

Suellen Cristiane Gandolfo Finati Cavalcante

**Mortalidade e morbidade por doença de Alzheimer e variáveis
sociodemográficas associadas: um *overview* de revisões
sistemáticas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Olinda do Carmo Luiz

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Suellen Cristiane Gandolfo Finati Cavalcante

**Mortalidade e morbidade por doença de Alzheimer e variáveis
sociodemográficas associadas: um *overview* de revisões
sistemáticas**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Olinda do Carmo Luiz

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cavalcante, Suellen Cristiane Gandolfo Finati
Mortalidade e morbidade por doença de Alzheimer e
variáveis sociodemográficas associadas : um
overview de revisões sistemáticas / Suellen
Cristiane Gandolfo Finati Cavalcante. -- São Paulo,
2022.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientadora: Olinda do Carmo Luiz.

Descritores: 1.Doença de Alzheimer 2.Demência
3.Morbidade 4.Mortalidade 5.Incidência
6.Prevalência 7.Revisão sistemática 8.Overview

USP/FM/DBD-057/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser tão presente em minha vida e me conduzir em todos os momentos, principalmente nos de maior dificuldade.

Aos meus pais, Maria Aparecida Gandolfo Finati (*in memoriam*) e Antonio Herculano Finati, por acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem para que se tornassem realidade. Minha eterna gratidão por tudo que fizeram e fazem por mim.

Ao meu marido, Liandro Alam Silva Cavalcante, que despertou em mim o desejo de fazer o mestrado e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos. Sou muito grata em poder dividir meus dias e minha vida com você.

Aos meus amigos e familiares por todos os momentos compartilhados e aprendizados que me fazem buscar ser uma pessoa melhor a cada dia.

A minha orientadora, Profa. Dra. Olinda do Carmo Luiz, pelos ensinamentos e tempo dedicado à minha formação acadêmica e pelo carinho, empatia e leveza na relação com seus alunos.

A minha amiga, Anna Larice Meneses Galvão, por toda dedicação e comprometimento fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e pelo apoio e trocas de experiências que me ajudaram a chegar até aqui.

A todos os professores, professoras e funcionários do Departamento de Medicina Preventiva que de alguma forma contribuíram para minha formação acadêmica, em especial às professoras Dra. Ana Claudia Germani e Dra. Claudia Suemoto.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Moisés Goldbaum, Profa. Dra. Sônia Maria Dozzi Brucki e Profa. Dra. Maria Beatriz Marcondes Macedo Montaña, pelas importantes contribuições para o aprimoramento desta pesquisa.

A Claire Hooper, Marina Jancso e demais colegas de trabalho, por todo incentivo, suporte e confiança que possibilitaram a realização deste projeto. Meus sinceros agradecimentos.

"Nascer é uma possibilidade, viver é um risco, envelhecer é um privilégio"

Mario Quintana

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

APRESENTAÇÃO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Fatores de risco associados às demências e à doença de Alzheimer.....	2
1.1.1. Fatores de risco não modificáveis.....	3
1.1.1.1. Idade.....	3
1.1.1.2. Histórico familiar.....	4
1.1.1.3. Sexo.....	5
1.1.1.4. Diferenças étnico-raciais.....	5
1.1.2. Fatores de risco modificáveis.....	6
1.1.2.1. Fatores de risco cardiovascular.....	6
1.1.2.2. Escolaridade.....	7
1.2. Diagnóstico da doença de Alzheimer.....	8
1.3. Prevenção e Tratamento da doença de Alzheimer.....	12
1.4. Prognóstico da doença de Alzheimer.....	14
1.5. Causas de óbito em portadores de doença de Alzheimer e outras demências.....	21
1.6. Epidemiologia da doença de Alzheimer.....	26
1.7. O fardo da doença.....	31
1.8. Os custos da demência.....	33
2. JUSTIFICATIVA.....	36
3. OBJETIVO.....	36
4. METODOLOGIA.....	37
4.1. Protocolo e registro.....	42

4.2. Pergunta da pesquisa.....	42
4.3. Estratégia de busca e seleção dos estudos.....	43
4.3.1. Critérios de inclusão.....	44
4.3.2. Critérios de exclusão.....	44
4.4. Extração dos dados.....	45
4.5. Avaliação da qualidade dos estudos.....	46
4.6. Análise dos dados.....	49
5. RESULTADOS.....	49
5.1. Seleção dos estudos.....	49
5.2. Características dos estudos incluídos.....	54
5.3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos.....	59
5.4. Análise qualitativa dos resultados da pesquisa.....	64
5.4.1. Estados Unidos.....	64
5.4.1.1. Afro-americanos, brancos não latinos, brancos e não brancos.....	65
5.4.1.2. Nipo-americanos.....	66
5.4.1.3. Mexicanos-americanos	67
5.4.1.4. Cubanos-americanos e brancos não latinos.....	67
5.4.2. Estados Unidos e Europa.....	67
5.4.3. China.....	70
5.4.4. Japão.....	72
5.4.5. Coreia do Sul.....	75
5.4.6. Países Árabes.....	76
5.4.7. Irã.....	77
6. DISCUSSÃO.....	78
6.1. Incidência.....	78
6.2. Prevalência.....	80
6.3. Mortalidade.....	85
6.4. Análise comparativa dos estudos incluídos neste <i>overview</i>	86
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
8. ANEXO.....	90

8.1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer.....	90
8.2. Sinais e sintomas.....	91
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	93
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94

LISTA DE SIGLAS

ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
BPSD	<i>Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DALYs	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
HAAS	<i>Honolulu-Asia Aging Study</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NaSDEK	Inquérito Nacional sobre Epidemiologia da Demência da Coreia
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEOD	População, Exposição, <i>Outcome</i> e Desenho
PICO	População, Intervenção, Controle e <i>Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
SveDem	<i>Swedish Dementia Registry</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos estudos revisados neste <i>overview</i>	53
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da confiança nos resultados da revisão sistemática conforme AMSTAR 2.....	48
Tabela 2 - Resultado das pesquisas realizadas nas bases de dados e literatura cinzenta.....	50
Tabela 3 - Características dos estudos incluídos no <i>overview</i>	55
Tabela 4 - Classificações da confiança nos resultados das revisões sistemáticas incluídas neste <i>overview</i> segundo AMSTAR 2.....	61

RESUMO

Cavalcante SCGF. *Mortalidade e morbidade por doença de Alzheimer e variáveis sociodemográficas associadas: um overview de revisões sistemáticas* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência. Sua etiologia ainda não é totalmente conhecida, mas parece ser uma patologia multideterminada com vários fatores de risco envolvidos como idade, sexo, baixa escolaridade, doenças cardiovasculares e histórico familiar. **Objetivo:** Sistematizar o conhecimento científico sobre a mortalidade e a morbidade por doença de Alzheimer, buscando identificar os contextos sociodemográficos e as diferenças entre regiões e países. **Metodologia:** A pesquisa foi realizada nos bancos de dados MEDLINE/PubMed, Embase, LILACS, Scopus, PsycINFO, Web of Science, CINAHL e Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register no período de 2010 a 2020. Dois revisores realizaram de forma independente a seleção dos estudos, a extração de dados e a avaliação da qualidade. As discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso ou através da opinião de uma terceira revisora. **Resultados:** Foram revisados 7.939 resumos, 181 publicações em texto completo e ao final foram incluídas 9 revisões sistemáticas. Apesar das diferenças encontradas nos estudos incluídos neste *overview*, ao se analisar os dados em conjunto, foram observadas maiores taxas de incidência, prevalência e mortalidade por doença de Alzheimer em mulheres e pessoas com idade mais avançada. Com relação à raça/etnia, os afro-americanos apresentaram maiores taxas de incidência e prevalência quando comparados a outros grupos étnicos residentes nos Estados Unidos. Entretanto, poucos estudos ajustaram seus resultados por mais de um fator de risco. Foram raros os estudos que ajustaram por escolaridade, um importante determinante da doença de Alzheimer. **Conclusão:** Os estudos sobre o perfil epidemiológico da doença de Alzheimer são numerosos. Sexo, idade, escolaridade e raça estão relacionados de forma independente à sua ocorrência, no entanto, as revisões sistemáticas não esclareceram o papel da intersecção entre os fatores de risco. A heterogeneidade das metodologias prejudica a comparação entre os diversos países, contribuindo pouco para a formulação de hipóteses e, portanto, para o planejamento de intervenções de prevenção.

Descritores: Doença de Alzheimer; Demência; Morbidade; Mortalidade; Incidência; Prevalência; Revisão sistemática; *Overview*.

ABSTRACT

Cavalcante SCGF. *Mortality and morbidity from Alzheimer's disease and associated sociodemographic variables: an overview of systematic reviews* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Background: Alzheimer's disease is the most common type of dementia. Its etiology is still not fully known, but Alzheimer's disease seems to be a multi-determined disease with several risk factors involved, such as age, sex, low education, cardiovascular diseases, and family history. **Purpose:** Systematize the scientific knowledge on morbidity and mortality from Alzheimer's disease, identifying sociodemographic contexts and differences between regions and countries. **Methods:** Searches were performed in MEDLINE/PubMed, Embase, LILACS, Scopus, PsycINFO, Web of Science, CINAHL, and Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register databases between 2010 and 2020. Two reviewers independently carried out the selection of the studies, data extraction and quality assessment. Disagreements were discussed and resolved by consensus or through the opinion of a third reviewer. **Results:** We screened 7939 abstracts, 181 full-text publications and included 9 systematic reviews. Despite the differences found in the studies included in this overview, when analyzing the data together, higher rates of incidence, prevalence, and mortality from Alzheimer's disease were found in women and older people. Regarding race/ethnicity, African Americans had higher incidence and prevalence rates when compared to other ethnic groups residing in the United States. However, few studies adjusted their results for more than one risk factor. Rare studies adjusted for education, an important determinant of Alzheimer's disease. **Conclusion:** Studies on the epidemiological profile of Alzheimer's disease are numerous. Sex, age, education, and race are independently related to its occurrence, however, the systematic reviews have not clarified the role of the intersection between risk factors. The heterogeneity of methodologies makes it difficult to compare the different countries, with little contribution to the formulation of hypotheses and, therefore, to the planning of prevention interventions.

Descriptors: Alzheimer disease; Dementia; Morbidity; Mortality; Incidence; Prevalence; Systematic review; Overview.

APRESENTAÇÃO

Sou farmacêutica formada pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) e desde que conclui a graduação tenho procurado alguma forma de retribuir para a sociedade a formação que tive, de maneira que pudesse contribuir com os conhecimentos adquiridos em prol da melhoria da saúde das pessoas.

Foram alguns anos de reflexão até que finalmente encontrei na epidemiologia a motivação que procurava. Estudar os "fatores que determinam a frequência e a distribuição das doenças nas populações" foi algo que me despertou muito interesse.

Associado a isso, as doenças mentais sempre me fascinaram, em especial aquelas cuja cura está ainda longe de ser descoberta como a doença de Alzheimer, pois é principalmente neste cenário de maior dificuldade e enfrentamento que nós profissionais de saúde podemos e devemos agir.

Estudar a mortalidade e a morbidade por doença de Alzheimer, buscando identificar as diferenças entre regiões e países ao longo dos anos, tem como objetivo prático contribuir para a melhor compreensão do perfil dos portadores e assim auxiliar na implementação de políticas públicas voltadas para estas pessoas e seus cuidadores.

Durante a minha formação no departamento de Medicina Preventiva, tive oportunidade de participar de diversas aulas que contribuíram para o aprofundamento do meu objeto de estudo:

- MPR5721: Epidemiologia nos Serviços de Saúde
- MPR5740: Análise Quantitativa em Saúde
- MPR5749: Seminários de Epidemiologia
- MPR5747 / MPR5748: Seminários de Projetos em Saúde Coletiva I e II
- MPR5766: Revisão Sistemática com Enfoque em Estudos Observacionais, Estudos Qualitativos e Sobre as Temáticas da Promoção da Saúde e da Avaliação Econômica em Saúde
- PSP5108: Estatísticas de Saúde

Também tive o prazer de participar de discussões no meu grupo de pesquisa que me fizeram pensar sobre as diferenças no surgimento das doenças como sexo, raça e as desigualdades sociais.

Em 2018, tive a oportunidade de apresentar um trabalho no 12º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva da ABRASCO, realizado na Fiocruz - Rio de Janeiro. O trabalho intitulado "Doença de Alzheimer no Brasil: Revisão Sistemática e Estudo de Tendência Temporal da Morbimortalidade de 1996 a 2015" foi apresentado na modalidade de Comunicação Oral Curta.

Associado a todas estas fontes de conhecimento de valor inestimável, eu não poderia deixar de mencionar a contribuição do meu trabalho no departamento editorial da Springer Healthcare. A minha rotina diária de gerenciamento de produção de artigos científicos desde a concepção até a publicação, bem como a constante busca por atualizações quanto aos avanços na área de saúde foram fatores essenciais que despertaram em mim o desejo de me tornar uma pesquisadora.

O projeto apresentado ao exame de qualificação previa a realização de uma revisão sistemática sobre mortalidade por doença de Alzheimer pois à época não haviam tantas pesquisas disponíveis sobre o tema em uma primeira busca exploratória no Medline. Após alguns meses, no entanto, quando a busca definitiva foi realizada, o número de pesquisas aumentou significativamente, inviabilizando uma revisão adequada durante o tempo restrito do mestrado. Em consulta com vários profissionais bibliotecários da saúde, não foi possível entender mudança tão drástica em tão pouco tempo nas bases de dados. Além disso, para tornar a pesquisa mais completa, em conjunto com minha orientadora, optamos por incluir estudos sobre morbidade (prevalência e incidência) por doença de Alzheimer. Dada a quantidade de estudos recuperados ao refazer as buscas, decidimos pela realização do *overview* de revisões sistemáticas, metodologia que vem sendo cada vez mais utilizada e publicada em revistas científicas de grande impacto.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é um processo que tem ocorrido mundialmente nos últimos anos como resultado do aumento da expectativa de vida. No Brasil, a redução de doenças infectocontagiosas e o maior acesso aos serviços de saúde com o surgimento do Sistema Único de Saúde (SUS) são fatores que contribuíram para este aumento da longevidade.

Estima-se que em 2025 haverá 1,2 bilhões de idosos no mundo e este número poderá chegar a 2 bilhões em 2050. Pela primeira vez, o número de pessoas acima de 60 anos superará o de crianças com menos de 14 anos, correspondendo a 22,1% e 19,6% da população mundial, respectivamente (Burlá et al., 2013).

Diante deste novo cenário, torna-se necessário o investimento em políticas públicas de saúde para este grupo crescente de indivíduos. Com o aumento da expectativa de vida, as pessoas têm vivido mais e, como consequência, tem-se observado um aumento da prevalência de doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, a osteoporose e as doenças neurodegenerativas, dentre elas a demência. De acordo com estimativas recentes mais de 55 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo e estima-se que este número chegue a 78 milhões em 2030 (Alzheimer's Disease International, 2021).

Estudos indicam que pessoas com demência, principalmente aquelas com idades mais avançadas, possuem anormalidades cerebrais associadas a mais de uma causa de demência, condição também chamada de demência mista. Há casos ainda de pessoas com sintomas de demência, mas que não possuem a doença. Isso porque há situações em que os sintomas são semelhantes como por exemplo *delirium*, efeitos

adversos a medicamentos, hipotireoidismo, deficiência de certas vitaminas e uso abusivo de álcool. Ao contrário da demência, estas condições podem ser revertidas (Alzheimer's Association, 2021).

A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência, correspondendo entre 60% e 80% dos casos. É uma doença que progride lentamente e se inicia muito antes dos sinais e sintomas serem notados. Foi identificada pela primeira vez há mais de 100 anos, mas muito tempo se passou antes que ela fosse reconhecida como a causa mais comum de demência e como causa de morte (Alzheimer's Association, 2021; Blennow et al., 2006).

As alterações cerebrais podem iniciar em 20 ou mais anos antes dos sintomas aparecerem, isso porque no início o cérebro cria mecanismos de compensação que permitem que os indivíduos continuem a desempenhar suas atividades diárias normalmente. À medida que os danos neurológicos avançam, o cérebro não é mais capaz de compensar as alterações e então ocorre o declínio cognitivo (Alzheimer's Association, 2016).

1.1. Fatores de risco associados às demências e à doença de Alzheimer

A etiologia da doença de Alzheimer ainda não é totalmente conhecida, acredita-se que diversos fatores estejam envolvidos de forma aditiva, o que a torna uma patologia multideterminada. Apesar dos avanços observados nos últimos anos ainda há muito o que ser estudado, principalmente no que se refere a progressão mais rápida em algumas pessoas e menos em outras e a como a doença pode ser prevenida, retardada ou interrompida (Alzheimer's Association, 2016; Gonçalves; Carmo, 2012).

À medida que um maior número de pessoas tem sido diagnosticado com a doença de Alzheimer ao longo dos anos e devido à inexistência de um fármaco modificador de doença seguro e eficaz, a conscientização sobre a doença e seus fatores de risco são fundamentais para a adoção de estratégias de prevenção como forma de minimizar seus impactos no futuro (Heger et al., 2019).

Uma pesquisa realizada na Holanda com 590 pessoas com idade entre 40 e 75 anos teve como objetivo avaliar o conhecimento sobre a demência e seus fatores de risco. Os resultados deste estudo mostraram que a maioria dos participantes (56%) tinham consciência sobre a associação entre o estilo de vida e o risco de demência, atribuindo baixa atividade cognitiva, inatividade física e dieta não saudável a um maior risco para o desenvolvimento da doença. Por outro lado, foi observada uma lacuna no conhecimento sobre outros fatores de risco entre os indivíduos avaliados (Heger et al., 2019).

Os fatores de risco podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis e o seu conhecimento é importante pois permite compreender quais são os fatores que levam à predisposição para a doença antes mesmo de sua ocorrência e estratificar os indivíduos com risco aumentado (Hickman et al., 2016).

1.1.1. Fatores de risco não modificáveis

1.1.1.1. Idade

Há uma grande associação entre a doença de Alzheimer e o aumento da idade. À medida que a idade avança, a probabilidade de ser acometido pela doença aumenta.

Como resultado, a prevalência é maior em idosos com mais de 80 anos em comparação com aqueles na faixa etária de 65 a 80 anos. Apesar da idade ser o principal fator de risco não modificável, a doença de Alzheimer não faz parte do envelhecimento e apenas a idade não é suficiente para causar a doença (Alzheimer's Association, 2021; Boff et al., 2015).

1.1.1.2. Histórico familiar

O histórico familiar não implica necessariamente que o indivíduo desenvolva a doença de Alzheimer, entretanto pessoas que possuem um parente de primeiro grau com a doença possuem maior probabilidade de desenvolvê-la. Nos casos em que há mais de um parente, o risco é ainda maior. Nestes casos em que o fator familiar está presente, o estilo de vida desempenha um papel importante na prevenção da doença (Alzheimer's Association, 2021).

Pessoas que apresentam o alelo APOE ϵ 4 possuem um risco aumentado para doença de Alzheimer. Estima-se que 40% a 65% das pessoas diagnosticadas com doença de Alzheimer possuem uma ou duas cópias do alelo APOE ϵ 4. Por outro lado, herdar o alelo APOE ϵ 4 não significa que um indivíduo irá desenvolver a doença de Alzheimer. Além disso, é importante ressaltar que risco aumentado devido ao histórico familiar não é completamente explicado pela herança do alelo APOE ϵ 4 (Alzheimer's Association, 2016).

1.1.1.3. Sexo

Observa-se uma maior prevalência da doença de Alzheimer em mulheres, o que torna o sexo um fator de risco. As possíveis explicações são diversas, dentre elas a maior longevidade das mulheres em relação aos homens. Outra explicação são as diferentes experiências de vida como quantidade de anos estudados e ocupação profissional. Como a baixa escolaridade é um fator de risco para o desenvolvimento da demência, os baixos níveis de escolaridade de mulheres nascidas na primeira metade do século XX pode ser um fator que contribuiu para um maior risco de doença de Alzheimer no sexo feminino (Alzheimer's Association, 2021; Gonçalves; Carmo, 2012).

Dados do estudo Framingham estimam que o risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer ao longo da vida na idade de 65 anos é de 1 em 5 para mulheres e 1 em 10 para homens, sendo que este risco aumenta com o passar dos anos para ambos os sexos (Seshadri et al., 2006).

1.1.1.4. Diferenças étnico-raciais

Os dados ainda são limitados com relação às diferenças étnico-raciais. Entretanto, alguns estudos têm sugerido que estas diferenças existem no que se refere a incidência e prevalência e forma de apresentação da doença entre as raças (Paradise et al., 2009).

Um exemplo são os Estados Unidos. Afro-americanos e hispânicos possuem maior probabilidade de desenvolver doença de Alzheimer e outras demências em comparação com os brancos não-hispânicos, apesar de haver uma quantidade maior

destes últimos vivendo com a doença no país. Diferenças nos fatores de risco relacionados a saúde e estilo de vida contribuem para as diferenças no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer entre as raças. Características socioeconômicas como baixa escolaridade, altas taxas de pobreza e maior exposição à discriminação também são fatores responsáveis pelo risco aumentado em afro-americanos e hispânicos (Alzheimer's Association, 2021).

Devido à ausência de tratamentos curativos para a doença de Alzheimer e com a prevalência mundial em constante aumento, a investigação dos fatores de risco modificáveis e forma de preveni-los são assuntos bastantes debatidos na área (Xu et al., 2015)

Barnes e Yaffe (2011) estimaram que aproximadamente metade dos casos globais de doença de Alzheimer podem ser atribuídos a sete fatores de risco modificáveis (diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo, depressão, escolaridade e atividade física) e uma redução de 10-25% desses fatores podem potencialmente prevenir 1,1-3,0 milhões de casos em todo o mundo.

Portanto, melhorias na dieta, educação e prática de exercícios físicos e manejo das doenças cardiovasculares como o diabetes mellitus e hipertensão arterial podem reduzir o risco individual para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (Hickman et al., 2016).

1.1.2. Fatores de risco modificáveis

1.1.2.1. Fatores de risco cardiovascular

Fatores comportamentais relacionados às doenças cardiovasculares como tabagismo e sedentarismo, além de algumas doenças crônicas como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, obesidade e síndrome metabólica também têm sido associados à doença de Alzheimer (Alzheimer's Disease International, 2015; Rizzi et al., 2014).

Atividade física regular e controle dos fatores de risco cardiovascular reduzem o risco de declínio cognitivo e demência. Evidências recentes sugerem que dietas saudáveis que beneficiam o coração podem estar associadas à redução do risco de doença de Alzheimer e outras demências (Alzheimer's Association, 2021).

1.1.2.2. Escolaridade

Outra associação importante é o nível de escolaridade. Os analfabetos possuem uma maior prevalência quando comparados àqueles que estudaram mais. Quanto maior o número de anos estudados, menor é a prevalência da doença de Alzheimer (Boff et al., 2015).

Alguns pesquisadores acreditam que a maior escolaridade promove a construção de uma reserva cognitiva que permite uma melhor compensação das mudanças que ocorrem no cérebro responsáveis por causar os sintomas da doença de Alzheimer. Isso acontece pois há um aumento de conexões entre os neurônios que permite que o cérebro compense mudanças precoces da doença, utilizando para isso rotas alternativas de comunicação entre os neurônios para a realização de uma determinada tarefa cognitiva (Contador et al., 2017; Paradise et al., 2009; Spalletta et al., 2015).

Por outro lado, pessoas com menor escolaridade possuem uma probabilidade maior de terem ocupações que são mentalmente menos estimulantes, aumentando assim o risco para doença de Alzheimer. Outro fator importante que deve ser levado em consideração com relação à baixa escolaridade é que ela está relacionada a um nível socioeconômico mais baixo, o que pode resultar em alimentação e cuidados médicos inadequados, incluindo a falta de acesso a tratamentos de controle do risco cardiovascular (Alzheimer's Association, 2021).

1.2. Diagnóstico da doença de Alzheimer

Até o momento não existe um único exame para diagnosticar a doença de Alzheimer, para tal várias ferramentas são utilizadas como (Alzheimer's Association, 2021):

- Histórico médico e familiar, incluindo histórico psiquiátrico e de mudanças cognitivas e comportamentais;
- Entrevista com membro da família ou pessoa próxima a fim de obter informações sobre mudanças no pensamento, habilidades ou comportamento;
- Realização de testes cognitivos e físicos e exames neurológicos;
- Realização de exames de sangue e de imagem para descartar outras possíveis causas de sintomas de demência, como tumor ou certas deficiências vitamínicas.

Quanto mais precoce for o diagnóstico da doença de Alzheimer, melhor será a qualidade de vida do paciente. Isso porque o tratamento é iniciado precocemente, levando a um retardo do declínio cognitivo e funcional, o que proporciona maior autonomia e menor dependência de familiares e cuidadores para o desempenho de atividades rotineiras (Gonçalves; Carmo, 2012).

Diversos critérios têm sido desenvolvidos para a avaliação e diagnóstico de doença de Alzheimer, o mais amplamente utilizado é o NINCDS-ADRDA (do inglês, *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*).

De 1984 a 2011, o diagnóstico da doença de Alzheimer era baseado nos critérios publicados pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) em 1984 (McKhann et al., 1984). Em 2011, com novos avanços na pesquisa da doença de Alzheimer, estes critérios foram revisados e as novas diretrizes incorporaram o uso de biomarcadores e a divisão da doença em três estágios: pré-clínico, comprometimento cognitivo leve e demência, sendo o primeiro estágio assintomático (Sperling et al., 2011; Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011).

Os biomarcadores são divididos em duas categorias principais: os biomarcadores de acúmulo de beta-amiloide e os biomarcadores de degeneração ou lesão neuronal. Seu uso na prática clínica não está recomendado no momento devido à falta de padronização entre os laboratórios e de definições sobre os pontos de corte e pela dificuldade de acesso. Entretanto, esta tecnologia tem mostrado resultados promissores nas pesquisas e tende a ser uma ferramenta importante para o diagnóstico

da doença de Alzheimer em seus estágios iniciais (Nitzsche et al., 2015; Jack CR Jr, et al., 2011).

A fase pré-clínica corresponde ao primeiro estágio da doença de Alzheimer e pode iniciar anos antes do aparecimento dos sintomas demenciais. Apesar da identificação desta fase representar um avanço importante para o diagnóstico da doença de Alzheimer por permitir precocemente a mudança do estilo de vida, atualmente não possui aplicabilidade clínica e é utilizada apenas para fins de pesquisa (Sperling et al., 2011).

Na fase de comprometimento cognitivo leve, os indivíduos não se enquadram nos critérios para o diagnóstico de demência e se mantêm independentes para a execução das atividades diárias, porém apresentam déficits em um ou mais domínios cognitivos: função executiva, memória, habilidades visuoespaciais, atenção ou linguagem. O conceito de comprometimento cognitivo leve tem como objetivo identificar indivíduos sintomáticos, mas não com demência, cuja fisiopatologia subjacente primária é a doença de Alzheimer (Albert et al., 2011).

Para que o paciente seja diagnosticado com demência, é necessário que apresente prejuízo em sua capacidade funcional no trabalho ou nas atividades diárias, declínio em ao menos dois domínios cognitivos e redução em seu nível de funcionalidade e desempenho (Nitzsche et al., 2015; McKhann et al., 2011).

Para melhor classificar os indivíduos com demência propriamente dita, existem três terminologias distintas: provável demência devido à doença de Alzheimer, possível demência devido à doença de Alzheimer e provável ou possível demência devido à doença de Alzheimer com evidência do processo fisiopatológico da doença (McKhann et al., 2011).

O diagnóstico de provável demência devido à doença de Alzheimer é feito por meio de observação cuidadosa de comprometimento cognitivo, pois a doença tem início insidioso, podendo demorar meses ou anos para o aparecimento dos sintomas, com perceptível piora cognitiva. Além disso, devem ser excluídas outras formas de demência ou doenças que acarretem prejuízo cognitivo (McKhann et al., 2011).

Nos casos em que não se tem certeza da evolução do declínio cognitivo do paciente, quando o início deste declínio ocorre de forma súbita e não gradual, quando o curso da doença é anormal ou quando há alguma doença ou uso de medicamento que afetem a cognição, estabelece-se o diagnóstico de possível demência devido à doença de Alzheimer (McKhann et al., 2011).

Por fim, pacientes que possuem biomarcadores da fisiopatologia da doença de Alzheimer ou evidência de alterações neuropatológicas e também preenchem os critérios diagnósticos para outras formas de demência são diagnosticados com provável ou possível demência devido à doença de Alzheimer com evidência do processo fisiopatológico da doença. É importante salientar que esse diagnóstico não exclui a possibilidade de que outro processo fisiopatológico também esteja presente (McKhann et al., 2011).

Desta forma, acredita-se que o número real de indivíduos com doença de Alzheimer esteja subestimado pois este número é baseado em casos de pacientes sintomáticos com o diagnóstico da doença e não inclui uma quantidade considerável de indivíduos no estágio pré-clínico em que a doença está ativa, porém são assintomáticos (Hickman et al., 2016).

Com o objetivo de diagnosticar de maneira efetiva a doença de Alzheimer em seu estágio pré-clínico, provavelmente será necessário implementar um programa de

rastreamento nacional para a identificação de biomarcadores da doença em indivíduos com determinada faixa etária e outras categorias de risco. Acredita-se que os novos tratamentos para doença de Alzheimer devam ser introduzidos nos estágios pré-clínicos e de comprometimento cognitivo leve a fim de preservar as redes neuronais em funcionamento (Hickman et al., 2016).

É importante salientar que quando os primeiros critérios diagnósticos para a doença de Alzheimer foram estabelecidos em 1984, não havia conhecimento para determinar outras formas de demência como as de corpos de Lewy, as vasculares e a frontotemporal. Nas novas recomendações é necessário que os critérios diagnóstico destas outras formas de demência não sejam preenchidos para que se tenha um diagnóstico de provável demência devido à doença de Alzheimer (Nitzsche et al., 2015).

Outra mudança importante nas novas recomendações é que o comprometimento da memória deixou de ser um fator indispensável para o diagnóstico de doença de Alzheimer, sendo possível observar outras formas de manifestações não amnéticas que incluem declínio no domínio da linguagem, das habilidades visuoespaciais e das funções executivas (Nitzsche et al., 2015).

1.3. Prevenção e Tratamento da doença de Alzheimer

Existem poucas informações sobre formas de evitar a doença de Alzheimer. O que se sabe é que a adoção de um estilo de vida saudável é benéfica tanto para o corpo quanto para a mente. Hábitos saudáveis não só auxiliam na prevenção da doença, como também podem auxiliar no retardo da sua progressão. Ter uma

alimentação saudável, praticar atividades físicas, ter hábito de leitura e atividades sociais são algumas das formas de prevenção (Gonçalves; Carmo, 2012).

Apesar de ainda não existirem tratamentos para o reparo da deterioração cerebral causada pela doença de Alzheimer, os tratamentos existentes até o momento buscam melhorar as funções cognitivas e comportamentais. Os medicamentos e as técnicas de reabilitação, bem como informação sobre a doença e apoio aos cuidadores são essenciais para melhorar o quadro clínico do paciente (Gonçalves; Carmo, 2012).

Os *guidelines* para o tratamento da doença de Alzheimer preconizam como terapias medicamentosas fármacos que inibem a degradação de acetilcolina e bloqueiam os receptores de glutamato, o que aumenta a atividade colinérgica e reduz a atividade glutamatérgica, respectivamente (Cazarim et al., 2016).

Os fármacos mais comumente utilizados na prática clínica são os inibidores da colinesterase donepezila, galantamina e rivastigmina. Eles podem ser utilizados isolados ou em combinação com um antagonista de receptor de glutamato, que também podem ser utilizados de forma isolada dependendo do estágio da doença (Cazarim et al., 2016).

Apesar destes medicamentos não impedirem a progressão ou promoverem a cura da doença, é observada uma melhora ou estabilização de alguns sintomas por um período limitado de em média 6 a 12 meses, resultando em uma melhor qualidade de vida dos pacientes (Xue et al., 2017; Wattmo et al., 2015).

Um estudo multicêntrico realizado na Suíça com 681 pacientes falecidos com diagnóstico de doença de Alzheimer e tratados com inibidores de colinesterase mostrou que os pacientes que apresentaram melhora ou tiveram a doença estabilizada após 6

meses de tratamento viveram em média 6 meses mais do que aqueles que tiveram piora dos sintomas (Wattmo et al., 2014).

Outro estudo, também realizado na Suíça, investigou a relação entre tratamento com inibidores de colinesterase, progressão da doença e mortalidade. Foram avaliados 1021 pacientes com doença de Alzheimer em uso de inibidores de colinesterase por um período de 16 anos. Os resultados deste estudo mostraram que taxa mais lenta de declínio cognitivo ou de realização de atividades básicas de vida diária, maior dose de inibidores de colinesterase ou maior duração do tratamento foram associados a maior tempo de sobrevivência. A conclusão deste estudo foi que o uso de inibidores de colinesterase pode prolongar a expectativa de vida de pacientes com doença de Alzheimer, principalmente daqueles com boa tolerância a altas doses e maior duração do tratamento (Wattmo et al., 2015).

1.4. Prognóstico da doença de Alzheimer

A expectativa de vida e o tempo de sobrevivência após o diagnóstico de demência parece estar aumentando, provavelmente devido à melhora dos cuidados com o paciente e ao diagnóstico precoce. Mudanças no tratamento da demência, principalmente com o advento dos inibidores da colinesterase, podem ter influenciado as taxas de sobrevivência, o que impacta diretamente na necessidade de serviços (Brodaty et al., 2012).

A compreensão dos fatores de risco mais específicos que contribuem para menor sobrevivência de pacientes com doença de Alzheimer é importante pois representam informações relevantes para os pacientes e seus familiares no que se refere a busca

por serviços e cuidados. Além disso, estas informações podem contribuir para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas e/ou de reabilitação cognitiva eficientes para retardar o curso dos sintomas e melhorar a sobrevida (Spalletta et al., 2015; Xue et al., 2017).

Os fatores prognósticos podem ser diferentes em pacientes com doença de Alzheimer de início precoce, pois são mais jovens e possuem menos comorbidades, entretanto são também mais propensos a um curso mais agressivo da doença (Rhodius-Meester et al., 2018).

Por outro lado, alguns fatores como idade, gênero, escolaridade, idade no diagnóstico e polimorfismo do alelo APOE ainda são controversos com relação à expectativa de vida desses pacientes (Contador et al., 2017; Spalletta et al., 2015).

Uma revisão sistemática que incluiu 42 estudos teve como objetivo determinar o tempo de sobrevida após o diagnóstico de demência e o número de anos perdidos em várias subamostras categorizadas por idade no diagnóstico, gênero, tipo de demência e gravidade da doença (Brodaty et al., 2012).

O resultado desta análise mostrou que o impacto global da morte por demência diminui com o aumento da idade em todas as categorias de interesse. A sobrevida de homens e mulheres foi semelhante e negativamente associada à idade no diagnóstico. É importante salientar, no entanto, que quanto mais precoce é o diagnóstico, maior é a sobrevida, não porque a duração da vida aumentou, mas por ter sido descoberta mais cedo, a pessoa passa mais tempo com o diagnóstico. Devido à maior expectativa de vida, as mulheres parecem perder mais anos de vida restante quando comparadas aos homens (Brodaty et al., 2012).

A perda da expectativa de vida pareceu ser maior nas demências frontotemporais e vasculares em comparação a outras demências como a doença de Alzheimer. A explicação parece ser a idade mais jovem dos pacientes quando do diagnóstico por estes tipos de demência. Outro resultado importante deste estudo foi a redução do tempo de sobrevida com o aumento da gravidade da doença (Brodaty et al., 2012).

As taxas de sobrevida de pacientes com demência e alta escolaridade são mais baixas quando comparadas às taxas de indivíduos com baixa escolaridade. Uma possível explicação seria o fato de indivíduos com maior reserva cognitiva levarem mais tempo para atingir o ponto em que a função cognitiva é afetada, ou seja, quando a carga patológica cerebral está próxima a sua capacidade total. A partir de então, as manifestações clínicas evoluem rapidamente, fazendo assim com que o tempo de sobrevida nestes indivíduos seja menor (Contador et al., 2017).

Uma análise retrospectiva teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento com donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina na sobrevida global, taxas de institucionalização e carga econômica da doença de pacientes recentemente diagnosticados com doença de Alzheimer (Black et al., 2018).

Para a realização deste estudo foi utilizada uma amostra aleatória de 5% dos pacientes cadastrados no banco de dados do Medicare de 2010 a 2014. Estes pacientes possuíam idade entre 65 e 100 anos e diagnóstico de doença de Alzheimer e foram divididos entre os grupos tratado e não tratado. Foram identificados 8995 pacientes, sendo que 4037 deles (44,8%) pertenciam ao grupo de tratados (Black et al., 2018).

Os resultados deste estudo mostraram que pacientes que receberam tratamento tiveram menor risco de morte e de serem institucionalizados quando comparados aos pacientes não tratados. Estes resultados podem ser explicados pelo fato de pacientes tratados possuírem maior probabilidade de receber atenção médica para outras comorbidades, além da doença de Alzheimer (Black et al., 2018).

Foi observado também que os custos totais do Medicare aumentaram significativamente no mês do diagnóstico destes pacientes, sendo que os custos atribuídos à doença de Alzheimer correspondem de 43 a 48% das despesas totais do Medicare. Estudos realizados com dados de hospitais sugerem que o diagnóstico precoce da doença de Alzheimer pode acarretar menores custos pois, o tratamento precoce pode resultar em melhor qualidade de vida, menores taxas de institucionalização, melhores cuidados com as comorbidades e, portanto, menores gastos com a saúde (Black et al., 2018).

No que se refere aos fatores associados à mortalidade por doença de Alzheimer, a maioria dos estudos abordam fatores demográficos ou clínicos tais como gravidade do declínio cognitivo, dependência e comorbidades. Poucos estudos têm focado nos fatores específicos da doença como fluido cerebrospinal e marcadores de ressonância magnética. A degeneração neuronal mais grave e atrofia cerebral têm sido associados à mortalidade (Rhodius-Meester et al., 2018; Spalletta et al., 2015; Staekenborg et al., 2016).

Um estudo longitudinal realizado na Holanda teve como objetivo identificar as características do portador de doença de Alzheimer que estão associadas à mortalidade. Foram incluídos 616 pacientes relativamente jovens (idade entre 59 e 75 anos) com diagnóstico de doença de Alzheimer provenientes da *Amsterdam Dementia*

Cohort que entraram no estudo entre 2000 e 2014. Os pacientes foram acompanhados por no mínimo dois anos e as informações sobre a mortalidade foram coletadas do Registro Municipal Holandês (*Dutch Municipal Register*). Trinta e cinco por cento dos pacientes morreu em até 5 anos após receber o diagnóstico (Rhodius-Meester et al., 2018).

O estudo mostrou que os fatores que predispõe a um risco aumentado de mortalidade por doença de Alzheimer são: idade avançada, sexo masculino, presença de atrofia do lobo temporal medial, maiores quantidades de proteína tau no fluido cerebrospinal, todos indicativos de maior gravidade da doença. Por outro lado, duração das queixas, nível de dependência nas atividades diárias, presença do alelo APOE ϵ 4 e comorbidades não foram associados à mortalidade (Rhodius-Meester et al., 2018). Estes resultados corroboram achados de estudos publicados anteriormente (Spalletta et al., 2015; Wattmo et al., 2015).

A diferença do risco de mortalidade entre homens e mulheres neste estudo pode ser explicada devido ao fato das mulheres apresentarem os sintomas da doença mais precocemente, resultando então em um maior tempo de sobrevivência quando comparado aos homens. Isso acontece pois o declínio cognitivo relacionado às atividades domésticas é percebido com mais facilidade. Além disso, o fato das mulheres se tornarem viúvas com mais frequência e viverem sozinhas, faz também com que o declínio cognitivo seja percebido mais rapidamente (Rhodius-Meester et al., 2018).

Outro estudo longitudinal agora realizado na Itália com 280 pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer mostrou que apatia, distúrbios comportamentais noturnos e comprometimento cognitivo e funcional mais grave foram

fatores preditivos para o risco de morte tanto no início quanto em qualquer momento do curso da doença (Spalletta et al., 2015).

Este estudo também mostrou uma associação entre o aumento da gravidade da apatia ao longo do curso da doença e a redução da expectativa de vida destes pacientes. Portanto, a apatia pode ser considerada parte dos mecanismos que levam à demência ao invés de um simples sintoma neuropsiquiátrico (Spalletta et al., 2015).

Assim, a presença de sintomas neuropsiquiátricos como alucinações ou apatia pode contribuir para a progressão mais rápida da doença de Alzheimer, levando a um risco aumentado para mortalidade (Spalletta et al., 2015).

Um estudo de coorte prospectiva realizado na Espanha comparou 269 idosos com demência a 2944 idosos sem a doença com o objetivo avaliar se a maior escolaridade está associada ao aumento da taxa de mortalidade em um período de 5 anos (Contador et al., 2017).

Foi possível observar neste estudo que a maior escolaridade foi associada ao aumento da taxa de mortalidade de 5 anos em pacientes com demência, mesmo após ajustar as covariáveis idade e gravidade da doença. Com relação aos pacientes sem demência, não houve associação entre o nível educacional e o aumento da mortalidade (Contador et al., 2017).

Acredita-se que indivíduos com maior escolaridade são diagnosticados mais tardiamente devido a menor manifestação dos sintomas. Como consequência, apresentam maior dano neuropatológico no momento do diagnóstico, resultando em uma mortalidade mais precoce (Contador et al., 2017; Paradise et al., 2009).

Portanto, para estes indivíduos é necessário um protocolo de diagnóstico mais preciso a fim de se detectar a demência em seu estágio inicial e possibilitar a adoção

de estratégias de intervenções específicas para um melhor prognóstico (Contador et al., 2017).

Uma revisão sistemática que incluiu 22 estudos de coorte teve como objetivo testar a hipótese de que maior escolaridade prediz redução da sobrevida de pacientes com doença de Alzheimer. Em oposição aos resultados apresentados anteriormente, este estudo mostrou que altos níveis educacionais não estão associados à redução da sobrevida após diagnóstico de doença de Alzheimer. Esta diferença encontrada pode ser explicada pelo fato da morte ser o resultado de múltiplos fatores e não um resultado direto da doença de Alzheimer. A sobrevida por sua vez está associada às funções gerais do indivíduo e não apenas à neuropatologia e aos mecanismos de compensação como a educação (Paradise et al., 2009).

Outro estudo também realizado com pacientes provenientes da *Amsterdam Dementia Cohort* teve como objetivo caracterizar os indivíduos com demência com progressão rápida para morte e avaliar as suas causas. Foram analisados retrospectivamente 129 pacientes diagnosticados com demência entre 2000 e 2013 e rápida mortalidade (sobrevida média de 12 ± 7 meses). A idade média dos pacientes era de 72 anos (Staekenborg et al., 2016).

Neste estudo, a sobrevida curta foi bastante comum (8 a 13%) e ocorreu em diferentes tipos de demência, principalmente naquelas que não a doença de Alzheimer. De uma maneira geral, os indivíduos avaliados possuíam demência leve a moderada e eram relativamente jovens, entretanto os pacientes com rápida mortalidade foram os mais velhos e os que apresentavam pontuação mais baixa do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) no início do estudo (Staekenborg et al., 2016).

As causas de morte variam amplamente nestes pacientes, sendo a demência em si a principal causa seguida de doença pulmonar e cardíaca. Foi observado também que pacientes com mortalidade rápida apresentaram histórico cardiovascular e mais sintomas depressivos do que seus controles (Staekenborg et al., 2016).

1.5. Causas de óbito em portadores de doença de Alzheimer e outras demências

As causas de morte em indivíduos com demência diferem entre os estudos, sendo as causas respiratória, cardiovascular e infecciosa as mais frequentemente relatadas e as mortes relacionadas ao câncer menos frequentes. Causas cardiovasculares prevalecem entre os indivíduos com demência vascular e doença de Alzheimer. Este tipo de informação é importante para determinar padrões de comorbidades e auxiliar a customização de intervenções a diferentes grupos de indivíduos (Garcia-Ptacek et al., 2016).

Em um estudo de coorte realizado na Suécia foram avaliados 28.609 indivíduos com demência registrados no *Swedish Dementia Registry* (SveDem) entre 2007 e 2012. Quarenta e seis por cento possuíam menos de 80 anos e 54% 80 anos ou mais. Foram observadas 5.368 mortes (19%) ao longo de 741 dias de acompanhamento. As informações sobre o número de mortes e suas causas foram obtidas das certidões de óbitos (Garcia-Ptacek et al., 2016).

A causa básica de morte mais frequentemente mencionada foram as causas cardiovasculares (37%), seguidas de demência (30%). Todos os indivíduos registrados no SveDem possuem diagnóstico de demência, mas o relato da presença da doença

estava ausente em 37% das certidões de óbito. Este estudo confirma observações anteriores de que existe subnotificação da demência nas certidões de óbito (Garcia-Ptacek et al., 2016).

Neste mesmo estudo, quando foram consideradas causas específicas, indivíduos com outras demências possuíam um risco aumentado para doenças cardiovasculares, respiratórias e causas externas em comparação com aqueles com doença de Alzheimer. Indivíduos com demência com corpos de Lewy, por exemplo, apresentaram um maior risco para doenças respiratórias como causa de morte, o que parece estar relacionado ao fato destes pacientes possuírem sintomas parkinsonianos, dificultando os mecanismos respiratórios que levam a ineficiência do ato de tossir e engolir. Assim, foi possível observar que as outras demências avaliadas apresentaram maior mortalidade do que a doença de Alzheimer (Garcia-Ptacek et al., 2016).

Pessoas com demência possuem um risco de morte de 3 a 4 vezes maior do que pessoas da mesma idade sem a doença. Em termos globais, a doença de Alzheimer e as outras demências ocupam a 50ª posição no ranking das causas de morte e na América Latina, a 53ª posição (Custodio et al., 2017). Nos Estados Unidos, ela é considerada a sexta causa de morte e a quinta causa entre os americanos com 65 anos ou mais. Também neste país foi observado que entre os anos de 2000 e 2013 houve redução das mortes decorrentes do fumo (23%), doenças do coração (14%) e câncer de próstata (11%), entretanto, as mortes por doença de Alzheimer aumentaram 71% no mesmo período (Alzheimer's Association, 2016).

Um estudo que avaliou 235 causas de mortes em todo o mundo em 1990 e 2010 mostrou que as mortes causadas por doença de Alzheimer e outras demências mais do

que triplicaram neste período, correspondendo a um aumento de 244% e a uma das causas de morte que mais cresceram em porcentagem (Lozano et al., 2012).

Devido a forma como as causas de morte são registradas, ainda é difícil determinar quantas mortes são causadas por doença de Alzheimer. De acordo com o *National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), foram registradas em certidões de óbito 84.767 mortes por doença de Alzheimer nos Estados Unidos em 2013 (Alzheimer's Association, 2016).

Apesar dos dados oficiais serem alarmantes, acredita-se que o número real das mortes causadas pela doença de Alzheimer seja ainda maior do que o registrado. Isso porque as causas de mortes descritas nas certidões de óbitos são mais precisas para doenças agudas do que para doenças crônicas (Garcia-Ptacek et al., 2016).

O CDC considera que a pessoa morreu de doença de Alzheimer se na certidão de óbito ela estiver descrita como causa básica de morte. Entretanto, nas certidões de óbito destes indivíduos frequentemente estão descritas condições agudas como pneumonia como causa básica, gerando assim uma subnotificação da doença nos registros oficiais (Alzheimer's Association, 2016).

De acordo com a 11^a Revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-11), a causa básica da morte é definida como (World Health Organization, 2019):

“(a) a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal”.

É importante salientar que o termo "causa de morte" refere-se sempre à causa básica definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e incluída nas sucessivas revisões do CID. É a causa básica de morte que deveria estar presente nas estatísticas de mortalidade, mas não raramente o que se observa são as condições agudas que levaram diretamente à morte (causa imediata) como "parada cardíaca", "insuficiência cardíaca" e "septicemia", ignorando-se a doença de base que iniciou o processo (Laurenti et al., 2008).

Assim, nos casos em que condições agudas como pneumonia são descritas como causa básica de morte de pacientes com doença de Alzheimer, o correto seria que elas tivessem sido classificadas como causas secundárias. A doença de Alzheimer, neste caso, é a causa básica pois foi a doença que provocou a pneumonia que por sua vez levou o paciente à morte.

Para que seja possível prevenir o desfecho deste processo que é a morte, é preciso interromper a cadeia de eventos que levam a ela, principalmente a causa inicial, ou seja, a causa básica. Assim, a classificação das causas de morte nas certidões de óbito conforme as diretrizes da OMS e do CID permite a geração de dados estatísticos mais próximos da realidade, auxiliando a criação de políticas públicas de saúde voltadas para as doenças de base. Ações que previnem uma doença inicial previnem não somente a morte, mas também a incapacidade que a precede, resultando em um ganho significativo de saúde e qualidade de vida para a população (Laurenti et al., 2008).

Acredita-se que no Brasil esta situação não seja diferente. Apesar do registro das mortes no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde ter melhorado consideravelmente ao longo do tempo, é possível que ocorram as mesmas

falhas nas certidões de óbitos. Isso gera um impacto nos números apresentados pelo SIM que provavelmente são menores do que os números reais. Apesar disso, é possível observar um aumento considerável no número de mortes por doença de Alzheimer registradas neste sistema desde a sua criação em 1996. Neste ano foram registradas 713 mortes e os números têm aumentado ao longo dos anos, chegando a 18.409 mortes em 2016 (Brasil, 2019).

Como a maioria dos indivíduos afetados pela doença de Alzheimer são idosos com idade avançada, é difícil fazer uma associação direta entre a mortalidade e a doença de Alzheimer pois normalmente existem outras doenças associadas. É necessário, portanto, diferenciar as mortes de pessoas com doença de Alzheimer das mortes devido à doença de Alzheimer (Wattmo et al., 2015)

Outro fator que deve ser levado em consideração é que nem todos os médicos recebem treinamento adequado sobre demências, o que gera dificuldade em atribuir a causa básica e as causas secundárias de morte nas certidões de óbito, principalmente em indivíduos com diversas comorbidades. Além disso, muitas pessoas que possuem doença de Alzheimer não são formalmente diagnosticadas e para que se tenha o registro da doença na certidão de óbito, o diagnóstico formal é necessário. Assim, dados relacionados à mortalidade por demências devem ser interpretados com cautela pois é possível que o subdiagnóstico da doença de Alzheimer e a consequente subnotificação nas certidões de óbito estejam afetando a precisão dos dados (Custodio et al., 2017; Garcia-Ptacek al., 2016).

O aumento no número de mortes por doença de Alzheimer nos registros oficiais reflete uma melhora do relato nas certidões de óbito ao longo do tempo e também um

aumento do número de mortes causadas pela doença devido ao envelhecimento da população (Alzheimer's Association, 2016).

1.6. Epidemiologia da doença de Alzheimer

Segundo a OMS, 47 milhões de pessoas em todo o mundo foram afetadas pela demência em 2015. Em 2030, estima-se que mais de 75 milhões de pessoas serão acometidas e que este número irá triplicar em 2050 (World Health Organization, 2015).

Em 2015, o *World Alzheimer Report* apresentou dados semelhantes aos da OMS. Este relatório afirmou que naquele ano o número de pessoas com mais de 60 anos que sofriam de demência foi de 46,8 milhões em todo o mundo. Estimaram também que em 20 anos este número irá quase dobrar (Alzheimer's Disease International, 2015).

Foi constatado também que 58% das pessoas com demência vivem em países de baixa e média renda e que 9,4 milhões dessas pessoas vivem nas américas. Esta porcentagem tende a aumentar nos próximos anos, o que pode contribuir para o aumento das desigualdades entre os países e as populações (Alzheimer's Disease International, 2015; World Health Organization, 2015).

Na América Latina, a prevalência em 2001 foi de 4,6% e este valor quase dobrou em 2013, chegando a 8,5%, seguindo a tendência dos países em desenvolvimento com o aumento da população idosa e, como consequência, da prevalência de demência (Boff et al., 2015).

Os baixos níveis socioeconômicos e educacionais da América Latina são elementos adicionais que contribuem para o aumento desta prevalência. Estima-se que

o número de pessoas com demência aumentará de 7,8 milhões em 2013 para mais de 27 milhões em 2050. A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais frequente na América Latina correspondendo a 56,3% dos casos, seguida da doença de Alzheimer associada à doença cerebrovascular com 15,5% e demência vascular com 8,7% dos casos (Custodio et al., 2017).

É interessante observar que na América Latina a prevalência de demência é maior no grupo de 65 a 69 anos quando comparado aos países desenvolvidos. O acesso limitado à atenção primária em saúde e a baixa escolaridade nestes países são algumas das razões que contribuem para uma maior prevalência em indivíduos mais jovens (Custodio et al., 2017).

Apesar da América Latina ser considerada uma região única, os níveis de desenvolvimento entre os países são heterogêneos. Os fatores de risco associados à demência assim como seu impacto social variam entre os países e dentro deles, entre as regiões. Isso é particularmente importante ao se estudar o Brasil, país com diferenças regionais significativas (Custodio et al., 2017).

Uma revisão não sistemática realizada por Nitrini et al. (2009) analisou dados de 8 estudos epidemiológicos realizados em 7 países da América Latina (Brasil, Colômbia, Cuba, Uruguai, Venezuela, Chile e Peru) com o objetivo de comparar a prevalência da demência e suas causas e tentar esclarecer as diferenças em relação a outras regiões do mundo mais desenvolvidas. A prevalência global encontrada em idosos com 65 anos ou mais foi de 7,1% e a doença de Alzheimer foi a causa mais comum de demência. A taxa de analfabetismo foi de 9,3% e a prevalência de demência foi duas vezes maior entre os idosos analfabetos em comparação com alfabetizados. A prevalência de demência na América Latina foi similar à de países desenvolvidos, apesar ter sido maior

entre pessoas relativamente jovens (65-69 anos), o que pode estar relacionado a menor escolaridade e menor reserva cognitiva desses indivíduos.

Um estudo realizado por Herrera et al. (2002) no município de Catanduva/SP teve como objetivo estimar a prevalência de demência em idosos brasileiros e correlacionar estes dados com níveis educacionais e socioeconômicos. Foram avaliadas 1656 pessoas com idade ≥ 65 anos e dessas 118 foram diagnosticadas com demência, correspondendo a uma prevalência de 7,1%. O principal tipo de demência encontrado foi a doença de Alzheimer (55,1%) e foi observado que a prevalência aumentou com a idade e foi maior em mulheres e em pessoas com menor escolaridade.

Outro estudo realizado no Brasil teve como objetivo de estimar a prevalência da demência em pessoas com idade ≥ 60 anos residentes na cidade de São Paulo/SP. A taxa de prevalência encontrada foi de 6,8% e a doença de Alzheimer foi o tipo mais frequente (59,8%). Foi observada uma associação significativa entre a demência e idade avançada e baixa escolaridade (Bottino et al., 2008).

Também realizado na cidade de São Paulo/SP, o estudo de Scazufca et al. (2008) estimou a prevalência de demência em idosos com 65 anos ou mais de baixo nível socioeconômico. Dos 2072 idosos avaliados, 105 foram diagnosticados com demência, resultando em uma prevalência de 5,1%. Este estudo mostrou também que a prevalência aumentou com a idade e baixa escolaridade e baixa renda foram associadas a um risco aumentado para demência.

Um estudo realizado na cidade de Tremembé teve como objetivo verificar a prevalência de comprometimento cognitivo sem demência e demência em idosos com 60 anos ou mais. Foram encontradas taxas de prevalência de 17,5% para demência e

19,5% para comprometimento cognitivo sem demência e foi observado que estas taxas foram influenciadas pela idade e nível educacional (César et al., 2016).

Outro estudo brasileiro foi realizado em Ribeirão Preto/SP com uma amostra de 1145 idosos com idade ≥ 60 anos. Foi encontrada uma taxa de prevalência de 12,5%, sendo a doença de Alzheimer o tipo de demência mais frequente (60,3%). Foi observada uma associação entre demência e idade avançada e baixa escolaridade (Lopes et al., 2012).

A prevalência de demência na população brasileira é maior que a mundial. Estudos estimam um crescimento de 7,6% para 7,9% entre os anos de 2010 e 2020 na população acima de 65 anos. O resultado é o surgimento de 55.000 novos casos por ano, um aumento considerável (Burlá et al., 2013).

Em revisão sistemática de publicações que relatavam a prevalência de demência na população brasileira foi observado que as taxas de prevalência de pessoas com 65 anos ou mais variavam de 5,1% a 17,5%. A grande variação dessas taxas explica-se pela diferença da população estudada, a amostra e a metodologia aplicada. O valor médio das taxas foi de 11,15%, o que representa uma prevalência muito mais alta em relação às taxas apresentadas por outros países (Boff et al., 2015).

Um estudo que avaliou a aquisição de medicamentos para a doença de Alzheimer no Brasil entre os anos de 2008 e 2013 mostrou que houve aumento da quantidade de medicamentos adquiridos pelo governo neste período. Os gastos também aumentaram com o tempo, o que mostra um aumento crescente do diagnóstico entre os brasileiros e um maior acesso ao tratamento (da Costa et al., 2015).

Em 2015 foi publicado um estudo sobre a mortalidade por doença de Alzheimer envolvendo a população brasileira utilizando dados do SIM do Ministério da Saúde no

período de 2000 a 2009. Foi observado um crescimento anual nas taxas de mortalidade de 8,4% e 7,7% entre mulheres e homens, respectivamente, na faixa etária de 60 a 79 anos. No grupo de pessoas com 80 ou mais, o aumento foi de 15,5% entre as mulheres e 14% entre os homens (Teixeira et al., 2015).

Outro estudo realizado sobre a mortalidade por doença de Alzheimer na população brasileira realizado com pessoas de 65 anos ou mais mostrou que em 2013 as taxas de mortalidade foram de 140,03 e 127,07 por 100.000 habitantes em homens e mulheres, respectivamente (Sandoval et al., 2019).

Um estudo envolvendo a população dos Estados Unidos através da análise de dados do *National Vital Statistics System* mostrou que entre os anos de 1999 e 2014 houve um aumento de 54,5% nas mortes por doença de Alzheimer. Enquanto em 1999 a taxa de mortalidade ajustada para a idade era de 16,5 mortes por 100.000 habitantes, em 2014 esse número subiu para 25,4 mortes por 100.000 habitantes (Taylor et al., 2017).

Foi observado também neste estudo redução na porcentagem de pessoas que morreram em casas de repouso e estabelecimentos de saúde de longo prazo de 67,5% para 54,1% neste mesmo período. Por outro lado, houve aumento na porcentagem de pessoas que morreram em casa de 13,9% para 24,9%, sugerindo que tem ocorrido um aumento no número de cuidadores de pessoas com doença de Alzheimer. Com relação às características da população estudada, em 2014 foram identificadas maiores taxas de mortalidade doença de Alzheimer entre as mulheres e entre os brancos quando comparados a outros grupos raciais (Taylor et al., 2017).

As estatísticas de mortalidade são utilizadas em epidemiologia como indicador para a avaliação de programas de saúde da população, em estudos retrospectivos e

prospectivos, e para descrever e comparar tendências temporais quanto à frequência de causas de morte de diferentes locais. A comparabilidade das informações nestes casos é possível pois as regras para a seleção da causa básica de morte são de uso internacional. Apesar de muito utilizadas, há críticas quanto à fidedignidade das informações devido às variações nas causas de morte declaradas nos atestados de óbito (Laurenti et al., 2008).

No caso das doenças crônicas em que nem sempre é fácil determinar a causa básica de morte e, por consequência, não estão adequadamente presentes nas estatísticas de mortalidade, as estatísticas de morbidade cumprem o papel de apresentar os dados que muitas vezes ficam omitidos devido à subnotificação destas doenças nos atestados de óbito (Laurenti et al., 2008).

Até o momento os estudos sobre o perfil sociodemográfico da morbimortalidade da doença de Alzheimer na população brasileira são escassos. Há alguns estudos que se referem a demências em geral ou possuem uma amostra pequena, geralmente provenientes de asilos, hospitais ou grupos socioeconomicamente diferenciados (Teixeira et al., 2015).

1.7. O fardo da doença

As características clínicas da doença de Alzheimer afetam três esferas inter-relacionadas: o indivíduo acometido, a família e a sociedade. Há uma considerável redução da qualidade de vida do paciente e de seus familiares e cuidadores, bem como um impacto nos custos de saúde e assistência social (Custodio et al., 2017).

Os cuidadores podem ser formais, como os profissionais de saúde, ou informais que podem ser membros da família, amigos ou vizinhos. Na América Latina, os pacientes com demência são cuidados principalmente por membros da família e em alguns casos por instituições públicas. Nos casos em que os cuidadores são familiares, estas pessoas são as que possuem maior responsabilidade sobre o doente, apesar de não terem tido treinamento prévio e não serem remuneradas para desempenhar tal tarefa (Custodio et al., 2017).

Estudos mostram que a maioria dos cuidadores são mulheres, geralmente filhas ou cônjuges dos pacientes. Sofrimento psíquico, problemas familiares, agravamento dos sintomas neuropsiquiátricos e incapacidade funcional são alguns dos problemas enfrentados por estas pessoas (Custodio et al., 2017; Frahm-Falkenberg et al., 2016).

Um estudo transversal realizado com 202 cuidadores de pessoas com demência teve como objetivo avaliar a associação entre os Sintomas Comportamentais e Psicológicos da Demência (do inglês, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia* - BPSD) e a sobrecarga do cuidador. A maioria dos cuidadores avaliados eram mulheres (71,3%), tinham idade ≥ 50 anos (55%) e trabalhavam em tempo integral (45%). Os resultados deste trabalho mostraram que os tipos de BPSD mais frequentes foram irritabilidade, apatia e agitação e que a maioria desses sintomas possuem uma correlação positiva com a sobrecarga do cuidador (Baharudin et al., 2019).

A fim de auxiliar os pacientes e suas famílias a planejar apropriadamente os cuidados necessários, é importante que se saiba quanto tempo as pessoas com demência irão viver e quantos anos de vida são perdidos (Brodaty et al., 2012).

Pessoas com demência possuem uma sobrevida de 3 a 12 anos após a detecção da doença, dependendo do tipo de demência, critério diagnóstico aplicado, idade e gravidade da doença. Em indivíduos com mais de 65 anos, a sobrevida média é de 4 a 8 anos após o diagnóstico, apesar de algumas viverem até 20 anos. No caso da doença de Alzheimer especificamente, são vividos em média 40% do número de anos com a doença em seu estágio mais grave (Brodaty et al., 2012; Custodio et al., 2017; Alzheimer's Association, 2016).

A longa duração da doença de Alzheimer a partir do seu diagnóstico até a morte contribui significativamente para um impacto na saúde pública devido ao tempo dispensado ao paciente em estado de dependência (Alzheimer's Association, 2016).

Existem diversos métodos para mensurar e comparar o fardo das doenças nas populações. Um desses métodos é o DALYs (*Disability Adjusted Life Years* - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) que soma o número de anos perdidos devido à mortalidade precoce e o número de anos vividos com incapacidade. As demências ocupam, respectivamente, a 49ª e a 26ª posição no mundo e na América Latina, segundo o critério de DALY. Nos Estados Unidos, este indicador mostrou que a doença de Alzheimer subiu da 25ª posição em 1990 para a 12ª posição em 2010 no ranking das doenças com maior fardo, resultando em um aumento dos casos de incapacidade e pior estado de saúde (Alzheimer's Association, 2016; Custodio et al., 2017).

1.8. Os custos da demência

O fato de a demência ser um processo neurodegenerativo que se inicia mesmo antes do diagnóstico e sua combinação com fatores de risco, como por exemplo os

cardiovasculares, faz com que a demência constitua um fardo socioeconômico antes de ser detectada (Frahm-Falkenberg et al., 2016).

Uma coorte realizada na Dinamarca que avaliou os custos diretos e indiretos da demência mostrou que pacientes com demência possuem menor renda e maiores taxas de mortalidade e morbidade, além de maior uso de medicamentos em relação aos seus controles. Vulnerabilidade social e de saúde foi identificada anos antes do diagnóstico nestes pacientes (Frahm-Falkenberg et al., 2016).

Para se calcular os custos totais da demência nas populações, os seguintes fatores devem ser levados em consideração (Frahm-Falkenberg et al., 2016):

- Cuidados informais geralmente não remunerados e fornecidos por membros da família;
- Custos de assistência social, fornecidos por profissionais de cuidados comunitários;
- Custos de cuidados médicos relacionados ao tratamento da demência e outras comorbidades;
- Custos indiretos de perda de produtividade devido ao abandono de emprego e redução da renda tanto de pacientes quanto de cuidadores até mesmo antes do diagnóstico.

Em 2015, o custo total mundial da demência foi estimado em 818 bilhões de dólares e em 2030 estima-se que este valor subirá para 2 trilhões de dólares (Alzheimer's Disease International, 2015).

Na América Latina, os custos atribuídos diretamente à demência superaram os custos de doenças como depressão, hipertensão, diabetes, cardiopatias isquêmicas e acidente vascular cerebral (Alzheimer's Disease International, 2015).

Apesar dos custos elevados dispensados na assistência destes pacientes, observa-se ainda hoje que os sistemas de saúde da América Latina têm falhado ao fornecer ações complexas e multidisciplinares necessárias às pessoas com demência e outras doenças crônicas. É necessário repensar as políticas de saúde para que haja redução das lacunas de prevenção, tratamento e cuidados para estes pacientes, fornecendo serviços voltados para cada uma destas abordagens. Fatores como pobreza, desigualdade social e recursos limitados devem ser levados em consideração pois possuem um impacto direto na saúde da população e no acesso aos serviços de saúde (Custodio et al., 2017).

O baixo nível de detecção da demência na América Latina dificulta ainda mais o acesso aos serviços de saúde apropriados para cada paciente. O estigma social e a falta de conhecimento sobre a doença tanto pela população geral quanto pelos profissionais de saúde são fatores que contribuem para esta situação (Custodio et al., 2017).

Apesar do conhecimento sobre a doença e seu tratamento e manejo ter aumentado nos últimos anos, a cura ainda está longe de ser descoberta. Este conhecimento em evolução poderá melhorar a função cognitiva dos pacientes e retardar sua institucionalização, porém é possível que o custo socioeconômico das demências aumente nos próximos anos (Frahm-Falkenberg et al., 2016).

2. JUSTIFICATIVA

Com o aumento da expectativa de vida, as pessoas têm vivido mais e, como consequência, tem-se observado um aumento da prevalência de doenças crônicas como as doenças cardiovasculares, a osteoporose e as doenças neurodegenerativas, dentre elas a doença de Alzheimer.

Apesar das inúmeras pesquisas mostrando o aumento da doença de Alzheimer em todo o mundo, são escassos os estudos que agrupem e comparem a mortalidade e a morbidade entre os diversos países. Portanto, não é possível identificar o contexto em que o aumento progressivo da doença ocorre.

Diante disso, ressalta-se a necessidade de sistematizar o conhecimento científico sobre a mortalidade e a morbidade por doença de Alzheimer, identificando os contextos e as diferenças entre regiões e países.

3. OBJETIVO

Sistematizar o conhecimento científico sobre a mortalidade e a morbidade da doença de Alzheimer, buscando identificar os contextos e as diferenças entre regiões e países.

4. METODOLOGIA

Para sistematizar o conhecimento científico sobre a mortalidade e a morbidade por doença de Alzheimer foi realizado um *overview* de revisões sistemáticas sobre os estudos que abordam o perfil da mortalidade e da morbidade desta doença.

Os artigos de revisão são ferramentas bastante úteis, pois sintetizam as informações publicadas e trazem uma avaliação sobre um determinado assunto. Um grande volume de estudos vem sendo publicado diariamente, o que muitas vezes inviabiliza a atualização dos profissionais de saúde e pesquisadores em tempo hábil a respeito do conhecimento sobre as diversas áreas de pesquisa. As revisões também são importantes pois permitem identificar lacunas do conhecimento em que as evidências disponíveis são insuficientes e novos estudos são necessários (Egger et al., 2001).

Artigos de revisão tradicionais não estruturados, também conhecidos como revisões de literatura, são importantes pois apresentam uma visão mais ampla sobre o tema da pesquisa, porém não são capazes de fornecer uma resposta confiável e isenta de viés para uma pergunta de pesquisa específica (Murad et al., 2014).

Como as revisões de literatura não possuem um critério específico de seleção, avaliação e relato dos artigos, dificilmente elas conseguem identificar e resumir as evidências disponíveis sobre determinado tema de forma transparente e objetiva (Egger et al., 2001; Ferrari, 2015; Gurevitch et al., 2018). Por esta razão, muitas revistas internacionais passaram a ter certas restrições para a submissão de revisões de literatura, limitando este tipo de publicação a casos em que o pesquisador, que

normalmente é reconhecido internacionalmente, é convidado pela própria revista a escrever sobre um assunto de seu domínio.

Assim, cada vez mais a revisão sistemática tem sido foco da comunidade científica, pois sua metodologia é caracterizada por ser detalhada e reproduzível. Além disso, este tipo de estudo apresenta um resumo das publicações disponíveis até o momento (Egger et al., 2001; Ferrari, 2015).

As revisões sistemáticas devem identificar, avaliar e resumir a literatura a fim de responder a uma pergunta específica. Possuem como características (Ferrari, 2015; Moher et al., 2009):

- Uma pergunta de pesquisa bem definida;
- Pesquisa aprofundada da literatura para que seja possível encontrar todos os estudos relevantes sobre o tema;
- Critérios bem definidos de seleção dos artigos;
- Métodos explícitos de extração e síntese dos dados;
- Aplicação de padrões de avaliação crítica da qualidade dos estudos.

Uma revisão sistemática pode incluir ou não uma metanálise que é uma análise estatística dos resultados dos estudos independentes e que tem como objetivo apresentar uma medida sumária dos dados dos estudos incluídos na revisão e analisar as causas de variação entre os resultados desses estudos (tamanhos de efeito) (Egger et al., 2001; Moher et al., 2009; Gurevitch et al., 2018; Murad et al., 2014).

Os resultados podem ser conflitantes ou coincidentes, e podem também identificar lacunas do conhecimento que necessitam de investigação, orientando pesquisas futuras (Mancini; Sampaio, 2007).

A revisão sistemática é classificada como um estudo retrospectivo e secundário, ou seja, é conduzida após a publicação de estudos primários sobre o tema. Portanto, para que as revisões sistemáticas representem um bom resumo das informações científicas disponíveis, elas dependem da qualidade das fontes primárias (Mancini; Sampaio, 2007).

Já o *overview* de revisões sistemáticas, por sua vez, é um tipo de estudo que compila e sintetiza múltiplas revisões sistemáticas com o foco em um problema ou condição de saúde para o qual há duas ou mais revisões, abordando intervenções e desfechos em saúde pública. Uma única revisão sistemática pode não ser suficiente para elaboração de políticas para uma condição de saúde, dificultando o encontro, a avaliação e a comparação de informações relevantes (Silva et al., 2015).

A decisão em saúde pública requer o uso ideal dos dados disponíveis sobre um tópico. Problemas complexos requerem instrumentos metodológicos específicos. As revisões sistemáticas foram a primeira ferramenta de síntese de conhecimentos científicos, seguidas pelas metanálises. Com o surgimento de *overviews* e dos estudos meta-epidemiológicos, este campo foi expandido, fornecendo uma estrutura mais geral para síntese e tomada de decisão, abrangendo múltiplas fontes em diferentes revisões sistemáticas sobre o mesmo assunto, ou diferentes revisões sobre assuntos diferentes, mas conectados (Biondi-Zoccai, 2016). Assim, o objetivo principal de um *overview* é o de ser uma interface amigável (do inglês, *friendly front end*) para a tomada de decisão em saúde.

Nos *overviews*, as revisões sistemáticas relevantes são integradas e sintetizadas em um único documento, permitindo assim um resumo integrado de um rol de revisões. Por isso, o público principal dos *overviews* são os formuladores de políticas.

O *overview* reduz a incerteza na tomada de decisão, no entanto há ainda a necessidade de padronizar os métodos desse novo tipo de estudo (Biondi-Zoccai, 2016). As revisões sistemáticas são consideradas as melhores abordagens para delinear as evidências (Ortega et al., 2016). No entanto, o número de revisões sistemáticas está aumentando rapidamente. Assim como as revisões sistemáticas, os *overviews* fornecem um exame do conjunto de informações disponíveis para um determinado tópico, mas de forma mais ampla e abrangente. Apesar das limitações e fragilidades das ferramentas para avaliar e sintetizar evidências, as revisões sistemáticas e *overviews* continuam sendo a melhor ferramenta para uma aproximação da realidade (Borges, 2016).

Importante apontar a diferença entre *overview*, meta-epidemiologia e *umbrella review*. A meta-epidemiologia mensura problemas qualitativos em revisões de ensaios clínicos randomizados e variáveis de confusão. Diferente dos estudos epidemiológicos tradicionais, os temas de estudos meta-epidemiológicos são os artigos originais dos ensaios clínicos randomizados e não os indivíduos. O conceito de meta-epidemiologia surgiu para superar as limitações metodológicas das metanálises de ensaios clínicos. Seu objetivo principal é preencher as lacunas, controlando potenciais vieses das metanálises (Borges, 2016). Para Tsagris e Fragkos (2016), os estudos meta-epidemiológicos se concentram em tipos potencialmente diferentes de desenhos de estudo, geralmente em diferentes domínios de conteúdo e visam principalmente abordar questões metodológicas.

Outro desenho importante para a presente dissertação é a *umbrella review*. Segundo Tsagris e Fragkos (2016), *umbrella reviews* são revisões abrangentes que

integram vários desenhos de estudo, integrando diversos aspectos de uma questão específica como a comparação dos efeitos de diferentes medicamentos.

Os *overviews*, por sua vez, são revisões de revisões sistemáticas e metanálises que podem se concentrar em questões de conteúdo ou metodológicas.

Embora a meta-epidemiologia, o *overview* e a *umbrella review* sejam descritos como abordagens diversas pela literatura científica, eles apresentam importantes intersecções metodológicas.¹

Conquanto o número de *overviews* tenha aumentado, ainda não existem diretrizes definitivas sobre sua conduta e relato. A avaliação crítica dos *overviews* permeia a qualidade metodológica e as implicações práticas, além do perfil geral das revisões incluídas e das lacunas do conhecimento ainda existentes.

Os procedimentos do *overview* podem ser similares àqueles da revisão sistemática, dadas as semelhanças entre estes dois métodos de síntese. Contudo, é necessário apontar que existem diferenças consideráveis em relação ao seu escopo, seus critérios de elegibilidade e sua análise (Papageorgiou; Biondi-Zoccai, 2016).

- Uma pergunta de pesquisa bem definida;
- Pesquisa aprofundada da literatura para que seja possível encontrar todos os estudos relevantes sobre o tema;
- Critérios bem definidos de seleção dos artigos;
- Métodos explícitos de extração e síntese dos dados;
- Aplicação de padrões de avaliação crítica da qualidade dos estudos.

¹ Em uma rápida busca no PubMed em 24/01/2022 foram identificadas 2.395 *umbrella reviews*; 60 estudos sobre meta-epidemiologia e 6.327 *overviews*.

4.1. Protocolo e registro

Recomenda-se que os *overviews*, como as revisões sistemáticas, sigam protocolos formais para garantir sua reprodutibilidade e reduzir o risco de viés (Gurevitch et al., 2018) e que estes protocolos sejam registrados em banco de dados internacionais a fim de evitar duplicidade de estudos.

Para a condução deste *overview* foi utilizada a recomendação *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) que tem como objetivo auxiliar os pesquisadores na condução das revisões sistemáticas e metanálises através de um fluxograma contendo as etapas para o desenvolvimento do estudo e um *checklist* composto por 27 itens para o seu relato (Moher et al., 2009). O registro da pesquisa foi feito no banco de dados PROSPERO (CRD42022302863) que é gerenciado pelo *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) da *University of York, UK* (Centre For Reviews And Dissemination, 2019).

4.2. Pergunta da pesquisa

Revisões sistemáticas relacionadas a intervenções terapêuticas devem possuir um foco específico e a pergunta a ser respondida deve ser formulada com base no acrônimo PICO: População, Intervenção, Controle e Desfecho (*Outcome*) (Murad et al., 2014).

No caso em que a revisão sistemática é feita a partir de estudos observacionais, uma variação do acrônimo PICO pode ser utilizada, o PEOD: População, Exposição,

Desfecho (*Outcome*) e Desenho. Neste *overview* de revisões sistemáticas, a formulação da pergunta foi realizada segundo os critérios:

População: geral de diversos países/regiões

Exposição: local (país, estado, cidade, região) e variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, renda, raça/cor/etnia)

Outcome: magnitude e tendências temporais das taxas de mortalidade, de incidência e de prevalência da doença de Alzheimer

Desenho: revisões sistemáticas de estudos observacionais

4.3. Estratégia de busca e seleção dos estudos

Foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, Embase, LILACS, Scopus, PsycINFO, Web of Science, CINAHL e Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: "alzheimer disease", "mortality", "morbidity", "prevalence", "incidence" e "sociodemographic".

As pesquisas foram realizadas em maio de 2020 e não houve restrição de idioma. A literatura cinzenta foi pesquisada manualmente através da revisão das referências bibliográficas de estudos relevantes sobre o tema, resumos dos congressos *Alzheimer's Association International Conference* e Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas no período de 2010 a 2020. Foram pesquisadas também teses e dissertações disponíveis nas bibliotecas das seguintes universidades: USP, Unicamp, Unesp e Unifesp.

Duas revisoras realizaram a seleção dos estudos de forma independente através da leitura dos títulos e resumos na fase 1 da pesquisa e da leitura dos textos completos dos artigos remanescentes na fase 2. As discordâncias foram discutidas pelas revisoras e, nos casos em que não houve consenso, foi solicitada a opinião de uma terceira revisora. A primeira revisora é farmacêutica, mestranda em saúde coletiva, pesquisadora de doença de Alzheimer e revisão sistemática em epidemiologia. A segunda revisora é mestre em saúde coletiva tendo defendido dissertação com desenho de revisão sistemática e doutoranda em saúde coletiva. A terceira revisora é doutora em saúde coletiva, orientadora de mestrado e doutorado, com publicações que utilizaram o desenho de revisão sistemática e *overview*.

4.3.1. Critérios de inclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas de estudos observacionais publicadas no período de 2010 a 2020 que apresentavam taxas de mortalidade e de morbidade (incidência e prevalência) por doença de Alzheimer de diversos países/regiões.

4.3.2. Critérios de exclusão

- Estudos que apresentam somente dados de outros tipos de demência sem identificar a doença de Alzheimer;
- Estudos que avaliam apenas informações sobre as comorbidades da doença de Alzheimer, sem apresentar dados de mortalidade e morbidade por Alzheimer;

- Estudos que relatam apenas o uso de medicamentos que podem ter efeitos na cognição;
- Estudos que avaliam apenas o tratamento da doença de Alzheimer;
- Estudos que avaliam apenas a fisiopatologia, a etiologia, e/ou o prognóstico da doença de Alzheimer;
- Estudos realizados em asilos, ou com grupos de pessoas que não representam a população geral, como grupo de doentes ou pessoas hospitalizadas.

4.4. Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por duas revisoras de forma independente e a opinião de uma terceira revisora foi solicitada quando necessário. Foram extraídas as seguintes informações dos estudos selecionados:

- Autor e ano de publicação;
- País da população pesquisada;
- Período da pesquisa;
- Incidência;
- Prevalência;
- Mortalidade;
- Outros indicadores.

4.5. Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por uma revisora através do instrumento AMSTAR 2 (do inglês, *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) (Shea et al., 2017). Para assegurar que a avaliação tenha sido realizada adequadamente, uma segunda revisora validou os resultados encontrados. As discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

Conforme recomendado pelo instrumento AMSTAR 2, os estudos foram avaliados considerando 16 critérios:

1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão consideraram os componentes do PICO (adaptado para PEOD)?
2. O estudo apresentou uma declaração explícita de que a metodologia da revisão foi estabelecida antes do início da pesquisa e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão na revisão?
4. Os autores utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura?
5. Os autores realizaram a seleção do estudo em duplicata?
6. Os autores realizaram a extração de dados em duplicata?
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?
8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (*Risk of Bias - RoB*) dos estudos individuais incluídos na revisão?
10. Os autores relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?
11. Caso tenha sido realizada metanálise, os autores utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?
12. Caso tenha sido realizada metanálise, os autores avaliaram o impacto potencial de RoB dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidência?
13. Os autores levaram em consideração o RoB dos estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?
14. Os autores forneceram explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?
15. Caso tenha sido realizada síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Estas 16 perguntas devem ser respondidas com "sim", "sim parcial" ou "não" e constituem critérios importantes para a condução de uma revisão sistemática com ou sem metanálise, sendo que sete deles podem afetar criticamente a validade do estudo e suas conclusões (Shea et al., 2017):

- **Domínio 2:** protocolo registrado antes do início da revisão
- **Domínio 4:** pesquisa bibliográfica adequada
- **Domínio 7:** justificativa para a exclusão de estudos individuais
- **Domínio 9:** risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão
- **Domínio 11:** utilização de métodos adequados para a realização da metanálise
- **Domínio 13:** consideração de risco de viés ao interpretar os resultados da revisão
- **Domínio 15:** avaliação da presença e provável impacto de viés de publicação

Após a avaliação de cada um dos 16 domínios, a qualidade da revisão sistemática é obtida conforme as falhas detectadas nos domínios críticos e não críticos definidas quando a resposta a estes itens for "não" (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da confiança nos resultados da revisão sistemática conforme AMSTAR 2 (Shea et al., 2017)

Alta	Nenhuma ou uma falha não crítica	A revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse
Moderada	Mais de uma falha não crítica*	A revisão sistemática possui mais de uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica. Pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão
Baixa	Uma falha crítica com ou sem falhas não críticas	A revisão sistemática tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse
Criticamente baixa	Mais de uma falha crítica com ou sem falhas não	A revisão sistemática tem mais de uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um

	críticas	resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis
--	----------	---

* Múltiplas falhas não críticas podem diminuir a confiabilidade da revisão e pode ser apropriado mover a avaliação geral de moderada para baixa.

4.6. Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva qualitativa dos dados extraídos dos estudos incluídos na pesquisa. Devido à heterogeneidade dos resultados encontrados, não foi realizada metanálise.

Os artigos foram examinados em profundidade depois de identificado o número final de revisões segundo os critérios de busca, inclusão e exclusão no presente *overview*. Na comparação de seus conteúdos os aspectos nos quais se assemelhavam e nos quais se diferenciavam foram descritos.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

As pesquisas realizadas resultaram em um total 16.745 artigos, sendo 16.716 rastreados das bases de dados e 29 da literatura cinzenta (Tabela 2).

Tabela 2. Resultado das pesquisas realizadas nas bases de dados e literatura cinzenta.

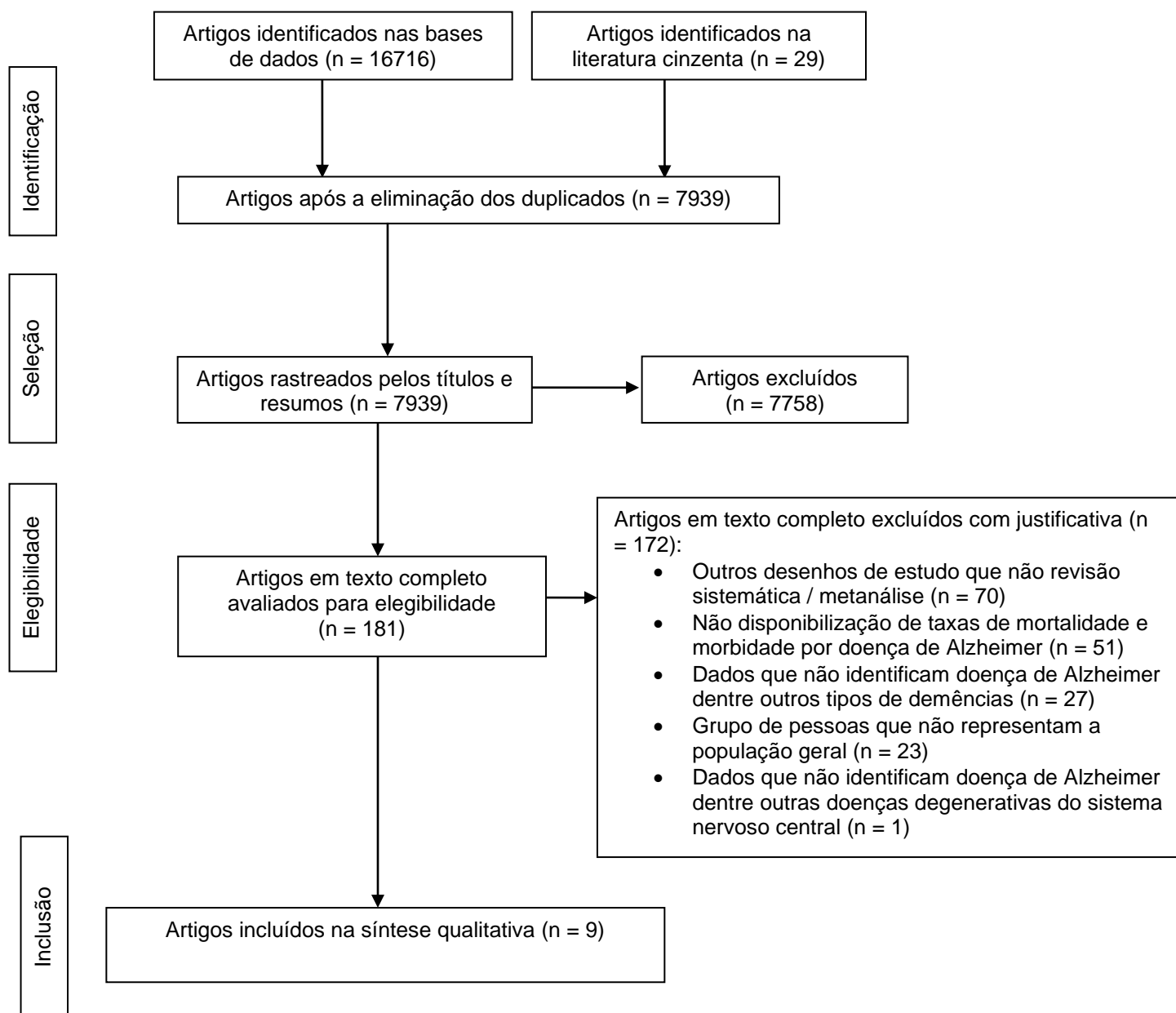
Base de dados / Literatura cinzenta	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE/PubMed	(alzheimer and mortality) OR (alzheimer and prevalence and sociodemographic) OR (alzheimer and incidence and sociodemographic) OR (alzheimer and morbidity and sociodemographic)	3.367
Embase	'alzheimer disease'/exp AND 'mortality'/exp OR 'alzheimer disease'/exp AND 'prevalence'/exp AND sociodemographic OR 'alzheimer disease'/exp AND 'incidence'/exp AND sociodemographic OR 'alzheimer disease'/exp AND 'morbidity'/exp AND sociodemographic	2.971
LILACS	(tw:(alzheimer and mortality)) OR (tw:(alzheimer and prevalence and sociodemographic)) OR (tw:(alzheimer and incidence and sociodemographic)) OR (tw:(alzheimer and morbidity and sociodemographic))	2.718
Scopus	(TITLE-ABS (alzheimer AND mortality) OR TITLE-ABS-KEY (alzheimer AND prevalence AND sociodemographic) OR TITLE-ABS-KEY (alzheimer AND incidence AND sociodemographic) OR TITLE-ABS-KEY (alzheimer AND morbidity AND sociodemographic))	1.977
PsycINFO	Any Field: alzheimer AND Any Field: mortality OR Any Field: alzheimer AND Any Field: prevalence AND Any Field: sociodemographic OR Any Field: alzheimer AND Any Field: incidence AND Any Field: sociodemographic OR Any	1.905

	Field: morbidity AND Any Field: sociodemographic	
Web of Science	TÓPICO: (alzheimer and mortality) OR TÓPICO: (alzheimer and prevalence and sociodemographic) OR TÓPICO: (alzheimer and incidence and sociodemographic) OR TÓPICO: (alzheimer and morbidity and sociodemographic) Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.	2.532
CINAHL	(alzheimer and mortality) OR (alzheimer and prevalence and sociodemographic) OR (alzheimer and incidence and sociodemographic) OR (alzheimer and morbidity and sociodemographic)	1.037
Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register	("Alzheimer disease"):ti,ab,kw AND ("mortality"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR ("Alzheimer disease"):ti,ab,kw AND ("prevalence"):ti,ab,kw AND ("sociodemographic"):ti,ab,kw OR ("Alzheimer disease"):ti,ab,kw AND ("incidence"):ti,ab,kw AND ("sociodemographic"):ti,ab,kw OR ("Alzheimer disease"):ti,ab,kw AND ("morbidity"):ti,ab,kw AND ("sociodemographic"):ti,ab,kw	209
Revisão de referências bibliográficas	-	29
Alzheimer's Association International Conference	-	0
Reunião de Pesquisadores em	-	0

Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas		
USP	-	0
Unicamp	-	0
Unesp	-	0
Unifesp	-	0

Após a remoção dos artigos duplicados, 7.939 foram avaliados para elegibilidade, sendo 7.758 excluídos após a leitura dos títulos e resumos. Os 181 artigos restantes foram avaliados pela leitura do texto completo e nove deles preencheram os critérios de inclusão para a análise qualitativa. As principais razões para exclusão nesta última fase de seleção foram outros desenhos de estudo que não revisão sistemática e a não disponibilização de taxas de mortalidade e morbidade por doença de Alzheimer (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma PRISMA dos estudos revisados neste *overview*



Fonte: Moher et al., 2009

5.2. Características dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos neste *overview* são apresentadas na Tabela 3. Das nove revisões sistemáticas incluídas, duas foram realizadas nos Estados Unidos (Steenland et al., 2016; Mehta et al., 2017), duas na China (Chan et al., 2013; Li et al., 2018), uma no Japão (Montgomery et al., 2018), uma na Coreia do Sul (Kim et al., 2014), uma nos países Árabes (El-Metwally et al., 2019), uma no Irã (Navipour et al., 2019) e uma na Europa e Estados Unidos (Takizawa et al., 2015).

Dados sobre a incidência de doença de Alzheimer foram relatados nos Estados Unidos (Steenland et al., 2016; Takizawa et al., 2015), Europa (Takizawa et al., 2015), China (Chan et al., 2013) e Japão (Montgomery et al., 2018). Quanto à prevalência, foram encontradas informações para todos os países avaliados (Steenland et al., 2016; Mehta et al., 2017; Takizawa et al., 2015; Chan et al., 2013; Li et al., 2018; Montgomery et al., 2018; Kim et al., 2014; El-Metwally et al., 2019; Navipour et al., 2019). Por outro lado, dados de mortalidade estavam disponíveis somente para o estudo que avaliou a população da Europa e dos Estados Unidos (Takizawa et al., 2015). As principais variáveis avaliadas nas revisões foram idade, raça/etnia, sexo e local de residência.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos no *overview*.

Autor, Ano	País da população pesquisada	Período da pesquisa	Incidência	Prevalência		Mortalidade	Variáveis sociodemográficas
Steenland et al. (2016)	Estados Unidos	1997-2009	Casos AAs = 370 Casos CCs = 639 RR AAs/CCs = 1,64 (IC 95% 1,35 - 2,00)	65-90 anos AAs = 8,6% CCs = 5,5% RP AAs/CCs = 1,56 AAs + CCs = 5,7%	71-90 anos AAs = 13,1% CCs = 7,8% RP AAs/CCs = 1,68 AAs + CCs = 8,3%	-	Idade Raça/Etnia
Mehta et al. (2017)	Estados Unidos	Não especificado. Estudos publicados até 2014.	-	<p>Afro-americanos Prevalência global ≥65 anos = 6,2% (a) / Prevalência global ≥70 anos = 5,5 - 6,8% (a) / Por faixa etária = 1,3 - 22,5%</p> <p>Afro-americanos e brancos não latinos Prevalência global ≥65 anos = 14,4% / Por faixa etária: Mulheres = 0,3 - 25,4%; Homens = 0,5 - 26,8%</p> <p>Branco e não brancos 65-74 anos = 3,9%</p> <p>Nipo-americanos Prevalência global ≥65 anos = 3,5 - 4,7% (a) Por faixa etária = 0,2 - 58,3%</p> <p>Mexicanos americanos Prevalência global ≥60 anos = 4,8%</p> <p>Cubanos-americanos e brancos não latinos Prevalência global ≥65 anos = 12,1%</p>		-	Idade Sexo Raça/Etnia

Autor, Ano	País da população pesquisada	Período da pesquisa	Incidência	Prevalência			Mortalidade	Variáveis sociodemográficas
Takizawa et al. (2015)	França Alemanha Itália Holanda Espanha Reino Unido Estados Unidos	1987-2010	Por faixa etária: Mulheres = 2,5 - 20,8 casos por 1000 pessoas-ano Homens = 1,9 - 11,3 casos por 1000 pessoas-ano Total = 0,04 - 16,8 casos por 1000 pessoas-ano	Por faixa etária: Mulheres = 4,8 - 7,4% Homens = 0,7 - 6,2% Total = 2,86 - 6,8%			Por faixa etária: Mulheres = 7,9 - 125,4 casos por 100.000 pessoas Homens = 6,8 - 105,9 casos por 100.000 pessoas Total = 5,6 - 52,5 casos por 100.000 pessoas	Idade Sexo
Chan et al. (2013)	China	Não especificado. Estudos publicados entre 1990 e 2010.	Incidência global ≥60 anos = 6,25 casos por 1000 pessoas-ano	1990 55-59 anos = 0,0014 (IC 95% 0,0000–0,8378) 95-99 anos = 0,2884 (IC 95% 0,0000–0,7974) 2000 55-59 anos = 0,0020 (IC 95% 0,0000–0,7032) 95-99 anos = 0,4171 (IC 95% 0,2070–0,6273) 2010 55-59 anos = 0,0023 (IC 95% 0,0000–0,7227) 95-99 anos = 0,4819 (IC 95% 0,1904–0,7735)	Mulheres vs Homens RP = 2,37 (IC 95% 1,90 - 2,96) (p < 0,0001) (b)	Urbana vs Rural RP = 1,34 (IC 95% 0,93 - 1,94) (p = 0,1150) (c)	-	Idade Sexo Local de residência

Autor, Ano	País da população pesquisada	Período da pesquisa	Incidência	Prevalência			Mortalidade	Variáveis sociodemográficas
Li et al. (2018)	China	2007-2017	-	Prevalência global = 1,45 - 8,44% (d) 2009 60-64 anos = 1,21% ≥80 anos = 17,85% 2014 60-64 anos = 2,27% ≥80 anos = 26,77%	Mulheres = 5,89% (IC 95% 5,59 - 6,18) Homens = 3,01% (IC 95% 2,78 - 3,24)	Rural = 4,52% (IC 95% 4,27 - 4,78) Urbana = 3,99% (IC 95% 3,89 - 4,09)	-	Idade Sexo Local de residência
Montgomery et al. (2018)	Japão	1985-2012	Incidência global ≥65 anos = 14,6 casos por 1000 pessoas-ano (IC 95%) Mulheres ≥60 anos = 11,3 (IC 95% 9,3 - 13,6) casos por 1000 pessoas-ano Homens ≥60 anos = 5,6 (IC 95% 3,6 - 8,6) casos por 1000 pessoas-ano	Prevalência global = 0,9 - 14,9% (IC 95%) (e)			-	Idade Sexo

Autor, Ano	País da população pesquisada	Período da pesquisa	Incidência	Prevalência				Mortalidade	Variáveis sociodemográficas
				Prevalência bruta = 3,9 - 6,5%	65-69 anos = 1,2% (IC 95% 0,8 - 1,9)	Mulheres = 7,2% (IC 95% 5,9 - 8,9)	Urbana = 5,8% (IC 95% 4,9 - 7,0)		
Kim et al. (2014)	Coreia do Sul	Não especificado. Estudos publicados entre 1990 e 2013.	-	Prevalência ajustada = 4,2 - 9,0%	≥85 anos = 28,7% (IC 95% 21,1 - 37,8)	Homens = 3,4% (IC 95% 2,6 - 4,3)	Rural = 5,7% (IC 95% 4,9 - 6,9)	-	Idade Sexo Local de residência
El-Metwally et al. (2019)	Países Árabes	Não especificado. Estudos publicados entre 1990 e 2018.	-	Prevalência combinada = 5,7% (IC 95% 5,0 - 6,4)	Prevalência global = 1,74 - 2,2% (f)			-	-
Navipour et al. (2019)	Irã	Não especificado. Estudos publicados até 2017.	-	Prevalência global 67-78 anos = 2,3%				-	-

Legenda: AAs = Afro-Americanos; CCs = Caucasianos; RR = Razão de Taxa; RP = Razão de Prevalência; IC = Intervalo de Confiança; “-” = dado indisponível.

Notas: (a) Taxa de prevalência padronizada por idade; (b) Ajustado por idade, período do estudo e local de residência; (c) Ajustado por idade, período do estudo e sexo; (d) Faixa etária de ≥55 anos para a taxa de prevalência de 1,45% e de ≥65 anos para a taxa de prevalência de 8,44%; (e) Faixa etária de >60 anos para a taxa de prevalência de 0,9% e de >65 anos para a taxa de prevalência de 14,9%; (f) Sem especificação de idade para a taxa prevalência de 1,74% e faixa etária de >60 anos para a taxa de prevalência de 2,2%.

5.3. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Os resultados da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas neste *overview* segundo AMSTAR 2 estão descritos na Tabela 4. Dos estudos incluídos, um foi classificado como de alta confiança (11%), dois com confiança moderada (22%), três com baixa confiança (33%) e outros três com confiança criticamente baixa (33%).

Os domínios com maior adesão foram: descrição dos componentes do PEOD para a formulação das perguntas de pesquisa e definição dos critérios de inclusão (item 1), explicação da seleção dos desenhos dos estudos para a inclusão na revisão (item 3) e utilização de uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura (item 4).

Por outro lado, os domínios que as revisões sistemáticas mais falharam em relatar foram: extração dos dados em duplicata (item 6), utilização de técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (item 9) e relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão (item 10).

Para os domínios críticos, sete revisões sistemáticas (78%) relataram que a metodologia foi estabelecida antes do início da pesquisa (item 2), nove (100%) utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura (item 4), oito (89%) apresentaram uma lista de estudos excluídos e cinco deles (56%) incluíram ainda as justificativas das exclusões (item 7), três (33%) utilizaram técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais (item 9) e oito (89%) levaram em consideração este risco de viés ao interpretar e discutir os resultados da revisão (item 13). Para as três revisões sistemáticas com metanálise incluídas neste *overview*, todas (100%) utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados

item 11) e duas (66,7%) fizeram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão (item 15).

Tabela 4. Classificações da confiança nos resultados das revisões sistemáticas incluídas neste *overview* segundo AMSTAR 2 (Shea et al., 2007).

Critério	Steenland et al. (2016)	Mehta et al. (2017)	Takizawa et al. (2015)	Chan et al. (2013)	Li et al. (2018)	Montgomery et al. (2018)	Kim et al. (2014)	EI-Metwally et al. (2019)	Navipour et al. (2019)
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão consideraram os componentes do PICO (adaptado para PEOD)?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
2. O estudo apresentou uma declaração explícita de que a metodologia da revisão foi estabelecida antes do início da pesquisa e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	NÃO	SIM PARCIAL	NÃO	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL
3. Os autores explicaram a seleção dos desenhos dos estudos para inclusão na revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
4. Os autores utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa da literatura?	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL
5. Os autores realizaram a seleção do estudo em duplicata?	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
6. Os autores realizaram a extração de dados em duplicata?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
7. Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	NÃO	SIM PARCIAL	SIM	SIM	SIM PARCIAL	SIM	SIM	SIM	SIM PARCIAL

Critério	Steenland et al. (2016)	Mehta et al. (2017)	Takizawa et al. (2015)	Chan et al. (2013)	Li et al. (2018)	Montgomery et al. (2018)	Kim et al. (2014)	EI-Metwally et al. (2019)	Navipour et al. (2019)
8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	NÃO	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL
9. Os autores utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (<i>Risk of Bias</i> - RoB) dos estudos individuais incluídos na revisão?	NÃO	SIM PARCIAL	NÃO	SIM PARCIAL	SIM PARCIAL	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10. Os autores relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11. Caso tenha sido realizada metanálise, os autores utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA
12. Caso tenha sido realizada metanálise, os autores avaliaram o impacto potencial de RoB dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidência?	NÃO	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA
13. Os autores levaram em consideração o RoB dos estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
14. Os autores forneceram explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO

Critério	Steenland et al. (2016)	Mehta et al. (2017)	Takizawa et al. (2015)	Chan et al. (2013)	Li et al. (2018)	Montgomery et al. (2018)	Kim et al. (2014)	EI-Metwally et al. (2019)	Navipour et al. (2019)
15. Caso tenha sido realizada síntese quantitativa, os autores fizeram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	SIM	METANÁLISE NÃO REALIZADA	METANÁLISE NÃO REALIZADA
16. Os autores relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Classificação	Criticamente baixa	Moderada	Criticamente baixa	Moderada	Alta	Criticamente baixa	Baixa	Baixa	Baixa

5.4. Análise qualitativa dos resultados da pesquisa

5.4.1. Estados Unidos

Uma metanálise realizada nos Estados Unidos por Steenland et al. (2016) (Classificação: Criticamente baixa) incluiu seis estudos de base populacional realizados entre 1997 e 2009 e teve como objetivo estimar a incidência e a prevalência de doença de Alzheimer entre afro-americanos e caucasianos.

Os resultados deste estudo estimaram uma incidência de 370 casos entre os afro-americanos e 639 casos entre os caucasianos (Steenland et al., 2016).

Além disso, foi mostrado neste trabalho que as razões de taxa para incidência variaram de 1,2 a 2,4 entre os seis estudos incluídos, sendo a razão de taxa combinada de 1,64 (IC 95% 1,35 - 2,00). Isso significa que a taxa de incidência de doença de Alzheimer nos afro-americanos foi 64% maior do que nos caucasianos (Steenland et al., 2016).

Este estudo também estimou a prevalência de doença de Alzheimer entre os afro-americanos e caucasianos, com taxas de 8,6% e 5,5%, respectivamente, na faixa etária de 65-90 anos (razão de prevalência = 1,56). A prevalência estimada para a população combinada dessa faixa etária foi de 5,7% (Steenland et al., 2016).

Ao restringir a faixa etária de 71-90 anos, a prevalência foi de 13,1% para afro-americanos e 7,8% para caucasianos (razão de prevalência = 1,68), sendo a prevalência estimada para os grupos combinados dessa faixa etária de 8,3% (Steenland et al., 2016).

Uma revisão sistemática incluída no presente *overview* foi realizada por Mehta et al. (2017) (Classificação: Moderada) e teve como objetivo comparar os dados de incidência e prevalência de demência entre os diversos grupos étnicos/raciais dos Estados Unidos. Dos 114 estudos incluídos, dez apresentaram dados sobre a doença de Alzheimer. A identificação étnico-racial foi autorreferida em quase todos os estudos.

5.4.1.1. Afro-americanos, brancos não latinos, brancos e não brancos

Dois estudos incluídos na pesquisa de Mehta et al. (2017) foram realizados em Indianápolis e avaliaram exclusivamente a população afro-americana. Um desses estudos (Hall et al., 2009) apresentou uma taxa de prevalência padronizada por idade para a população de ≥ 70 anos de 5,5% em 1992 e de 6,8% em 2001. Ao avaliar as faixas etárias separadamente em 2001, foi estimada uma prevalência de 1,3% para a faixa etária de 70-74 anos e de 22,5% para o grupo de pessoas com ≥ 85 anos. O outro estudo (Hendrie et al., 1995) apresentou uma prevalência de 6,2% padronizada por idade em idosos com ≥ 65 anos, mas neste caso não foram relatadas as taxas separadas por faixa etária.

Foram incluídos nesta revisão sistemática outros dois estudos realizados com a população afro-americana, mas que incluíram também outro grupo étnico, os brancos não latinos (Mehta et al., 2017). O primeiro deles realizado na Carolina do Sul (Laditka et al., 2008) incluiu 10.591 afro-americanos e 18.030 brancos não latinos e apresentou uma prevalência de 0,3% e 0,5%, respectivamente, para mulheres e homens de 55-64 anos e de 25,4% e 26,8% respectivamente, para mulheres e homens de ≥ 85 anos. O

outro estudo (Demirovic et al., 2003) foi realizado no condado de Dade (Flórida) e incluiu 289 afro-americanos e 343 brancos não latinos e apresentou uma taxa de prevalência de 14,4% para pessoas com ≥ 65 anos.

Outro estudo encontrado na pesquisa de Mehta et al. (2017) avaliou 713 brancos e 210 não brancos residentes de Baltimore (Maryland) e apresentou uma prevalência de 3,9% para pessoas com idade entre 65-74 anos (Folstein et al., 1991).

5.4.1.2. Nipo-americanos

Foram incluídos também na revisão sistemática realizada por Mehta et al. (2017) dois estudos sobre a população nipo-americana, sendo um deles realizado com base no estudo *Honolulu-Asia Aging* (HAAS) (White et al., 1996). O *Honolulu Heart Study* iniciou em 1965 uma coleta de dados longitudinais de 8006 homens nipo-americanos nascidos entre 1900 e 1919 que moravam em Oahu (Havaí). Em 1991, 3735 participantes (80% da coorte sobrevivente) com idades entre 71 e 93 anos foram incluídos na pesquisa sobre demência como parte do HAAS (Mehta et al., 2017). A prevalência de doença de Alzheimer padronizada por idade para esta população foi de 4,7% para a pessoas com ≥ 65 anos. Quando as faixas etárias foram avaliadas separadamente, estimou-se uma taxa de prevalência de 0,9% para pessoas com 71-74 anos e de 20,6% para pessoas com 85-93 anos (White et al., 1996).

Outro estudo incluído na pesquisa de Mehta et al. (2017) sobre a população nipo-americana foi o projeto *Kame* que incluiu 1985 homens e mulheres com ≥ 65 anos moradores da região de Seattle. Os resultados deste estudo estimaram uma prevalência de 3,5% para doença de Alzheimer em indivíduos com ≥ 65 anos e de 0,2%

e 58,3% para as faixas etárias de 65-69 anos e ≥ 95 anos, respectivamente (Graves et al., 1996).

5.4.1.3. Mexicanos-americanos

Com relação à população mexicana residente nos Estados Unidos, um estudo incluído na revisão sistemática de Mehta et al. (2017) realizado com 1778 mexicanos-americanos residentes em Sacramento (Califórnia) estimou uma taxa de prevalência de 4,8% para pessoas com ≥ 60 anos (Haan et al., 2003).

5.4.1.4. Cubanos-americanos e brancos não latinos

Outro estudo incluído na pesquisa de Mehta et al. (2017) avaliou 616 mulheres cubanas e 599 brancos não latinos de ambos os sexos residentes nos Estados Unidos apresentou uma taxa de prevalência estimada de 12,1% em pessoas com ≥ 65 anos (Demirovic et al., 2003).

5.4.2. Estados Unidos e Europa

Outra revisão sistemática incluída neste *overview* foi realizada por Takizawa et al. (2015) (Classificação: Criticamente baixa) e avaliou 39 estudos sobre a epidemiologia da doença de Alzheimer conduzidos nos Estados Unidos e em alguns países da Europa (França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha e Reino Unido) no período de 1987 a 2010.

Foram identificados 16 estudos sobre a incidência da doença de Alzheimer: um para a França, um para a Alemanha, um para a Itália, um para a Holanda, três para a Espanha, um para o Reino Unido e oito para os Estados Unidos (Takizawa et al., 2015).

Com relação à prevalência da doença de Alzheimer, foram identificados 18 estudos: dois para a França, nenhum para a Alemanha, quatro para a Itália, um para a Holanda, quatro para a Espanha, um para o Reino Unido e seis para os Estados Unidos (Takizawa et al., 2015).

Sobre a mortalidade por doença de Alzheimer, foram identificados dez estudos: nenhum para a França, nenhum para a Alemanha, um para a Itália, um para a Holanda, nenhum para a Espanha, um para o Reino Unido e sete para os Estados Unidos (Takizawa et al., 2015).

Houve uma grande variação nas taxas de incidência de doença de Alzheimer entre os países avaliados, de 0,04 por 1000 casos por pessoas-ano no Reino Unido (homens e mulheres de 45-64 anos) a 16,8 por 1000 casos por pessoas-ano nos Estados Unidos (homens e mulheres com ≥ 65 anos) (Takizawa et al., 2015).

A incidência também variou amplamente dentro de um mesmo país. Nos Estados Unidos, houve uma variação de 2,3 (homens e mulheres com ≥ 70 anos) a 16,8 (homens e mulheres com ≥ 65 anos) casos por 1000 pessoas-ano (Takizawa et al., 2015).

Foi observado também na revisão sistemática de Takizawa et al. (2015) que as taxas de incidência de doença de Alzheimer aumentaram com a idade e foram aproximadamente o dobro em mulheres em comparação com os homens com idade semelhante. A variação das taxas de incidência entre as faixas etárias foi de 2,5 a 20,8

casos por 1000 pessoas-ano nas mulheres e 1,9 a 11,3 casos por 1000 pessoas-ano nos homens.

Por outro lado, a prevalência foi mais consistente, variando de 2,86 a 6,8% entre os estudos. Na França, a prevalência foi de aproximadamente 3%, no Reino Unido 5%, na Espanha 6,5%, nos Estados Unidos 6% e na Itália variou de 3 a 7%, dependendo do estudo, sendo que houve também uma grande variação na proporção de homens e mulheres em três estudos conduzidos neste país (Takizawa et al., 2015).

As taxas de prevalência entre os estudos incluídos na revisão sistemática de Takizawa et al. (2015) variaram de 4,8 a 7,4% entre as mulheres e de 0,7 a 6,2% entre os homens.

As taxas de mortalidade por doença de Alzheimer também foram mais altas entre as mulheres em comparação com os homens na Itália, no Reino Unido e nos Estados Unidos. O estudo realizado na Holanda não apresentou taxas de mortalidade por sexo. Na Itália, foi estimada uma taxa de 125,4 casos por 100.000 pessoas entre as mulheres em comparação com 105,9 casos por 100.000 pessoas entre os homens, ambos os grupos com >75 anos. No Reino Unido a taxa de mortalidade para a faixa etária de ≥ 65 anos foi de 7,9 casos por 100.000 pessoas entre as mulheres e 6,8 casos por 100.000 pessoas entre os homens. Já nos Estados Unidos, a mortalidade estimada foi em 22,4 casos por 100.000 nas mulheres e de 17,5 casos por 100.000 nos homens. A faixa etária neste caso não foi especificada (Takizawa et al., 2015).

De uma maneira geral, as taxas de mortalidade entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática variaram de 5,6 a 52,5 casos por 100.000 pessoas entre ambos os sexos (Takizawa et al., 2015).

Analisados em conjunto, os resultados do estudo de Takizawa et al. (2015) mostraram que as taxas de incidência, prevalência e mortalidade por doença de Alzheimer aumentaram com a idade e foram maiores em mulheres em comparação com os homens.

5.4.3. China

Uma revisão sistemática sobre a epidemiologia da doença de Alzheimer e outros tipos de demência na China foi realizada por Chan et al. (2013) (Classificação: Moderada) e teve como objetivo avaliar as tendências de tamanho e tempo entre os anos de 1990 e 2010. Foram incluídos 89 estudos publicados neste período, sendo que 75 deles apresentaram dados de prevalência, 13 de incidência e nove de mortalidade. Na avaliação da prevalência, também foram investigadas as diferenças por idade, sexo e entre áreas rurais e urbanas.

No total, os estudos incluídos somaram 340.247 participantes e foram registrados 6.357 casos de doença de Alzheimer. O número de pessoas com doença de Alzheimer foi de 1,93 milhões em 1990, de 3,71 milhões em 2000 e 5,69 milhões em 2010 (Chan et al., 2013).

Na faixa etária de 55-59 anos, cerca de um terço (33%) das pessoas com demência preencheram os critérios para doença de Alzheimer em comparação com quatro quintos (80%) das pessoas na faixa etária de 95-99 anos (Chan et al., 2013).

Nesta revisão sistemática foi estimada uma incidência de doença de Alzheimer de 6,25 casos por 1000 pessoas-ano em indivíduos com idade ≥ 60 anos (Chan et al., 2013).

Com relação à prevalência, no ano de 1990 houve uma variação de 0,1% em pessoas na faixa etária de 55-59 anos a 28,8% para aqueles com idade entre 95-99 anos. Tanto em 2000 quanto em 2010 a prevalência da doença de Alzheimer foi de 0,2% em pessoas com 55-59 anos, mas houve uma mudança na faixa etária de 95-99 anos neste período, com taxas de 41,7% em 2000 e 48,2% em 2010 (Chan et al., 2013).

O estudo de Chan et al. (2013) mostrou que prevalência de doença de Alzheimer foi maior em mulheres em comparação com os homens [razão de prevalência = 2,37 (IC 95% 1,90-2,96; $p < 0,0001$)], porém não houve diferença significativa entre pessoas residentes de áreas urbanas e rurais [razão de prevalência = 1,34 (IC 95% 0,93-1,94; $p = 0,1150$)] em 32 estudos incluídos com um total 123.024 participantes.

Foi incluído também neste *overview* uma metanálise realizada por Li et al. (2018) (Classificação: Alta) que teve como objetivo estimar a prevalência de doença de Alzheimer na China no período de 2007 a 2017 e identificar as distribuições de sexo, idade e entre regiões rurais e urbanas.

Nesta metanálise foram incluídos 17 estudos com 184.058 indivíduos no total e desses, 7.445 apresentavam doença de Alzheimer. A idade dos participantes era de ≥ 55 anos em três estudos, ≥ 65 anos em outros três estudos e ≥ 60 anos nos demais. Todas as pesquisas foram conduzidas através de entrevistas de porta em porta em duas fases com triagem inicial seguida pela confirmação de um resultado positivo da triagem (Li et al., 2018).

A prevalência mínima observada entre os estudos foi de 1,45% em Hainan e a máxima foi de 8,44% em Xangai, sendo maior nas faixas etárias mais elevadas, no sexo feminino e nas áreas rurais, com tendência de aumento ao longo dos anos. Entre

2007 e 2014, a prevalência aumentou significativamente de 404 por 10.000 pessoas para 624 por 10.000 pessoas (Li et al., 2018).

Dos 17 estudos incluídos, 12 avaliaram o local de residência dos indivíduos, totalizando 1.166 residentes de áreas rurais e 5.501 de áreas urbanas. Nas áreas rurais, foi estimada uma prevalência maior de doença de Alzheimer em relação às áreas urbanas, com taxas de 4,52% (IC 95% 4,27-4,78) e 3,99% (IC 95% 3,89-4,09), respectivamente (Li et al., 2018).

Doze estudos relataram dados de prevalência para ambos os sexos e incluíram no total 623 homens e 1459 mulheres. Os resultados destes estudos mostraram uma maior prevalência de doença de Alzheimer nas mulheres com uma taxa de 5,89% (IC 95% 5,59-6,18) em relação aos homens que apresentaram uma taxa de 3,01% (IC 95% 2,78-3,24) (Li et al., 2018).

Os resultados da metanálise de Li et al. (2018) também mostraram que a prevalência de doença de Alzheimer aumenta com a idade, principalmente após os 65 anos, assim como para a maioria das doenças neurodegenerativas. No ano de 2014, por exemplo, a taxa de prevalência para a faixa etária de 60-64 anos foi de 2,27% com um aumento progressivo nas faixas etárias maiores, alcançando uma taxa de 26,77% em pessoas com ≥ 80 anos.

5.4.4. Japão

Uma revisão sistemática conduzida por Montgomery et al. (2018) (Classificação: Criticamente baixa) teve como objetivo avaliar a epidemiologia e a carga associada à

doença de Alzheimer no Japão e identificar como a doença é diagnosticada e tratada no país.

Nesta pesquisa foram incluídos 36 estudos que relataram a epidemiologia das demências no Japão, sendo que dois deles apresentaram dados sobre a incidência e quatro sobre a prevalência da doença de Alzheimer (Montgomery et al., 2018).

Um dos estudos incluídos (Matsui et al., 2009) acompanhou prospectivamente uma coorte de 828 indivíduos sem demência com idade de ≥ 65 anos para determinar a incidência da doença e seus subtipos. Durante o período de acompanhamento de 17 anos (1985-2002), 124 indivíduos desenvolveram doença de Alzheimer, correspondendo a uma taxa de incidência de 14,6 casos por 1000 pessoas-ano (Montgomery et al., 2018).

O outro estudo incluído sobre incidência (Yamada et al., 2008) avaliou uma coorte de 2.286 indivíduos sem demência com idade de ≥ 60 anos no período de 1992-1996 a 2003. A incidência de doença de Alzheimer foi de 11,3 (IC 95% 9,3-13,6) casos por 1000 pessoas-ano para mulheres e 5,6 (IC 95% 3,6-8,6) casos por 1000 pessoas-ano para homens (Montgomery et al., 2018).

Com relação à prevalência, Montgomery et al. (2018) identificaram através de dois estudos (Sekita et al., 2010; Dodge et al., 2012) uma pesquisa epidemiológica de alta qualidade em andamento desde 1961 em Hisayama sobre doenças relacionadas ao estilo de vida. Esta pesquisa realizou cinco estudos de prevalência de demência, incluindo a doença de Alzheimer, em todos os residentes de Hisayama com ≥ 65 anos nos anos de 1985, 1992, 1998, 2005 e 2012 (Montgomery et al., 2018).

Estes cinco estudos sobre prevalência foram caracterizados por alta precisão, com elevadas taxas de participação (92%-99%) e poucas desistências do estudo de

acompanhamento (<1%). Além disso, para reavaliação dos subtipos de demência, os estudos incluíram exame morfológico do cérebro por tomografia computadorizada / ressonância magnética de crânio e autópsia (80% de taxa de autópsia) (Montgomery et al., 2018).

Os resultados desta pesquisa realizada em Hisayama mostraram que a prevalência de doença de Alzheimer ajustada por idade e sexo aumentou de 1,1% (IC 95% 0,4-1,7) em 1985 para 3,8% (IC 95% 3,0-4,6) em 2005 (Sekita et al., 2010) e depois para 12,3% em 2012 (Dodge et al., 2012), mostrando um aumento significativo na prevalência de doença de Alzheimer de cerca de 11 vezes ao longo de 27 anos (Montgomery et al., 2018).

Dados de uma pesquisa nacional de 2012 envolvendo cerca de 5.000 pessoas em 6 regiões do Japão foram consistentes com o quinto estudo transversal de Hisayama e indicaram uma taxa de prevalência de doença de Alzheimer de 10,36% em pessoas com ≥ 65 anos (Asada, 2012).

A maior e a menor taxa de prevalência na população japonesa relatada pela revisão sistemática de Montgomery et al. (2018) foi estimada em um dos estudos incluídos na pesquisa (Catindig et al., 2012), com taxas de 0,9% em pessoas com >60 anos residentes da cidade de Hiroshima e 14,9% em pessoas com >65 anos residentes de Hisayama nos anos de 2007 e 2008, respectivamente (Montgomery et al., 2018).

5.4.5. Coreia do Sul

Uma metanálise conduzida por Kim et al. (2014) (Classificação: Baixa) com estudos realizados na Coreia do Sul e publicados entre 1990 e 2013 teve como objetivo avaliar a epidemiologia da demência, incluindo a doença de Alzheimer.

Foram incluídos 11 estudos dos quais dez apresentavam dados sobre a doença de Alzheimer. O tamanho da amostra variou de 436 a 6.141 entre os estudos e a amostra combinada foi de 17.703 indivíduos, todos idosos com ≥ 65 anos. Nove dos dez estudos que avaliaram a doença de Alzheimer foram realizados em duas fases, triagem da população na fase I e avaliação diagnóstica na fase II. A prevalência ajustada foi fornecida por nove estudos sobre a doença de Alzheimer. As taxas de resposta foram relativamente boas, variando de 58%-96% (Kim et al., 2014).

Os resultados desta metanálise mostraram que a doença de Alzheimer foi o tipo de demência mais prevalente, com uma prevalência combinada de 5,7% (IC 95% 5,0-6,4) nos dez estudos incluídos (Kim et al., 2014).

Analisando os estudos individualmente, as taxas de prevalência bruta variaram de 3,9 a 6,5% e as taxas de prevalência ajustada de 4,2 a 9,0% (Kim et al., 2014).

Dois estudos incluídos nesta metanálise referem-se ao Inquérito Nacional sobre Epidemiologia da Demência da Coreia (NaSDEK) (Kim et al., 2011; Kim et al., 2012), sendo primeiro realizado em 2008 e o segundo em 2012. Os resultados destas pesquisas mostraram que a doença de Alzheimer foi o subtipo de demência mais prevalente com taxas de 5,7% em 2008 e 6,2% em 2012 (Kim et al., 2014).

A prevalência combinada de doença de Alzheimer específica por idade resultante da metanálise aumentou consideravelmente a cada aumento de 5 anos na

idade, com taxas de 1,2% (IC 95% 0,8-1,9) em indivíduos da faixa etária de 65-69 anos e 28,7% (IC 95% 21,1-37,8) naqueles com ≥ 85 anos ($p < 0,001$) (Kim et al., 2014).

Em mulheres, a prevalência de doença de Alzheimer foi de 7,2% (IC 95% 5,9-8,9), praticamente o dobro da taxa de 3,4% (IC 95% 2,6-4,3) observada nos homens ($p < 0,001$) (Kim et al., 2014).

Não foram observadas diferenças significativas na prevalência com relação ao local de residência, com taxas de 5,8% (IC 95% 4,9-7,0) na população urbana e 5,7% (IC 95% 4,9-6,9) na população rural ($p = 0,834$) (Kim et al., 2014).

Considerando o ano da pesquisa, a prevalência de doença de Alzheimer aumentou ligeiramente de 5,1% no período de 1995-1999 para 6,2% em 2010-2013, porém este resultado não foi significativo ($p = 0,114$) (Kim et al., 2014).

5.4.6. Países Árabes

Uma revisão sistemática realizada por El-Metwally et al. (2019) (Classificação: Baixa) incluiu 18 estudos publicados entre 1990 e 2018 e teve como objetivo revisar a epidemiologia das demências nos países árabes, incluindo a doença de Alzheimer, em termos de prevalência, distribuição e fatores de risco.

Os estudos incluídos sobre prevalência e frequência da demência e seus subtipos foram realizados em seis países: quatro no Egito, dois no Líbano, três na Arábia Saudita, dois no Catar, um em Tunes e um nos Emirados Árabes Unidos. Destes, somente os quatro estudos realizados no Egito relataram dados de prevalência da doença de Alzheimer (El-Metwally et al., 2019).

As pesquisas foram realizadas em residências, asilos e instituições de saúde e as metodologias aplicadas foram heterogêneas, desde estudos com uma única fase de triagem ou teste diagnóstico através entrevistas ou questionários até testes em múltiplos estágios compreendendo exame clínico e exames laboratoriais e radiológicos (El-Metwally et al., 2019).

As populações avaliadas também variaram amplamente entre os estudos, com alguns incluindo todos os membros das famílias e outros limitando as avaliações as pessoas com mais de 50 ou 60 anos de idade (El-Metwally et al., 2019).

Os resultados desta revisão sistemática realizada por El-Metwally et al. (2019) mostraram que a prevalência da doença de Alzheimer no Egito variou de 1,74 a 2,2%. Quando foram avaliadas as demências no geral, as taxas de prevalência variaram de 0,27 a 18,48%, sendo a doença de Alzheimer responsável por 48 a 51,2% dos casos.

5.4.7. Irã

Uma revisão sistemática realizada por Navipour et al. (2019) (Classificação: Baixa) teve como objetivo avaliar a epidemiologia e os fatores de risco para doença de Alzheimer no Irã e incluiu quatro estudos dos quais somente um apresentava dados de prevalência. Neste estudo, a taxa de prevalência estimada para a doença de Alzheimer foi de 2,3% na faixa etária de 67-78 anos.

6. DISCUSSÃO

6.1. Incidência

De uma maneira geral, foi possível observar através deste *overview* que a incidência de doença de Alzheimer aumentou com a idade e foi maior em mulheres e nos afro-americanos. Não foram encontradas informações com relação ao local de residência, se rural ou urbana, ou sobre escolaridade.

Os estudos não apresentam as taxas ajustadas pelos mesmos fatores de risco e o perfil das pessoas avaliadas é diferente entre os estudos (diferentes faixas etárias, divisão por sexo, raça etc.), prejudicando a comparação. Devido à escassez de informações quanto ao período e a padronização das taxas não foi possível observar tendências temporais para a incidência de doença de Alzheimer nas revisões sistemáticas incluídas neste *overview*.

A maior incidência de doença de Alzheimer encontrada nos Estados Unidos entre os afro-americanos em relação aos caucasianos foi obtida através da combinação de dados dos seis estudos incluídos na metanálise realizada por Steenland et al. (2016). Quatro estudos ajustaram as taxas por idade, sexo e escolaridade, um por idade, sexo, escolaridade e raça e um somente por idade. Como a idade, o sexo e a escolaridade constituem alguns dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, foi possível constatar através deste estudo que, independente do sexo e da idade, a incidência desta doença de fato é maior entre os afro-americanos em comparação com os caucasianos.

Na revisão sistemática realizada por Takizawa et al. (2015) com a população dos Estados Unidos e de alguns países da Europa (França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha e Reino Unido) foi encontrada uma grande variação nas taxas de incidência de doença de Alzheimer, entretanto esta variação deve ser interpretada com cautela pois, como a incidência da doença de Alzheimer aumenta com a idade, esta diferença observada pode ser devido às diferentes faixas etárias e não aos países avaliados. Além disso, os períodos avaliados foram diferentes entre os estudos incluídos nesta pesquisa e em alguns casos não foram relatados, o que pode ter influenciado esta variação nas taxas de incidência entre os países.

A incidência também variou amplamente dentro de um mesmo país, como nos Estados Unidos, por exemplo, e neste caso a variação também pode ser atribuída à idade e ao período estudado, uma vez que as faixas etárias comparadas não foram as mesmas e os períodos avaliados de alguns estudos não foram especificados (Takizawa et al., 2015).

Foi observado também no estudo de Takizawa et al. (2015) que a incidência de doença de Alzheimer aumentou com a idade e foi aproximadamente o dobro em mulheres quando comparado aos homens com idade semelhante. Não foram relatadas taxas de incidência ajustadas por escolaridade e raça neste estudo.

Em um estudo realizado na China por Chan et al. (2013), a incidência de doença de Alzheimer de 6,25 casos por 1000 pessoas-ano foi estimada através de dados de 13 estudos prospectivos que avaliaram no total 32.878 indivíduos com idade ≥ 60 anos. Não foram relatadas taxas de incidência ajustadas para outros fatores de risco como escolaridade, sexo e raça.

Com relação ao Japão, um dos estudos incluídos (Yamada et al., 2008) na revisão sistemática de Montgomery et al. (2018) mostrou que a incidência em mulheres foi aproximadamente o dobro da incidência em homens com idade ≥ 60 anos (11,3 *versus* 5,6 por 1000 pessoas-ano), corroborando os resultados apresentados pelo estudo realizado por Takizawa et al. (2015) com a população dos Estados Unidos e Europa. O outro estudo incluído na revisão de Montgomery et al. (2018) (Matsui et al., 2009) relatou uma incidência global de 14,6 por 1000 pessoas-ano em indivíduos de ambos os sexos com idade ≥ 65 anos. Não foram relatadas taxas de incidência ajustadas por escolaridade e raça em ambos os estudos sobre incidência de doença de Alzheimer no Japão incluídos na pesquisa de Montgomery et al. (2018).

6.2. Prevalência

Os resultados deste *overview* permitiram observar que, assim como a incidência, a prevalência de doença de Alzheimer aumentou com a idade e foi maior em mulheres e nos afro-americanos. Com relação ao local de residência, os dados apresentados pelos estudos incluídos nesta pesquisa foram controversos.

Devido à falta de informações em relação ao período das pesquisas e resultados conflitantes com relação às taxas encontradas, não foi possível observar tendências temporais na maioria dos estudos sobre prevalência de doença de Alzheimer. No entanto, foi possível observar aumento na França, EUA, China e Japão. Na Coreia do Sul parece haver estabilidade temporal na prevalência.

A metanálise realizada por Steenland et al. (2016) nos Estados Unidos mostrou que as taxas de prevalência ajustadas por idade tanto para a faixa etária de 65-90 anos

quanto de 71-90 anos foram maiores entre os afro-americanos em comparação com os caucasianos. Apesar destas taxas serem consistentes com as taxas de incidência encontradas neste estudo, não foram relatadas taxas de prevalência ajustadas por escolaridade e sexo, fatores de risco importantes para a doença de Alzheimer que podem ter influenciado os resultados.

Outra revisão sistemática sobre a epidemiologia da doença de Alzheimer na população americana foi conduzida por Mehta et al. (2017) e mostrou diferentes taxas de prevalência entre grupos étnicos residentes nos Estados Unidos, com a maioria dos estudos relacionados aos afro-americanos. Os brancos não latinos foram o segundo grupo étnico com mais informações disponíveis nesta pesquisa, porém os estudos incluídos avaliaram os brancos não latinos em conjunto com outros grupos étnicos com diferentes características como é o caso dos afro-americanos e cubanos-americanos, dificultando análises relativas às características próprias desta população.

Uma menor quantidade de dados sobre outros grupos étnicos foi relatada na pesquisa de Mehta et al. (2017), como é o caso dos mexicanos americanos e cubanos-americanos. Informações sobre outros grupos étnicos como os imigrantes da China, Rússia ou Oriente Médio, por exemplo, não foram relatadas nesta pesquisa.

As taxas de prevalência padronizadas por idade foram relatadas somente nos estudos que avaliaram exclusivamente a população afro-americana (Hall et al., 2009; Hendrie et al., 1995) e no estudo HAAS que avaliou homens nipo-americanos (White et al., 1996). Não foram relatadas taxas de prevalência ajustadas por escolaridade em nenhum dos estudos incluídos (Mehta et al., 2017).

Entre as populações avaliadas no estudo de Mehta et al. (2017), as maiores taxas de prevalência padronizadas por idade foram encontradas entre os afro-americanos com idade ≥ 65 anos.

Quanto aos demais estudos em que a prevalência não foi ajustada pelos fatores de risco, as maiores taxas foram encontradas nos grupos que incluíram os brancos não latinos através da pesquisa realizada por Demirovic et al. (2003). Neste estudo foi relatada uma taxa de prevalência de 14,4% entre os afro-americanos e brancos não latinos e de 12,1% entre os cubanos-americanos e brancos não latinos, ambos considerando pessoas com idade ≥ 65 anos (Mehta et al., 2017).

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentou taxas de prevalência separadas por faixa etária. Foi observada uma grande variação nestas taxas ao comparar pessoas mais jovens com aquelas com idade mais avançada mostrando que a idade constitui um fator de risco importante para a doença de Alzheimer independente da etnia. Por outro lado, não foram observadas neste estudo diferenças significativas nas taxas de prevalência entre homens e mulheres (Mehta et al., 2017).

Com relação à tendência temporal, somente um dos estudos incluídos na pesquisa de Mehta et al. (2017) apresentou dados com relação a este aspecto, mostrando um aumento da taxa de prevalência padronizada para idade para a população afro-americana da faixa etária de ≥ 70 anos (5,5% em 1992 *versus* 6,8% em 2001) (Hall et al., 2009).

A revisão sistemática realizada por Takizawa et al. (2015) com a população dos Estados Unidos e de alguns países da Europa mostrou que as taxas de prevalência aumentaram com a idade e foram mais consistentes entre os países em comparação

com as taxas de incidência. Observou-se ainda que a prevalência foi maior nas mulheres em comparação com os homens. Não foram relatadas as taxas de prevalência ajustadas por escolaridade e raça.

Foi observado também nesta pesquisa uma tendência de aumento nas taxas de prevalência ao longo do tempo na França e nos Estados Unidos. Nos demais países, os resultados dos estudos foram conflitantes ou apresentavam escassez de informações (Takizawa et al., 2015).

A revisão sistemática realizada por Chan et al. (2013) mostrou que a prevalência de doença de Alzheimer na China foi maior nas faixas etárias mais elevadas, com uma tendência de aumento ao longo dos anos. As taxas de prevalência ajustadas por idade, período do estudo e local de residência também foram maiores nas mulheres em relação aos homens, porém não foram observadas diferenças significativas em relação ao local de residência (urbana *versus* rural), considerando as taxas ajustadas por idade, período do estudo e sexo.

Outro estudo realizado na China incluído neste *overview* (Li et al., 2018) mostrou que a prevalência de doença de Alzheimer foi maior em pessoas de faixas etárias mais elevadas, residentes de áreas rurais e em mulheres. Não foram relatadas taxas de prevalência ajustadas para nenhuma das variáveis avaliadas. Apesar disso, o estudo Li et al. (2018) corrobora os resultados encontrados por Chan et al. (2013) com relação à idade e ao sexo como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Foi observado também nesta pesquisa uma tendência de aumento nas taxas de prevalência ao longo dos anos para a maioria das faixas etárias avaliadas, apesar de alguns resultados conflitantes entre os estudos (Li et al., 2018).

Com relação ao Japão, a revisão sistemática conduzida por Montgomery et al. (2018) mostrou, através da pesquisa realizada em Hisayama, um aumento nas taxas de prevalência de doença de Alzheimer de 1,1% a 12,3% entre os anos de 1985 e 2012 em pessoas com idade ≥ 65 anos. As taxas apresentadas nos primeiros quatro anos da pesquisa (1985, 1992, 1998 e 2005) foram ajustadas por idade e sexo, porém estes ajustes não foram relatados no ano de 2012. Não foram relatadas nesta pesquisa as taxas de prevalência ajustadas por outros fatores de risco como escolaridade e raça.

Não foram apresentadas também as taxas de prevalência ajustadas por escolaridade, sexo e raça nos demais estudos incluídos nesta revisão sistemática sobre a população japonesa (Montgomery et al., 2018).

Na metanálise conduzida por Kim et al. (2014) observou-se que a prevalência de doença de Alzheimer na Coreia do Sul foi maior nas faixas etárias mais elevadas e nas mulheres, porém não foram observadas diferenças significativas em relação ao local de residência, rural ou urbano, assim como observado no estudo de Chan et al. (2013) sobre a população chinesa.

Além disso, foi observado um discreto aumento da prevalência comparando-se o período de 1995-1999 e 2010-2013 (5,1% *versus* 6,2%), mas este resultado não foi significativo ($p = 0,114$) (Kim et al., 2014).

A prevalência ajustada foi fornecida por nove dos dez estudos sobre doença de Alzheimer incluídos nesta pesquisa, mas não foi relatado por quais fatores de risco as taxas foram ajustadas (Kim et al., 2014).

Os resultados do estudo realizado por El-Metwally et al. (2019) mostraram que a demência e seus subtipos são doenças prevalentes nos países árabes, no entanto há um número pequeno de estudos que avaliaram especificamente a doença de

Alzheimer, com estimativas limitadas para os últimos anos. Não foram apresentadas neste estudo as taxas de prevalência ajustadas por fatores de risco e nem informações que permitissem a análise da tendência temporal da doença de Alzheimer nos países árabes.

No Irã, a taxa prevalência de doença de Alzheimer de 2,3% descrita por Navipour et al. (2019) foi encontrada por meio de um dos estudos incluídos na pesquisa que avaliou a população da faixa etária de 67-78 anos. Este mesmo estudo relatou a depressão como fator de risco para doença de Alzheimer (Gholamzadeh et al., 2017). As taxas ajustadas pelos fatores de risco como escolaridade, sexo e raça não foram descritas no estudo, bem como informações sobre tendência ao longo dos anos (Navipour et al., 2019).

Uma limitação importante desta pesquisa foi a pequena quantidade de estudos disponíveis sobre a epidemiologia e os fatores de risco para doença de Alzheimer no Irã (Navipour et al., 2019).

6.3. Mortalidade

O estudo Takizawa et al. (2015) mostrou que taxas de mortalidade por doença de Alzheimer foram mais altas entre as mulheres em comparação com os homens na Itália, no Reino Unido e nos Estados Unidos e que aumentaram com a idade.

De todos os estudos incluídos nesta pesquisa que relataram dados de mortalidade, somente dois apresentaram taxas ajustadas pela idade, ambos realizados nos Estados Unidos. As taxas de mortalidade ajustadas por escolaridade e raça não

foram apresentadas em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão (Takizawa et al., 2015).

Assim como a incidência e a prevalência, os resultados deste *overview* mostraram que a mortalidade por doença de Alzheimer aumentou com a idade e foi maior entre as mulheres. Não foram apresentadas informações sobre a influência da raça/etnia e local de residência nas taxas de mortalidade.

Não foram observadas tendências temporais claras para a mortalidade de doença de Alzheimer. Apesar da lacuna de informações disponíveis, o estudo de Takizawa et al. (2015) mostrou que as taxas de mortalidade parecem aumentar com o tempo, o que pode ser também resultado do aumento das taxas de prevalência. Outra explicação pode estar no fato de que a doença de Alzheimer tem sido mais investigada como causa de morte à medida que os testes de diagnóstico se tornam mais eficientes e que a conscientização sobre a doença aumenta. Além disso, a maior precisão das informações disponíveis nas certidões de óbito e nos sistemas de informações em saúde com passar dos anos pode ter contribuído para este aumento nas taxas de mortalidade (Takizawa et al., 2015; Alzheimer's Association, 2016).

6.4. Análise comparativa dos estudos incluídos neste *overview*

As variações entre as taxas de incidência, prevalência e mortalidade por doença de Alzheimer encontradas nos estudos pode ser explicada pelas diferentes metodologias aplicadas como técnicas de amostragem, perfil dos participantes da pesquisa (faixas etárias, sexo e raça/etnia, etc.), os métodos de triagem e diagnóstico utilizados, a forma como os dados foram coletados, o local da pesquisa, dentre outros.

Além disso, os diversos sistemas de saúde dos países atuam de maneira diferente com relação à notificação e registro das doenças, o que pode impactar na avaliação epidemiológica de cada local.

Apesar das diferenças encontradas nos estudos incluídos neste *overview*, ao se analisar os dados em conjunto, foram observadas maiores taxas de incidência, prevalência e mortalidade por doença de Alzheimer em mulheres e pessoas com idade mais avançada. Com relação à raça/etnia, os afro-americanos apresentaram maiores taxas de incidência e prevalência quando comparados a outros grupos étnicos residentes nos Estados Unidos.

A maior incidência de doença de Alzheimer observada nas mulheres pode ser atribuída não somente ao sexo em si como fator biológico, mas também à maior longevidade e menor escolaridade quando comparadas aos homens (Alzheimer's Association, 2021; Gonçalves; Carmo, 2012).

As razões pelas quais os afro-americanos possuem risco aumentado para a incidência de doença de Alzheimer são desconhecidas, mas acredita-se que seja uma combinação de fatores biológicos, psicológicos e socioeconômicos (Steenland et al., 2016).

No caso dos fatores biológicos, os afro-americanos apresentam maiores taxas de hipertensão (Gillespie; Hurvitz, 2013), obesidade (Centers for Disease Control and Prevention, 2012) e diabetes (Beckles; Chou, 2013) em comparação com os caucasianos, sendo todos estes fatores de risco para a doença de Alzheimer (Barnes; Yaffe, 2011). Quanto aos fatores psicológicos, tanto a depressão quanto o estresse têm sido associados ao aumento do risco de doença de Alzheimer, independente da raça (Diniz et al., 2013; Machado et al., 2014), porém há estudos que mostram que os afro-

americanos são mais propensos a relatar níveis mais elevados de estresse e depressão (Mouzon et al., 2017; Wu et al., 2019; Clark et al., 1999).

Atribuir fatores biológicos ou psicológicos como características isoladas é insuficiente para entender a diferença racial na ocorrência da doença de Alzheimer. Os negros têm pior saúde no conjunto dos indicadores (hipertensão, diabetes, obesidade, depressão, estresse, doença de Alzheimer, etc.) A explicação para isso é a forma como os negros estão inseridos na hierarquia social decorrente do racismo estrutural (Almeida, 2019). Pelos estudos aqui analisados não é possível afirmar que fatores biológicos e psicológicos são determinantes dos maiores níveis de Alzheimer em negros, já que estes mesmos fatores biológicos e psicológicos são, também eles, determinados pelo racismo estrutural.

A comparação entre os resultados dos estudos, a combinação dos dados para análise e a avaliação de tendências temporais por vezes é difícil devido às diferentes metodologias aplicadas e a escassez de informações. Entretanto, foi possível observar neste *overview* que parece haver uma tendência de aumento na prevalência e mortalidade ao longo dos anos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é atualmente uma doença incurável e que causa temor pelas perdas progressivas ao longo do tempo com perda das lembranças, da capacidade de raciocínio, do reconhecimento de seus familiares e amigos e de uma vida plena e independente por vezes muitos anos antes de sua morte.

Nos últimos anos tem-se observado grandes avanços no tratamento de algumas doenças como, por exemplo, o câncer, as doenças cardiovasculares, as doenças psiquiátricas e a AIDS. Em contrapartida, pouco progresso tem ocorrido no desenvolvimento de novos fármacos eficazes e seguros para o tratamento da doença de Alzheimer. As opções disponíveis no momento restringem-se a estabilização os sintomas da doença por um período limitado, porém não impedem a progressão da doença ou promovem sua cura.

Os estudos sobre o perfil epidemiológico da doença de Alzheimer são numerosos, no entanto, as revisões sistemáticas aqui analisadas pouco esclareceram a respeito do papel dos fatores de risco. Sexo, idade, escolaridade e raça estão relacionados de forma independente à sua ocorrência, entretanto, as revisões não abordaram a inter-relação entre os fatores de risco. Mulheres tem maior longevidade em muitos lugares e costumam ter menor escolaridade. A maior proporção de Alzheimer entre elas pode ser atribuída a idade mais avançadas ou ao nível de escolaridade e não propriamente ao sexo. Segmentos populacionais menos favorecidos, como a população negra, também têm menor escolaridade e renda, mais comorbidades e menor longevidade, portanto, é esperado que também tenham mais Alzheimer por estes fatores e não necessariamente pela condição racial.

É fundamental avaliar a escolaridade, pois ela em si é um fator de risco para o Alzheimer por proporcionar maior reserva cognitiva, mas a escolaridade também é um marcador da condição socioeconômica que pode interferir diretamente nos níveis de Alzheimer. Foram escassos os estudos que consideraram a escolaridade na análise.

A heterogeneidade das metodologias prejudica a comparação entre os diversos países, contribuindo pouco para a formulação de hipóteses do papel dos fatores de risco e, portanto, para a formulação de intervenções de prevenção.

A lacuna no conhecimento sobre Alzheimer poderia ser mais bem equacionada com análises estratificadas. Assim ao se analisar o papel do sexo, as taxas entre homens e mulheres deveriam ser estratificadas por idade, raça e escolaridade. O papel da escolaridade deveria ser analisado pela estratificação por idade, raça e sexo. O papel da idade da mesma forma, estratificada pelos demais fatores de risco, bem como o papel da raça e das doenças crônico-degenerativas. Adicionalmente, análises multivariadas com testagem de interações dos fatores de risco trariam maior clareza ao entendimento sobre a determinação da incidência, da prevalência e da mortalidade por Alzheimer.

8. ANEXO

8.1. Fisiopatologia da doença de Alzheimer

As alterações cerebrais na doença de Alzheimer ocorrem devido à formação de placas amiloides, também chamadas de placas neuríticas, e de emaranhados neurofibrilares que comprometem as sinapses colinérgicas. Os mecanismos de formação das placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares parecem estar relacionados ao peptídeo beta-amiloide e à proteína tau, respectivamente (Cazarim et al., 2016).

A agregação do peptídeo beta-amiloide no cérebro e nas paredes de seus vasos sanguíneos provocam lesões extracelulares que levam à formação de placas amiloides, causando neurotoxicidade. Por outro lado, a formação de emaranhados neurofibrilares pode ser explicada devido à hiperfosforilação dos filamentos de proteína tau. Esta proteína é importante para a formação do citoesqueleto neuronal e pelo transporte através dos microtúbulos e quando ocorre a hiperfosforilação, ela é desnaturada, resultando em morte celular neuronal (Cazarim et al., 2016).

Estes mecanismos levam à destruição de neurônios com atrofia cortical, ocasionando alargamento ventricular e comprometimento das diferentes vias de neurotransmissão em regiões responsáveis pela memória, aprendizagem, emoções e comportamento. Estas vias estão relacionadas não apenas à liberação de acetilcolina, mas também de outros neurotransmissores importantes como o glutamato, a serotonina e a norepinefrina (Cazarim et al., 2016).

8.2. Sinais e sintomas

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo comprometimento de várias funções cerebrais de forma crônica e progressiva. Observa-se declínio de memória, raciocínio, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento, o que interfere significativamente no desempenho das atividades diárias. Mudanças anatômicas no cérebro detectadas por exame de ressonância magnética demonstram redução do volume de diversas estruturas, dentre elas o hipocampo, a amígdala, o córtex entorrinal e o giro parahipocampal (Burlá et al., 2013; Silva Filho et al., 2017; Wattmo et al., 2015).

Os sinais e sintomas variam de pessoa para pessoa, mas o mais comum é o agravamento gradual da capacidade de se lembrar de novas informações. Isso acontece pois os primeiros neurônios a serem danificados são os das regiões do cérebro envolvidas na formação de memórias recentes. A medida que os neurônios de outras partes do cérebro são destruídos, os indivíduos passam a ter outras dificuldades como a execução das tarefas em casa, no trabalho ou no lazer; confusão quanto ao tempo ou lugar; mudanças de humor e personalidade, incluindo apatia e depressão; aumento da ansiedade, agitação e distúrbios do sono, dentre outros (Alzheimer's Association, 2016).

A velocidade com que os sintomas avançam também é algo que varia entre os indivíduos. Nos estágios mais avançados os pacientes necessitam de auxílio para atividades diárias como tomar banho e se vestir, além de perderem a habilidade de se comunicar e não serem capazes de reconhecer pessoas próximas (Alzheimer's Association, 2016).

Nos casos mais graves, os pacientes apresentam comprometimento na mobilidade, podendo se tornar acamados, e distúrbios de deglutição e conseqüente desnutrição. Nestes casos, passam a ser mais vulneráveis a infecções como a pneumonia que frequentemente é um fator que contribui para a morte de pessoas com doença de Alzheimer (Alzheimer's Association, 2016; Custodio et al., 2017).

O comprometimento cognitivo leve tem se tornado foco de pesquisas recentes pois está associado ao aumento do risco de demência, institucionalização e mortalidade. Trata-se de um estágio intermediário entre o declínio cognitivo relacionado à idade e à demência. É caracterizado por um comprometimento cognitivo de curto ou

longo prazo além do que é conhecido para o envelhecimento normal com declínio mínimo ou ausente nas atividades de vida diária (Xue et al., 2017).

Um estudo de coorte realizado na China com 437 idosos com comprometimento cognitivo leve teve como objetivo avaliar a influência dos fatores de risco para a transição para a doença de Alzheimer e morte (Xue et al., 2017).

Neste estudo foi possível observar que os fatores de risco para transição do comprometimento cognitivo leve para a doença de Alzheimer foram sexo feminino, idade avançada, leitura ocasional, tabagismo atual, ingestão de álcool leve a moderada, doença cerebrovascular, hiperlipidemia e diabetes. Os fatores preditivos para transição da doença de Alzheimer para morte por causa diferente da doença de Alzheimer foram a idade avançada e a baixa escolaridade. A doença cerebrovascular foi o único fator de risco associado a transição do comprometimento cognitivo leve para a morte por causa diferente da doença de Alzheimer (Xue et al., 2017).

9. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21/02/2018. Protocolo de Pesquisa nº 0074/18.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.

Almeida S. *Racismo estrutural*. São Paulo: Pólen Produção Editorial LTDA; 2019.

Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459-509.

Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):327-406.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2015. The global economic impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Disponível em: <<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>>. Acessado em: 07 maio 2017.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2021. Journey through the diagnosis of dementia. Disponível em: <<https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>>. Acessado em: 15 fevereiro 2022.

Asada T. [Prevalence of dementia in Japan: past, present and future]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012;52(11):962-4. Japanese.

Baharudin AD, Din NC, Subramaniam P, Razali R. The associations between behavioral-psychological symptoms of dementia (BPSD) and coping strategy, burden of

care and personality style among low-income caregivers of patients with dementia. *BMC Public Health*. 2019;19(Suppl 4):447.

Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-28.

Beckles GL, Chou CF; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diabetes - United States, 2006 and 2010. *MMWR Suppl*. 2013;62(3):99-104.

Biondi-Zoccai G. Introduction. In: Biondi-Zoccai G. (eds). *Umbrella Reviews*. Switzerland: Springer, Cham; 2016. p.3-10.

Black CM, Fillit H, Xie L, Hu X, Kariburyo MF, Ambegaonkar BM, Baser O, Yuce H, Khandker RK. Economic Burden, Mortality, and Institutionalization in Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(1):185-193.

Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403.

Boff MS, Sekyia FS, Bottino CMC. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. *Revista de Medicina*. 2015;94(3):154-61.

Borges LSR. Understanding Meta-Epidemiological Studies. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):326-328.

Bottino CM, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, Scalco AZ, Bazzarella MC, Lopes MA, Litvoc J. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(4):291-9.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília, 2019. Disponível em:

<<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>>. Acessado em: 03 janeiro 2019.

Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(7):1034-45.

Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Cien Saude Colet*. 2013;18(10):2949-56.

Catindig JA, Venketasubramanian N, Ikram MK, Chen C. Epidemiology of dementia in Asia: insights on prevalence, trends and novel risk factors. *J Neurol Sci*. 2012;321(1-2):11-6.

Cazarim MS, Moriguti JC, Ogunjimi AT, Pereira LR. Perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(4):342-54.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Obesity Among Adults Aged ≥20 Years, by Race/Ethnicity and Sex - National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2009-2010. *MMWR*. 2012;61(07):130.

Centre For Reviews And Dissemination. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. National Institute for Health Research (NIHR). University of York. York, UK, 2018. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#aboutpage>>. Acessado em: 13 janeiro 2019.

César KG, Brucki SM, Takada LT, Nascimento LF, Gomes CM, Almeida MC, Oliveira MO, Porto FH, Senaha ML, Bahia VS, Silva TB, Ianof JN, Spíndola L, Schmidt MT, Jorge MS, Vale PH, Cecchini MA, Cassimiro L, Soares RT, Gonçalves MR, Martins AC,

Daré P, Smid J, Porto CS, Carthery-Goulart MT, Yassuda MS, Mansur LL, Nitrini R. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):264-71.

Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, Russ TC, Deary IJ, Campbell H, Wang W, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381(9882):2016-23.

Clark R, Anderson NB, Clark VR, Williams DR. Racism as a stressor for African Americans. A biopsychosocial model. *Am Psychol*. 1999;54(10):805-16.

Contador I, Stern Y, Bermejo-Pareja F, Sanchez-Ferro A, Benito-Leon J. Is Educational Attainment Associated with Increased Risk of Mortality in People with Dementia? A Population-based Study. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(5):571-576.

Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:221.

da Costa RD, Osorio-de-Castro CG, da Silva RM, Maia Ade A, Ramos Mde C, Caetano R. Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. *Cien Saude Colet*. 2015;20(12):3827-38.

Demirovic J, Prineas R, Loewenstein D, Bean J, Duara R, Sevush S, Szapocznik J. Prevalence of dementia in three ethnic groups: the South Florida program on aging and health. *Ann Epidemiol*. 2003;13(6):472-8.

Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35.

Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG, Kiyohara Y, Meguro K, Tanizaki Y, Kaye JA. Trends in the prevalence of dementia in Japan. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;2012:956354.

Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Introduction: Rationale, Potentials, and Promise of Systematic Reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context, Second Edition.* BMJ Books; 2001. p.1-19.

El-Metwally A, Toivola P, Al-Rashidi M, Nooruddin S, Jawed M, AlKanhal R, Razzak HA, Albawardi N. Epidemiology of Alzheimer's Disease and Dementia in Arab Countries: A Systematic Review. *Behav Neurol.* 2019;2019:3935943.

Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing.* 2015;24(4):230-235.

Folstein MF, Bassett SS, Anthony JC, Romanoski AJ, Nestadt GR. Dementia: case ascertainment in a community survey. *J Gerontol.* 1991;46(4):M132-8.

Frahm-Falkenberg S, Ibsen R, Kjellberg J, Jennum P. Health, social and economic consequences of dementias: a comparative national cohort study. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1400-7.

Garcia-Ptacek S, Kåreholt I, Cermakova P, Rizzuto D, Religa D, Eriksson M. Causes of Death According to Death Certificates in Individuals with Dementia: A Cohort from the Swedish Dementia Registry. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(11):e137-e142.

Gholamzadeh S, Heshmati B, Mani A, Petramfar P, Bagheri Z. The Prevalence of Alzheimer's Disease; its Risk and Protective Factors Among the Elderly Population in Iran. *Shiraz E-Med J.* 2017;18(9):e57576.

Gillespie CD, Hurvitz KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States, 2007-2010. *MMWR Suppl.* 2013;62(3):144-8.

Gonçalves EG, Carmo JS. Diagnóstico da doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. *Revista Psicologia e Saúde.* 2012;4(2):170-176.

Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, Rice MM, Wenzlow A, Uomoto JM. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project. *Am J Epidemiol.* 1996;144(8):760-71.

Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature.* 2018;555(7695):175-182.

Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM, Ortiz TA, Acharya A, Jagust WJ. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(2):169-77.

Hall KS, Gao S, Baiyewu O, Lane KA, Gureje O, Shen J, Ogunniyi A, Murrell JR, Unverzagt FW, Dickens J, Smith-Gamble V, Hendrie HC. Prevalence rates for dementia and Alzheimer's disease in African Americans: 1992 versus 2001. *Alzheimers Dement.* 2009;5(3):227-33.

Heger I, Deckers K, van Boxtel M, de Vugt M, Hajema K, Verhey F, Köhler S. Dementia awareness and risk perception in middle-aged and older individuals: baseline results of the MijnBreincoach survey on the association between lifestyle and brain health. *BMC Public Health.* 2019;19(1):678.

Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, Gureje O, Rodenberg CA, Baiyewu O, Musick BS. Prevalence of Alzheimer's disease and

dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1485-92.

Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.

Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin*. 2016;34(4):941-953.

Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62.

Kim KW, Gwak KP, Kim BJ, Kim SY, Kim SK, Kim JL, Kim TH, Moon SW, Park JH, Bae JN, et al. 2012 national study on the prevalence of dementia in Korean elders. Seongnam: Seoul National University Bundang Hospital; Ministry of Health & Welfare, 2012.

Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, Kim JL, Moon SW, Bae JN, Woo JI, Ryu SH, Yoon JC, Lee NJ, Lee DY, Lee DW, Lee SB, Lee JJ, Lee JY, Lee CU, Chang SM, Jhoo JH, Cho MJ. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis*. 2011;23(2):281-91.

Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW. Prevalence and trends of dementia in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2014;29(7):903-12.

Laditka JN, Laditka SB, Eleazer GP, Cornman CB, Porter CN, Davis DR. High variation in Alzheimer's disease prevalence among South Carolina counties. *J S C Med Assoc*. 2008;104(7):215-8.

Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. Mortalidade segundo causas: considerações sobre a fidedignidade dos dados. *Pan Am J Public Health*. 2008;23(5):349-56.

Li K, Wei S, Liu Z, Hu L, Lin J, Tan S, Mai Y, Peng W, Mai H, Hou Q, Tu G. The Prevalence of Alzheimer's Disease in China: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2018;47(11):1615-1626.

Lopes MA, Ferrioli E, Nakano EY, Litvoc J, Bottino CM. High prevalence of dementia in a community-based survey of older people from Brazil: association with intellectual activity rather than education. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(2):307-16.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9867):628.

Machado A, Herrera AJ, de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, Ayala A, Venero JL, Santiago M, Villarán RF, Delgado-Cortés MJ, Argüelles S, Cano J. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2014;25(6):785-804.

Mancini MC, Sampaio RF. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2007;11(1):83-89.

Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):366-70.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the

auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.

Mehta KM, Yeo GW. Systematic review of dementia prevalence and incidence in United States race/ethnic populations. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):72-83.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

Montgomery W, Ueda K, Jorgensen M, Stathis S, Cheng Y, Nakamura T. Epidemiology, associated burden, and current clinical practice for the diagnosis and management of Alzheimer's disease in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:13-28.

Mouzon DM, Taylor RJ, Keith VM, Nicklett EJ, Chatters LM. Discrimination and psychiatric disorders among older African Americans. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(2):175-182.

Murad MH, Montori VM, Ioannidis JP, Jaeschke R, Devereaux PJ, Prasad K, Neumann I, Carrasco-Labra A, Agoritsas T, Hatala R, Meade MO, Wyer P, Cook DJ, Guyatt G. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. *JAMA*. 2014;312(2):171-9.

Navipour E, Neamatshahi M, Barabadi Z, Neamatshahi M, Keykhosravi A. Epidemiology and Risk Factors of Alzheimer's Disease in Iran: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2019;48(12):2133-2139.

Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-30.

Nitzsche BO, Moraes HP, Tavares Jr. AR. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(2):237-243.

Ortega A, Lopez-Briz E, Fraga-Fuentes MD. From Qualitative Reviews to Umbrella Reviews. In: Biondi-Zoccai G. (eds). *Umbrella Reviews*. Switzerland: Springer, Cham; 2016. p.21-41.

Papageorgiou SN, Biondi-Zoccai G. Umbrella Reviews, Overviews of Reviews, and Meta-epidemiologic Studies: Similarities and Differences. In: Biondi-Zoccai G. (eds). *Umbrella Reviews*. Switzerland: Springer, Cham; 2016. p.57-80.

Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(1):25-32.

Rhodus-Meester HFM, Liedes H, Koene T, Lemstra AW, Teunissen CE, Barkhof F, Scheltens P, van Gils M, Lötjönen J, van der Flier WM. Disease-related determinants are associated with mortality in dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):23.

Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int*. 2014;2014:908915.

Sandoval JJ, Turra CM, Loschi RH. Adjusted mortality rates attributable to Alzheimer's disease dementia, Brazil, 2009-2013. *Cad Saude Publica*. 2019;35(6):e00091918.

Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LM, Di Rienzo VD, Almeida OP. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(2):394-405.

Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(4):319-25.

Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*. 2006;37(2):345-50.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Silva Filho SRB, Oliveira Barbosa JH, Rondinoni C, Dos Santos AC, Garrido Salmon CE, da Costa Lima NK, Ferriolli E, Moriguti JC. Neuro-degeneration profile of Alzheimer's patients: A brain morphometry study. *Neuroimage Clin*. 2017;15:15-24.

Silva V, Grande AJ, Carvalho AP, Martimbianco AL, Riera R. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(3):206-17.

Spalletta G, Long JD, Robinson RG, Trequattrini A, Pizzoli S, Caltagirone C, Orfei MD. Longitudinal Neuropsychiatric Predictors of Death in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(3):627-36.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.

Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Vd Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J Alzheimers Dis*. 2016;53(1):135-42.

Steenland K, Goldstein FC, Levey A, Wharton W. A Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Incidence and Prevalence Comparing African-Americans and Caucasians. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(1):71-6.

Takizawa C, Thompson PL, van Walssem A, Faure C, Maier WC. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1271-84.

Taylor CA, Greenlund SF, McGuire LC, Lu H, Croft JB. Deaths from Alzheimer's Disease - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(20):521-526.

Teixeira JB, Souza Junior PR, Higa J, Theme Filha MM. Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. *Cad Saude Publica*. 2015;31(4):850-60.

Tsagris M, Fragkos KC. Umbrella Reviews, Overviews of Reviews, and Meta-epidemiologic Studies: Similarities and Differences. In: Biondi-Zoccai G. (eds). *Umbrella Reviews*. Switzerland: Springer, Cham; 2016. p.43-54.

Wattmo C, Londos E, Minthon L. Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2014;14:173.

Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;40(5-6):297-310.

White L, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Abbott RD, Teng EL, Rodriguez BL, Blanchette PL, Havlik RJ, Wergowske G, Chiu D, Foley DJ, Murdaugh C, Curb JD. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1996;276(12):955-60.

World Health Organization. World Report on Ageing and Health 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>>. Acessado em: 07 maio 2017.

World Health Organization. ICD-11 - International Classification of Diseases 11th Revision. Version: 2019. Disponível em: <<https://icd.who.int/en>>. Acessado em: 01 fevereiro 2021.

Wu IHC, Strong LL, Nguyen NT, Cho D, John J, McNeill LH. Psychosocial Stressors, Depression, and Physical Activity among African Americans. *Am J Health Behav.* 2019;43(4):717-728.

Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1299-306.

Xue H, Sun Q, Liu L, Zhou L, Liang R, He R, Yu H. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Compr Psychiatry.* 2017;78:91-97.

Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, Miyachi T, Ohshita T, Sudoh S, Ikeda J, Matsui K, Nakamura S, Matsumoto M, Fujiwara S, Sasaki H. Incidence of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in a Japanese population: Radiation Effects Research Foundation adult health study. *Neuroepidemiology*. 2008;30(3):152-60.