis de 25(OH)D prejudica o SME, pois diminui a captação de Ca^{2+} (44,48) nos miócitos criando falhas na miogênese que favorecem a atrofia muscular, principalmente das fibras tipos II, com conseqüente redução da força neuromuscular (49–51). Tais prejuízos vêm sendo evidenciados como associados ao comprometimento da mobilidade (52,53) e, dessa forma, podem culminar no desenvolvimento da incapacidade em AIVD.

No SNC por sua vez, a 25(OH)D exerce um importante papel neuroprotetor aos neurônios e células da glia devido sua participação na regulação da atividade neuronal do Ca^{2+} (54); pela inibição da produção de substâncias pró-inflamatórias, prevenindo apoptose celular (55–57); pelo aumento da concentração plasmática de β -amilóides, que repercute na diminuição das placas amiloides no tecido cerebral (58); pelo controle da geração de espécies reativas de oxigênio prevenindo estresse oxidativo, e aumento dos níveis de glutatona que participam do desenvolvimento neural, plasticidade sináptica e do processo de aprendizado e memória (56,59). Sendo assim, com a diminuição das concentrações de 25(OH)D o SNC fica mais susceptível a lesões e processos degenerativos que podem favorecer o declínio cognitivo (60), que representa um importante fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD (61).

As diferenças de sexo encontradas no presente estudo podem ser respaldadas por diferenças biológicas no metabolismo do SME e SNC entre homens e mulheres. Os homens apresentam um declínio mais acentuado do tamanho e número das fibras tipo II do que as mulheres (62), em parte pela redução dos níveis de testosterona ao longo do envelhecimento (63). Uma vez que há evidências da participação da 25(OH)D na síntese de testosterona em homens a sua deficiência pode reduzir os níveis desse hormônio nesses indivíduos (64) potencializando tal atrofia. Ademais, há evidências de que a deficiência

de 25(OH)D possa predispor homens ao declínio cognitivo, dado o efeito protetor que a testosterona tem no SNC (65), o que acarretaria um declínio cognitivo precoce e mais gradual nos homens do que nas mulheres (66,67).

A densidade de incidência de incapacidade foi maior nas mulheres com deficiência de 25(OH)D em cinco das AIVD enquanto nos homens isso ocorreu em quatro AIVD (Tabela Suplementar 3). No entanto, mesmo as mulheres com deficiência de 25(OH)D tendo um maior número de atividades com incidência de incapacidade, nossos modelos de regressão não demonstraram a deficiência de 25(OH)D como fator de risco para incapacidade em AIVD no sexo feminino. É válido ressaltar que as análises de densidade de incidência e os modelos de Poisson são análises com características distintas e que, possivelmente, a incorporação das características sociodemográficas, hábitos de vida e condições clínicas como variáveis de controle nos modelos de Poisson, por serem importantes no processo de incapacidade, podem ter resultado na perda de significância estatística da deficiência de 25(OH)D entre as mulheres.

O principal ponto forte deste estudo é a ampla amostra representativa de indivíduos residentes na comunidade Inglesa com idade ≥ 50 anos, o que nos permitiu realizar análises estratificadas por sexo. Ademais, utilizamos um amplo conjunto de variáveis socioeconômicas, comportamentais e clínicas para ajustar nossos modelos e incluímos dados de duas ondas em nossas análises, constituindo um tempo razoavelmente longo de acompanhamento.

No entanto, nosso estudo possui algumas limitações que precisam ser reportadas. A avaliação da incapacidade por autorrelato pode trazer algum grau de viés de informação. Contudo, o índice de Lawton possui validade internacional para avaliação das AIVD. A inclusão de indivíduos exclusivamente residentes da comunidade impossibilita estimar os resultados para indivíduos institucionalizados, que tendem a apresentar mais incapacidade em AIVD (24). As perdas também são uma fonte de viés em estudos longitudinais, no entanto, ela foi pequena e é inevitável. A maioria dos indivíduos excluídos por falta de dados apresentava deficiência de 25(OH)D, podendo também trazer viés aos resultados encontrados. Contudo, ressaltamos que mesmo nessa condição as associações entre deficiência de 25(OH)D e incidência de incapacidade foram significativas para o sexo masculino. Por fim, o estudo *ELSA* não possui informações sobre os níveis de

paratormônio (PTH) e de creatinina, assim como, os níveis de testosterona. Estas são variáveis importantes, pois o PTH apresenta-se elevado na deficiência de 25(OH)D, caracterizando o hiperparatireoidismo secundário, uma condição associada à redução da força que pode comprometer a funcionalidade (10,68,69). Já a creatinina, quando elevada, indica insuficiência renal que pode interferir na metabolização da 25(OH)D e contribuir para a diminuição dos seus níveis (70) enquanto os níveis de testosterona se relacionam com a preservação da função musculoesquelética e cognitiva (63,65).

Concluimos que a deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de incapacidade em AIVD apenas nos homens. Dessa forma, eles devem ser um grupo de atenção especial quanto à manutenção das concentrações séricas adequadas dessa vitamina para redução do risco de perda funcional.

Ainda são necessários estudos longitudinais que avaliem a diferença de sexo nas trajetórias de incidência de incapacidade em AIVD em diferentes estratos de 25(OH)D.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a equipe e participantes do *ELSA Study*. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O Estudo *ELSA* é financiado pela ESRC-UK, pelo *National Institute on Aging NIH-USA* (números de concessão: 5R01AG017644-16 e 5R01AG017644-18) e um consórcio dos departamentos governamentais do Reino Unido coordenado pelo *Economic and Social Research Council (ESRC)*. O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Pesquisa de São Paulo (FAPESP) financiam Tiago da Silva Alexandre (números de concessão: 303981/2017-2 e 2018/13917-3). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, ou preparação do manuscrito.

Referências

1. Dunlop DD, Hughes SL, Manheim LM. Disability in activities of daily living: patterns of change and a hierarchy of disability. *Am J Public Health*. março de 1997;87(3):378–83.
2. Alexandre T da S, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YA de O, Lebrão ML. Disability in instrumental activities of daily living among older adults: gender differences. *Rev Saúde Pública*. junho de 2014;48(3):379–89.
3. Pérèz K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo J-M, Rouch I, Dartigues J-F, et al. Natural History of Decline in Instrumental Activities of Daily Living Performance over the 10 Years Preceding the Clinical Diagnosis of Dementia: A Prospective Population-Based Study: IADLS DECLINE 10 YEARS BEFORE DEMENTIA. *J Am Geriatr Soc*. janeiro de 2008;56(1):37–44.
4. Chiu H-C, Mau L-W, Tasi W-L, Hsieh Y-H, Liu H-W. Chronic medical conditions as predictors of functional disability in an older population in Taiwan. *Australas J Ageing*. março de 2004;23(1):19–24.
5. Verbrugge LM, Lepkowski JM, Imanaka Y. Comorbidity and Its Impact on Disability. *Milbank Q*. 1989;67(3/4):450.
6. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*. dezembro de 2008;29(6):407–14.
7. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. novembro de 2009;12(6):628–33.
8. McCarthy EK, Kiely M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. *J Hum Nutr Diet*. dezembro de 2015;28(6):636–45.
9. Liu G, Lu L, Sun Q, Ye X, Sun L, Liu X, et al. Poor Vitamin D Status Is Prospectively Associated with Greater Muscle Mass Loss in Middle-Aged and Elderly Chinese Individuals. *J Acad Nutr Diet*. outubro de 2014;114(10):1544-1551.e2.
10. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. dezembro de 2003;88(12):5766–72.

11. Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, Ishani A, Rossom R, Yaffe K, et al. Association Between Serum 25(OH) Vitamin D and the Risk of Cognitive Decline in Older Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de outubro de 2012;67(10):1092–8.
12. Byrn M, Sheean P. Serum 25(OH)D and Cognition: A Narrative Review of Current Evidence. *Nutrients*. 29 de março de 2019;11(4):729.
13. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, et al. 25(OH)D Serum Levels Decline With Age Earlier in Women Than in Men and Less Efficiently Prevent Compensatory Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de novembro de 2005;60(11):1414–9.
14. Alekna V, Kilaite J, Mastaviciute A, Tamulaitiene M. Vitamin D Level and Activities of Daily Living in Octogenarians: Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol*. 13 de junho de 2018;9:326.
15. The Institute for Fiscal Studies. EVIDENCE FROM THE ENGLISH LONGITUDINAL STUDY OF AGEING 2002–15. James Banks, G. David Batty, James Nazroo, Andrew Steptoe; 2016.
16. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2012;41(6):1585–93.
17. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2013;42(6):1640–8.
18. The Dynamics of ageing: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002-2016 (Wave 8) [Internet]. The IFS; 2018 out [citado 29 de novembro de 2019]. Disponível em: https://www.ifs.org.uk/uploads/ELSA_Wave_8_report.pdf
19. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 1969;9(179):8.
20. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, Schneider IJC. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci* [Internet]. 2017 [citado 4 de abril de 2018];6. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2048679016000379/type/journal_article
21. Ross AC, Institute of Medicine (U. S.), organizadores. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D. Washington, DC: National Academies Press; 2011. 536 p.

22. Laird E, O'Halloran AM, Carey D, Healy M, O'Connor D, Moore P, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Newman A, organizador. *J Gerontol Ser A*. 14 de março de 2018;73(4):519–25.
23. Mirfakhraee S, Ayers CR, McGuire DK, Maalouf NM. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in the Dallas Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. setembro de 2017;87(3):242–8.
24. Mellouli M, Sahli J, Limam M, Toumi J, Ghardallou ME, Ajmi T, et al. Prevalence and Associated Factors of Functional Disability in Activities of Daily Living and Instrumental Activities among Institutionalized Tunisian Elderly. :11.
25. Leveille SG, Resnick HE, Balfour J. Gender differences in disability: Evidence and underlying reasons. *Aging Clin Exp Res*. abril de 2000;12(2):106–12.
26. de Carvalho DHT, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C, Alexandre T da S. Does Abdominal Obesity Accelerate Muscle Strength Decline in Older Adults? Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing. *J Gerontol Ser A*. 18 de junho de 2019;74(7):1105–11.
27. Leeds UK. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. *Health Surv Engl*. 2008;
28. Alexandre T da S, Scholes S, Santos JLF, de Oliveira C. Dynapenic Abdominal Obesity as a Risk Factor for Worse Trajectories of ADL Disability Among Older Adults: The ELSA Cohort Study. *J Gerontol Ser A*. 18 de junho de 2019;74(7):1112–8.
29. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. junho de 1977;1(3):385–401.
30. Steel N, Huppert F, McWilliams B. Health, wealth and lifestyles of the older population in England: the 2002 English Longitudinal Study of Ageing. Institute of Fiscal Studies. Marmot M; Banks J; Blundell R; Lessof C; Nazroo J.; 2003.
31. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obesity Research*. 1998;6:51S–209S, 1998.

32. World Health Organization, organizador. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
33. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de maio de 2014;69(5):559–66.
34. Borim FSA, Alexandre T da S, Neri AL, Máximo R de O, Silva MF, de Oliveira C. Combined Effect of Dynapenia (Muscle Weakness) and Low Vitamin D Status on Incident Disability. *J Am Med Dir Assoc*. janeiro de 2019;20(1):47–52.
35. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. abril de 2012;4(2):158–66.
36. Shah S, Chiang C, Sikaris K, Lu Z, Bui M, Zebaze R, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency in Search of a Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1º de julho de 2017;102(7):2321–8.
37. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. janeiro de 2011;96(1):53–8.
38. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{vitamin D}_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2011;25(4):543–59.
39. Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y, Shawber CJ, Castrillon DH, Kollipara R, et al. A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *J Clin Invest*. 4 de setembro de 2007;117(9):2477–85.
40. Bahat G, Saka B, Erten N, Ozbek U, Coskunpinar E, Yildiz S, et al. BsmI polymorphism in the vitamin D receptor gene is associated with leg extensor muscle strength in elderly men. *Aging Clin Exp Res*. junho de 2010;22(3):198–205.
41. Windelinckx A, De Mars G, Beunen G, Aerssens J, Delecluse C, Lefevre J, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women. *Osteoporos Int*. setembro de 2007;18(9):1235–42.
42. Walsh S, Ludlow AT, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. Replication study of the vitamin D receptor (VDR) genotype association with skeletal muscle traits and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. junho de 2016;28(3):435–42.

43. Braga M, Simmons Z, Norris KC, Ferrini MG, Artaza JN. Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect.* abril de 2017;6(3):139–50.
44. Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res.* dezembro de 2016;4(1):16041.
45. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White MC, et al. 25(OH) Vitamin D Is Associated with Greater Muscle Strength in Healthy Men and Women: *Med Sci Sports Exerc.* janeiro de 2013;45(1):157–62.
46. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, SoMoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging.* maio de 2011;15(5):349–54.
47. Marantes I, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ, Amin S. Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *J Bone Miner Res.* dezembro de 2011;26(12):2860–71.
48. Gifondorwa DJ, Thompson TD, Wiley J, Culver AE, Shetler PK, Rocha GV, et al. Vitamin D and/or calcium deficient diets may differentially affect muscle fiber neuromuscular junction innervation: Vitamin D and/or Calcium Deficiency Affects Muscle. *Muscle Nerve.* dezembro de 2016;54(6):1120–32.
49. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* julho de 2011;125(3–5):159–68.
50. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, Gasbarra E, Novelli G, Botta A, et al. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis.* 2018;9(6):952.
51. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* abril de 2019;60:66–9.
52. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr.* 1º de dezembro de 2000;72(6):1529–34.
53. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation Between Vitamin D, Physical Performance, and Disability in Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de janeiro de 2002;57(1):M7–11.

54. Bading H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. *Nat Rev Neurosci.* setembro de 2013;14(9):593–608.
55. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. 2010;9.
56. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and Cognition: An Update of the Current Evidence. Korczyn AD, organizador. *J Alzheimers Dis.* 2 de setembro de 2014;42(s3):S71–80.
57. Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res.* 15 de fevereiro de 2003;71(4):575–82.
58. Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS. Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A β 40 in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. Fiala M, organizador. *J Alzheimers Dis.* 23 de maio de 2016;52(3):843–7.
59. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus [Internet].* 10 de julho de 2018 [citado 15 de janeiro de 2020]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/13567-the-role-of-vitamin-d-in-brain-health-a-mini-literature-review>
60. Toffanello ED, Coin A, Perissinotto E, Zambon S, Sarti S, Veronese N, et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. *Neurology.* 9 de dezembro de 2014;83(24):2292–8.
61. Rajan KB, Hebert LE, Scherr PA, Mendes de Leon CF, Evans DA. Disability in Basic and Instrumental Activities of Daily Living is Associated with Faster Rate of Decline in Cognitive Function of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de maio de 2013;68(5):624–30.
62. McPhee JS, Cameron J, Maden-Wilkinson T, Piasecki M, Yap MH, Jones DA, et al. The Contributions of Fiber Atrophy, Fiber Loss, In Situ Specific Force, and Voluntary Activation to Weakness in Sarcopenia. *J Gerontol Ser A.* 11 de setembro de 2018;73(10):1287–94.
63. Doherty TJ. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* novembro de 2001;4(6):503–8.

64. Hofer D, Münzker J, Schwetz V, Ulbing M, Hutz K, Stiegler Ph, et al. Testicular Synthesis and Vitamin D Action. *J Clin Endocrinol Metab.* outubro de 2014;99(10):3766–73
65. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, et al. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's β -amyloid peptides. *Med Sci.* :4.
66. Lamberts SW. The Endocrinology of Aging. *Science.* 17 de outubro de 1997;278(5337):419–24. Maggio M, Dall'Aglio E, Lauretani F, Cattabiani C, Ceresini G, Caffarra P, et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. *J Nutr Health Aging.* janeiro de 2012;16(1):40–54.
67. Maggio M, Dall'Aglio E, Lauretani F, Cattabiani C, Ceresini G, Caffarra P, et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. *J Nutr Health Aging.* janeiro de 2012;16(1):40–54.
68. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* março de 2011;96(3):E436–46.
69. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association Between Vitamin D Status and Physical Performance: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de abril de 2007;62(4):440–6.
70. Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJW, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int.* novembro de 2011;80(10):1073–9.

HOMENS		MULHERES	
Cuidar da casa	30,9	Cuidar da casa	39,9
Suficiência	27,3	Suficiência	30,6
Insuficiência	28,1	Insuficiência	43,5
Deficiência	44,3*	Deficiência	53,1*
Fazer Compras	13,6	Fazer Compras	25,1
Suficiência	10,8	Suficiência	14,5
Insuficiência	10,9 [†]	Insuficiência	27,8
Deficiência	24,6*	Deficiência	41,2*
Preparar Refeições	11,0	Usar Transporte	15,6
Suficiência	7,6	Suficiência	14,8
Insuficiência	11,0	Insuficiência	15,5
Deficiência	18,5*	Deficiência	17,1
Usar Telefone	7,9	Preparar Refeições	11,8
Suficiência	7,1	Suficiência	7,0
Insuficiência	8,6	Insuficiência	10,5 [†]
Deficiência	8,7	Deficiência	22,0*
Administrar finanças	7,5	Administrar finanças	8,4
Suficiência	4,8	Suficiência	5,8
Insuficiência	8,3	Insuficiência	7,6
Deficiência	12,0*	Deficiência	13,8*
Usar transporte	6,8	Usar Telefone	5,9
Suficiência	6,3	Suficiência	4,1
Insuficiência	6,5	Insuficiência	5,7
Deficiência	8,1	Deficiência	9,2
Tomar Medicamentos	6,5	Tomar Medicamentos	5,8
Suficiência	5,5	Suficiência	2,3
Insuficiência	7,2	Insuficiência	6,3
Deficiência	7,5	Deficiência	11,0*

Figura 2 Densidades de incidência de incapacidade em ABVD por 1.000 pessoas/ano por sexo de com os estratos de 25(OH)D. Estudo ELSA (2012-2016). *Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência de incapacidade em indivíduos com suficiência e deficiência de 25(OH)D; [†]Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência de incapacidade em indivíduos com suficiência e insuficiência de 25(OH)D.

Tabela 1. Características sociodemográficas, hábitos de vida e condições clínicas dos indivíduos sem incapacidade em AIVD na linha de base, Estudo ELSA (2012).

	Total (n = 4.768)	Homens (n = 2.236)	Mulheres (n = 2.532)
Idade, anos (DP)	66,0 ± 8,5	66,1 ± 8,5	66,0 ± 8,5
Idade, %			
50 – 59	24,8	24,6	25,0
60 – 69	42,6	42,9	42,4
70 – 79	25,8	25,3	26,2
80 – 89	6,4	6,8	6,1
≥ 90	0,4	0,4	0,3
Estado Civil (%)			
Com vida conjugal	69,4	76,3*	63,3*
Escolaridade, %			
> 13 anos	35,4	43,1*	28,6*
12 a 13 a anos	28,9	25,3*	32,0*
< 11 anos	35,7	31,6*	39,4*
Renda, %			
Alto quintil	25,1	26,7	23,8
4° quintil	22,8	23,8	22,0
3° quintil	21,0	20,9	21,1
2° quintil	17,6	16,5	18,6
Baixo quintil	11,4	10,1	12,4
Não Aplicável	2,1	2,0	2,1
Tabagismo, %			
Não fumante	39,9	34,1*	45,1*
Ex-fumante	49,5	55,4*	44,2*
Fumante	10,6	10,5	10,7
Consumo de álcool, %			
Raramente/nunca	16,3	11,1*	20,9*
Frequentemente	40,8	38,0*	43,4*
Diariamente	35,6	43,0*	29,1*
Não aplicável	7,3	7,9	6,6
Atividade Física, %			
Estilo de vida sedentário	1,9	2,0	1,9
Condições clínicas, (Sim) %			
Hipertensão	34,8	37,7*	32,3*
Diabetes Mellitus	8,2	10,4*	6,3*
Câncer	2,5	2,8	2,3
Doença Cardiovascular	13,6	16,0*	11,5*
Doença pulmonar	11,9	11,3	12,4
Acidente vascular encefálico	2,7	3,3	2,1
Osteoporose	6,6	2,2*	10,4*
Osteoartrite	33,9	27,6*	39,5*
Demência	0,3	0,4	0,1
Sintomas depressivos, <i>CES-D</i> ≥ 4	8,3	6,3*	10,2*
Desempenho na lista de palavras, (DP)	11,3 ± 3,3	10,9 ± 3,2*	11,7 ± 3,4*

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). * Diferença estatisticamente significativa entre sexos ($p < 0,05$). *CES-D* = *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*.

Tabela 2. Concentrações séricas de 25(OH)D, variáveis antropométricas e demais variáveis de controle dos indivíduos sem incapacidade em AIVD na linha de base, Estudo ELSA (2012).

	Total (n = 4.768)	Homens (n = 2.236)	Mulheres (n = 2.532)
Concentrações de 25(OH)D, nmol/L (DP)	49,8 ± 23,3	50,1 ± 23,0	49,5 ± 23,6
Estratos de 25(OH)D, %			
Suficiência (> 50 nmol/L)	44,8	45,4	44,3
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	32,3	33,5	31,3
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	22,9	19,1	24,4
Sazonalidade, %			
Primavera	22,7	22,2	23,1
Verão	8,1	7,7	8,4
Outono	42,5	42,9	42,3
Inverno	26,7	27,2	26,2
Suplementação de vitamina D, %			
Sim	4,5	4,7	4,2
Uso de carbamazepina, %			
Sim	1,9	1,8	1,9
Circunferência de cintura, cm (DP)	95,4 ± 18,6	101,3 ± 22,0*	89,4 ± 12,4*
> 102 Homem > 88 Mulher (%)	48,2	42,7*	53,1*
IMC, kg/m² (DP)	27,8 ± 4,8	28,0 ± 4,2*	27,6 ± 5,2*
IMC, %			
Peso normal	28,3	22,9*	32,9*
Desnutrição	0,8	0,3*	1,3*
Sobrepeso	43,3	50,0*	37,5*
Obesidade	27,6	26,8	28,3
Força de prensão, Kg (DP)	32,0 ± 11,4	40,5 ± 9,6*	24,5 ± 6,5*
< 26 kg Homem < 16 kg Mulher (%)	6,2	5,3	7,1

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre sexos (p < 0,05).

Tabela 3. Modelos Finais de Regressão de Poisson ajustados para incidência de incapacidade em AIVD durante 4 anos de acompanhamento em homens e mulheres de acordo com os estratos de 25(OH)D (2012 - 2016), Estudo ELSA.

Estratos de 25(OH)D	Homens ^a (n = 1.887)		Mulheres ^b (n = 2.165)	
	IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
Suficiência (> 50 nmol/L)	1,00		1,00	
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	1,01	[0,76-1,36]	1,10	[0,93-1,52]
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	1,40	[1,01-1,95]	1,24	[0,95-1,62]

^a Modelo controlado por idade, escolaridade, atividade física, tabagismo, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D, sazonalidade, AVE, osteoartrite, presença de sintomas depressivos e cognição. ^b Modelo controlado por idade, escolaridade, atividade física, tabagismo, circunferência de cintura, força neuromuscular, uso de carbamazepina, suplementação de vitamina D, sazonalidade, hipertensão, doença pulmonar, osteoartrite, presença de sintomas depressivos e cognição. IRR = *Incidence Rate Ratio*. IC 95% = Intervalo de confiança de 95%.

Tabela suplementar 1. Análise comparativa das características sociodemográficas, hábitos de vida e condições clínicas dos indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações, mas sem incapacidade, Estudo ELSA (2012).

	Incluídos (n = 4.768)	Excluídos (n = 2.490)
Idade, anos (DP)	66,6±8,9*	69,6±10,6*
Idade, %		
50 – 59	24,8	24,5
60 – 69	42,6*	36,5*
70 – 79	25,8	26,7
80 – 89	6,4*	10,7*
≥ 90	0,4*	1,6*
Estado Civil (%)		
Com vida conjugal	69,4	66,4
Escolaridade, %		
> 13 anos	35,4*	31,1*
12 a 13 anos	28,9	26,3
< 11 anos	35,7*	42,6*
Renda, %		
Alto quintil	25,1*	21,5*
4° quintil	22,8	21,1
3° quintil	21,0	20,7
2° quintil	17,6	17,7
Baixo quintil	11,4*	16,5*
Não Aplicável	2,1	2,5
Tabagismo, %		
Não fumante	39,9	36,8
Ex-fumante	49,5	50,5
Fumante	10,6	12,7
Etilismo, %		
Raramente/nunca	16,3	17,7
Frequentemente	40,8*	33,0*
Diariamente	35,6*	27,6*
Não aplicável	7,3*	21,7*
Atividade Física, %		
Estilo de vida sedentário	1,9*	4,3*
Condições clínicas, Sim (%)		
Hipertensão	34,8*	40,1*
Diabetes Mellitus	8,2*	12,1*
Câncer	4,7*	7,0*
Doença Cardíaca	13,6*	20,4*
Doença pulmonar	11,9	13,2
Acidente vascular encefálico	2,7*	4,2*
Osteoporose	6,6	5,9
Osteoartrite	33,9	31,8
Demência	2,3	0,1
Sintomas depressivos, <i>CES-D</i> ≥ 4	8,3	10,2
Desempenho na lista de palavras, (DP)	11,1±3,4*	9,8±4,02*

Dados expressos em média (\pm), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos ($p < 0,05$).

Tabela Suplementar 2. Análise comparativa das concentrações séricas de 25(OH)D, variáveis antropométricas e demais variáveis de controle dos indivíduos incluídos e excluídos por falta de informações, mas sem de incapacidade, Estudo ELSA (2012).

	Incluídos (n = 4.768)	Excluídos (n = 2.490)
Níveis de 25(OH)D, nmol/L (DP)	48,9±23,5*	43,8±24,4*
Estratos de 25(OH)D, %		
Suficiência (> 50 nmol/L)	44,8	38,2
Insuficiência (> 30 e ≤ 50 nmol/L)	32,3	28,0
Deficiência (≤ 30 nmol/L)	22,9*	33,8*
Sazonalidade, %		
Primavera	22,7	18,0
Verão	8,1	4,8
Outono	42,5	42,7
Inverno	26,7*	34,5*
Suplementação de vitamina D, %		
Sim	4,5	4,3
Uso de carbamazepina, %		
Sim	1,9	2,1
Circunferência de cintura, cm (DP)	95,9±18,1	98,7±25,2
> 102 Homem > 88 Mulher (%)	48,2	57,4
IMC, kg/m² (DP)	28,1±5,0	29,1±5,9
IMC, %		
Peso normal	28,3*	24,0*
Desnutrição	0,8	0,9
Sobrepeso	43,3	40,5
Obesidade	27,6*	34,6*
Força de preensão, kg (DP)	30,9±11,6	27,3±12,5
< 26 kg Homem < 16 kg Mulher (%)	6,2*	11,3*

Dados expressos em média (±), desvio padrão (DP) e proporção (%). *Diferença estatisticamente significativa entre incluídos e excluídos (p < 0,05).

Tabela Suplementar 3. Densidades de incidência de incapacidade em Atividades Instrumentais de vida diária em homens e mulheres de acordo com os estratos de 25(OH)D. Estudo ELSA (2012-2016).

AIVD	Homens		Mulheres	
	DI	IC 95%	DI	IC 95%
Preparar refeições				
Suficiência	7,6	(5,3 – 10,9)	7,0	(4,9 – 9,9)
Insuficiência	11,0	(7,8 – 15,5)	10,5	(7,5 – 14,7) [†]
Deficiência	18,5	(13,1 – 26,0)*	22,0	(16,9 – 28,5)*
Total	11,0	(9,0 – 26,0)	11,8	(9,9 – 14,1)
Fazer Compras				
Suficiência	10,8	(8,0 – 14,6)	14,5	(11,4 – 18,6)
Insuficiência	10,9	(7,7 – 15,5) [†]	27,8	(22,4 – 34,4)
Deficiência	24,6	(18,2 – 33,3)*	41,2	(33,7 – 50,3)*
Total	13,6	(11,3 – 16,4)	25,1	(22,1 – 28,4)
Administrar Finanças				
Suficiência	4,8	(3,1 – 7,5)	5,8	(4,0 – 8,5)
Insuficiência	8,3	(5,5 – 12,3)	7,6	(5,1 – 11,2)
Deficiência	12,0	(7,9 – 18,2)*	13,8	(10,0 – 19,0)*
Total	7,5	(5,8 – 9,5)	8,4	(6,8 – 10,3)
Usar Telefone				
Suficiência	7,1	(4,9 – 10,3)	4,1	(2,6 – 6,4)
Insuficiência	8,6	(5,8 – 12,7)	5,7	(3,6 – 8,9)
Deficiência	8,7	(5,3 – 14,2)	9,2	(6,2 – 13,6)
Total	7,9	(6,3 – 10,1)	5,9	(4,6 – 7,5)
Tomar Medicamentos				
Suficiência	5,5	(3,6 – 8,4)	2,3	(1,3 – 4,2)
Insuficiência	7,2	(4,7 – 11,0)	6,3	(4,1 – 9,7)
Deficiência	7,5	(4,5 – 12,7)	11,0	(7,7 – 15,8)*
Total	6,5	(5,0 – 8,4)	5,8	(4,5 – 7,4)
Cuidar da Casa				
Suficiência	27,3	(22,4 – 33,3)	30,6	(25,6 – 36,6)
Insuficiência	28,1	(22,4 – 35,3)	43,5	(36,4 – 52,0)
Deficiência	44,3	(34,9 – 56,2)*	53,1	(44,0 – 64,1)*
Total	30,9	(27,3 – 35,1)	39,9	(36,0 – 44,3)
Utilizar Transporte				
Suficiência	6,3	(4,3 – 9,3)	14,8	(11,6 – 18,9)
Insuficiência	6,5	(4,2 – 10,2)	15,5	(11,7 – 20,5)
Deficiência	8,1	(4,9 – 13,5)	17,1	(12,7 – 23,0)
Total	6,8	(5,2 – 8,7)	15,6	(13,4 – 18,2)

*Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência de incapacidade em indivíduos com suficiência e deficiência de 25(OH)D; [†]Diferença estatisticamente significativa entre a densidade de incidência de incapacidade em indivíduos com suficiência e insuficiência de 25(OH)D.

5. CONCLUSÃO

A deficiência de 25(OH)D foi fator de risco para incidência de incapacidade em ABVD em ambos os sexos, enquanto somente os homens apresentaram tal risco para incidência de incapacidade em AIVD. Dado que a deficiência de 25(OH)D é uma condição modificável, ela deve ser um dos alvos de estratégias terapêuticas para que possa ser prevenido ou revertido o processo de instalação ou progressão da incapacidade funcional.

REFERÊNCIAS

1. He W, Goodkind D, Kowal P. International Population Reports. :175.
2. Duarte EC, Barreto SM. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. *Epidemiol E Serviços Saúde*. dezembro de 2012;21(4):529–32.
3. Alves LC, Leimann BCQ, Vasconcelos MEL, Carvalho MS, Vasconcelos AGG, Fonseca TCO da, et al. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. agosto de 2007;23(8):1924–30.
4. Rodrigues RAP, Scudeller PG, Pedrazzi EC, Schiavetto FV, Lange C. Morbidade e sua interferência na capacidade funcional de idosos. *Acta Paul Enferm*. 2008;21(4):643–8.
5. Walston J. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities Results From the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 11 de novembro de 2002;162(20):2333.
6. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de março de 2004;59(3):M255–63.
7. Katz S. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 21 de setembro de 1963;185(12):914.
8. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 1969;9(179):8.
9. Nagi SZ. An Epidemiology of Disability among Adults in the United States. *Milbank Mem Fund Q Health Soc*. 1976;54(4):439.
10. Manini T. Development of Physical Disability in Older Adults. *Curr Aging Sci*. 1º de dezembro de 2011;4(3):184–91.
11. Gill TM, Allore HG, Hardy SE, Guo Z. The Dynamic Nature of Mobility Disability in Older Persons: Mobility disability in older persons. *J Am Geriatr Soc*. fevereiro de 2006;54(2):248–54.
12. Hardy SE, Dubin JA, Holford TR, Gill TM. Transitions between States of Disability and Independence among Older Persons. *Am J Epidemiol*. 15 de março de 2005;161(6):575–84.
13. Fried LP, Guralnik JM. Disability in Older Adults: Evidence Regarding Significance, Etiology, and Risk. *J Am Geriatr Soc*. janeiro de 1997;45(1):92–100.
14. Leveille SG, Resnick HE, Balfour J. Gender differences in disability: Evidence and underlying reasons. *Aging Clin Exp Res*. abril de 2000;12(2):106–12.
15. Rosa TE da C, Benício MHD, Latorre M do RD de O, Ramos LR. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev Saúde Pública*. fevereiro de 2003;37(1):40–8.

16. Ferreira OGL, Maciel SC, Costa SMG, Silva AO, Moreira MASP. Envelhecimento ativo e sua relação com a independência funcional. *Texto Contexto - Enferm.* setembro de 2012;21(3):513–8.
17. Camara FM, Gerez AG, Luiza M, Miranda J, Velardi M. Capacidade funcional do idoso: formas de avaliação e tendências Elderly functional capacity: types of assessment and trends. :8.
18. Rivera JA, Fried LP, Weiss CO, Simonsick EM. At the Tipping Point: Predicting Severe Mobility Difficulty in Vulnerable Older Women: PREDICTING SEVERE MOBILITY DIFFICULTY IN OLDER WOMEN. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2008;56(8):1417–23.
19. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med.* fevereiro de 1999;48(4):445–69.
20. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation Between Vitamin D, Physical Performance, and Disability in Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de janeiro de 2002;57(1):M7–11.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* julho de 2011;96(7):1911–30.
22. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* janeiro de 2011;96(1):53–8.
23. Ross AC, Institute of Medicine (U. S.), organizadores. *Dietary reference intakes: calcium, vitamin D.* Washington, DC: National Academies Press; 2011. 536 p.
24. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* novembro de 2009;20(11):1807–20.
25. Gloth FM, Tobin JD. Vitamin D Deficiency in Older People. *J Am Geriatr Soc.* julho de 1995;43(7):822–8.
26. LIPS P, DUONG T, OLEKSIK A, BLACK D, CUMMINGS S, COX D, et al. A Global Study of Vitamin D Status and Parathyroid Function in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Baseline Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. 2001;86(3):10.
27. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc.* março de 2006;81(3):353–73.
28. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* abril de 2007;51(3):437–42.

29. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Mirtes Sales M, de Aguiar FB, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamin D: non-skeletal actions and rational use. *Rev Assoc Médica Bras Engl Ed.* janeiro de 2013;59(5):495–506.
30. van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr.* 1º de março de 2007;85(3):755–61.
31. Cheng Q, Du Y, Hong W, Tang W, Li H, Chen M, et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China. *BMC Geriatr.* dezembro de 2017;17(1):246.
32. Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, et al. 25(OH)D Serum Levels Decline With Age Earlier in Women Than in Men and Less Efficiently Prevent Compensatory Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de novembro de 2005;60(11):1414–9.
33. Laird E, O’Halloran AM, Carey D, Healy M, O’Connor D, Moore P, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH)D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Newman A, organizador. *J Gerontol Ser A.* 14 de março de 2018;73(4):519–25.
34. Mirfakhraee S, Ayers CR, McGuire DK, Maalouf NM. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in the Dallas Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* setembro de 2017;87(3):242–8.
35. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D₃: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D₃ Synthesis in Human Skin*. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1988;67(2):373–8.
36. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* junho de 2005;90(6):3215–24.
37. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, Castello R, Chiodini I, Falchetti A, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients.* 27 de abril de 2018;10(5):546.
38. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful Solution for Health. *J Investig Med.* 1º de agosto de 2011;59(6):872–80.
39. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* setembro de 2006;92(1):4–8.
40. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* março de 2014;21(3):319–29.
41. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* novembro de 2011;55(8):566–75.

42. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* junho de 2010;39(2):243–53.
43. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* janeiro de 2016;96(1):365–408.
44. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 1º de agosto de 2008;88(2):491S–499S.
45. Islam T, Peiris P, Copeland RJ, El Zoghby M, Peiris AN. Vitamin D: Lessons from the Veterans Population. *J Am Med Dir Assoc.* maio de 2011;12(4):257–62.
46. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* janeiro de 2009;94(1):26–34.
47. Muszkat P, Camargo MBR, Griz LHM, Lazaretti-Castro M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* março de 2010;54(2):110–7.
48. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In Situ Detection of 1,25-dihydroxyvitamin D Receptor In human Skeletal Muscle Tissue. :6.
49. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* abril de 2007;51(3):437–42.
50. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Aguiar FB de, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Médica Bras.* setembro de 2013;59(5):495–506.
51. McCarthy EK, Kiely M. Vitamin D and muscle strength throughout the life course: a review of epidemiological and intervention studies. *J Hum Nutr Diet.* dezembro de 2015;28(6):636–45.
52. Freedman LP. Transcriptional Targets of the Vitamin D3 Receptor—Mediating Cell Cycle Arrest and Differentiation. *J Nutr.* 1º de fevereiro de 1999;129(2):581S–586S.
53. Norman AW, Nemere I, Zhou L-X, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, et al. 1,25(OH)₂-vitamin D₃, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol.* março de 1992;41(3–8):231–40.
54. Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y, Shawber CJ, Castrillon DH, Kollipara R, et al. A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification. *J Clin Invest.* 4 de setembro de 2007;117(9):2477–85.
55. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1–13.

56. Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. *Calcif Tissue Int.* fevereiro de 2013;92(2):151–62.
57. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2011;25(4):543–59.
58. Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* julho de 2011;125(3–5):159–68.
59. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of Vitamin D Receptor Gene in Mice Results in Abnormal Skeletal Muscle Development with Deregulated Expression of Myoregulatory Transcription Factors. *Endocrinology.* dezembro de 2003;144(12):5138–44.
60. Braga M, Simmons Z, Norris KC, Ferrini MG, Artaza JN. Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. *Endocr Connect.* abril de 2017;6(3):139–50.
61. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, Coletti D, Lancha AH. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* abril de 2019;60:66–9.
62. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease: Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* outubro de 2017;8(5):686–701.
63. Bischoff-Ferrari H, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W. Vitamin D Receptor Expression in Human Muscle Tissue Decreases With Age. *J Bone Miner Res.* 1º de fevereiro de 2004;19(2):265–9.
64. Pojednic RM, Ceglia L, Olsson K, Gustafsson T, Lichtenstein AH, Dawson-Hughes B, et al. Effects of $1,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ and Vitamin D₃ on the Expression of the Vitamin D Receptor in Human Skeletal Muscle Cells. *Calcif Tissue Int.* março de 2015;96(3):256–63.
65. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, Gasbarra E, Novelli G, Botta A, et al. Vitamin D Receptor in Muscle Atrophy of Elderly Patients: A Key Element of Osteoporosis-Sarcopenia Connection. *Aging Dis.* 2018;9(6):952.
66. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition.* maio de 2012;28(5):495–503.
67. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* maio de 2010;13(3):271–6.
68. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* janeiro de 2005;29(1):21–30.
69. Bading H. Nuclear calcium signalling in the regulation of brain function. *Nat Rev Neurosci.* setembro de 2013;14(9):593–608.

70. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. 2010;9.
71. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and Cognition: An Update of the Current Evidence. Korczyn AD, organizador. *J Alzheimers Dis.* 2 de setembro de 2014;42(s3):S71–80.
72. Lefebvre d’Hellencourt C, Montero-Menei CN, Bernard R, Couez D. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line. *J Neurosci Res.* 15 de fevereiro de 2003;71(4):575–82.
73. Miller BJ, Whisner CM, Johnston CS. Vitamin D Supplementation Appears to Increase Plasma A β 40 in Vitamin D Insufficient Older Adults: A Pilot Randomized Controlled Trial. Fiala M, organizador. *J Alzheimers Dis.* 23 de maio de 2016;52(3):843–7.
74. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus [Internet].* 10 de julho de 2018 [citado 15 de janeiro de 2020]; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/13567-the-role-of-vitamin-d-in-brain-health-a-mini-literature-review>
75. Toffanello ED, Coin A, Perissinotto E, Zambon S, Sarti S, Veronese N, et al. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. *Neurology.* 9 de dezembro de 2014;83(24):2292–8.
76. Rajan KB, Hebert LE, Scherr PA, Mendes de Leon CF, Evans DA. Disability in Basic and Instrumental Activities of Daily Living is Associated with Faster Rate of Decline in Cognitive Function of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1º de maio de 2013;68(5):624–30.
77. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2011;25(4):647–55.
78. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* setembro de 2008;3(5):1555–60.
79. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2004;24(5):503–10.
80. Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Adv Nutr.* 1º de maio de 2011;2(3):244–53.
81. Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D Deficiency and Chronic Lung Disease. *Can Respir J.* 2009;16(3):75–80.
82. Said AF, Abd-Elnaeem EA. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* janeiro de 2015;64(1):67–73.
83. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in

- Older U.S. Adults: VITAMIN D AND MORTALITY. *J Am Geriatr Soc.* setembro de 2009;57(9):1595–603.
84. Zhu K, Knuiman M, Divitini M, Hung J, Lim EM, Cooke BR, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D as a predictor of mortality and cardiovascular events: A 20-year study of a community-based cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* janeiro de 2018;88(1):154–63.
 85. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality: Vitamin D, CVD and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* novembro de 2011;75(5):575–84.
 86. Liu L, Chen M, Hankins SR, Nùñez AE, Watson RA, Weinstock PJ, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality from Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All-Cause in United States Adults. *Am J Cardiol.* setembro de 2012;110(6):834–9.
 87. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* dezembro de 2006;102(1–5):156–62.
 88. Köstner K, Denzer N, Müller CSL, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The Relevance of Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms for Cancer: A Review of the Literature. *ANTICANCER Res.* 2009;26.
 89. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes Control.* março de 2005;16(2):83–95.
 90. Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Zillikens MC, et al. Vitamin D Status and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke.* setembro de 2019;50(9):2293–8.
 91. Poole KES, Loveridge N, Barker PJ, Halsall DJ, Rose C, Reeve J, et al. Reduced Vitamin D in Acute Stroke. *Stroke.* janeiro de 2006;37(1):243–5.
 92. Michos ED, Reis JP, Post WS, Lutsey PL, Gottesman RF, Mosley TH, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: The NHANES-III linked mortality files. *Nutrition.* abril de 2012;28(4):367–71.
 93. Kotlarczyk MP, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM, Greenspan SL. Vitamin D deficiency is associated with functional decline and falls in frail elderly women despite supplementation. *Osteoporos Int.* abril de 2017;28(4):1347–53.
 94. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 1º de abril de 2002;75(4):611–5.
 95. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1–11.
 96. Chiu H-C, Mau L-W, Tasi W-L, Hsieh Y-H, Liu H-W. Chronic medical conditions as predictors of functional disability in an older population in Taiwan. *Australas J Ageing.* março de 2004;23(1):19–24.

97. Verbrugge LM, Lepkowski JM, Imanaka Y. Comorbidity and Its Impact on Disability. *Milbank Q.* 1989;67(3/4):450.
98. Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Yamamoto M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and activities of daily living in noninstitutionalized elderly Japanese requiring care. *J Bone Miner Metab.* 27 de outubro de 2005;23(6):488–94.
99. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int.* 1º de julho de 2003;14(7):577–82.
100. Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Chaves PHM, Hirsch CH, Robbins JA, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Physical Function in Older Adults: The Cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc.* outubro de 2011;59(10):1793–801.
101. Alekna V, Kilaite J, Mastaviciute A, Tamulaitiene M. Vitamin D Level and Activities of Daily Living in Octogenarians: Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol.* 13 de junho de 2018;9:326.
102. Euronut SENECA investigators. Life-style: physical activities and activities of daily living. *Eur J Clin Nutr.* 1991;(45):139–51.
103. Verreault R, Semba RD, Volpato S, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM. Low Serum Vitamin D Does Not Predict New Disability or Loss of Muscle Strength in Older Women. *J Am Geriatr Soc.* maio de 2002;50(5):912–7.
104. Borim FSA, Alexandre T da S, Neri AL, Máximo R de O, Silva MF, de Oliveira C. Combined Effect of Dynapenia (Muscle Weakness) and Low Vitamin D Status on Incident Disability. *J Am Med Dir Assoc.* janeiro de 2019;20(1):47–52.
105. Mindell J, Biddulph JP, Hirani V, Stamatakis E, Craig R, Nunn S, et al. Cohort Profile: The Health Survey for England. *Int J Epidemiol.* 1º de dezembro de 2012;41(6):1585–93.
106. Guralnik JM, Simonsick EM. Physical Disability in Older Americans. :8.
107. Lawton MP. THE FUNCTIONAL ASSESSMENT OF ELDERLY PEOPLE. *J Am Geriatr Soc.* junho de 1971;19(6):465–81.
108. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, Schneider IJC. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci [Internet].* 2017 [citado 4 de abril de 2018];6. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2048679016000379/type/journal_article
109. Alexandre T da S, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YA de O, Lebrão ML. Gender differences in incidence and determinants of disability in activities of daily living among elderly individuals: SABE study. *Arch Gerontol Geriatr.* setembro de 2012;55(2):431–7.

110. Alexandre T da S, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YA de O, Lebrão ML. Disability in instrumental activities of daily living among older adults: gender differences. *Rev Saúde Pública*. junho de 2014;48(3):379–89.
111. Mellouli M, Sahli J, Limam M, Toumi J, Ghardallou ME, Ajmi T, et al. Prevalence and Associated Factors of Functional Disability in Activities of Daily Living and Instrumental Activities among Institutionalized Tunisian Elderly. :11.
112. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J. Cohort Profile: The English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol*. 1º de dezembro de 2013;42(6):1640–8.
113. Alexandre T da S, Scholes S, Ferreira Santos JL, Duarte YA de O, de Oliveira C. The combination of dynapenia and abdominal obesity as a risk factor for worse trajectories of IADL disability among older adults. *Clin Nutr [Internet]*. outubro de 2017 [citado 9 de abril de 2018]; Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141731350X>
114. Leeds UK. Joint Health Surveys Unit, National Centre for Social Research and University College London Research Department of Epidemiology and Public Health. *Health Surv Engl*. 2008;
115. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. junho de 1977;1(3):385–401.
116. Steel N, Huppert F, McWilliams B. Health, wealth and lifestyles of the older population in England: the 2002 English Longitudinal Study of Ageing. Institute of Fiscal Studies. Marmot M; Banks J; Blundell R; Lessof C; Nazroo J.; 2003.
117. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Grip Strength Cutpoints for the Identification of Clinically Relevant Weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1º de maio de 2014;69(5):559–66.
118. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [published correction appears in *Obesity Research*. 1998;6:51S–209S, 1998.
119. World Health Organization, organizador. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
120. Visscher T, Seidell J, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman J. A comparison of body mass index, waist–hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *Int J Obes*. novembro de 2001;25(11):1730–5.
121. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol*. abril de 2012;4(2):158–66.