



## COMPARAÇÃO ENTRE OS EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE VITAMINAS DO COMPLEXO B OU ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO E PROGRESSÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

*Comparison between the effects of complex B vitamins or antioxidants on Alzheimer's disease prevention and progress: summary of evidences*

Keith Elektra de Souza Santos<sup>1</sup>, Renato Ribeiro Nogueira Ferraz<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Pós-Graduação em Nutrição Clínica: Metabolismo, Prática e Terapia Nutricional. Universidade Estácio de Sá – São José dos Campos – SP. <sup>2</sup>Editora Hipokrates Medicina e Saúde – São Paulo – SP.

### Resumo

**Introdução:** O envelhecimento é um processo contínuo no qual ocorrem diversas alterações fisiológicas, podendo levar ao comprometimento cognitivo desses indivíduos, sendo a doença de Alzheimer a demência mais comum entre os idosos. É caracterizada uma patologia de caráter neurodegenerativa, progressiva e irreversível. A nutrição parece estar relacionada com papel protetor na doença, e a utilização de vitaminas do complexo B e antioxidantes vem demonstrando perspectivas interessantes. **Objetivo:** Comparar a utilização de vitaminas do complexo B ou antioxidantes como agente protetor no suporte nutricional a pacientes com doença de Alzheimer. **Método:** Foi realizada uma revisão da literatura por meio da ferramenta computacional *Publish or Perish*, selecionando apenas aqueles estudos de maior relevância. **Síntese de Evidências:** Fundamentado nos artigos selecionados podemos constatar que a dieta é um fator de grande importância na prevenção da doença de Alzheimer, atuando no controle dos fatores de risco como hiperhomocisteinemia, hipercolesterolemia e devido a ação protetora dos antioxidantes, porém ainda são inconclusivos os estudos com relação a melhora e progressão da doença.

**Palavras-chave:** Nutrição Clínica; Doença de Alzheimer; Vitaminas do Complexo B; Antioxidantes.

### Abstract

**Background:** Aging is a continuous process in which several physiological changes occur, which can lead to cognitive impairment in these individuals, with Alzheimer's disease being the most common dementia among the elderly. A neurodegenerative, progressive and irreversible pathology is characterized. Nutrition seems to be related to a protective role in the disease, and the use of B vitamins and antioxidants has shown interesting perspectives. **Aim:** To compare the use of B vitamins or antioxidants as a protective agent in the nutritional support of patients with Alzheimer's disease. **Method:** A review of the literature was carried out using the Publish or Perish computational tool, selecting only the most relevant studies. **Evidence Synthesis:** Based on the selected articles, we can see that diet is a factor of great importance in the prevention of Alzheimer's disease, acting in the control of risk factors such as hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia and due to the protective action of antioxidants, but the studies regarding the improvement and progression of the disease.

**Keywords:** Clinical Nutrition; Alzheimer's disease; Complex B vitamins; Antioxidants.



## **Introdução**

O envelhecimento populacional é uma tendência mundial devido ao aumento da expectativa de vida, gerando uma preocupação por profissionais da área da saúde devido ao comprometimento cognitivo desses indivíduos, sendo a demência uma das doenças mais comuns nessa fase da vida, elevando sua prevalência com o aumento da idade, onde estudos mostram que de 6 a 10% dos indivíduos acima dos 65 anos possuem algum tipo de demência, e esse número aumenta de 25 a 48% em idosos com idade acima de 80 anos. Dentre os tipos de demência mais frequentes em idosos, a doença de Alzheimer (DA) é uma das formas mais comuns da doença, e por apresentar grande impacto na qualidade de vida de seus portadores é considerada um problema de saúde pública (CASTRO; FRANK, 2009).

A DA possui natureza neurodegenerativa, progressiva e irreversível, gerando distúrbios de ordem cognitiva. Uma variedade de fatores genéticos e ambientais, dentre eles idade acima de 65 anos devido ao declínio cognitivo, histórico familiar de demência, portador do alelo Epsilon 4 de apolipoproteína E (ApoE), fatores de risco cerebrovasculares como níveis de colesterol elevado, pacientes em tratamento com estatinas, hipertensão arterial, elevação de homocisteína e a síndrome Down foram considerados como potenciais fatores de risco, sendo mais comum em mulheres e indivíduos com baixa escolaridade (LANYAU DOMÍNGUEZ; MACÍAS MATOS, 2005). A DA modifica funções cerebrais relacionadas à memória recente, pensamento, linguagem, julgamento crítico, e provoca a atrofia a do córtex temporal mesial, área do cérebro que é responsável pelo comportamento alimentar, gerando no indivíduo desorientação, dificuldades com as atividades diárias, inapetência, perda de peso. O tratamento baseia a estratégia terapêutica em três pilares: melhorar a cognição, retardar a evolução e tratar os sintomas e as alterações de comportamento, priorizando identificar e tratar as intercorrências clínicas que possam agravar o estado de saúde geral do paciente (CASTRO; FRANK, 2009).

Um estado nutricional inadequado pode afetar a condição geral e bem-estar do indivíduo, influenciando na evolução da doença. A alimentação e nutrição parecem estar relacionadas com um papel protetor na doença, e apesar de na maioria dos estudos os efeitos da nutrição sejam pequenos, ela pode desempenhar um papel central no retardo do processo quando começam a desenvolver leves deficiências cognitivas (LANYAU DOMÍNGUEZ; MACÍAS MATOS, 2005).

As vitaminas do complexo B contribuem como cofatores em importantes reações do sistema nervoso (síntese de neurotransmissores, síntese de mielina, obtenção de energia), e sua deficiência clínica está relacionada com distúrbios cerebrais e função cognitiva. Estão envolvidas no metabolismo de homocisteína, um aminoácido sulfurado derivado da metionina, e em diversos estudos tem sido relacionado níveis elevados como um fator de risco para doença cardiovascular e derrame cerebral, podendo contribuir para a diminuição da função neuro cognitiva. Baixos níveis de vitaminas do complexo B estão relacionados a elevação da homocisteína (LANYAU DOMÍNGUEZ; MACÍAS MATOS, 2005).

Os antioxidantes são substâncias capazes de adiar ou bloquear danos gerados a partir da oxidação. Podem apresentar diferentes propriedades protetivas, agindo nos organismos vivos em diversas etapas do processo oxidativo por diferentes mecanismos, absorvendo radicais livres e inibindo a cadeia de iniciação, e podem interromper a cadeia de propagação das reações oxidativas geradas pelos radicais. Diversos estudos demonstram que o estresse oxidativo influencia os processos de envelhecimento, transformação e morte celular, trazendo diversas consequências em muitos



processos patológicos, incluindo a DA. Os principais antioxidantes são as vitaminas C e E, os carotenoides e os compostos fenólicos, especialmente os flavonoides (SILVA *et al.*, 2010).

Perante o exposto, julga-se importante comparar a utilização de vitaminas do complexo B ou antioxidantes como agente protetor no suporte nutricional a pacientes com doença de Alzheimer, visando fornecer informações que poderão ajudar o nutricionista clínico na escolha do melhor suporte nutricional para pacientes com a doença citada.

### **Objetivo**

Comparar a utilização de vitaminas do complexo B ou antioxidantes como agente protetor no suporte nutricional a pacientes com doença de Alzheimer por meio de uma revisão da literatura.

### **Método**

Trata-se de um estudo exploratório, baseado no método de revisão de literatura especializada com foco na síntese das principais evidências sobre o tema escolhido. Para a seleção dos trabalhos foi utilizada a ferramenta computacional *Publish or Perish*, que ranqueia os trabalhos com base em um critério de qualidade denominado índice H. Este índice, por sua vez, leva em consideração o número de citações recebidas por outros trabalhos. Para seleção, das obras a serem revisadas, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: "nutrição clínica" AND "doença de Alzheimer" AND ("complexo B" OR antioxidantes). Foram excluídas teses de doutorado, dissertações de mestrado, trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação e graduação, trabalhos apresentados em congressos, material informativo, livros e capítulos de livro. Não foi utilizado corte temporal.

### **Resultados**

A presente revisão da literatura foi realizada no dia 20 de abril de 2020. Inicialmente, foram identificadas 163 obras, publicadas entre os anos de 1995 e 2020. Destas, foram eliminadas por não discutirem as duas modalidades terapêuticas escolhidas para a presente revisão. Os artigos restantes são apresentados na seção seguinte em ordem cronológica de publicação.

### **Revisão da Literatura**

Segundo Almeida *et al.* (2012), que realizaram um estudo com 146 idosos com a finalidade de avaliar os pacientes com doença de Alzheimer (DA) e com comprometimento cognitivo leve (CCL) se apresentavam níveis séricos de ácido fólico e cobalamina (vitamina B12) reduzidos se comparados com idosos controles utilizando o método de eletroquimioluminescência. Pacientes com DA manifestaram significativa redução nas concentrações séricas de ácido fólico em comparação com indivíduos CCL e controle saudáveis, porém não foram observadas diferenças significativas nas concentrações séricas de vitamina B12 entre os grupos diagnósticos. Níveis reduzidos de ácido fólico foram associados a um pior desempenho cognitivo, principalmente em velocidade psicomotora e memória. Apesar da redução nos níveis de ácido fólico nesses pacientes, os valores medianos ficaram acima do menor intervalo de valores de referência laboratorial, não refletindo deficiência da vitamina clinicamente significativa, mas os resultados indicam que a redução dos níveis de ácido fólico é uma alteração metabólica relacionada à fisiopatologia da DA e com efeito negativo sobre o desempenho cognitivo desses pacientes, e devido ao fato de os pacientes com CCL não demonstrarem redução semelhante nas concentrações de ácido fólico, pode-se especular que essa alteração seja verificada apenas em fases mais avançadas do processo neurodegenerativo. Os pesquisadores concluíram que



apesar de ensaios clínicos anteriores não encontrarem um efeito significativo da suplementação de ácido fólico para melhorar a cognição em pacientes com DA, não se podem descartar possíveis efeitos benéficos de longo prazo com a suplementação de ácido fólico para reduzir o risco de DA.

Zanardo et al. (2014), executaram estudo com intuito de avaliar a resposta ao estresse oxidativo como efeito neuroprotetor da Doença de Alzheimer ao consumo de ácido graxo poli-insaturado ômega-3 ( $\Omega$ -3) na dieta. O DHA é um sintetizador de compostos bioativos que agem como anti-inflamatórios, impedindo lesões nas membranas cerebrais. Pacientes portadores de DA retêm níveis reduzidos de DHA cerebral, podendo acarretar estresse oxidativo as células neuronais, e assim gerando a desorganização e acúmulo de beta-amiloide. Foi verificado que uma alimentação enriquecida com Ômega-3 pode reduzir o risco de desenvolvimento de demência e DA, isso ocorre devido ao EPA e DHA que ele possui em sua constituição, que diminuem a produção e acúmulo de peptídeo amiloide  $\beta$  ( $A\beta$ ), que também pode amenizar os sintomas da DA. Foi constatado que o DHA elevou o volume cerebral, proporcionou vasodilatação e diminuição no acúmulo  $A\beta$ . Os autores concluíram que o consumo diário de ômega-3 é importante para prevenção da DA, porém ainda não há evidências científicas sobre todos os mecanismos de metabolização do EPA e DHA no cérebro e a recomendação diária para portadores da DA, havendo a necessidade de maiores estudos prospectivos para delinear esse assunto.

Medeiros et al. (2016), realizaram um estudo descritivo na Universidade Potiguar no período de 2013 a 2015 com 51 idosos de ambos os sexos, com idade entre 65 e 90 anos, com prevalência do sexo feminino (73%), que fossem atendidos em domicílio pelo programa de gerenciamento de casos de uma clínica particular. Foram coletadas informações e dados correspondentes à avaliação dietética, avaliação antropométrica e exames bioquímicos na primeira consulta nutricional. Foi verificado que a ingestão de micronutrientes desses pacientes encontram-se com 50% de inadequações e 50% de adequações. O consumo dos minerais: selênio, zinco, cálcio e vitaminas: vitamina B9, vitamina E, vitamina A, mostraram-se abaixo dos valores de referência quanto ao consumo diário. Os autores ressaltam que essa característica pode estar associada a hábitos alimentares inadequados anteriores ao aparecimento do processo neurodegenerativo. Sugere-se necessário mais estudos que contemplem nutrição, saúde mental e envelhecimento, proporcionando um estado nutricional satisfatório e uma melhor qualidade de vida para o idoso.

Um estudo realizado por Cardoso & Paiva (2017) verificou os antioxidantes e sua ação protetora de danos oxidativos que podem surgir como causa ou consequência da demência, e apesar de não haver evidência de que a suplementação de vitamina E melhore função cognitiva na DA, pode ocorrer um atraso do declínio funcional. As vitaminas do complexo B têm demonstrado associação com a saúde neuronal, intervindo nas suas vias metabólicas, relacionando há um menor risco de demência. Os autores evidenciam efeitos moderados com a suplementação de vitaminas do complexo B na melhoria da memória em casos de comprometimento cognitivo, mas não de DA, e a suplementação com ácido fólico (com ou sem vitamina B12) não estabilizou nem atrasou o declínio em doentes com DA, havendo a necessidade de mais estudos nessa área. Sugere-se que intervenção nutricional na demência seja particularmente benéfica em casos de défices nutricionais.

De acordo com Bigueti et al. (2018), nutrientes como ômega 3, selênio, vitaminas C, E, e D, vitaminas do complexo B têm tido destaque como fatores de proteção a DA. Foi verificado que a suplementação de tiamina em animais com estresse oxidativo obtiveram redução de placas senis, diminuição da fosforilação da proteína tau e as deficiências na memória regrediram. Os autores destacam que à perda neuronal associada à DA prevenido com o adequado consumo de vitaminas C,



E e selênio ou com a suplementação destes nutrientes de acordo os estudos analisados. As concentrações de selênio no plasma têm relação também com a progressão da idade e as baixas concentrações de selênio sérico estão relacionadas com a perda cognitiva conforme a idade, junto com modificações metabólicas que prejudicam a absorção de micronutrientes, incluindo o selênio, o cérebro corre o risco de sofrer estresse oxidativo, promovendo o aparecimento de doenças como a DA. Os autores concluíram que muitos nutrientes podem contribuir com a redução da incidência da DA embora os resultados de alguns estudos ainda sejam controversos.

Um estudo realizado por Caetano et al. (2020), comparou os efeitos da dieta cetogênica e da vitamina B12 na melhora dos sintomas da DA, determinando a relação entre o desempenho cognitivo e níveis plasmáticos de homocisteína e seus determinantes biológicos, folato, vitamina B12, e lipídios. A detecção precoce da deficiência de vitamina B12 e o tratamento são importantes para prevenir danos estruturais e irreversíveis, pois baixos níveis de vitamina B12 têm sido associados a maior comprometimento cognitivo. Essa deficiência, pode estar associada a homocisteína elevada na corrente sanguínea, e a suplementação de B12, piridoxina e ácido fólico em indivíduos com hiperhomocisteinemia, pode resultar em melhora da memória episódica e da cognição global, retardando a progressão da DA de início tardio. Foi observado que a suplementação de B12 muitas vezes não soluciona a deficiência, indicando para ineficientes ou baixos níveis de enzimas relacionadas com B12 ou proteínas de transporte. Como exemplo, alguns indivíduos podem ter os níveis plasmáticos de B12 normais, porém os níveis de B12 intermediários, como a holotranscobalamina, podem ser reduzidas devido a polimorfismos, e tais níveis reduzidos podem ser verificados especialmente no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Alzheimer. Os autores verificaram que os resultados nos níveis plasmáticos de homocisteína aumentaram significativamente de acordo com a idade e foi inversamente relacionado aos níveis de vitamina B 12 e folato, indicando que estes parâmetros podem estar mais ligados com o envelhecimento do que com a cognição. Os autores ressaltam que baixos níveis de vitamina B12 foram associados à homocisteína elevada em indivíduos com DA, porém vários artigos demonstraram não haver diferenças significativas na melhora dos sintomas com a utilização da vitamina B12, fazendo-se necessário o desenvolvimento de mais estudos sobre o uso de novos modelos experimentais e designs, fenotipagem mais extensa e compreensão mais detalhada das exposições individuais ao estresse, dieta e estilo de vida, que provavelmente melhorará a consistência e a confiabilidade dos dados de interação genótipo, nutriente e comportamento, trazendo resultados mais concretos.

### **Síntese de Evidências**

Fundamentado nos artigos selecionados podemos constatar que a dieta é um fator de grande importância na prevenção da doença de Alzheimer, atuando no controle dos fatores de risco como hiperhomocisteinemia, hipercolesterolemia e devido a ação protetora dos antioxidantes, porém ainda são inconclusivos os estudos com relação a melhora e progressão da doença. É importante ampliar a divulgação e orientação sobre a importância da alimentação na prevenção da DA e os fatores de risco associados. É necessário novas pesquisas para avaliar a ação da suplementação das vitaminas do complexo B e antioxidantes na progressão da doença.



## **Referências**

- ALMEIDA, C. C.; BRENTANI, H. P.; FORLENZA, O. Z.; DINIZ, B. S. Redução Dos Níveis Séricos De Ácido Fólico Em Pacientes Com A Doença De Alzheimer. *Rev Psiq Clín.*, v. 39, n. 3, p. 90-3, 2012.
- BIGUETI, B. C. P.; LELLIS, J. C.; DIAS, J. C. R. Nutrientes Essenciais na Prevenção da Doença de Alzheimer. *Revista de Ciências Nutricionais Online*, v. 2, n. 2, p. 18-25, 2018.
- CAETANO, T. S.; ANDRADE, E. R.; COUTINHO, V. F.; FERRAZ, R. R. N. Comparação Dos Efeitos Da Dieta Cetogênica E Da Vitamina B12 No Suporte Nutricional Ao Paciente Com Doença De Alzheimer: Síntese De Evidências. *International Journal of Health Management Review*, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2020.
- CARDOSO, S. A.; PAIVA, I. Nutrição e Alimentação na Prevenção e Terapêutica da Demência. *Acta Portuguesa de Nutrição*, n. 11, p.30-34, 2017.
- CASTRO, P. R.; FRANK, A. A. Mini Avaliação Nutricional Na Determinação do Estado De Saúde De Idosos Com Ou Sem A Doença De Alzheimer: Aspectos Positivos ou Negativos. *Estud. interdiscipl. envelhec.*, v. 14, n. 1, p. 45-64, 2009.
- DOMINGUEZ, Y. L.; MATOS, C. M. Deficiência De Vitaminas E Doença De Alzheimer. *Rev. Cubana de Saúde Pública*, v. 31, n. 4, p. 319-326, 2005.
- MEDEIROS, G. E.; ROSAS, B. O.; LESSA, A. S. N.; CARVALHO, F. M. C.; SILVA, D. C. P.; FRANCO, J. B. M.; SERQUIZ, A. C. Perfil Nutricional De Idosos Portadores De Alzheimer Atendidos Em Homecare. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 52, n. 4, p. 5-17, 2016.
- SILVA, M. L. C.; COSTA, R. S.; SANTANA, A. S.; KLOBITZ, M. G. B. Compostos Fenólicos, Carotenoides E Atividade Antioxidante Em Produtos Vegetais. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 31, n. 3, p. 669-681, 2010.
- ZANARDO, P. B.; SPEXOTO, M. C. B.; COUTINHO, V. F. Benefícios Do Ômega-3 Na Doença De Alzheimer. *Revista Inova Saúde*, v. 3, n. 1, p. 94-107, 2014.