

A CONTRIBUIÇÃO DO FOLATO E DA COBALAMINA COMO FATOR TERAPÊUTICO NO DECLÍNIO COGNITIVO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Luis Felipe Mendes da Silva¹;

¹Discente- Centro Universitário Fametro - Unifametro -
luis.silva01@aluno.unifametro.edu.br

Azucena Lima Oruezabal²

²Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro -
azucena.oruezaba01@aluno.unifametro.edu.br

Natália Ribeiro Lemos dos Santos³

³Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro -
natalia.santos02@aluno.unifametro.edu.br

Amanda Carla Rocha de Brito⁴

⁴Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro -
amanda.brito@aluno.unifametro.edu.br

Isabela Limaverde Gomes⁵

⁵Docente - Centro Universitário Fametro - Unifametro -
isabela.gomes@professor.unifametro.edu.br

Área Temática: Alimentos, nutrição e saúde.

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde.

Encontro Científico: XII Encontro de Iniciação à Pesquisa.

RESUMO

Introdução: O envelhecimento populacional está relacionado ao declínio cognitivo, sendo um desafio para a saúde pública e impactando a qualidade de vida dos idosos. O Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) afeta 16% das pessoas acima de 70 anos, com metade dos casos evoluindo para Alzheimer. A deficiência de vitaminas do complexo B, como B12 e folato, contribui para esse declínio devido à sua importância na saúde neurológica. **Objetivo:** Explorar a influência da suplementação de vitaminas do complexo B na redução dos níveis de homocisteína (Hcy) e seu impacto no declínio cognitivo em idosos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura, analisando ensaios clínicos publicados entre 2019 e 2024 nas bases de dados PubMed, BVS e SciELO. A seleção final incluiu cinco estudos que investigaram a relação entre a suplementação de cobalamina e folato e o declínio cognitivo em idosos. **Resultados:** Os estudos analisados mostraram uma correlação positiva entre a suplementação de B12 e folato e a preservação da função cognitiva em idosos, com destaque para a sinergia dessas vitaminas na melhora do desempenho cognitivo. Além disso, a

suplementação também reduziu marcadores de estresse oxidativo, contribuindo para a saúde cerebral. **Considerações finais:** Conclui-se que manter níveis adequados de vitaminas do complexo B é fundamental na prevenção do declínio cognitivo em idosos e portanto, mais estudos são necessários para compreender melhor os efeitos a longo prazo e maximizar os benefícios terapêuticos.

Palavras-chave: Vitaminas do complexo B - 1; Declínio cognitivo - 2; Idosos - 3.

INTRODUÇÃO

No contexto do envelhecimento populacional, o declínio cognitivo emerge como uma questão de saúde pública relevante, impactando a qualidade de vida dos idosos. A prevalência de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), caracterizado por um declínio cognitivo maior do que o esperado para a idade e escolaridade, mas que não afeta significativamente as atividades diárias, é de 16% em indivíduos acima de 70 anos (Graham *et al.*, 1997; Petersen *et al.*, 2009). Cerca de metade dos casos progride para Doença de Alzheimer (DA) em até 5 anos após o diagnóstico e a deficiência de vitaminas do complexo B, sobretudo B12 e folato, associadas a esse acontecimento, pois essas vitaminas desempenham papéis essenciais na saúde neurológica e na função cognitiva (Gauthier *et al.*, 2006; Smith, Refsum, 2016).

A vitamina B12, ou cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel essencial para o sistema hematológico e nervoso, obtida principalmente de fontes animais, e sua deficiência afeta cerca de 40% das pessoas com mais de 60 anos, devido a ingestão inadequada ou problemas de absorção. Já a vitamina B9, ou folato, presente em vegetais, leguminosas e frutas cítricas, é crucial para a saúde cerebral e na prevenção de defeitos congênitos, como os do tubo neural. (Heyssel *et al.*, 1966; Institute of Medicine, 1988; Fenech *et al.*, 2012;).

A homocisteína (Hcy) é um aminoácido derivado da desmetilação da metionina, abundante em proteínas de plantas e animais, sendo essencial para importantes reações de metilação no organismo. Ela pode ser remetilada para metionina, processo que envolve folato e cobalamina. Níveis elevados de homocisteína, conhecidos como hiper-homocisteinemia, são comuns em idosos e variam de moderados (15-30 $\mu\text{mol/L}$) a graves ($>100 \mu\text{mol/L}$). Esses altos níveis de Hcy podem contribuir para distúrbios cognitivos e aumentar o risco de doenças neurodegenerativas, como o declínio cognitivo (Finkelstein *et al.*, 1998; JOHN *et al.*, 1998; Durand *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a investigação da deficiência de vitaminas do complexo B e seu impacto no declínio cognitivo é essencial para formular intervenções nutricionais eficazes. Avaliar a ingestão dessas vitaminas em idosos ajuda a identificar déficits e promover a saúde cerebral. A suplementação de vitaminas do complexo B pode preservar funções cognitivas e reduzir níveis de homocisteína, contribuindo para a mitigação do declínio cognitivo. (Smith; Refsum, 2016).

Assim, esta pesquisa se propõe a explorar de que maneira a suplementação de vitaminas do complexo B pode afetar os níveis de homocisteína e seu impacto no declínio cognitivo em pessoas na terceira idade, visando contribuir para um entendimento mais profundo sobre a importância da nutrição na promoção da saúde cerebral e no envelhecimento saudável.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura estruturada a partir da seguinte pergunta norteadora: De que maneira a suplementação de vitaminas do complexo B pode afetar os níveis de homocisteína e seu impacto no declínio cognitivo em idosos?

A busca dos estudos foi realizada no mês de abril de 2024, utilizando as seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) em inglês e português: Aged (Idoso) AND Vitamin B Complex (complexo vitamínico b) AND Cognitive Decline (Declínio Cognitivo).

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos publicados nos últimos cinco anos (2019 a 2024) em inglês, português e espanhol, que correlacionaram as vitaminas do complexo B com o declínio cognitivo em idosos. Foram excluídos estudos duplicados, revisões bibliográficas, estudos observacionais, estudos experimentais com animais, e aqueles que associavam a deficiência de vitaminas do complexo B a outras intervenções nutricionais, farmacológicas ou que os participantes fossem diagnosticados com outras condições de saúde em tratamento.

A seleção inicial resultou em 483 artigos nas bases de dados. Após uma avaliação preliminar de títulos e resumos, o número foi reduzido para 14 artigos lidos integralmente. Destes, 5 artigos enquadraram-se em todos os critérios e foram incluídos para análise detalhada na revisão, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 - Fluxo de Triagem e Seleção de Artigos nas bases de dados Pubmed, BVS e Scielo, 2024.

Base de dados	Número de trabalhos obtidos pela busca	Número de trabalhos publicados nos últimos 5 anos	Trabalhos excluídos pela leitura do título e resumo	Trabalhos lidos na íntegra	Selecionados para a revisão
PUBMED	388	113	106	7	3
BVS	49	26	21	5	1
SCIELO	46	6	4	2	1

Fonte: autoria própria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os cinco estudos analisados avaliaram o impacto da suplementação de vitaminas do complexo B, sobretudo B12 e folato, nos biomarcadores e no desempenho cognitivo de idosos, com especial atenção à Hcy e ao declínio cognitivo. Dentro deste espectro, o CCL foi particularmente abordado em alguns estudos.

Em um estudo com 2.533 idosos chineses entre 50 e 70 anos, foi investigada a associação entre a ingestão inadequada de folato e B12, declínio cognitivo e o aumento do estresse oxidativo. Os resultados mostraram que indivíduos com CCL apresentavam níveis mais baixos de folato e níveis elevados de Hcy, ambos relacionados ao aumento do estresse oxidativo. A ingestão diária de folato e B12 foi considerada inadequada entre os participantes, ressaltando a importância dessas vitaminas para a preservação da função cognitiva (An *et al.*, 2019). De forma complementar, o estudo de Ma *et al.* (2019) demonstrou que a suplementação combinada de B12 e folato foi mais eficaz do que o uso isolado dessas vitaminas, reforçando a sinergia entre ambas no tratamento do declínio cognitivo.

De acordo com a pesquisa conduzida por Wu *et al.* (2022), foram agrupados dados de ensaios clínicos realizados no Reino Unido e em Hong Kong. A suplementação com vitaminas do complexo B, incluindo ácido fólico, reduziu os níveis de Hcy em todos os genótipos, sendo que indivíduos com o genótipo "ins/ins" apresentaram maiores níveis de folato sérico e melhor desempenho nos escores cognitivos globais, indicando uma relação entre o genótipo e os efeitos cognitivos da suplementação. O genótipo "ins/ins" refere-se à presença de uma inserção no gene dihidrofolato redutase (DHRF), que afeta o metabolismo do folato, enquanto o genótipo "del/ins" envolve a deleção em um dos alelos. Indivíduos com

o genótipo "ins/ins" demonstram uma melhor capacidade de metabolizar o folato, o que pode explicar os benefícios cognitivos mais pronunciados neste grupo.

Corroborando os achados, no estudo de Zhou *et al.* (2023a), com 133 idosos saudáveis, observou-se que após 12 semanas de suplementação com vitamina B12, houve uma elevação significativa nos níveis de cobalamina, holotranscobalamina (Holo-TC) e folato eritrocitário no grupo intervenção. A deficiência de cobalamina foi reduzida de 26,6% para 12,9%, enquanto os níveis de Hcy diminuíram significativamente, ao passo que aumentaram no grupo placebo. Esses efeitos bioquímicos refletem diretamente nas melhorias cognitivas observadas pelo mesmo autor, onde a suplementação de vitamina B12 foi eficaz em melhorar o desempenho cognitivo, particularmente em funções visuoespaciais, orientação e linguagem.

Por fim, em um estudo conduzido por Kwok *et al.* (2020) com 279 idosos diagnosticados com CCL, foi realizada a suplementação com vitamina B12 e folato por 24 meses. Os resultados mostraram uma redução nos níveis de Hcy e nos sintomas depressivos no grupo suplementado. No entanto, os efeitos na cognição foram limitados, com melhora observada apenas no primeiro ano, sem sustentação até o final do ensaio.

Desta forma, os resultados indicam que a suplementação de vitaminas do complexo B, particularmente B12 e folato, foi eficaz na redução dos níveis de Hcy, o que resultou em melhorias em funções cognitivas, como memória e linguagem.

A associação entre o declínio cognitivo ligado a níveis elevados e totais de homocisteína (tHcy) tem sido explorada como um agente que contribui para doenças cerebrovasculares e neurotoxicidade. Estudos apontam que a homocisteína facilita a agregação de beta-amilóide e a fosforilação da proteína tau, ambos relacionados ao Alzheimer, além de acelerar o envelhecimento celular. Esses mecanismos tornam biologicamente plausível a associação entre altos níveis de tHcy e o declínio cognitivo, reforçando a importância de considerar tHcy como um fator de risco modificável para prevenir esse quadro (Xu; Neville; Finkel, 2000; Vafai; Stock, 2002; Sai *et al.*, 2002; Obeid; Herrmann, 2006).

Apoiando os estudos anteriores, a análise do estudo VITACOG mostrou que a suplementação de vitaminas B praticamente preveniu o declínio cognitivo em áreas críticas, como memória episódica, memória semântica e cognição global (MMSE), especialmente em indivíduos com homocisteína basal superior a 11,3 $\mu\text{mol/L}$ (Smith *et al.*, 2010; Jager *et al.*, 2012). Segundo (Clarke *et al.*, 1998; Ravaglia *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2010), os níveis de tHcy provavelmente precisam ultrapassar o limite de 10 a 11 $\mu\text{mol/L}$ para estarem associados

a danos. Isso sugere que, especialmente entre os idosos, as concentrações de tHcy deveriam ser mantidas abaixo de 10 $\mu\text{mol/L}$ para minimizar potenciais riscos à saúde.

Como limitação, devemos considerar a falta de sustentação dos benefícios cognitivos a longo prazo, como observado no estudo de Kwok *et al.* (2020), em que os efeitos positivos ocorreram apenas no primeiro ano de suplementação e não se mantiveram ao longo do tempo.

Além disso, embora a suplementação com vitaminas do complexo B traga vantagens para a redução de homocisteína e algumas funções cognitivas, os resultados podem depender da duração do tratamento, predisposições genéticas e outros fatores específicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise realizada, a suplementação de vitaminas do complexo B pode ser uma solução terapêutica eficaz para lidar com o declínio cognitivo em idosos, ao reduzir a homocisteína e melhorar a memória e a linguagem. Níveis adequados dessas vitaminas são essenciais para mitigar o estresse oxidativo e o declínio cognitivo, especialmente em idosos com comprometimento cognitivo leve.

No entanto, os benefícios variam, sugerindo a necessidade de mais estudos que esclareçam essa relação entre melhora cognitiva e suplementação das vitaminas do complexo B. Fatores como duração da suplementação, variações genéticas e condições de saúde devem ser considerados para otimizar seu potencial terapêutico e eficácia no combate ao declínio cognitivo.

REFERÊNCIAS

AN, Y. *et al.* Dietary intakes and biomarker patterns of folate, vitamin B6, and vitamin B12 can be associated with cognitive impairment by hypermethylation of redox-related genes NUDT15 and TXNRD1. **Clinical epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 139, 2019.

DURAND, P. *et al.* Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 81, n. 5, p. 645–672, 2001.

FINKELSTEIN, J. D. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. **European journal of pediatrics**, v. 157, n. S2, p. S40–S44, 1998.

GAUTHIER, S. *et al.* Mild cognitive impairment. **Lancet**, v. 367, n. 9518, p. 1262–1270, 2006.

GRAHAM, J. E. *et al.* Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. **Lancet**, v. 349, n. 9068, p. 1793–1796, 1997.

INSTITUTE OF MEDICINE (US). *Standing Committee on the Scientific Evaluation of*

Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academies Press, 1998.

JAGER, C. A. *et al.* Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial: Treatment of mild cognitive impairment. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 592–600, 2012.

JOHN, A. *et al.* Measurement and use of total plasma homocysteine. **American Journal of Human Genetics**, v. 63, n. 5, p. 1541–1543, 1998.

KWOK, T. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 39, n. 8, p. 2399–2405, 2020.

MA, F. *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. **Current Alzheimer research**, v. 16, n. 7, p. 622–632, 2019.

MORRIS, M. S. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. **Advances in nutrition (Bethesda, Md.)**, v. 3, n. 6, p. 801–812, 2012.

OBEID, R.; HERRMANN, W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. **FEBS Letters**, v. 580, n. 13, p. 2994–3005, 2006.

SAI, X. *et al.* Endoplasmic reticulum stress-inducible protein, Herp, enhances presenilin-mediated generation of amyloid beta-protein. **The journal of biological chemistry**, v. 277, n. 15, p. 12915–12920, 2002.

SMITH, A. D. *et al.* Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. **PloS one**, v. 5, n. 9, p. e12244, 2010.

VAFAI, S. B.; STOCK, J. B. Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease. **FEBS Letters**, v. 518, n. 1–3, p. 1–4, 2002.

WU, Y. *et al.* The dihydrofolate reductase 19-bp deletion modifies the beneficial effect of B-vitamin therapy in mild cognitive impairment: pooled study of two randomized placebo-controlled trials. **Human molecular genetics**, v. 31, n. 7, p. 1151–1158, 2022.

XU, D.; NEVILLE, R.; FINKEL, T. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence. **FEBS Letters**, v. 470, n. 1, p. 20–24, 2000.

ZHOU, L. *et al.* Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment. **Nutricion Hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral**, v. 40, n. 4, p. 724–731, 2023.