

LAURA SANVIDO FOSS

**Impacto da Suplementação de Vitaminas B12 e Folato na Progressão de
Doenças Neurodegenerativas: Uma Revisão Sistemática.**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Bacharel em Nutrição da Universidade La
Salle – Canoas/RS

Orientação: Profª Drª Carina de Araújo

Canoas, 2024

1 INTRODUÇÃO

O Brasil está passando por uma transformação significativa na estrutura etária da população, com o número de indivíduos com mais de 60 anos chegando a aproximadamente 15 milhões. Esse aumento da expectativa de vida traz consigo desafios, incluindo a crescente incidência de demências associadas à idade, que se estima aumentar em 225% de 2010 a 2050 no mundo. (PRINCE et al., 2013)

Paralelamente a isso, com o avanço da idade, absorção de vitamina B12 pelos idosos tende a diminuir. Isso ocorre devido a atrofia da mucosa gástrica, resultando na menor produção de ácido clorídrico, um componente essencial do suco gástrico. e na diminuição do fator intrínseco, uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago. Além disso, o uso de medicamentos como os inibidores de bomba de prótons pode aumentar em até 4,5 vezes o risco de deficiência de vitamina B12 nos idosos (LIOTTI et al, 2019).

A má absorção de vitamina B12 está diretamente associada ao aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína, o que pode gerar alterações neurológicas significativas devido à desmielinização da bainha de mielina. Esta bainha de mielina é crucial para a condução rápida dos impulsos nervosos, e sua deterioração pode levar a condições como a demência. (Menegerado et al, 2020). Dada a complexidade e a interdependência desses fatores, é de suma importância que os idosos recebam cuidados de uma equipe multidisciplinar, incluindo nutricionistas, neurologistas, fisioterapeutas, fonoaudiólogos e psicólogos. Essa equipe deve solicitar e interpretar exames de forma ética e abrangente, considerando as condições sociais, psicológicas, alimentares, fisiológicas dos pacientes. Isso é crucial para identificar e tratar problemas de saúde comuns na terceira idade, como a deficiência de vitamina B12 e os elevados níveis de homocisteína, que podem prevenir complicações mais graves como demência e a doença de Alzheimer. (Menegerado et al, 2020).

A presente revisão sistemática investigou a eficácia da suplementação de vitaminas do complexo B, especificamente folato e vitamina B12, na redução do avanço de doenças neurodegenerativas como o declínio cognitivo, demência e Alzheimer. O objetivo é avaliar, com base na literatura científica, se a suplementação dessas vitaminas contribui para a melhora cognitiva e se há uma diminuição nos níveis plasmáticos de homocisteína após a suplementação.

2 METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura cujo foco foi avaliar a eficiência da suplementação de vitamina B12 em idosos com comprometimento cognitivo. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos. As bases de dados utilizadas para a busca dos artigos foram PubMed e SciELO, utilizando-se as palavras-chave em inglês: “*dementia*”, “*cognitive impairment*”, “*aged*” e “*vitamin B12*”. A busca foi realizada assegurando a inclusão de termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e palavras-chave relevantes.

A seleção dos artigos seguiu uma metodologia rigorosa. Primeiramente, foram excluídos os artigos duplicados e, em seguida, os títulos e resumos dos artigos restantes foram analisados para verificar a sua elegibilidade de acordo com critérios estabelecidos. Dois revisores independentes avaliaram a elegibilidade dos artigos, e as divergências foram resolvidas por consenso. Foram incluídos apenas estudos publicados em inglês e português que tratavam de uma população idosa e que envolviam a suplementação de vitamina B12. Dois estudos de publicação anterior a 2014 foram incluídos devido à sua robustez metodológica. Foram excluídos relatos de caso, anais de conferências, artigos de revisão, *abstracts* sem artigo completo e estudos com experimentos animais.

Os dados foram extraídos de forma independente, incluindo informações sobre a população do estudo, intervenção, comparadores, desfechos e resultados principais. A análise dos dados foi feita de forma qualitativa, resumindo os achados principais de cada estudo, identificando padrões, diferenças e consistências nos resultados sobre a eficácia da suplementação de vitamina B12 em idosos com comprometimento cognitivo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática de artigos abrangeu publicações de julho de 2007 a março de 2023. A busca inicial retornou um total de 137 artigos. Após a remoção de duplicatas, restaram 76 artigos. Os títulos e resumos dos 76 artigos foram então revisados independentemente por dois pesquisadores, resultando na exclusão de 64 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, como estudos em animais, artigos que não focavam na suplementação de vitamina B12 e folato, ou aqueles que não abordavam o declínio cognitivo ou demência. Os 12 artigos restantes foram

avaliados por texto completo. Nesta fase, 4 artigos foram excluídos por apresentarem qualidade metodológica inadequada, como não apresentarem um grupo controle ou por não ser ensaio clínico randomizado. Por fim, 8 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a revisão sistemática. Estes artigos incluíam ensaios clínicos randomizados que investigaram a eficácia da suplementação de vitamina B12 e folato na diminuição do avanço de doenças neurodegenerativas, especificamente declínio cognitivo, demência e Alzheimer.

Relação dos artigos analisados

Autor	Ano	População	Intervenção	Grupo controle	Desfecho	Ferramenta de avaliação	Tempo de tratamento
Sun et al.	2007	89 pacientes com 50 anos ou mais com Alzheimer moderado e níveis normais de ácido fólico e vitamina B12 no sangue.	Vitb12 500mg + multivitamínico (5mg de piridoxina + 1mg de ácido fólico + 60mg de ferro+10mg de nicotinamida+250mg de carbonato de cálcio + 2mg de riboflavina + 3mg de tiamina monoidratada+1mg de cálcio + 100mg de ácido ascórbico +100mg de iodo +150mg de cobre+3mg de vitb12+ 400UI de Vit A e 400UI de Vit D.	Tratamento placebo	Nenhuma melhora estatística no declínio cognitivo foi encontrada. Diminuíram os níveis séricos de homocisteína	ADAS-Cog/11 mean, ADL, CASI, MMSE e exames de sangue: homocisteína sérica, vitamina B12 e ácido fólico.	26 semanas
Jager et al.	2011	266 pacientes	0.8mg de ácido fólico e 0.5mg de	Tratamento	Diminuem o comprometime	Exame de sangue:	2 anos

		com >70 anos com declínio cognitivo e MMSE $\geq 24/30$.	cianocobalamina e 20mg de pirodixina.	placebo.	nto cognitivo em pessoas com declínio cognitivo principalmente as que tinham altos níveis de homocisteína.	Homocisteína sérica, folato e vitamina B12. MMSE, CDR, HVLTD-DR, IQCODE e CLOX test.	
van der Zwaluw et al.	2014	856 pacientes com 65 anos ou mais com níveis de homocisteína (12–50 mmol/L)	400mg de ácido fólico e 500mg de VitB12 e 600UI de Vit D3.	Tratamento placebo com 600UI de Vit D3.	Não afetaram o desempenho em 4 domínios cognitivos em idosos com níveis elevados de Homocisteína.	Exame de sangue: homocisteína plasmática, vitamina b12, folato. MMSE, RAVLT.	2 anos
Kwok et al.	2019	279 pacientes com 65 anos ou mais, com declínio cognitivo, MoCA <22 e com homocisteína (>10 mmol/L).	500mg de Metilcobalamina e 400mg de ácido fólico.	Tratamento placebo	Não atenuou significativamente o declínio cognitivo em idosos com comprometimento cognitivo, porém o declínio foi menor e baixou os níveis de homocisteína plasmática.	Exame de sangue: homocisteína sérica, folato e vitamina B12. CDR_SOB e HDRS.	24 meses
Ma et al.	2019	240 idosos com declínio cognitivo.	4 grupos: 1-ácido fólico sozinho (2 comprimidos de 400mg) 2-Vit B12 sozinhos (1	Nenhum tratamento.	Apresentaram melhoras na função cognitiva, redução dos	Exame de sangue: Homocisteína plasmática,	6 meses

			comprimido de 25mg) 3-ácido fólico +vit B12 (2 comprimidos de 400mg de B9 + 1 comprimido de 25mg de B12) 4-grupo controle.		níveis de homocisteína e inflamação periférica de citocinas.	Folato, vitamina B12, TNF-alfa, IL-2, IL-6, IL-10. FSIQ; VIQ; PIQ e WAIRS-RC.	
Gong et al.	2022	279 pacientes idosos com declínio cognitivo.	500mg de metilcobalamina + 400mg de ácido fólico.	Tratamento placebo.	Atenua o declínio cognitivo em idosos com declínio e com atrofia no lobo frontal esquerdo.	Exame de sangue: homocisteína sérica, folato e vitamina B12. Ressonância magnética. CDR.	2 anos
Van Soest et al.	2022	191 adultos com 65 anos ou mais com plasma sanguíneo de homocisteína ≥ 12 $\mu\text{mol/L}$.	400mg de ácido fólico + 500mg de Vit B12 + 15mg de VitD.	Tratamento placebo com 15mg de VitD.	O estudo indica a eficácia em diminuir o declínio cognitivo, relacionado com o status de DHA. Níveis maiores de DHA beneficiam mais o uso de vitaminas do complexo B.	Exames de sangue: Homocisteína sérica, DHA, EPA, folato e vitamina B12. RAVLT.	2 anos
Zhou et al.	2023	115 pacientes com declínio cognitivo com >45	500mg de vit B12 intramuscular, 0.25mg de Cobalamina e 0.50mg de	Nenhum tratamento.	Melhorou a função cognitiva em 6 meses de tratamento.	Exame de sangue: Homocisteína plasmática, Vitamina	6 meses

		anos, MMSE <24.	Metilcobalamina.			B12 e ácido fólico. MMSE e MoCA	
--	--	-----------------------	------------------	--	--	--	--

Tabela 1: ADAS-Cog/11 = Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADL= Simplified Barthel Activities of Daily Living Index; CASI= Cognitive Abilities Screening Instrument; MMSE= Mini-Mental State Examination; CDR = Clinical Dementia Rating; HVLTL= Hopkins Verbal Learning Test; IQCODE= Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test; FSIQ= Full scale Intelligence Quotient; VIQ= Verbal Intelligence Quotient; PIQ= Performance Intelligence Quotient; WAIS-RC= Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised in China; CDR_SOB= Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; HDRS= Hamilton Depression Rating Scale; MoCA= Montreal Cognitive Assessment.

Os efeitos da suplementação de vitaminas do complexo B, especialmente ácido fólico e vitamina B12, em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e Alzheimer têm sido amplamente investigados. Estudos recentes forneceram evidências positivas e elucidativas sobre o impacto dessas vitaminas na saúde cognitiva e nos marcadores inflamatórios.

Gong et al. (2022) e Zhou et al. (2023) demonstraram que a suplementação de vitaminas B resultou em uma desaceleração significativa do declínio cognitivo em pacientes com CCL e atrofia do lobo frontal. Esses estudos indicam que as vitaminas B podem ter um efeito neuroprotetor em subgrupos específicos de pacientes (Gong et al., 2022), (Ma et al., 2019). De forma semelhante, Zhou et al. (2023) encontraram uma melhora cognitiva após seis meses de suplementação com vitamina B12, sugerindo que essa vitamina pode prevenir a progressão da demência ao reduzir os níveis de homocisteína plasmática (Zhou et al., 2023).

O mecanismo de ação da vitamina B12 é essencial em várias reações bioquímicas, funcionando como co-fator para enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína. A metilação da homocisteína é crucial para a manutenção da mielina no sistema nervoso, conforme discutido por Paniz et al. (2005). Deficiências de B12 e B9 estão associadas ao aumento de homocisteína, que pode levar a alterações no sistema nervoso central, incluindo neuropatias, degeneração cognitiva e depressão (Nevez et al, 2004).

Por outro lado, de Jager et al. (2011) relataram resultados mistos, onde a suplementação de vitaminas B não melhorou globalmente o desempenho cognitivo em pacientes com CCL. No entanto, indivíduos com altos níveis de homocisteína inicialmente se beneficiaram mais do tratamento, destacando a importância de

considerar biomarcadores individuais ao planejar intervenções terapêuticas (de Jager et al., 2012).

A hiperhomocisteinemia pode levar à citotoxicidade neuronal e apoptose, que diminuem o desempenho cognitivo. Zhou et al (2023) destacam que o tratamento com vitamina B12 e folato pode reduzir esses níveis séricos elevados. Além disso, Kwok et al. (2020) e Sun et al. (2007) associaram a suplementação de vitaminas B à diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína. Kwok et al. observaram uma melhora nos sintomas depressivos com a suplementação de vitaminas B, principalmente ácido fólico (Kwok et al., 2020).

O ciclo do folato é responsável pela síntese de grupos metil, que são utilizados por S-adenosilmetionina em inúmeras reações de metilação envolvendo nucleoproteínas, proteínas, fosfolipídios de membrana, neurotransmissores e monoaminas. O humor e algumas funções cognitivas podem estar relacionados a processos de metilação no cérebro. Esta hipótese é apoiada pelo efeito similar da S-adenosilmetionina e folatos sobre o humor e pelo impacto no metabolismo da monoamina, que também está relacionado à depressão (Neves, 2004).

Além disso, a eficácia da suplementação de vitaminas B na cognição pode ser influenciada pelos níveis plasmáticos de DHA. Estudos indicam que níveis adequados de DHA e vitamina D podem aumentar a proteção contra o envelhecimento cognitivo (Van Soest et al., 2022), (Van Der Zwaluw et al., 2014).

Em resumo, a suplementação de vitaminas do complexo B, particularmente ácido fólico e vitamina B12, pode ser benéfica para desacelerar o declínio cognitivo em pacientes com comprometimento cognitivo leve, especialmente em subgrupos específicos de pacientes com altos níveis de homocisteína. No entanto, a variabilidade nos resultados destaca a necessidade de considerar os biomarcadores individuais e outros fatores como os níveis de DHA e vitamina D ao planejar intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Osvaldo P. **Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos.** Arq. Neuropsiquiatria, vol. 56, pág. 688-696. São Paulo, 1998. Disponível em: [neuro29 \(scielo.br\)](https://doi.org/10.1590/0003-5488/199800560001). Acesso em: 13 de abril de 2024.

COUSSIRAT, Caroline et. al. **Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos**. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol, vol. 15, pág. 577-585. Porto Alegre, 2012. Disponível em: scielo.br/j/rbogg/a/Hrx37W3zJDwMCKV4rgYCTgk/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 13 de abril de 2024.

GONG, Xianmin et al. **B Vitamin Supplementation Slows Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment Patients with Frontal Lobe Atrophy**. Journal of Alzheimer's Disease. v. 89, pág. 1453-1461, 2022. Disponível em: [B Vitamin Supplementation Slows Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment Patients with Frontal Lobe Atrophy - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 10 de maio de 2024.

JAGER, Celeste A. et al. **Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial**. Int J Geriatr Psychiatry. v. 27, pág. 592-600, 2012. Disponível em: [Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial | Request PDF \(researchgate.net\)](#). Acesso em: 20 de maio de 2024.

KWOK, Timothy et al. **A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients**. Clinical Nutrition. 2019. Disponível em: [A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 20 de maio de 2024.

MA, Fei et al. **Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design**. Bentham Science Publishers. v. 16, pág. 622-632, 2019. Disponível em: [Effects Of Folic Acid And Vitamin B 12 , Alone and in Combination on Cognitive Function and inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-Blind Experimental Design | Request PDF \(researchgate.net\)](#). Acesso em: 22 de maio de 2024.

NEVES, Lindalva; MACEDO, Danielle; LOPES, Antonio. **Homocisteína**. Bras Patol Med Lab, vol. 40, nº 5, pág. 311-320. São Paulo, 2004. Disponível em: [SBPC#05-2004-miolo.indd \(scielo.br\)](#). Acesso em: 11 de abril de 2024.

PANIZ, Clovis et al. **Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial**. Bras Patol Med Lab. v. 41, nº5, pág. 323-334. Santa Maria, 2005. Disponível em: [a07v41n5.pdf \(scielo.br\)](#). Acesso em: 07 de abril de 2024.

SOEST, Annick et al. **DHA status influences effects of B-vitamin supplementation on cognitive ageing: a post-hoc analysis of the B-proof trial**. European Journal of Nutrition. V.61, pág 3731-3739, 2022. Disponível em: [DHA status influences effects of B-vitamin supplementation on cognitive ageing: a post-hoc analysis of the B-proof trial - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 27 de maio de 2024.

SUN, Yu et al. **Efficacy of multivitamin Supplementation Containing Vitamins B6 and B12 and Folic Acid as Adjunctive Treatment with a Cholinesterase Inhibitor**

in Alzheimer´s Disease: A 26-week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Taiwanese Patients. Department of Neurology, Taiwan, v.29, nº10, pág. 2204-2214, 2007. Disponível em: [Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 14 de maio de 2024.

ZHOU, Li et al. **Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment.** Nutrición Hospitalaria. v.40, pág 724-731, 2023. Disponível em: [Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 08 de maio de 2024.

ZWALUW, Nikita L. et al. **Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance.** American Academy of Neurology. v. 83, pág. 2158-2166, 2014. Disponível: [Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT - PubMed \(nih.gov\)](#). Acesso em: 14 de maio de 2024.