

**EFEITO DAS VITAMINAS DO COMPLEXO B NA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma
revisão narrativa da literatura**

**EFFECT OF COMPLEX B VITAMINS ON ALZHEIMER'S DISEASE: a narrative
review of the literature**

**Ana Beatriz Carvalho de Matos^I
Caren Naiane da Silva^{II}
Fausto Pierdoná Guzen^{III}**

Resumo: A doença de Alzheimer é uma neuropatologia degenerativa que se caracteriza pela perda sináptica, neuronal e declínio das funções cognitivas. Estudos revelam que determinados nutrientes podem influenciar na diminuição do risco de surgimento da patologia de Alzheimer. Nesse contexto, as vitaminas do complexo B são consideradas micronutrientes que apresentam efeito protetor contra a doença de Alzheimer e sua deficiência no organismo pode induzir a progressão da doença. Os mecanismos de proteção destas vitaminas envolvendo a demência e o retardo do declínio cognitivo estão ligados ao seu poder antioxidante, diminuição dos níveis de homocisteína e funcionamento dos neurotransmissores. Desse modo, esse estudo tem como objetivo identificar estudos da literatura sobre as vitaminas do complexo B e seu efeito na doença de Alzheimer. O estudo é uma revisão narrativa de literatura, fundamentada em artigos que discutem sobre os mecanismos envolvendo as vitaminas do complexo B e que estão associados à doença de Alzheimer. Os artigos foram obtidos nas bases de dados eletrônicas SCIELO, PubMed e Science Direct. Após o levantamento bibliográfico, baseado nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 42 artigos para integrar esse estudo. As vitaminas B1, B6, B9 e B12 foram as vitaminas do complexo B mais mencionadas. Assim, esse estudo torna-se plausível por demonstrar o efeito das vitaminas do complexo B na prevenção e declínio da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Fisiopatologia. Doença de Alzheimer. Nutrientes. Prevenção.

Abstract: Alzheimer's disease is a degenerative neuropathology that is characterized by synaptic, neuronal loss and decline in cognitive functions. Studies reveal that certain nutrients can influence the reduction of the risk of onset of Alzheimer's pathology. In this context, the B vitamins are considered micronutrients that have a protective effect against Alzheimer's disease and their deficiency in the body can induce the progression of the disease. The protective mechanisms of these vitamins involving dementia and the delay of cognitive decline are linked to their antioxidant power, decrease in homocysteine levels, neurotransmitter functioning. Thus, this study aims to identify literature studies on B vitamins and their effect on Alzheimer's disease. The study is a narrative review of the literature, based on articles that discuss the mechanisms involving the B vitamins and which are associated with Alzheimer's disease. The articles were obtained from the electronic databases SCIELO, PubMed and Science Direct. After the bibliographic survey, based on the inclusion and

^I Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. E-mail: biacarvalhom01@gmail.com.

^{II} Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. E-mail: naiane_caren@hotmail.com.

Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. 2022. Orientador: Prof. Dr. Fausto Pierdoná Guzen.

exclusion criteria, 42 articles were selected to integrate this study. Vitamins B1, B6, B9 and B12 were the most mentioned B vitamins. Thus, this study becomes plausible because it demonstrates the effect of B vitamins in the prevention and decline of Alzheimer's disease.

Keywords: Pathophysiology. Alzheimer's disease. Nutrients. Prevention.

1 INTRODUÇÃO

Alterações fisiológicas no organismo humano, incluindo as modificações físicas, emocionais e cognitivas fazem parte da dinâmica de envelhecimento. Juntamente ao aumento da expectativa de vida, amplia-se também a ocorrência de demências, incluindo a Doença de Alzheimer (DA), considerada uma das principais razões de demência no mundo, sendo definida pela perda progressiva das funções cognitivas do paciente (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Nesse sentido, a DA define-se como uma patologia neurodegenerativa capaz de gerar o comprometimento gradual de atribuições vitais do indivíduo acometido pela doença, mediante alterações fisiológicas relacionadas à danos neuronais que afetam o sistema nervoso (DETURE; DICKSON, 2019).

Em 1906, a DA foi relatada pelo psiquiatra e neurologista alemão Alois Alzheimer, depois de realizar uma autópsia em Auguste Deter, uma paciente de 51 anos, após conduzir seu caso. A paciente apresentava perda de memória, incapacidade de fala adequada, alucinações e desorientação. Assim, Alois Alzheimer constatou em sua necrópsia cerebral a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares, acompanhado da atrofia cerebral (DETURE; DICKSON, 2019).

Atualmente, a causa mais comum de demência é a DA, correspondendo cerca de 60% dos casos em pessoas acima dos 65 anos de idade. Devido ao aumento da expectativa de vida e envelhecimento, a patologia de Alzheimer integra-se como uma epidemia atual, o que pode ocasionar uma grande questão de saúde coletiva, especialmente em países subdesenvolvidos (SANTOS; BESSA; XAVIER, 2020).

A *Organização Alzheimer's Disease International* (ADI) constatou que, em 2019, haviam cerca de 55 milhões casos de pessoas com DA. Estima-se que em 2030 o número de casos alcance 78 milhões, chegando em 2050 a 139 milhões de pessoas com a doença no mundo.

Segundo pesquisas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) realizada em 2012, no Brasil, a DA já atingia aproximadamente 1,2 milhões de pessoas. A estimativa é de que, a cada ano, a ocorrência desta patologia seja de 100 mil novos casos e a Associação Brasileira de Alzheimer pressupõe que este número dobre até 2030.

A DA se desenvolve progressivamente e evolui em quatro estágios. No estágio inicial verifica-se a perda da memória e instabilidade rigorosa de humor e personalidade; no estágio moderado ocorre a dificuldade da prática de tarefas de rotina, exigindo monitoramento; o estágio grave prejudica a capacidade motora do paciente (dificuldades para se alimentar, incontinência urinária e fecal); e, por fim, o estágio terminal, em que o indivíduo demonstra perda total de sua capacidade motora,

se restringindo ao leito e perde totalmente suas lembranças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A DA avança gradativamente conforme a idade e o modo de vida do indivíduo, mas inúmeras pesquisas vêm esclarecendo sua associação direta com a alimentação como meio de prevenir o declínio cognitivo. Diversos estudos indicam que pacientes com DA possuem baixos níveis plasmáticos de certos nutrientes, incluindo vitaminas do complexo B e ômega-3, concluindo que esses nutrientes apresentam função importante na diminuição do risco de demência (BIGUETI et al., 2018).

Foi estabelecido que a nutrição é um importante fator preventivo no desenvolvimento de transtornos neurocognitivos, em virtude da influência da nutrição adequada para o bom funcionamento das atividades cognitivas. Logo, considera-se a alimentação como um grande aliado na prevenção de patologias neurodegenerativas (SANT'ANA et al., 2018).

Foi observado a diminuição de riscos de transtornos neurológicos e da demência pode ser influenciada por meio das vitaminas do complexo B, especialmente as vitaminas B1, B6, B9 e B12, que desempenham um papel indispensável na função neuronal da DA (MITCHELL; CONUS; KAPUT, 2014).

As vitaminas do complexo B são alguns dos micronutrientes essenciais para o bom funcionamento do sistema nervoso central, além de influenciar na síntese de dopamina e noradrenalina. A deficiência dessas vitaminas tem capacidade de intensificar a deterioração de neurônios e acelerar o envelhecimento, além de potencializar o declínio cognitivo (MOHAJERI; TROESCH; WEBER, 2015). Essas vitaminas estão envolvidas em vias metabólicas essenciais para o bom funcionamento do organismo humano, dentre elas o metabolismo da homocisteína (MIELECH, 2020). Por essa razão, é de suma importância analisar os mecanismos envolvendo as vitaminas do complexo B e, assim, determinar sua influência na patologia.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo geral identificar o efeito das vitaminas do complexo B na Doença de Alzheimer, através de uma revisão bibliográfica. Ademais, os objetivos específicos visam elucidar a fisiopatologia da doença de Alzheimer, esclarecer os mecanismos de ação destas vitaminas e interrelacionar esses mecanismos à prevenção da patologia.

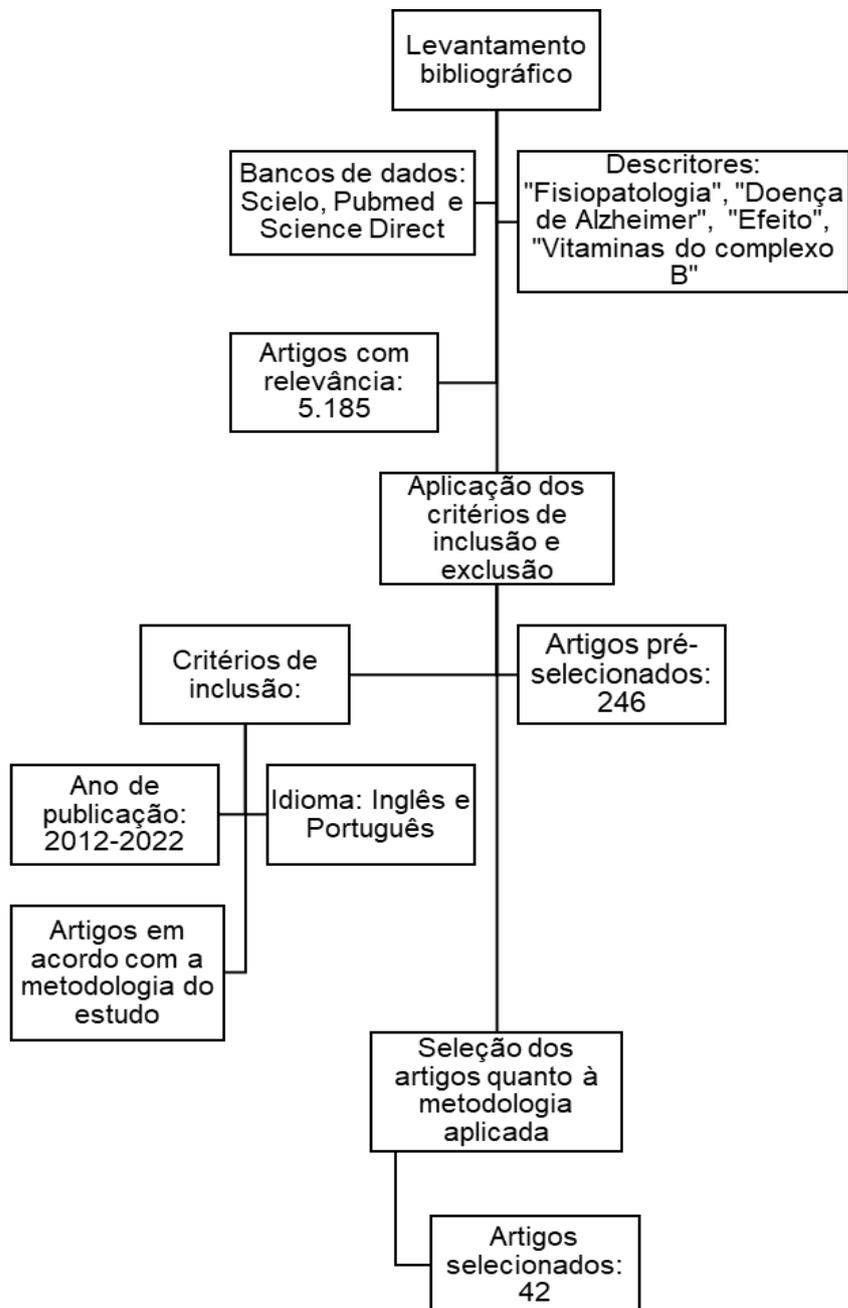
2 METODOLOGIA

A metodologia do estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, fundamentada, inicialmente, na busca por artigos publicados que discutissem o efeito das vitaminas do complexo B na patologia de Alzheimer. Todavia, a pesquisa foi realizada através dos bancos de dados eletrônicos Scientific Electronica Library Online (SciELO), PubMed e Science Direct, com os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa: "Fisiopatologia", "Doença de Alzheimer", "Efeito", "Vitaminas do complexo B" e suas combinações empregando o operador booleano "AND".

O levantamento bibliográfico teve início em setembro de 2022, realizado nos bancos de dados selecionados e com base nos critérios definidos pelas autoras, onde foram identificados 5.185 artigos com relevância. Após a avaliação e seleção dos artigos, delimitou-se a 276 artigos, procedendo na seguinte contagem em cada base de dados: SciELO com 95, Science Direct com 84 e PubMed com 97. Os critérios de

inclusão do estudo foram artigos publicados na língua portuguesa e inglesa, entre 2012 e 2022, e que estivessem em acordo com a finalidade deste estudo. Os critérios de exclusão envolveram artigos que antecederiam o ano estabelecido e que não se associavam à metodologia da pesquisa. Assim, utilizou-se dos critérios determinados para a pesquisa e eliminou-se trabalhos que retratavam superficialmente a temática e buscou-se artigos que abordassem o tema detalhadamente. Após a avaliação criteriosa dos artigos, determinou-se 42 artigos como referencial para o estudo em pauta, priorizando artigos que aprofundavam aspectos relacionados a fisiopatologia da doença de Alzheimer e evidenciassem o efeito das vitaminas do complexo B na patologia. Assim, adotou-se o seguinte percurso para o desenvolvimento do estudo, demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da metodologia aplicada.



3 DESENVOLVIMENTO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é uma patologia crônica e neurodegenerativa descrita pelo comprometimento cognitivo e declínio da memória. Os principais sintomas desta patologia incluem confusão mental, desorientação, dificuldade na fala e mudanças comportamentais (DETURE; DICKSON, 2019).

A maciça perda sináptica e morte neuronal, presentes na DA, são observadas nas regiões cerebrais como o hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral, que desempenham atividades cognitivas. Estas modificações são constatadas em razão da diminuição da atividade da enzima colina acetiltransferase nos neurônios colinérgicos, resultando no declínio dos níveis de acetilcolina e, por conseguinte, gerando danos na transmissão de impulsos nervosos (THAKUR et al., 2018).

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da DA englobam, principalmente, fatores genéticos, idade avançada, histórico familiar, traumatismo craniano. Ademais, fatores como obesidade, diabetes, tabagismo, alcoolismo, falta de estímulo cognitivo e desnutrição também estão envolvidos nessa patologia (THAKUR et al., 2018).

O acúmulo de homocisteína no organismo, chamado de hiperhomocisteinemia, é apontado como um marcador na DA, visto que foi observado sua associação com danos à substância branca, atrofia cerebral, déficit cognitivo, estresse oxidativo, emaranhados neurofibrilares e neurotoxicidade (SMITH; REFSUM; 2016).

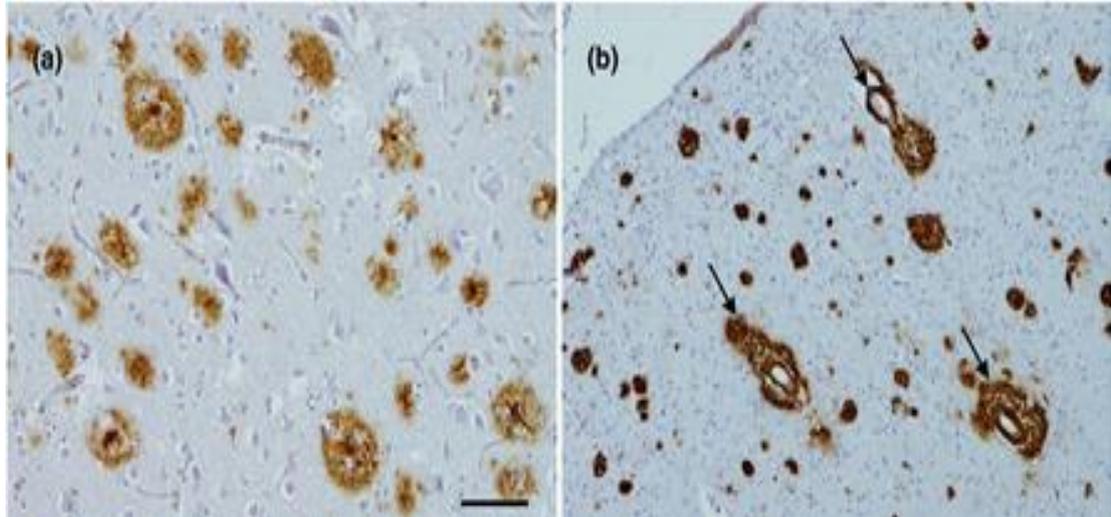
A homocisteína é definida como um aminoácido com radical sulfúrico presente no sangue e seu papel está relacionado a vias metabólicas essenciais, sendo elas a remetilização e transulfuração. A elevação de seus níveis no sangue é considerada um indicador de patologias neurodegenerativas, como a DA, e a deficiência de determinadas vitaminas do complexo B está associada à alteração de seus mecanismos (SMITH; REFSUM; 2016).

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da DA envolvem a formação de placas senis (PS) contendo agregados de proteína β -amiloide (β A), emaranhados fibrilares (ENF) compostos por proteína Tau, e outros depósitos observados no cérebro de pacientes com DA. Também é evidenciada a atrofia cerebral em virtude de perda neural e sináptica. Além disso, a patologia pode ocasionar a neurodegeneração, englobando o estresse oxidativo, a lesão de neurônios colinérgicos e a neuroinflamação (KHAN; BARVE; KUMAR, 2020).

3.1.1 Placas senis

As PS são formadas pelo acúmulo de proteínas β -A que resultam no processamento irregular da proteína precursora amiloide (PPA) pelas enzimas α -secretase e β -secretase (DETURE; DICKSON, 2019). A Figura 2 ilustra a presença de PS no cérebro e nos vasos sanguíneos.

Figura 2 – Imuno-histoquímica resalta placas senis localizadas no córtex frontal (a) e acumuladas nos vasos sanguíneos (b, setas).



Fonte: LANE; HARDY; SCHOTT, 2017.

A proteína β A é uma proteína transmembranar localizada em células cerebrais, instituída por fragmentos de peptídeos solúveis que são originados pela clivagem da PPA pela ação das enzimas β -secretase e γ -secretase. O desequilíbrio entre a produção e depuração da proteína β A ocasiona a formação de oligômeros neurotóxicos de dimensões diversas (THAKUR et al., 2018).

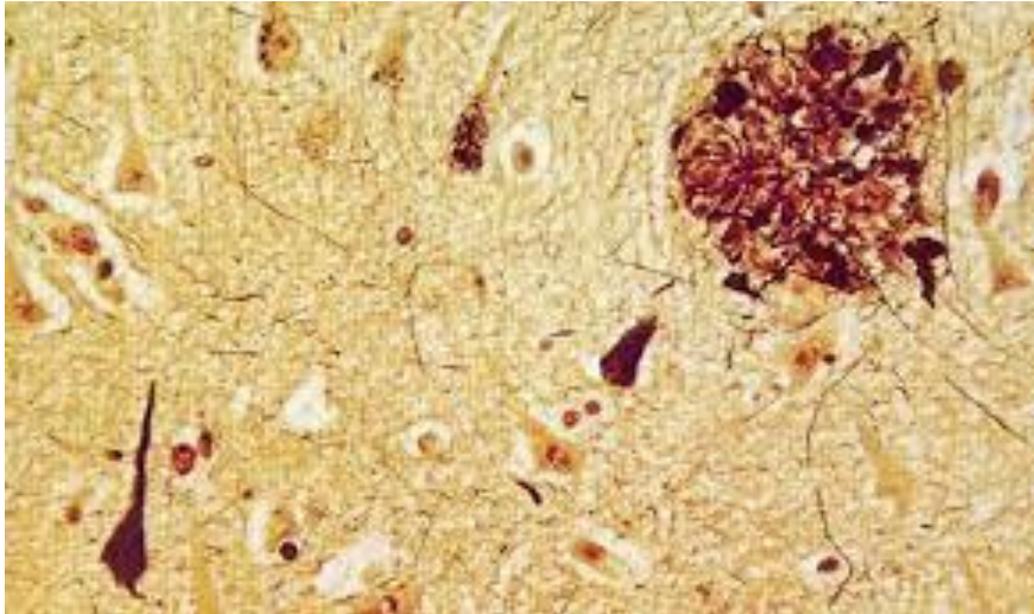
Os oligômeros e a proteína β A podem modificar a estrutura e função sináptica, comprometendo a transmissão de neurônios. Além disso, esses oligômeros podem bloquear a produção de novas memórias e ocasionar problemas cognitivos devido o bloqueio da função sináptica (THAKUR et al., 2018).

3.1.2 Emaranhados neurofibrilares

Os ENF são alterações características da DA e são gerados, sobretudo, pelo depósito de proteínas Tau, que atuam na estabilidade dos microtúbulos. Os microtúbulos são unidades responsáveis pela formação e manutenção das células e, quando ocorre a hiperfosforilação da proteína Tau, esse papel é alterado (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Os ENF estão localizados, principalmente, no hipocampo (Figura 3) e no córtex entorrinal, apresentando características neurotóxicas. O acúmulo desses emaranhados está associado à perda neuronal e atrofia cerebral, acarretando a degeneração de neurônios (MORALES et al., 2021).

Figura 3 – Emaranhados neurofibrilares localizados no hipocampo.



Fonte: RAMOS, 2012.

Em condições normais, a proteína Tau é associada aos microtúbulos neuronais com o intuito de estabilizá-los. Quando ocorre a hiperfosforilação dessa proteína, sua atividade é comprometida, favorecendo sua agregação sob a forma de emaranhados neurofibrilares. Como resultado, a estrutura dos microtúbulos é modificada, encadeando desordens no mecanismo de sinapses entre neurônios (DETURE; DICKSON, 2019; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Os microtúbulos estão presentes no citoesqueleto, desempenhando importante papel na manutenção da estrutura neuronal. A hiperfosforilação da proteína Tau pode originar estruturas helicoidais, formando assim, os ENF. Esses emaranhados provocam implicações no transporte de substâncias essenciais para os neurônios, causando a morte dos mesmos (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

3.1.3 Neuroinflamação

Os depósitos de proteína β A e os ENF estimulam a neuroinflamação por meio de células gliais, assim, verifica-se que a neuroinflamação desempenha uma importante função na patogênese da DA, sendo fundamental para o diagnóstico da doença. A proteína β A dispõe de mecanismos que incluem a ativação de células da glia, envolvidas na resposta inflamatória. Com a ativação dessas células, como micróglias e astrócitos, ocorre o aumento da liberação de mediadores pró-inflamatórios com potencial capacidade de degeneração de neurônios (MORALES et al., 2021).

A inflamação é uma reação imune inata do sistema imunológico resultada da ação de agentes tóxicos e fundamentada na proteção do indivíduo contra estes agentes nocivos. A cronificação dessa resposta inata, estimulada por lesões celulares no sistema nervoso central, provenientes da formação de placas senis, é um traço patológico da DA (MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020).

3.1.4 Estresse oxidativo

No que se refere ao estresse oxidativo ligado à da DA, observa-se a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), que são moléculas capazes de modificar a atividade de outras células quando se colidem. Quando acontece o desequilíbrio entre essa formação de EROs e ERNs e a capacidade de ação de antioxidantes, ocorre o estresse oxidativo (HATZIAGAPIOU et. al., 2019).

O estresse oxidativo é resultante da instabilidade entre a formação de radicais livres, que são estabilizados por meio da ação de enzimas antioxidantes endógenos através das enzimas catalase, glutathione peroxidase, glutathione redutase, superóxido dismutases, entre outras. Em condições normais, essas enzimas agem protegendo as células da ação oxidativa dos radicais livres (TÖNNIES; TRUSHINA, 2017).

Por fim, pesquisas demonstraram que o aumento da peroxidação lipídica está relacionado a distúrbios neurodegenerativos, uma vez que a oxidação das células, observada no estresse oxidativo, influencia no surgimento da DA. Assim, para que o organismo funcione devidamente, é essencial que as concentrações de EROs e ERNs se mantenham em baixas (HATZIAGAPIOU et al., 2019).

3.2 VITAMINAS DO COMPLEXO B

De modo geral, as vitaminas do complexo B participam como cofatores em reações químicas fundamentais no sistema nervoso, incluindo a síntese de neurotransmissores, síntese de mielina e obtenção de energia na forma de ATP. Esse grupo de vitaminas atua no metabolismo de homocisteína, onde inúmeras pesquisas associaram sua elevada taxa com o surgimento de doenças cardiovasculares e derrame cerebral, favorecendo a redução da função cognitiva (BOTCHWAY et al., 2018).

As vitaminas do complexo B pertencem à classe das vitaminas hidrossolúveis. São micronutrientes essenciais em reações químicas e na síntese de proteínas e ácido nucleico, como também para síntese do fosfolípido fosfatidilcolina. Esse grupo corresponde à: tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantotênico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), ácido fólico (B9) e cianocobalamina (B12) (BOTCHWAY et al., 2018).

Todas as vitaminas do complexo B realizam atividades fundamentais como coenzimas para reações enzimáticas em diversos sistemas biológicos. Apesar dessas atribuições serem distintas, são profundamente inter-relacionadas e se complementam. Além disso, determinadas vitaminas do complexo B também possuem atuações neuroespecíficas, essas, geralmente conhecidas como vitaminas B “neurotrópicas”, são primordiais tanto no Sistema Nervoso Central (SNC) como no Sistema Nervoso Periférico (SNP) (AGNEW-BLAIS et al., 2015).

3.2.1 Vitamina B1

Dentre as vitaminas do complexo B, a tiamina foi a primeira a ser estudada. As fontes de vitamina B1 estão presentes em diversos alimentos como: grãos e subgrupos de cereais, levedura de cerveja, farinhas de sementes oleaginosas. A

vitamina B1 está envolvida em atividades fundamentais na saúde do ser humano (SINBAD, et. al., 2019).

Segundo Carvalho, et. al. (2015), o mecanismo de ação da vitamina B1 está correlacionada à liberação pré-sináptica de acetilcolina, associando-se aos receptores nicotínicos e conduzindo à ação anticolinesterase.

A tiamina exerce importante atuação na transmissão de impulsos nervosos mediante sua agregação na síntese do neurotransmissor acetilcolina, apresentando fundamental desempenho no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios. Assim, esse composto orgânico está envolvido em diversas atividades enzimáticas, auxiliando na manutenção e desenvolvimento as funções cognitivas (PIMENTA, et. al., 2021).

3.2.2 Vitamina B2

A riboflavina, conhecida como vitamina B2, é um composto orgânico importante no papel do metabolismo, operando como cofator em reações enzimáticas, sobretudo no sistema de transporte de elétrons (PIMENTA, et. al., 2021).

Quando resultante da dieta, a vitamina B2 se apresenta na configuração das coenzimas Flavina Adenina Dinucleotídeo (FAD) e Flavina Mononucleotídeo (FMN) ligadas a proteínas. A riboflavina tem papel crucial em organismos aeróbicos, atuando como precursora de coenzimas atuantes da cadeia transportadora de elétrons, como a FAD e FMN (PINTO; ZEMPLINI, 2016).

A riboflavina participa de diversas atividades no organismo, agindo como cofator redox no metabolismo gerador de energia, assim sendo indispensável na produção das hemácias, a gliconeogênese e na estabilização de enzimas tireoidianas (SINBAD, et. al., 2019).

As principais fontes alimentares de riboflavina estão presentes em alimentos vegetais, como cereais, brócolis, espinafre, couve e nabos; assim como fontes animais, incluindo aves e peixes. Produtos lácteos, como leite e queijo, também ofertam rica fonte de vitamina B2 (PINTO; ZEMPLINI, 2016).

3.2.3 Vitamina B3

A Niacina, também designada vitamina B3, pertencente ao conjunto de vitaminas do complexo B, é uma vitamina hidrossolúvel. Está relacionada à riboflavina nos grupos enzimáticos de redução e oxidação celular (RUBERT et al., 2017).

Depois de ser absorvida, é rapidamente alterada pelo corpo em nicotinamida, que é a forma da vitamina metabolicamente ativa. Ela é, então, unida a duas coenzimas diferentes, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo Fosfato (NADP), que são grupos enzimáticos importantes para a respiração celular. Alimentos como brócolis, aspargo, cenouras, grãos, tomate e carne têm grandes quantidades de niacina (PAULINO et. al., 2017).

Pesquisas apontam que a vitamina B3 está contribuindo demasiadamente na evolução da terapia dietética em pessoas portadoras da doença de Alzheimer, ainda que sejam necessários mais estudos a respeito. Ademais, vitaminas do complexo B que da mesma forma têm sido estudadas no tratamento da DA são as vitaminas B1, B6, B9 e B12, também determinadas como provável tratamento para esta patologia (BOTCHWAY et al., 2018).

3.2.4 Vitamina B5

A vitamina B5 (ácido pantotênico) tem ligação direta com a produção de energia e diversas reações bioquímicas humanas, como síntese de neurotransmissores, aumento celular e metabolismo intermediário. De modo simples, o ácido pantotênico é transformado em acetil-coenzima A (acetil-CoA). Essa síntese ocorre após o consumo da vitamina por meio de suplementação ou dieta (RUBERT et al., 2017).

Os neurônios colinérgicos que estão no cérebro são sujeitos da coenzima A, que é pioneira da síntese de neurotransmissores. Um estudo em andamento relatou que a deficiência da vitamina B5 acontece na doença de Alzheimer (BOTCHWAY et al., 2018).

O ácido pantotênico é fundamental para a síntese de neurotransmissores, elementos que concedam a comunicação entre as células nervosas. A vitamina B5 se caracteriza como um nutracêutico, importante no funcionamento mental normal. Pela visão alimentar, as vitaminas B5 e B6 são encontradas na gema de ovo, frutas secas, grãos integrais, carnes e leguminosas (PAULINO et. al., 2017).

3.2.5 Vitamina B6

A vitamina B6, definida como piridoxina, realiza várias funções no organismo, participa de muitas reações do metabolismo, principalmente as ligadas com as enzimas e os aminoácidos, que são proteínas que auxiliam a regular os métodos químicos do corpo (SINBAD, et. al., 2019).

Ademais, a vitamina B6 também equilibra as reações enzimáticas envolvidas na atividade do sistema nervoso, encarregando-se de neurônios e produzindo neurotransmissores, que são elementos essenciais que emitem a informação entre os neurônios. Assim, vitamina B6 pode ser encontrada em diversos alimentos, entre eles peixe, frango e banana (BOTCHWAY et al., 2018; SINBAD, et. al., 2019).

3.2.6 Vitamina B7

A Biotina, conhecida como vitamina B7, faz parte do grupo de vitaminas do complexo B e age como cofator em funções biológicas de enzimas no organismo. Seu papel está relacionado ao metabolismo da glicose, onde atua como importante cofator para a acetil co-A, além de atuar na síntese de ácidos graxos. A biotina pode ser encontrada em diversos alimentos, entre eles o leite, legumes, nozes, fígado, banana, leveduras e ovo (SINBAD, et. al., 2019).

3.3.7 Vitamina B9

A vitamina B9, também designada ácido fólico ou folato, exerce ação imprescindível na produção de células sanguíneas, além de atuar na síntese e reparo de ácidos nucleicos e no metabolismo de aminoácidos. Os principais alimentos ricos em vitamina B9 são vegetais de folhas verde (espinafre, brócolis), feijão, abacate, abóbora, fígado, leite, milho, batata, soja e derivados (RUBERT et al., 2017).

O ácido fólico está integrado em diversas funções no organismo, sobretudo na formação e reparo de ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA), no metabolismo de aminoácidos e produção de hemácias. Esta vitamina atua, também,

na síntese de purinas, pirimidinas, metionina, que são compostos orgânicos primordiais no armazenamento do material genético (PUGA, et. al., 2021).

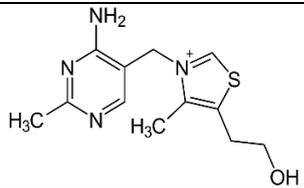
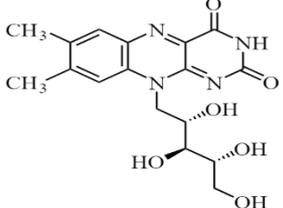
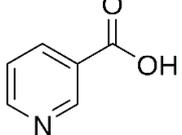
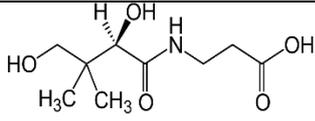
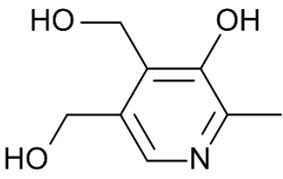
3.3.8 Vitamina B12

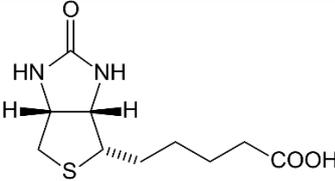
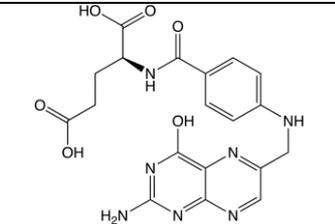
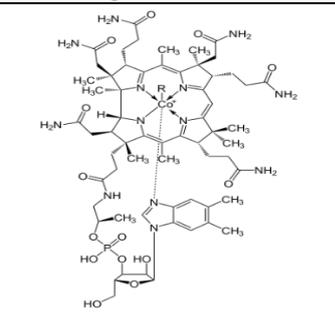
A vitamina B12, também chamada de cobalamina, é uma vitamina fundamental para o metabolismo energético e outros processos biológicos, possuindo atribuições únicas. Detém em sua estrutura um núcleo de cobalto e, diferentemente da maioria das outras vitaminas do complexo B, a cobalamina pode ser conservada por longo tempo no organismo (SINBAD, et. al., 2019).

Os alimentos de origem vegetal possuem uma quantidade reduzida de vitamina B12, sendo considerado boas fontes alimentares dessa vitamina os alimentos de origem animal. A obtenção de vitamina B12 pode se dar através do consumo de peixe, carne e produtos lácteos, assim como cereais e suplementos (LANGAN; GOODBRED, 2017).

A cobalamina tem função em diversas reações bioquímicas na natureza, atuando como coenzima em reações que acontecem na síntese de DNA. Além disso, é um importante fator na produção de hemácias, metabolismo de lipídios, proteínas e carboidratos. Sua deficiência pode acarretar sintomas como apatia, confusão mental, demência (LANGAN; GOODBRED, 2017).

Quadro 1 – Descrição das vitaminas do complexo B.

Vitaminas	Estrutura Química	Mecanismo de ação sugerido	Principais fontes alimentares
Vitamina B1 (Tiamina)		Está associada à liberação pré-sináptica de acetilcolina, ligando-se aos receptores nicotínicos e conduzindo à ação anticolinesterase (CARVALHO, 2015).	Grãos e subgrupos de cereais, levedura de cerveja, farinhas de sementes oleaginosas (SINBAD, et. al., 2019).
Vitamina B2 (Riboflavina)		Atua como cofator redox no metabolismo gerador de energia, produção das hemácias, gliconeogênese e na estabilização de enzimas tireoidianas (SINBAD, et. al., 2019).	Cereais, brócolis, espinafre, couve, nabos, aves, peixes, leite e queijo (PINTO; ZEMPLINI, 2016).
Vitamina B3 (Niacina)		Participa de atividades enzimáticas relacionadas a redução e oxidação celular, juntamente a riboflavina (RUBERT et al., 2017).	Brócolis, aspargo, cenouras, grãos, tomate e carne (PAULINO et. al., 2017).
Vitamina B5 (Ácido Pantotênico)		Relacionada a produção de energia e síntese de neurotransmissores (RUBERT et al., 2017).	Gema de ovo, frutas secas, grãos integrais, carnes e leguminosas (PAULINO et. al., 2017).
Vitamina B6 (Piridoxina)		Equilibra as reações enzimáticas envolvidas na atividade do sistema nervoso, encarregando-se de neurônios e produzindo neurotransmissores (SINBAD, et. al., 2019).	Peixe, frango e banana (BOTCHWAY et al., 2018).

Vitamina B7 (Biotina)		Age no metabolismo da glicose, onde atua como importante cofator para a acetil co-A; atua na síntese de ácidos graxos (SINBAD, et. al., 2019).	Leite, legumes, nozes, fígado, banana, leveduras e ovo (SINBAD, et. al., 2019).
Vitamina B9 (Ácido fólico)		Atua na produção de células sanguíneas, síntese e reparo de ácidos nucleicos e no metabolismo de aminoácidos (RUBERT et al., 2017).	Vegetais de folhas verde, feijão, abacate, abóbora, fígado, leite, milho, batata, soja e derivados (RUBERT et al., 2017).
Vitamina B12 (Cobalamina)		Atua como coenzima em reações que acontecem na síntese de DNA. É um importante fator na produção de hemácias, metabolismo de lipídios, proteínas e carboidratos (LANGAN; GOODBRED, 2017).	Peixe, carne e produtos lácteos, assim como cereais e suplementos (LANGAN; GOODBRED, 2017).

Fonte: Autores, 2022.

3.4 EFEITOS DAS VITAMINAS DO COMPLEXO B NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A nutrição é considerada um importante fator na prevenção e proteção no desenvolvimento de transtornos cognitivos, visto que é conhecida a associação entre funções cognitivas e alimentação. Desse modo, foi estabelecido que uma alimentação saudável aliada à uma boa qualidade de vida resulta na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (BOTCHWAY et al., 2018).

Determinados nutrientes, como vitaminas do complexo B, têm tido destaque no que diz respeito à prevenção e declínio da DA. Geralmente, observa-se o déficit desses elementos em pacientes com a DA (BIGUETI et. al., 2018).

Diversos estudos constataram que vitaminas do complexo B são capazes de realizar atividade protetora na cognição no decorrer do envelhecimento, prevenindo doenças neurodegenerativas. Vitaminas do complexo B, principalmente as vitaminas B1, B6, B9 e B12, desempenham atividades fundamentais na atividade neuronal da DA, uma vez que promovem uma redução no desenvolvimento da demência e transtornos neurológicos (AGNEW-BLAIS, 2015; PUGA, et al. 2021).

As vitaminas do complexo B estão envolvidas em diversas reações do sistema nervoso como a síntese de neurotransmissores, síntese de mielina e obtenção de energia, e sua deficiência no organismo está envolvida com o desenvolvimento de problemas cognitivos e alterações na atividade neuronal. Nessa perspectiva, esse grupo vitamínico detém capacidade de reduzir os riscos de progressão de demências, visto que apresenta influência sob a atividade dos neurônios (MIELECH, 2020).

Existe uma relação direta entre as vitaminas do complexo B, especialmente B6, B9 e B12, e a homocisteína, um aminoácido formado a partir da metionina. A elevação dos níveis de homocisteína pode ser um fator de risco para a progressão da DA, em

virtude de sua atividade neurotóxica e redução da função cognitiva. Nesse sentido, as vitaminas do complexo B possuem influência no controle da hiper-homocisteinemia (SMITH; REFSUM, 2016).

Pesquisas realizadas no hipocampo, região do cérebro relacionada à memória e aprendizagem vulnerabilizadas no processo de envelhecimento, constataram que a elevação de homocisteína é capaz de aumentar a suscetibilidade a agentes excitotóxicos e estresse oxidativo. Assim, a insuficiência de vitamina B6, folato e vitamina B12, envolvidas no ciclo da homocisteína, são relatadas como fator de risco no déficit cognitivo e doenças como a DA (ROBINSON, GRABOWSKI; REHMAN, 2018).

O papel desempenhado pelas vitaminas do complexo B é de grande importância na patogênese de doenças neurológicas como a DA, visto que esse grupo apresenta funções e estruturas diversificadas. Esse grupo de vitaminas está intimamente associado ao ciclo da metionina, um aminoácido essencial, no qual a vitamina B12 está envolvida na conversão da homocisteína em metionina e as vitaminas B6 e B9 atuam como cofatores nessa reação (MIELECH, 2020). Assim, determina-se que a alimentação fornece nutrientes que afetam o funcionamento normal do organismo, sobretudo do SNC e SNP. Em especial, as vitaminas B1, B6, B9 e B12, necessárias para a homeostasia do sistema nervoso por meio de mecanismos no qual estão relacionadas (PUGA, et. al., 2021).

3.5 EFEITO DA TIAMINA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

A diminuição dos níveis de tiamina está relacionada ao processo de envelhecimento e neurodegeneração. Sua deficiência pode ocasionar em eventos como estresse oxidativo, neuroinflamação e autofagia no cérebro, geralmente observados em patologias neurodegenerativas como a DA. A relação entre estresse oxidativo, estresse de retículo endoplasmático e autofagia contribui para a neurodegeneração mediada por deficiência de tiamina (LIU; KE; LUO, 2016).

Análises laboratoriais em animais, realizadas por detecção de um amplo espectro de marcadores do estresse oxidativo, como superóxido dismutase, ferritina e heme oxigenase-1 expandidos no cérebro, demonstraram que o déficit de tiamina pode elevar a produção de EROs e ERNs, gerando estresse oxidativo em neurônios e células do cérebro (MOUTON-LIGER et. al., 2015).

Acredita-se que a tiamina possui função antioxidante, sendo capaz de proteger as células nervosas de condições como o estresse oxidativo. Assim, esses fundamentos relatam claramente a necessidade da tiamina para a função do sistema nervoso em razão do seu papel ativador da excitabilidade neuronal, como seu efeito antioxidante (HATZIAGAPIOU et al., 2019).

O papel antioxidante da tiamina é de extrema importância no que diz respeito ao estresse oxidativo, visto que sua presença na DA causa a formação desordenada de EROs. Assim, a atuação da tiamina como enzima antioxidante mantém essas espécies reativas em níveis plausíveis, protegendo as células neuronais de danos oxidativos (HATZIAGAPIOU et al., 2019).

Segundo Pan e Cols (2016), os pacientes com DA apresentam em seu organismo baixos níveis de difosfato de tiamina (TDP), sendo esta vitamina uma

coenzima essencial para o metabolismo da glicose. Desse modo, alterações no metabolismo da tiamina podem colaborar para o déficit e neurodegeneração por desestabilizar o metabolismo da glicose no cérebro e estimular diversos fatores patogênicos na DA, transformando a tiamina em um potencial agente terapêutico na DA (PAN et. al. 2016).

Alterações no metabolismo da tiamina, responsáveis por sua deficiência, também podem favorecer a neurodegeneração por desestabilizar o processo de glicólise no cérebro e estimular agentes patogênicos na DA. Assim, sua presença no organismo pode ser vista como possível alvo terapêutico na DA (CALDERÓN-OSPINA; NAVA-MESA, 2019).

Em geral, a tiamina participa de diversas reações bioquímicas, incluindo o metabolismo da glicose (glicólise), a manutenção da função da membrana nervosa e na síntese de mielina e determinados neurotransmissores como a acetilcolina e serotonina (CALDERÓN-OSPINA; NAVA-MESA, 2019). Além disso, a vitamina B1 também atua na via da pentose fosfato e ciclo de Krebs. Esses métodos proporcionam energia aos nervos, sobretudo na forma de trifosfato de adenosina (ATP) e nicotinamida fosfato de adenina dinucleotídeo (NADPH) que, por sua vez, são importantes em diversos outros métodos e respostas celulares nos nervos (CALDERÓN-OSPINA; NAVA-MESA, 2019).

Seu papel no metabolismo energético celular é essencial para o abastecimento de energia às células nervosas, sobretudo no cérebro, onde essa energia é gasta para realizar suas atividades. Esse abastecimento contínuo de energia é importante pois as células nervosas utilizam grande quantidade de energia para realizar suas funções e, assim, prevenir o envelhecimento prematuro (SRIRAM; MANZANARES; JOSEPH, 2012).

As vitaminas B6, B9 e B12 exercem papéis essenciais no ciclo de homocisteína e, sem um fornecimento dessas vitaminas, a homocisteína se concentra intracelularmente e na corrente sanguínea. Do mesmo modo, níveis considerados de homocisteína estão ligados ao aumento do risco de doença cardiovascular e de patologias neurodegenerativas, integrando a DA. Considera-se que diversos fatores estão interligados à essa alteração, incluindo fatores nutricionais, genéticos e a idade avançada (PI; LIU; SHI, 2020).

A presença da vitamina B6, ácido fólico e vitamina B12 na alimentação foi determinada como coeficiente na redução dos níveis de homocisteína no sangue, visto que esses compostos químicos estão envolvidos no ciclo da remetilização, onde a homocisteína é convertida em metionina. Sendo assim, a elevação desses níveis séricos associados ao déficit de vitaminas do complexo B estão interligadas às alterações no mecanismo de remetilização do DNA, o qual foi constatado em indivíduos com DA (AN et al., 2019; PI; LIU; SHI, 2020).

O metabolismo da homocisteína apresenta duas vias metabólicas, chamadas de remetilização e transfulração, onde ambas são reguladas por fatores nutricionais, incluindo níveis de ácido fólico e cobalamina, como também pelo consumo diético de metionina (HERMANN; SITDIKOVA, 2021).

Na via de remetilização, ocorre a conversão da homocisteína em metionina através da enzima metionina sintase, onde a vitamina B12 atua como cofator essencial. Nesta ocasião, verifica-se a redução da enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato, que, por sua vez, age doando um grupo metil à metionina sintase. A enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR) é responsável por catalisar essa reação (PUSHPAKUMAR et. al., 2014; HERMANN; SITDIKOVA, 2021).

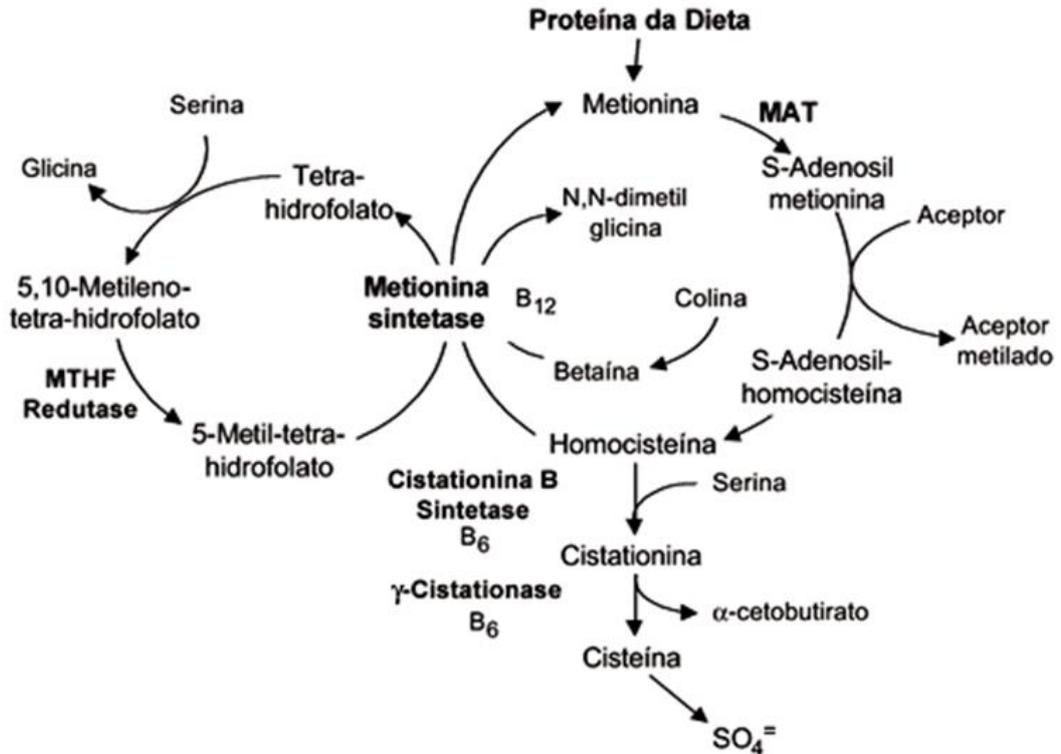
A metionina se converte em S-adenosil-metionina (SAM), onde atua como doador de metil para diversas atividades envolvendo RNA, DNA e proteínas, incluindo a remetilização. Além disso, a hidroxilação de SAM age reestruturando a homocisteína (PUSHPAKUMAR et. al., 2014).

O MTHFR participa do ciclo de remetilização e desempenha papel no metabolismo do folato. Essa enzima direciona a conversão de homocisteína em metionina, com finalidade de reduzir a taxa de homocisteína e elevar os valores de SAM na via de remetilização (ROBINSON; GRABOWSKI; REHMAN, 2018).

O folato encontrado em menor fração influencia na diminuição de SAM, que, ocasionalmente, pode bloquear as vias em diversos pontos e, por fim, gerar a deposição de homocisteína (PUSHPAKUMAR et. al., 2014).

Na transfulração, a homocisteína se converte em cistationina, onde as enzimas cistationina β -sintase (CBS) e cistationina γ -liase (CGL) são responsáveis pela catalização dessa reação. Essa enzima requer a presença de vitamina B6 como cofator e, portanto, a redução de CBS causada pelo déficit dessa vitamina pode ocasionar a elevação de homocisteína (HERMANN; SITDIKOVA, 2021).

Figura 5 – Presença das vitaminas B6 e B12 nas vias metabólicas da homocisteína.



Fonte: BYDLOWSKI; MAGNANELLI; CHAMONE, 1998.

A redução dos níveis de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 impedem o funcionamento de inúmeras reações enzimáticas, incluindo o desempenho da metionina sintase, CBS e MTHFR. Desta forma, observa-se uma concentração excessiva de homocisteína, intimamente ligada a modificações na estrutura proteica, inflamação e danos ao DNA (HERMANN; SITDIKOVA, 2021).

Sabe-se que a vitamina B6, ácido fólico e vitamina B12 exercem papéis fundamentais nas vias da remetilação e transulfuração e sua deficiência pode ocasionar a hiperhomocisteinemia. Sendo assim, a produção e estabilidade do metabolismo da homocisteína é fundamental para manter o equilíbrio do organismo. (PI; LIU; SHI, 2020).

O ácido fólico, acompanhado das vitaminas B6 e B12, também é fundamental no metabolismo de um-carbono, uma série de vias metabólicas de transferência de unidades de um-carbono (PUGA, et. al., 2021).

Neste metabolismo, o tetrahydrofolato (THF), derivado do folato, adquire uma unidade de carbono através da vitamina B6, originando 5,10-metilenotetrahydrofolato e, em seguida, transformado em 5-metiltetrahydrofolato. O 5-metiltetrahydrofolato doa seu grupamento metil à homocisteína por meio de uma reação envolvendo a vitamina B12. Logo, o déficit dessas vitaminas no organismo pode desregular essa rede metabólica (AN, Y. et al., 2019).

A vitamina B12 age como coenzima no metabolismo de um-carbono, viabilizando a desmetilação da homocisteína. Conseqüentemente, a deficiência de folato, assim como da vitamina B12, gera desordem nos níveis de homocisteína, chamado hiper-homocisteinemia. Sabe-se que essa alteração é considerada um fator

de risco para doenças como a DA, influenciando no déficit cognitivo (PUGA, et. al., 2021).

Outra importante atuação da vitamina B12 em relação a DA está direcionada à sua propriedade antioxidante, desempenhada por diversos mecanismos envolvendo a eliminação de EROs, capazes de gerar danos oxidativos ao DNA, proteínas e lipídios. Além disso, a vitamina B12 tem função protetora contra o estresse oxidativo, articulando a formação de citocinas e fatores de crescimento. Logo, a vitamina B12 pode exercer ação terapêutica o tratamento e prevenção da DA (LAUER et al., 2022).

O ácido fólico está envolvido no estresse oxidativo ligado à DA, observado nos altos níveis de homocisteína, por meio de mecanismos associados a ela. Comumente, antioxidantes como o folato apresentam ação protetora contra o estresse oxidativo e agentes citotóxicos. Deste modo, a suplementação de folato tem capacidade de reverter os níveis de homocisteína e suas implicações (ALMEIDA et al., 2012). Outrossim, o folato e a vitamina B6 também estão incluídos na síntese de diversos neurotransmissores-chave, e a perda de folato tem sido relacionada aos danos ao DNA em neurônios e ao estresse oxidativo, apesar de que esses meios tenham sido menos investigados (AGNEW-BLAIS et al., 2015).

Em suma, a suplementação de ácido fólico e vitamina B12 na dieta alimentar tem potencial na redução dos níveis de homocisteína e no melhor desempenho cognitivo, sendo assim, importantes na prevenção da DA em idosos (ALMEIDA et al., 2012).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer (DA), considerada uma neuropatologia crônica, compromete as funções cognitivas de seu portador e dificulta suas atividades diárias. A correlação entre os fatores fisiopatogênicos desta doença indica que sua reprodução clínica envolve uma série de fatores interligados. Desse modo, verificou-se um conjunto de agentes que podem influenciar no surgimento da DA, incluindo fatores genéticos, tabagismo, idade avançada e má nutrição. Neste estudo, foi constatado que a presença de vitaminas do complexo B em indivíduos pode prevenir a DA através de sua participação em mecanismos envolvendo a doença. Todavia, observou-se que a deficiência desses nutrientes pode ocasionar alterações fisiológicas no organismo, sobretudo das vias metabólicas em que atuam e, assim, promover o desenvolvimento da patologia.

Diversos estudos demonstram o papel protetor das vitaminas do complexo B contra a progressão da DA e que essas vitaminas atuam no declínio da DA. As vitaminas do complexo B mais abordadas no estudo são as vitaminas B1, B6, B9 e B12. Esses micronutrientes atuam nas vias metabólicas da homocisteína, na produção de energia, síntese de neurotransmissores e agem como antioxidantes. Sabe-se que alterações nessas atividades estão correlacionadas à evolução da DA.

Nesse contexto, evidenciou-se que as vitaminas do complexo B são promissoras no que diz respeito ao declínio e prevenção da DA, visto que sua presença no organismo diminui os fatores de risco para o desenvolvimento desta. Ademais, foi possível constatar a necessidade do aprofundamento nas pesquisas relacionadas ao papel dessas vitaminas em reações enzimáticas e a correlação de seus efeitos com a patologia neurodegenerativa.

Dessa maneira, pode-se concluir que as vitaminas do complexo B, especialmente as vitaminas B1, B6, B9 e B12, são capazes de prevenir e favorecer o declínio da doença de Alzheimer, proporcionando uma série de possíveis estudos para a comunidade acadêmica.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C. C. et al. Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 39, p. 90–93. 2012.
- AGNEW-BLAIS, J. C., WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; KANG, J. H.; HOGAN, P. E.; COKER, L. H.; SNETSELAAR, L. G.; SMOLLER, J. W. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 115, 231–241. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2014.07.006>.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI). **World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia**. London: Alzheimer's Disease International. 2019. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>. Acesso em: 26 set. 2022.
- 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. 2-19. 2019.
- BIGUETI, B. C. P.; LELLIS, J. Z.; DIAS, J. C. R. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. **Revista Ciências Nutricionais Online**, n. 2, p. 18–25. 2018.
- BOTCHWAY, Benson O. A. et al. Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 61, n. 3, p. 867-883. 2018.
- BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789. 2020.
- BYDLOWSKI, S. P.; MAGNANELLI, A. C.; CHAMONE, D. DE A. F. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 1, p. 69–76. 1998.
- CALDERÓN-OSPINA, C. A.; NAVA-MESA, M. O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 5–13. 2019.
- CARVALHO T. et al. Papel da tiamina presente nas leguminosas na prevenção e progressão da Doença de Alzheimer. **Rev. Nutricias**, Porto, v.1, n.24, p.18-23. 2015.
- CASSIANO, L. M. G. **Neuroinflamação, metabolismo energético e reprogramação epigenética na neuroregeneração hipocampal em modelo ex vivo de deficiência de tiamina**. Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. 2020.

DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. The Neuropathological Diagnosis of Alzheimer's Disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 1–18. 2019.

HANNIBAL, L.; LYSNE, V.; MONSEN, A. L. B.; BEHRINGER, S.; GRUNERT, S. C.; SPIEKERKOEK, U.; JACOBSEN, D. W.; BLOM, H. J. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. **Frontiers in Molecular Biosciences**, 2016.

HATZIAGAPIOEU, KYRIAKI.; KAKOURI, ELENI.; LAMBROU, GEORGE I.; BETHANIS, KOSTAS.; TARANTILIS, PETROS A. Antioxidant Properties of Crocus Sativus L. and Its Constituents and Relevance to Neurodegenerative Diseases; Focus on Alzheimer's and Parkinson's Disease. **Current Neuropharmacology**, 2019.

HERMANN, A.; SITDIKOVA, G. Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 737. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRÁFIA E ESTATÍSTICA. **Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira**. Rio de Janeiro: IBGE, p. 1-134. 2012. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101629.pdf>. Acesso em: 03 out. 2022.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, p. 1006-1025. 2020.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p. 59–70. 2017.

LANGAN, R.; GOODBRED, A. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. **American Family Physician**, Belém, Pensilvânia, v. 96, n. 6, p. 385-389. 2017.

LAUER, A. A. et al. Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 129. 2022.

LIU, D.; KE, Z.; LUO, J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 5440–5448. 2016.

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. 2020.

MIELECH, A. et al. Vitamins in Alzheimer's Disease—Review of the Latest Reports. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3458. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Mal de Alzheimer**. 2012. Disponível em: < <https://bvsms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/>>. Acesso em 31 ago. 2022.

MITCHELL, E.S.; CONUS, N.; KAPUT, J. B. Vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.47, p.307-320. 2014.

MOHAJERI, M. H.; TROESCH, B.; WEBER, P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. **Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 261–275. 2015.

MORALES, V. G. et al. Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 9, n. 1910, p. 1910. 2021.

MOUTON-LIGER F. et. al. PKR downregulation prevents neurodegeneration and beta-amyloid production in a thiamine deficient model. **Cell Death Dis**, 2015. DOI: 10.1038/cddis.2014.552.

PAN, X. et. al. Measurement of Blood Thiamine Metabolites for Alzheimer's Disease Diagnosis. **EBioMedicine**. 2016. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.039.

PAULINO, C. A. Vitaminas. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, seção 15, cap. 58, p. 1229-1235. 2017.

PI, T.; LIU, B.; SHI, J. Abnormal Homocysteine Metabolism: An Insight of Alzheimer's Disease from DNA Methylation. **Behavioural Neurology**, v. 2020, p. 1–11. 2020.

PIMENTA, D. M., et al. Vitaminas do complexo B: Panorama geral com foco na deficiência de tiamina (B1): Uma revisão de literatura B-complex vitamins: Overview with focus on thiamine deficiency: A literature review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, v. 36, n. 2, p. 2317–4404. 2021.

PINTO, J. T.; ZEMPLINI, J. Riboflavin. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 973–975. 2016.

PUGA, A. M. et al. Effects of Supplementation with Folic Acid and Its Combinations with Other Nutrients on Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 2966. 2021.

PUSHPAKUMAR, S.; KUNDU, S.; SEN, U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 32, p. 3662–3672. 2014.

RAMOS, R. **Fatores que influenciam a doença de Alzheimer genética ou adquirida**. Academia de Ciências e Tecnologia Pós-Graduação em Biologia Molecular/Imunologia. Rio Preto: SP, 2012.

ROBINSON, N.; GRABOWSKI, P.; REHMAN, I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate? **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 174, p. 86–94. 2018.

RUBERT, A. et al. Vitaminas do complexo B: uma breve revisão. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 7, n. 1, p. 30–45. 2017.

SANT'ANA, D. C., PEREIRA, J. P. C., REIS, A. P. R. & PÁDUA, S. M. V. Associação entre função cognitiva e alimentação saudável: Uma Revisão. **International Journal of Nutrology**. 11 (1). 2018.

SANTOS, C. DE S. DOS; BESSA, T. A. DE; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 603–611. 2020.

SINBAD, O. O., et. al. Vitamins as Antioxidants. *Journal of Food Science and Nutrition Research*, v. 2, n.3, p. 214-235. 2019. Disponível em: <<https://fortuneonline.org/articles/vitamins-as-antioxidants.pdf>>. Acesso em: 04 out. 2022.

SMITH, D.; REFSUM, H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, v. 17, n. 36, p. 39 – 211. 2016.

SRIRAM, K.; MANZANARES, W.; JOSEPH, K. Thiamine in Nutrition Therapy. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 27, n. 1, p. 41–50. 2012.

THAKUR, A. K.; KAMBOJ P.; GOSWAMI K.; AHUJA K. Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, v. 7, n. 2, 26 abr. 2018. Disponível em: <https://medcraveonline.com/JAPLR/pathophysiology-and-management-of-alzheimers-quos-disease-an-overview.html>. Acesso em: 27 set. 2022.

TÖNNIES, E.; TRUSHINA, E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 57, n. 4, p. 1105–1121. 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, por sempre nos guiar e conceder força e perseverança durante toda caminhada do curso.

Aos nossos pais, que sempre estiveram presente em nossas vidas e nos incentivaram ao longo de nossa trajetória. Obrigada por trilhar esse caminho conosco com tanto amor e dedicação.

Aos nossos professores, que contribuíram em nossa formação acadêmica e profissional, agradecemos por todos os ensinamentos e colaboração.