

IMPACTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B₁₂ NO DESENVOLVIMENTO DO ALZHEIMER EM IDOSOS: REVISÃO DE LITERATURA

Isadora de Freitas Prudêncio¹
Leonardo Guimarães de Andrade²
Sebastian Rinaldi³

RESUMO: O aumento da expectativa de vida tem sido acompanhado por um crescente interesse na compreensão e mitigação das condições neurodegenerativas, como o Alzheimer, que representam um desafio significativo para a saúde pública e o bem-estar dos idosos. Entre os fatores que potencialmente contribuem para o desenvolvimento e progressão do Alzheimer, a deficiência de vitamina B₁₂ emergiu como uma área de investigação promissora, dada sua relevância no metabolismo cerebral e na função cognitiva. **Objetivo:** Examinar criticamente a evidência disponível sobre o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos. A crescente prevalência do Alzheimer em idosos e seu impacto significativo na saúde pública e no bem-estar individual. Em seguida, abordaremos os fundamentos bioquímicos e fisiológicos que fundamentam a importância da vitamina B₁₂ para a saúde cerebral e a função cognitiva, destacando seu papel no metabolismo dos ácidos nucleicos e na manutenção da mielina. Contribuindo para uma compreensão mais profunda do papel da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos, fornecendo insights que possam informar estratégias de prevenção e intervenção. **Resultados:** Foram encontrados o total de 60 artigos, nas plataformas de buscas: PUBMED e SCIELO entre 2014 à 2024, dentro dos idiomas português e inglês. Sendo somente 16 artigos escolhidos. **Conclusão:** a doença de Alzheimer no decorrer do tempo pode levar a alterações hematológicas, principalmente nos níveis de hemoglobina e plaquetas; além disso, foram encontrados níveis menores de vitamina B₁₂. As investigações validaram, o envolvimento da avaliação de substâncias no sangue, como plaquetas, vitamina B₁₂ e hemoglobina como componentes em pacientes com Doença de Alzheimer.

5914

Palavra-chave: Deficiência. Vitamina B₁₂. Alzheimer. Idosos.

¹ Graduanda em farmácia, Universidade Iguazu.

² Graduação em Enfermagem, Graduação em odontologia. Professor nos cursos de graduação Farmácia, Graduação em Fisioterapia, Graduação Estética, Graduação em Educação a Distância na Universidade Iguazu. Mestrado em Parasitologia Mestrado em Ciências Ambientais

³ Universidade Iguazu-UNIG. Mestrado em Ciências Biológicas (Farmacologia e Química Medicinal) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2008). Atualmente é professor auxiliar - ABEU Centro Universitário e professor da Universidade Iguazu (UNIG).

ABSTRACT: Increased life expectancy has been accompanied by a growing interest in understanding and mitigating neurodegenerative conditions, such as Alzheimer's, which pose a significant challenge to public health and the well-being of older people. Among the factors that are positive for the development and progression of Alzheimer's, vitamin B₁₂ deficiency has emerged as a promising area of investigation, given its relevance in brain metabolism and cognitive function. **Objective:** To critically examine the available evidence on the impact of vitamin B₁₂ deficiency on the development of Alzheimer's in the elderly. The increasing prevalence of Alzheimer's in the elderly and its significant impact on public health and individual well-being. Next, we will address the biochemical and physiological foundations that underlie the importance of vitamin B₁₂ for brain health and cognitive function, highlighting its role in the metabolism of nucleic acids and the maintenance of myelin. Contributing to a deeper understanding of the role of vitamin B₁₂ deficiency in the development of Alzheimer's in the elderly has provided insights that can inform prevention and intervention strategies. **Results:** A total of 60 articles were found in the search platforms: PUBMED and SCIELO between 2014 and 2024, in Portuguese and English. Only 16 articles were chosen. **Conclusion:** Alzheimer's disease over time can lead to hematological changes, especially in hemoglobin and platelet levels; in addition, lower levels of vitamin B₁₂ were found. Investigations have validated the involvement of the evaluation of substances in the blood such as platelets, vitamin B₁₂ and hemoglobin as components in patients with Alzheimer's disease.

Keyword: Disability. Vitamin B₁₂. Alzheimer. Elderly.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem ocorrido um aumento da taxa de envelhecimento de maneira globalizada, e entre os grandes desafios a serem enfrentados nesta população envelhecida estão e estarão as demências. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a população mundial está envelhecendo mais rapidamente do que no passado, mas na América Latina e no Caribe essa transição demográfica está ocorrendo de forma ainda mais acelerada. Mais de 8% da população tinha 65 anos ou mais em 2020 e estima-se que essa porcentagem dobre até 2050 e exceda 30% até o final do século (OPAS, 2024).

Dentre todos os casos de demência, 60-70% são caracterizadas pela Doença de Alzheimer (DA). O segundo motivo mais comum da doença é a ocorrência de múltiplos acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Há ainda outros tipos de demências, como a demência de corpos de Lewi, demências mistas, demências por deficiências vitamínicas, abuso crônico de álcool e medicamentos (KUMAR et al., 2021). No Brasil, a incidência de

demência em idosos não institucionalizados é de 1,6% entre pessoas com idade entre 65 a 69 anos e pode chegar a 38,9% entre idosos com mais de 84 anos (OPAS, 2024).

A demência é uma síndrome definida pelo declínio global e progressivo das funções cognitivas. Segundo O DSM-IV-TR apresenta os seguintes quadros sintomáticos: demência tipo Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, entre outros. A demência pode ser provocada por distintos doenças que compartilham sintomas em comum, mas são etiológicamente diferentes (RITCHIE *et al.*, 2017).

A doença de Alzheimer (DA) é a maneira mais comum de demência e foi descrita pela primeira vez em 1906, por um psiquiatra alemão chamado Alois Alzheimer, que encontrou em uma de suas pacientes, a senhora August D., um quadro de déficit de memória, alterações comportamentais e incapacidade de realizar atividades rotineiras (RITCHIE *et al.*, 2017).

É uma doença progressiva e tem como expectativa de vida média para um indivíduo com idade igual ou superior a 65 com diagnóstico de doença de Alzheimer é de aproximadamente de 4 a 8 anos, entretanto alguns indivíduos podem viver até 20 anos após os primeiros sinais da doença. A causa mais comum que pode provocar a morte em pacientes com a doença de Alzheimer é a pneumonia (KUMAR *et al.*, 2021).

5916

A farmacologia é um campo promissor para estudos na área da Doença de Alzheimer, dada a amplitude que tem na vida diária da população. Ao identificar fatores de risco ou de proteção, interligados à nutrição, pesquisadores já constataram que é possível prevenir casos da doença.

Além disso, hábitos alimentares apropriados podem estar interligados a um menor risco de desenvolver Doença de Alzheimer e também outros tipos de demências (CORREIA, 2015). Entretanto, muitos nutrientes e alimentos podem interferir negativamente sobre a saúde cerebral (neuronal), impactando na capacidade de regeneração celular, promovendo desta maneira, o desenvolvimento da demência. Estão entre esses alimentos as gorduras transeificadas e álcool, em que estão interligados com o metabolismo da homocisteína e aumento do estresse oxidativo (CORREIA, 2015).

Nisso, a redução do ácido clorídrico, a atrofia da mucosa gástrica, infecções por bactérias e até utilização de medicamentos estão relacionados a dificuldade de absorção da

vitamina B₁₂ no organismo dos idosos. Com o tempo, essa deficiência de vitamina B₁₂ pode levar à um quadro demencial, porque esse déficit pode atingir o DNA das células, gerando um quadro de anemia megaloblástica e por consequência desmielinização nervosa, comprometendo o Sistema Nervoso Central (SNC) e favorecendo o aparecimento de demências na população idosa (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2014).

Por essa razão, existe uma preocupação com essa população, porque já se sabe que há uma relação da deficiência da vitamina B₁₂ com o aparecimento de demência nos idosos. E apesar da literatura revelar essa ligação, se torna preciso análises mais atuais para identificar se existe alguma outra variável de desfecho ou tratamento eficiente para essa deficiência. Além de identificar se há diminuição ou melhora das demências com a reposição da vitamina B₁₂.

Diversos tratamentos para doenças demenciais não são específicos e com comprovação de eficácia significativa. Em muitas vezes, os sintomas neuropsiquiátricos são tratados inicialmente com métodos não farmacológicas. Já na demência provocada pelo déficit de vitamina B₁₂, a literatura revela um tratamento efetivo da doença com a própria vitamina B₁₂(ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2014).

Entretanto, não existe um consenso de protocolos com padronização de dosagens e de tempo bem estabelecidos entre os estudos. Diante disso se tem como problemática da questão: Qual a relação da deficiência da vitamina B₁₂ com o surgimento de demências em pacientes idosos? Com isso, o presente trabalho tem como finalidade analisar qual é a relação da deficiência da vitamina B₁₂ em idosos com a incidência de demência nessa população, examinando criticamente a evidência disponível sobre o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos.

1. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Examinar criticamente a evidência disponível sobre o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar a população idosa e a demência;

- Descrever se existe melhora do quadro de demência com a suplementação de vitamina B₁₂;
- Analisar se houve benefícios superiores da associação da vitamina B₁₂ com outra suplementação para população idosa;
- Avaliar o risco da Alzheimer na população idosa;
- Diferenciar quadro de demência e Alzheimer;
- Apresentar os benefícios da B₁₂ para as duas patologias

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma Revisão de Literatura tendo como objetivo principal examinar criticamente a evidência disponível sobre o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos. As buscas dos materiais bibliográficos foram realizadas nas plataformas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PubMed), selecionando artigos que o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos.

Para delimitar o campo de investigação, os artigos foram selecionados nos idiomas português, inglês e espanhol, estando entre a janela de tempo de 2013 à 2023, para a seleção foram incluídas: leitura de título, resumo e descritores. As associações do termos escolhido foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para relacionar utilizando os seguintes descritores: ‘Deficiência/ Deficiency’; ‘Vitamina B₁₂/ B₁₂ vitamin’; ‘alzheimer / alzheimer’s’, ‘idosos / elderly’.

Para critérios de inclusão considerou-se: Estudos de revisão de literatura, ensaios clínicos randomizados, publicados entre os anos de 2014 e 2024, artigos gratuitos, que contivessem no mínimo dois descritores selecionados no título ou resumo e que apresentassem texto completo.

Para critérios de exclusão considerou-se: artigos de revisão sistemática, que não se encaixavam nos critérios de inclusão, publicados fora da janela de tempo estipulada, artigos duplicados, ou incompletos, ou que não descrevessem o impacto da deficiência de vitamina B₁₂ no desenvolvimento do Alzheimer em idosos.

3. REFERÊNCIAL TEÓRICO

4.1 POPULAÇÃO IDOSA E A DEMÊNCIA

A população que mais aumenta no mundo inteiro é a de pessoas com idade de 60 anos ou mais. A projeção da Organização Mundial de Saúde (OMS) para 2025 é de 1,2 bilhão de idosos no mundo, podendo chegar até 2 bilhões em 2050. No Brasil a perspectiva é similar, chegando a 29,8 milhões de idosos com 60 anos e 4,7 milhões acima de 80 anos ainda nessa década (OPAS, 2024).

Ter uma vida duradoura tem por consequência a baixa das funções fisiológicas, e com isso uma maior probabilidade de demonstrar doenças crônicas e incapacitantes. O que se tem de exemplo são as doenças demenciais, que apesar de estar interligada com a idade, não é justificada apenas pelo envelhecimento, mas é pertinente a associação dos fatores genéticos e não genéticos (SANTOS, 2020).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) descreve a demência como o “comprometimento adquirido da memória, associado a perda de pelo menos umas das outras funções cognitivas como linguagem, agnosias, praxias ou funções executivas (memória a curto prazo, organização e inibição), interferindo na capacidade funcional e, no desempenho social e profissional dos indivíduos” (ASSOCIATION, 2024).

5919

1.1 4.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A DA é a causa mais comum de demência, uma condição neurodegenerativa que é insidiosa e progressiva. Novo aprendizado e recordação prejudicados (perda amnésica não melhorada com estímulo) mostrados como um esquecimento generalizado é uma característica inicial. São notadas alterações na comunicação, com redução do vocabulário e dificuldades para se expressar ou encontrar palavras. Déficits visuoespaciais, desorientação espacial e dispraxia tornam-se evidentes, especialmente com menos capacidade de julgar a distância com tarefas, como dirigir, e a pessoa pode se perder em ambientes familiares (ABRAZ, 2024).

Ainda são desconhecidas as causas da Doença de Alzheimer, mas se sabe que há associação com certas mudanças nas terminações nervosas e nas células cerebrais que interferem nas funções cognitivas. A Associação Brasileira de Alzheimer (2016) enfatiza que

os familiares de pacientes com DA têm risco alto de desenvolver essa doença no futuro, comparados com indivíduos sem parentes com Alzheimer (ABRAZ, 2024).

Portanto, isso também não quer dizer que a doença seja hereditária. Alguns estudos apontam como fatores importantes para o desenvolvimento da doença: aspectos neuroquímicos, redução de substâncias por meio das quais se transmite o impulso nervoso entre os neurônios, tais como a acetilcolina e noradrenalina. Aspectos ambientais, exposição/intoxicação por alumínio e manganês. Aspectos infecciosos, como infecções cerebrais e da medula espinhal. Predisposição genética, em algumas famílias, não necessariamente hereditária (ABRAZ, 2024).

Pesquisas recentes demonstram que essas alterações cerebrais já estariam instaladas antes do aparecimento de sintomas demenciais. Por isso, quando surgem as manifestações clínicas que possibilitam o estabelecimento do diagnóstico, se diz que teve início a fase demencial da doença (ABRAZ, 2024).

Indivíduos com histórico de complexa atividade intelectual e alta escolaridade tendem a desencadear os sintomas da doença em um estágio mais avançado da atrofia cerebral, porque é preciso uma maior perda de neurônios para que os sintomas de demência comecem a surgir. Por isso, uma forma de retardar o processo da doença é a estimulação cognitiva constante e diversificada ao longo da vida (ABRAZ, 2024).

A ABRAZ, compartilha apresentando, que a prática de atividade física e de fisioterapia oferece benefícios neurológicos e melhora na coordenação, força muscular, equilíbrio e flexibilidade. Contribui para o ganho de independência, favorece a percepção sensorial, além de retardar o declínio funcional nas atividades de vida diária (ABRAZ, 2024).

1.2 4.3 VITAMINA B₁₂ E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA DEMENCIAL EM IDOSOS

Vitamina B₁₂ ou cianocobalamina é um micronutriente essencial à vida e ao desenvolvimento humano. Faz parte da família das cobalaminas, considerada uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada especialmente por microrganismos. A vitamina B₁₂ é achada em alimentos de origem animal, exclusivamente leite, carne e ovos. Já nos vegetais não são encontradas quantidades expressivas da vitamina. Para adultos e idosos a indicação de ingestão diária de vitamina B₁₂ é de 2,4 µg por dia.

A diminuição do ácido clorídrico, a atrofia da mucosa gástrica, infecções por bactérias e até a utilização de medicamentos estão interligados a essa complicação de consumo da vitamina B₁₂ no organismo dos idosos. Por conta dessa dificuldade se faz preciso, além da ingestão de alimentos de origem animal, o consumo de alimentos enriquecidos com B₁₂ ou o uso de suplementos que contenham B₁₂ (LUTHRA *et al.*, 2020).

Nisso, a aquisição da vitamina B₁₂ é realizada em duas etapas, sendo a primeira no estômago e a última através da mucosa intestinal. Após a absorção, grande parte da vitamina é armazenada no fígado. No entanto, quando existe a interrupção da absorção, o organismo continua consumindo essa reserva, porém sem reposição da mesma, e por esse fato que pode levar até 10 anos para que apareça sinais e sintomas da carência da vitamina B₁₂ (PANIZ *et al.*, 2015). Os idosos geralmente não mostram sintomas no período inicial da deficiência de vitamina B₁₂, porém no percurso do tempo, nota-se o surgimento de doenças mais graves como anemia megaloblástica, alterações no metabolismo da homocisteína e manifestações neurológicas, e se por um período de tempo mais prolongado não existir tratamento, a carência de vitamina B₁₂ pode levar a morte (MARTINS *et al.*, 2017).

A deficiência da vitamina afeta a divisão celular, desencadeando a redução da produção da molécula de DNA, o que produz um retardo da maturação do núcleo das células, como consequência acontece o aparecimento de células grandes, levando a um quadro de anemia megaloblástica. Essa deficiência também produz um risco alto de doenças neurológicas, que depois da anemia gera desmielinização nervosa que inicia da periferia, progredindo para o centro. Os indivíduos que possuem apresentam sintomas como entorpecimento, formigamento e queimação dos pés, rigidez e a fraqueza nas pernas, doenças neurológicas incluindo raciocínio prejudicado e depressão e se prolongada a deficiência pode causar danos permanentes aos nervos (MARTINS *et al.*, 2017).

Essa sucessão de acontecimentos por causa do déficit de vitamina B₁₂ no Sistema Nervoso Central (SNC) favorece o surgimento de demências na população idosa. Isso pode ser explicado devido a vitamina B₁₂ ter um papel importante no organismo humano para duas enzimas, que estão interligados ao metabolismo da homocisteína (Hcy): a L-metilmalonilCoa mutase, e a metionina sintase. A metionina sintase é essencial para manutenção da mielina, enquanto a L-metilmalonilCoa mutase está englobada na

eliminação do excesso de Hcy, a qual é tóxica aos neurônios e vasos sanguíneos e pode induzir mudanças no DNA, estresse oxidativo e apoptose (BRAUN *et al.*, 2017).

O diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂ tem sido tradicionalmente baseado em baixos níveis séricos de vitamina B₁₂, geralmente menos de 200 pg por mL (150 pmol por L), juntamente com evidências clínicas de doença. No entanto, estudos apontam que pacientes mais velhos tendem a demonstrar sintomas neuropsiquiátricos na ausência de achados hematológicos. Além disso, as medições de metabólitos como ácido metilmalônico e homocisteína apresentaram ser mais sensíveis no diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂ do que a medição dos níveis séricos de B₁₂ isoladamente (HOLMBERG, 2017).

1.3 4.4 O RISCO DA ALZHEIMER NA POPULAÇÃO IDOSA

A doença de Alzheimer (DA) foi relatada pela primeira vez por Alois Alzheimer, psiquiatra e neuropatologista alemão, que descreveu o primeiro caso em 1907. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a DA como prioridade global de saúde pública, (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018) é considerada o motivo mais comum de demência na sociedade representando cerca de 60% a 80% dos casos, acarretando altos gastos para os serviços de saúde (HASKEL *et al.*, 2017).

5922

A DA é decorrente do acúmulo de proteínas deformadas no Sistema Nervoso Central (SNC): proteína tau interligada a microtúbulos intracelulares (MAPT) e beta amiloide extracelular. Essas integrações levam a neurodegeneração no hipocampo e no córtex cerebral e a atrofia cerebral severa. Pouco tempo atrás, teve evidências da neuroinflamação, mediada por células imunes inatas cerebrais, induzindo o processo de neurodegeneração gerando mudanças funcionais e/ou morte neuronal (MACHADO; CARVALHO; ROCHA SOBRINHO, 2020).

Apesar da genética ser um fator de risco para DA, existem outros vários fatores que podem influenciar, e aumentar o risco de uma pessoa a desenvolver DA. Alguns fatores são as doenças vasculares, como hipertensão, diabetes e a obesidade que podem aumentar o risco da manifestação da doença; outros fatores importantes também a ser observado é o Colesterol cerebral e o metabolismo que pode ser um fator de risco para a DA (VALLY; KATHRADA, 2019).

Mais de 35 milhões de pessoas no mundo são atingidas pela Doença de Alzheimer, entretanto, a incidência desta doença é avaliada para triplicar até 2050. Os principais países ou regiões com o maior número de pessoas impactada são a China, o Pacífico ocidental em desenvolvimento, a Europa ocidental e os EUA (MROCZKO, 2020). No Brasil, estimulou aproximadamente 1 milhão e 200 mil pessoas com doença de Alzheimer (EXPERI, 2020).

Com o decorrer dos tempos a doença avança, e os sintomas ficam mais nítidos. Desta forma, nota-se a instabilidade postural, dificuldades na marcha, declínio da funcionalidade, que aumenta a dependência para a realização das atividades de vida diária e compromete a autonomia do portador da doença de Alzheimer (HASKEL *et al.*, 2017). As mudanças cognitivas demonstram o problema principal da doença, entretanto, déficits motores têm sido identificados sobretudo em tarefas mais complexas que exijam atenção dividida (SILVA *et al.*, 2020).

1.4 4.5 DIFERENÇAS DO QUADRO DE DEMÊNCIA E ALZHEIMER

Como característica essencial de uma demência, o DSM-IV-TR, sobressai o desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos, que incluem comprometimento da memória e pelo menos uma das seguintes perturbações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou uma perturbação do funcionamento executivo. Essas complicações devem comprometer o funcionamento ocupacional ou social, representam declínio em relação a um nível anterior de funcionamento. A demência pode ser provocada por distintos doenças que compartilham sintomas em comum, mas são etiologicamente diferentes. (CAÑAS-LUCENDO, Manuel *et al.*, 2023).

O DSM-IV-TR apresenta os seguintes quadros sintomáticos: demência tipo Alzheimer, demência vascular, demência devido à doença do HIV, demência devido a traumatismo craniano, demência devido à doença de Parkinson, demência devido à doença de Huntington, demência devido à doença de Pick, demência devido à doença de Creutzfeldt-Jakob, demência devido a outras condições médicas gerais, demência persistente induzida por substância e demência devido a múltiplas etiologias (CAÑAS-LUCENDO, Manuel *et al.*, 2023)

A doença de Alzheimer (DA) é a maneira mais comum de demência e a Demência é uma síndrome progressiva de comprometimento cognitivo geral que ocasiona em declínio

funcional (RITCHIE *et al.*, 2017). As demências são classificadas no grupo de Transtornos Neurocognitivos pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5 (APA, p. 591, 2013), sendo que as estatísticas de prevalência desse subtipo são de cerca de 1 a 2% da população aos 65 anos de idade, podendo alcançar 30% aos 85 anos.

O cérebro humano adulto saudável possui por volta de cem bilhões de neurônios, que através de diversas conexões entre si, gera cerca de cem trilhões de sinapses. Essa característica de rede permite a geração, o estabelecimento e o funcionamento dos processos cognitivos como atenção, memória, linguagem, pensamento, aprendizagem, percepção, etc. Dessa maneira, histopatologicamente, existe perda sináptica significativa e morte neuronal capazes de inviabilizar o funcionamento cortical (Alzheimer's Association, 2018; SERENIKI, A; VITAL, M. 2008; STERNBERG, 2016).

Os principais biomarcadores para a doença de Alzheimer são (1) as placas senis, formadas principalmente pelo acúmulo da proteína beta-amiloide e (2) as proteínas tau hiperfosforiladas. Ritchie (2017) explica que existem 6 isoformas humanas de proteína tau e que cada uma possui distintas localizações de fosforilação em sua estrutura. Essas localizações funcionam na interação das proteínas com a tubulina, exercendo um papel importante na estabilização dos microtúbulos do citoesqueleto celular.

5924

No caso do Alzheimer a proteína forma um composto amiloide insolúvel e continua em tecido intraparenquimatoso, ou seja, não é secretada no líquido. Essas mudanças no sistema colinérgico, nos terminais axonais provenientes do nível do núcleo basal de Meynert, antige diretamente o hipocampo, principal responsável pela memória, que por sua vez é a principal queixa na Doença de Alzheimer. Conforme Gil (p. 245, 2014), a degeneração neurofibrilar progride no sistema nervoso central em dez estágios sequenciais: transentorrinal, entorrinal (sendo que esses dois estágios atingem o giro para-hipocâmpico). Essa progressão, segundo Petersen (2014), desencadeia em atrofia cortical e expansão ventricular.

1.5 4.6 TRATAMENTO DA DEMÊNCIA E DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Vários tratamentos para doenças demenciais não são específicos e com comprovação de eficácia significativa. O se tem conhecimento e informação é que os inibidores de

acetilcolinesterase constituem o tratamento de várias demências, como doença de Alzheimer, demência vascular, Demência com Corpos de Lewy (BRAUN, 2017).

Em diversas vezes, os sintomas neuropsiquiátricos são tratados inicialmente com medidas não farmacológicas, como a mudança do estilo de vida, realização de atividades físicas, adaptações na dieta, e quando se faz necessário, as medicações utilizadas para o tratamento desses sintomas são os inibidores da acetilcolinesterase, antidepressivos, estabilizadores de humor ou neurolépticos (BRAUN, 2017).

Já na demência provocada pelo déficit de vitamina B₁₂, a literatura já revela um tratamento efetivo da doença com a própria vitamina B₁₂. Entretanto, não existe um consenso de protocolos com padronização de dosagens e de tempo bem definidos entre os estudos. Mediante os estudos a administração de vitamina B₁₂ se apresenta com efetividade, principalmente, em pacientes com sintomas neurológicos mais graves, e até o momento a intervenção com injeções intramusculares é classificada como a melhor via de administração (BRAUN, 2017). O tratamento da demência pode ser dividido basicamente em duas perspectivas, psicológica e farmacológica.

O principal mecanismo farmacológico explorado pelos medicamentos da Doença de Alzheimer, para tratar os sintomas, são os inibidores da acetilcolinesterase (e.g. Tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina) que inibem as enzimas que realizam a hidrólise da acetilcolina, aumentando a capacidade da mesma para estimular receptores nicotínicos e muscarínicos no cérebro. Esses medicamentos produziram algum tipo efeito positivo em cerca de 30% a 40% dos pacientes. Estudos têm preconizado a abordagem de bloqueio à proteólise da proteína precursora amiloide ou a redução de sua formação para evitar a produção de beta-amiloide e consequentemente à formação de placas senis (Alzheimer's Association, p. 13, 2018)

A terapia não farmacológica da Doença de Alzheimer objetiva manter e melhorar a função cognitiva, além de trabalhar a capacidade de desempenhar atividades diárias ou que melhorem a qualidade de vida. Existe a sugestão pela literatura de que atividades físicas, sociais e cognitivas constantes podem adiar ou prevenir MCI, demências e por consequência, a Doença de Alzheimer, mesmo que não se saiba qual a extensão do impacto e efeito direto dessas atividades no desenvolvimento e progressão das afecções (Alzheimer's Association, p. 13, 2018; PETERSEN, 2014).

Além do sujeito afligido pela doença, temos seu impacto na família e seus cuidadores. Com o progresso da doença, o cuidado exigido da família pode resultar em estresse emocional e depressão, problemas de saúde novos ou exacerbação de já existentes, esgotamento de renda e dos fundos, em parte pela desestabilização à ocupação, e ao pagamento de cuidados de saúde para si e para os receptores do cuidado (Alzheimer's Association, p. 35, 2018).

1.6 4.7 BENEFÍCIOS DA VITAMINA B₁₂ PARA AS DUAS PATOLOGIAS

As vitaminas B podem favorecer a prevenção ou tratar a doença de Alzheimer, entretanto, essa informação é bem atraente. Vitaminas do complexo B, incluindo ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B₁₂, estão prontamente disponíveis, seguros e não custa muito (CANBLER, 2016). Kiwi e Pimenta (2016) definem que a Cobalamina ou Cianocobalamina é a única vitamina que já contém sais minerais essenciais.

Ela é exclusivamente para a saúde do metabolismo dos tecidos nervosos e sua deficiência pode provocar danos ao cérebro e distúrbios neurológicos. Segundo um estudo publicado na revista científica Public Library of Science One, o consumo de muitas doses de vitamina B pode ser benéfico para diminuir o encolhimento do cérebro de pessoas com Alzheimer. O encolhimento do cérebro é ocasionado pela morte dos neurônios (TARGINO, 2016).

5926

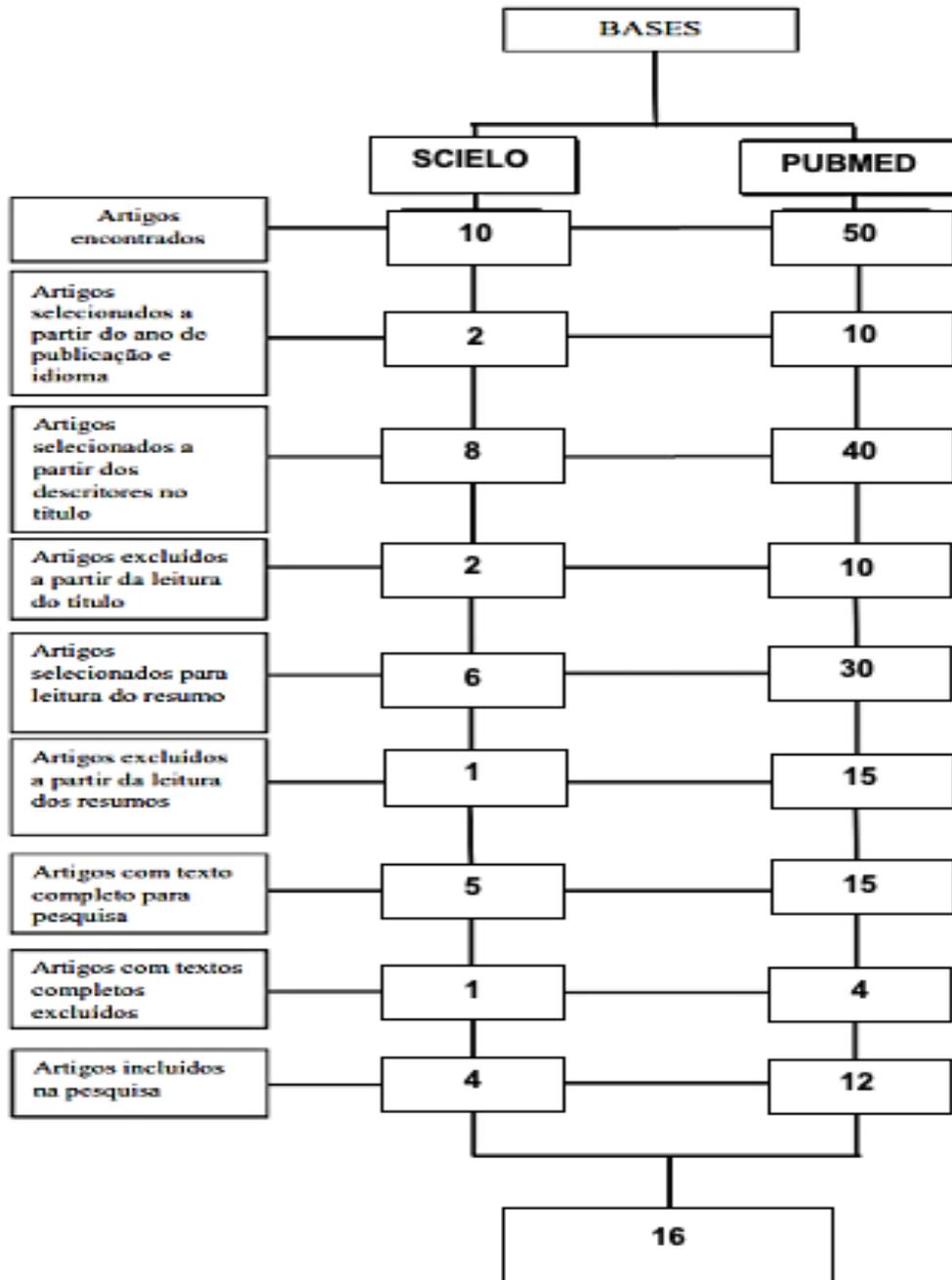
A relação entre a homocisteína e a vitamina B ainda não está bem esclarecida. A pesquisa foi realizada com doentes em estado inicial da doença que apresentavam leve debilidade cognitiva. Metade dos pacientes ingeriram comprimidos diários com altas doses de vitamina B6, B₁₂ e ácido fólico acima do recomendado, a outra metade recebeu placebo. Dois anos depois, o ritmo do encolhimento do cérebro dos pacientes foi medido e aconteceu uma grande e importante diminuição no encolhimento do cérebro dos pacientes com DA (TARGINO, 2016).

Deve-se ter muito cuidado. Não se deve coma tomar suplementos sem consultar um médico porque é possível que eles tenham um impacto prejudicial sobre outros fatores ou mesmo provocar doenças como o câncer. Antes de tudo, é necessário verificar os níveis de B₁₂ e de ácido fólico (HYPE SCIENCE, 2016).

4. RESULTADOS

Foram encontrados o total de 60 artigos, nas plataformas de buscas: PUBMED e SCIELO entre 2014 à 2024, dentro dos idiomas português e inglês. Sendo somente 16 artigos escolhidos. Conforme o diagrama 1 abaixo:

Diagrama 1- Banco de Dados e artigos selecionados



Fonte: Autoras (2024).

5. DISCUSSÃO

A população mundial tem vindo a crescer no envelhecimento populacional, com isso nota-se o aumento da Doença de Alzheimer na sociedade, por ser uma doença mais predominante em idosos. Para tal, estudo feito por Oliveira *et al.*, (2019) traz os riscos e benefícios da utilização da memantina e anticolinesterásicos na Doença de Alzheimer (DA). São medicações que podem ter um efeito colateral elevado no tratamento desta doença, principalmente no uso do anticolinesterásicos, entretanto, nota-se um melhor custo-efetivo no uso da memantina isolada ou em conjunto com o donepezil (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

No entanto, CEREJA (2019) e SANTOS (2020) descrevem sobre os biomarcadores sanguíneos que poderão ser usados no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer, uma vez que os resultados adquiridos têm sido de grande incidência quando se trata da distinção entre a Doença de Alzheimer de outros tipos de doenças neurodegenerativas, e por meio da alta sensibilidade para resultados. Trabalhando com a vitamina B₁₂ que em resultados de exames encontrasse em baixos níveis de B₁₂, sendo compatível com artigos antigos que associa baixas concentrações de B₁₂ com declínio cognitivo.

SCHILLING (2022) relata sobre os cenários clínicos, que são demonstrados aos critérios de diagnósticos para doença de Alzheimer típica e atípica, além de instrumentos de avaliação clínica, cognitiva e funcional, bem como propedêutica complementar com exames laboratoriais e de neuroimagem. O uso de biomarcadores é também apresentado, tanto para o diagnóstico clínico em situações específicas quanto para pesquisa.

BREIJEH (2020) fala sobre a doença de Alzheimer (DA) explica que é um distúrbio que provoca degeneração das células do cérebro e é o principal motivo de demência, que se classifica por um declínio no pensamento e na independência nas atividades pessoais diárias.

Quanto ao metabolismo da glicose estudo de Shi *et al.*, (2017) adquire amostras com níveis maiores de beta hidroxibutirato (BHB) na DA e no CCL, além de, níveis altos de HMGCS (hidroximetilglutail coA sintase 2), enzima englobado na geração de BHB no fígado, e de fatores hepáticos inflamatórios, que aumenta a transcrição de BHB, o que ocasiona uma potencialização da cetogênese.

O estudo de Ota *et al.*, (2019) validou também alguns efeitos cognitivos frente a administração de fórmula cetogênica baseada em triglicérides de cadeia média em pacientes com DA leve a moderada. Nestes foram administradas doses únicas e permanentes, sem

aumento de concentrações por 12 meses em dois grupos de pacientes. Ambos ingeriram fórmulas de TGCMs (Ketonformula), entretanto um dos grupos recebeu a amostra com cerca de 16g a mais. Embora bons resultados tenham sido notados em ambos os grupos, aquele com maior oferta de TGCMs apresentou melhora nos testes de memória lógica imediata, codificação e dígito de símbolos, além de melhora nos testes de memória lógica tardia ao final de oito semanas de estudo.

Por meio de um estudo populacional multiétnico prospectivo de Gustafson *et al.*, (2020) foi observado que dois ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, o ácido docosahexaenóico (DHA) e o ácido eicosapentaenoico (EPA) foram protetores contra o desenvolvimento da DA e outras demências. Compostos como o ômega-3, ômega-6, vitamina B12, vitamina E e folato, bem como a dieta mediterrânea rica nos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa foram relacionados com o menor risco de DA, porque são importantes para a síntese da membrana celular e do sistema nervoso, bem como para integridade das células neuronais, saúde sináptica e plasticidade sináptica.

Estudos experimentais apresentaram que a deficiência de DHA no cérebro torna os dendritos vulneráveis a amiloide Beta e a longo prazo leva ao comprometimento cognitivo leve. Logo, também foi concluído que o consumo desses alimentos é mais eficaz se realizado no início da evolução da doença (GUSTAFSON *et al.*, 2020).

Além disso, se encontrou as primeiras evidências que reações imunes periféricas, como as que acontecem dentro do intestino, podem afetar o estado inflamatório do cérebro, assim, as atividades pró-inflamatórias dos ATIs poderiam desencadear déficits semelhantes aos da doença de alzheimer em camundongos (GUILHERME *et al.*, 2020). Avaliando o comprometimento cerebral, foram mostrados os efeitos dos ATIs no hipocampo, diretamente relacionado a DA (GUILHERME *et al.*, 2020).

A suplementação da dieta contendo glúten e altas quantidades de ATIs resultou em desempenho comportamental prejudicado, com crescimento do processo degenerativo no hipocampo. Ainda em dietas contendo glúten/alta de ATIs aconteceu um leve aumento na deposição de A β -amiloide no hipotálamo, mas não se acredita que isso seja significativo, ao contrário do que acontece no córtex, onde o depósito de ab-amilóide se mostrou mais relevante, causando alterações consideráveis (GUILHERME *et al.*, 2020).

Este quadro é impulsionado pela deficiência de vitamina B (especialmente B6, B12 e folato), de modo que, intervenções dietéticas seriam potencialmente benéficas. Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) também estão inteligidos ao metabolismo dos HCys, e também está sugerido sua ligação com a patologia da DA (NIERAAD *et al.*, 2020). As vitaminas do complexo B diminuem os níveis de HCys, e posteriormente teriam potencial de reduzir a taxa de atrofia cerebral e declínio cognitivo nos pacientes com DA (NIERAAD *et al.*, 2020).

Entretanto, como ainda existem controvérsias, procurando solucionar essas dúvidas, foi feito um estudo exploratório animal em camundongos knock-in concentrado no papel da hiper-homocisteína provocado pela deficiência de vitamina B-12 por uma bateria de testes comportamentais versátil, acompanhada de uma análise dos níveis de HCys-/HCA e da carga de placa AB (NIERAAD *et al.*, 2020).

No estudo foi notado déficits cognitivos muito leves. Os distintos grupos de camundongos analisados tiveram alterações pouco expressivas, mesmo dentro do mesmo grupo. Analisando os diferentes sexos, não adquiriram grandes resultados diferenciais. A ração que era deficiente em vitamina B causou 50 vezes mais HCys séricos e urinários e 10 à 20 vezes mais HCA sérico e urinário se comparado com os camundongos alimentados com dieta controle.

Já a suplementação de vitamina B-12 e PUFAs, foi capaz de diminuir HCys e HCA abaixo dos níveis dos camundongos. Assim, as intervenções dietéticas que consistem na suplementação de vitamina B-12 e/ou PUFAs não modificaram o desempenho cognitivo dos camundongos para DA, e nem a dieta deficiente em vitamina B ou a suplementada mudou de maneira significativa a deposição de placas AB-amiloide no cérebro (NIERAAD *et al.*, 2020).

Com o objetivo de prevenir ou amenizar os sintomas da doença de Alzheimer, ter uma alimentação saudável é uma forma de prevenção para o Alzheimer, para tal, se tem a alimentação mediterrânea, MedDiet, DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) e Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) que são dietas que mantem o funcionamento dos neurônios e conseqüentemente se forem adotadas e usadas por toda a vida, promove benefícios para pacientes com DA, além de possuírem

minerais e vitaminas que contribuem com o funcionamento dos neurônios, a exemplo, o ômega 3, vitaminas do completo B, vitaminas A, C, E (WEBER *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos citados, a Doença de Alzheimer alcança mais a população idosa comparada a população mais jovem. Entretanto a doença de Alzheimer pode demorar a ser diagnosticada o que compromete consequentemente no tratamento para o retardo dos sintomas e fases do Alzheimer. A vida dos portadores da doença e dos familiares mudam de maneira radical depois do diagnóstico de um membro da família com essa doença, o que pode desencadear estresse, ansiedade, depressão, qualidade de vida muito inferior ao qual possuía antes do diagnóstico.

Nisso, o tratamento da Doença de Alzheimer no tratamento farmacológico, é um mecanismo explorado pelos medicamentos, para tratar os sintomas, são os inibidores da acetilcolinesterase (e.g. Tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina) que inibem as enzimas que feitas pela hidrólise da acetilcolina, aumentando a capacidade da mesma para estimular receptores nicotínicos e muscarínicos no cérebro. Esses medicamentos produziram algum tipo efeito positivo em cerca de 30% a 40% dos pacientes. Estudos têm preconizado a abordagem de bloqueio à proteólise da proteína precursora amiloide ou a diminuição de sua formação para evitar a produção de beta-amiloide e consequentemente à formação de placas senis.

É importante ressaltar que nenhum medicamento atual impede a morte ou destruição dos neurônios que provocam os sintomas da Doença de Alzheimer. Estudos de biomarcadores mais específicos ligados à vitamina B₁₂, como o ácido metilmalônico e a holotranscobalamina, associaram o declínio mental a baixos níveis de vitamina B₁₂. Além disso, os níveis de hemoglobina, a contagem de glóbulos vermelhos e a contagem de glóbulos brancos estão interligados a pontuações baixas no MMSE.

Com isso, esse estudo buscou correlacionar as junções de biomarcadores encontradas no sangue de voluntários saudáveis e pacientes com diagnóstico da doença de Alzheimer. Concluindo que a doença de Alzheimer no decorrer do tempo pode levar a alterações hematológicas, principalmente nos níveis de hemoglobina e plaquetas; além disso, foram encontrados níveis menores de vitamina B₁₂. As investigações validaram, o envolvimento

da avaliação de substâncias no sangue, como plaquetas, vitamina B12 e hemoglobina como componentes em pacientes com Doença de Alzheimer.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAZ. **O que Alzheimer.** Disponível em: <http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>. Acesso em: 15/03/2024.
2. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2014 **Alzheimer's disease facts and figures.** Alzheimer's & Dementia, United States, v. 10, n. 2, p. e47-e92, 2014.
3. ASSOCIATION, A.A.P., **The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV),** 2024.
4. BRAUN NM, CARVALHO ZMN, FRÉZ AR, BERTOLINI GRF. **Cianocobalamina como tratamento de doenças neuropsicomotoras em idosos com déficit de vitamina B12: revisão da literatura.** Unisanta Health Science v.1, n.1, p. 80-87, 2017.
5. BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. **Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento.** Moléculas, v. 25, n. 24, pág. 5789, 2020.
6. CAÑAS-LUCENDO, Manuel *et al.* **Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria en pacientes con demencia tipo Alzheimer.** Revista Ecuatoriana de Neurología, v. 32, n. 3, 2023.
7. CEREJA, M. *et al.*; **Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo?** 2019; 51(4): 277-85. Disponível em Acesso em 08 nov. 2020.
8. CORREIA, A *et al.* **Nutrição e doença de Alzheimer.** Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, 2015.
9. EXPERI, R. D. E. **Dor psicopatológica antes do desenvolvimento da doença de Alzheimer.** Health NPEPS, v. 5, n. 1, p. 417-429, 2020.
10. GUSTAFSON, D. R., BÄCKMAN, K., SCARMEAS, N., STERN, Y., MANLY, J. J., MAYEUX, R., & GU, Y. **Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association,** 16(12), 1638-1649, 2020.
11. HASKEL, M. V. L. *et al.* **Functionality on mild, moderate and severe Alzheimer's disease: a cross-sectional study.** Acta Fisiátrica, v. 24, n. 2, p. 82-85, 2017.
12. HOLMBERG, S. **Avaliação de uma intervenção clínica para errantes em uma unidade de enfermagem geriátrica.** Arch Psychiatr Nurs. 2017.

13. HYPE SCIENCE. **Pílula diária de vitamina B evita mal de Alzheimer**. Disponível em: <http://hypescience.com/pilula-diaria-de-vitamina-b-evita-mal-de-alzheimer/>. 2024.
14. KUMAR, A. *et al.* **Doença de Alzheimer**. NCBI Bookshelf, p. 1–10, 2021.
15. LUTHRA NS, MARCUS AH, HILLS NK, *et al.* **Vitamin B12 measurements across neurodegenerative disorders**. *Journal of Clinical Movement Disorders*, v.7, n.3, p.1-6, 2020.
16. MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; ROCHA SOBRINHO, H. M. DA. **Neuroinflamação Na Doença De Alzheimer**. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, v. 6, n. 14, p. 30–38, 2020.
17. MARTINS JT, SILVA MC, STRECK EL. **Efeitos da deficiência de vitamina b12 no cérebro**. *Revista Inova Saúde*, v.6, n.1, p.192-206, 2017.
18. MROCZKO, B. **Biochemical Markers in Alzheimer' s Disease**. *Internation Journalos Molecular Sciences*, v. 21, p. 1–11, 2020.
19. NIERAAD, H., DE BRUIN, N., ARNE, O., HOFMANN, M. C. J., SCHMIDT, M., SAITO, T., SAIDO, T. C., GURKE, R., SCHMIDT, D., TILL, U., PARNHAM, M. J., & GEISSLINGER, G. **Impact of Hyperhomocysteinemia and Different Dietary Interventions on Cognitive Performance in a Knock-in Mouse Model for Alzheimer's Disease**. *Nutrients*, 12(11), 3248, 2020.
20. OLIVEIRA, I. A. G. DE *et al.* **Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave**. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 22, n. 4, p. 1–20, 2020.
21. OTA, M., MATSUO, J., ISHIDA, I., TAKANO, H., YOKOI, Y., HORI, H., YOSHIDA, *et al.* **Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease**. *Neuroscience letters*, 690, 232–236, 2019.
22. OPAS (Organização Pan-Americana De Saúde); OMS (Organização Mundial de saúde), 2024.
23. PANIZ C, GROTTTO D, SCHMITT GC, *et al.* **Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial**. *J Bras Patol Med Lab*. v. 41, n. 5, p. 323-34, 2015.
24. RITCHIE, Karen *et al.* **Os perfis cognitivos de meia-idade de adultos com alto risco de doença de Alzheimer de início tardio: o estudo" PREVENT"**. *Alzheimer e Demência*, v. 13, n. 10, pág. 1089-1097, 2017.
25. SANTOS CS, BESSA TA, XAVIER AJ. **Fatores associados à demência em idosos**. *Ciênc. saúde coletiva* v. 25, n.2, p. 603-611, 2020.

26. SANTOS GA, PARDI PC. Biomarkers in Alzheimer's disease: **Evaluation of platelets, hemoglobin and vitamin B12**. *Dementia & Neuropsychologia* [Internet].;14(1):35- 40, 2020.
27. SILVA ET AL. *Revista Movimenta*, v. 13, n. 1, p. 101-103, 2020.
28. TARGINO, Nadyelle. **A Bioquímica do Alzheimer**. Disponível em: <http://biobiodoalzheimer.blogspot.com.br/2011/01/vitamina-b-na-cola-da-alzheimer.html>. acesso em: 18/01/2016.
29. VALLY, M.; KATHRADA, F. **Understanding alzheimer disease**. *South African Family Practice*, v. 61, n. 2, p. 28-34, 1 mar. 2019.
30. WEBER et al. **Nutrição e doença de Alzheimer no idoso**. *Estudos interdisciplinares sobre o envelhecimento*, v. 24, p. 45-61, 2019.