

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CAMILA MÉDOLA CONQUISTA

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO EM PACIENTES COM
ALZHEIMER

BAURU

2022

CAMILA MÉDOLA CONQUISTA

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO EM PACIENTES COM
ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso de
Graduação apresentado como parte dos
requisitos para obtenção do título de
bacharel em Biomedicina - Centro
Universitário Sagrado Coração.
Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa
Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
(CIP) de acordo com ISBD

Conquista, Camila Médola

C743d

Deficiência de vitamina B12 e ácido fólico em
pacientes com Alzheimer / Camila Médola Conquista. -
- 2022.

22f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração -
UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Alzheimer. 2. Vitaminas. 3. Homocisteína. 4.
Hiperhomocisteinemia. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II.
Título.

Elaborado por Lidyane Silva Lima - CRB-8/9602

“Nada na vida deve ser temido, somente
compreendido. Agora é hora de
compreender mais para temer menos.”

Marie Curie.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família por todo o suporte e incentivo para continuar lutando por meu futuro, com muito carinho e amor. Vocês proporcionaram, a mim e ao meu irmão, os maiores exemplos de força e gana por aquilo que se almeja, nunca nos deixando abalar por desafios, apenas nos fortalecendo com os mesmos.

Eterna gratidão à faculdade Unisagrado, por todo o ensino de excelência, com a infraestrutura e professores de relevância.

As minhas amigas, Isabela, Jordanna, Heloísa, Stefani, Letícia e Andressa, que me acompanharam por todo o caminho da graduação, suportando as lágrimas e dividindo as risadas, espero ver todas onde sempre sonharam em estar, são mulheres de força e merecedoras. Vejo vocês na próxima etapa das nossas histórias.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, progressiva e irreversível, podendo estar associada a um conjunto de causas, como fatores genéticos e ambientais que levam a suas manifestações clínicas. A nutrição possui papel importante no contexto das mudanças fisiológicas relacionadas a doenças crônicas, como cardiovasculares, obesidade e a própria DA. Visto isso, é de conhecimento que o complexo B vitamínico atua como cofator nas reações bioquímicas do sistema nervoso, como em síntese de neurotransmissores e na bainha de mielina, e sua deficiência, portanto, está relacionada aos distúrbios cerebrais. Sendo assim, a vitamina B12 e ácido fólico se destacam por participarem não somente da síntese de DNA, como também na metabolização do aminoácido homocisteína, o qual estudos mostram, que se em excesso, pode ser considerada fator de risco para a DA. Portanto, o diagnóstico precoce é de extrema importância uma vez que a doença de Alzheimer não possui cura, contando com tratamentos paliativos e atualmente com diversas pesquisas utilizando vitaminas do complexo B, necessitando de maiores estudos para a comprovação do mesmo.

Palavras-chave: Alzheimer. Vitaminas. Homocisteína. Hiperhomocisteinemia.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative, progressive and irreversible pathology, which may be associated with a number of causes, such as genetic and environmental factors that lead to its clinical manifestations. Nutrition plays an important role in the context of physiological changes related to chronic diseases, such as cardiovascular disease, obesity and AD itself. Given this, it is known that the vitamin B complex acts as a cofactor in the biochemical reactions of the nervous system, such as in the synthesis of neurotransmitters and in the myelin sheath, and its deficiency, therefore, is related to brain disorders. Vitamin B12 and folic acid stand out because they participate not only in DNA synthesis, but also in the metabolization of the amino acid homocysteine, which studies show, if in excess, can be considered a risk factor for AD. Therefore, early diagnosis is extremely important since Alzheimer's disease has no cure, relying on palliative treatments and currently with several studies using B vitamins, requiring further studies to prove it.

Keywords: Alzheimer's. Vitamins. homocysteine. Hyperhomocysteinemia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7			
2. OBJETIVOS.....	9			
2.1	OBJETIVO			
GERAL.....	9			
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9			
3. METODOLOGIA.....	10			
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFIA.....	11			
4.1	A	DOENÇA	DE	
ALZHEIMER.....			11	
4.2	A	NUTRIÇÃO	E	A
HOMOCISTEÍNA.....				12
4.3	HIPERHOMOCISTEINEMIA	E	O	
ALZHEIMER.....			15	
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18			
6. REFERÊNCIAS.....	19			

1. INTRODUÇÃO

Os distúrbios neurocognitivos, entre eles a doença de Alzheimer (DA), estão atingindo proporções epidêmicas no mundo todo, causando morbidade e óbitos principalmente em indivíduos idosos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) avalia que 25 a 29 milhões de pessoas no mundo sofrem de demência, estimando-se que 18 a 20 milhões, possuem a doença de Alzheimer (LANYAU DOMÍNGUEZ, YENEISY; MACIAS, MATOS, 2005).

Visto que, dentre vários fatores de risco, a nutrição parece desempenhar um papel importante de proteção, pesquisas sugerem que a hiperhomocisteinemia, juntamente com níveis baixos de vitaminas do complexo B (B12 e ácido fólico), podem contribuir para o declínio cognitivo e a DA, sendo o primeiro considerado como a diminuição do desempenho de uma ou mais capacidades mentais ou intelectuais (LANYAU DOMÍNGUEZ, YENEISY; MACIAS, MATOS, 2005).

De acordo com Mascagui e Marques (2020), dentre os diversos fatores de risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer, a hiperhomocisteinemia é um fator relevante para essa doença uma vez que a homocisteína é um aminoácido derivado do metabolismo da metionina (aminoácido essencial), a qual fatores nutricionais regulam as vias metabólicas. Além disso, altos níveis desse aminoácido no metabolismo estão associados a fatores de risco como doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (JACOBSEN DW, 2000 *apud* ALMEIDA *et al.*, 2012).

Assim sendo, as vitaminas B12 e B9 são micronutrientes essenciais (absorvidos via alimentação) tendo sua deficiência relacionada a diversas patologias, dentre essas a DA e demência (ELZEN, 2009; UEHERA E ROSA G, 2010; COUSSIRAT, 2010 *apud* HENRIQUES GOULARTE *et al.*, 2013).

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, com maior incidência em idoso, podendo ser associada a estilo de vida e genética, caracterizada pela perda progressiva de memória e outras funções cognitivas. Ademais, estudos sugerem que altas doses de homocisteína possui efeito tóxico para as células do sistema nervoso, e são encontradas em pacientes com essa doença (MASCAGUI; MARQUES, 2020)

Já que, entre as características neuropatológicas há o acúmulo de proteínas anormais, resultando à perda de sinapses, dendritos e neurônios, o diagnóstico

precoce é essencial, determinado por testes cognitivos, exames de imagem (ressonância e tomografia), e punção lombar (LCR) (PI *et al.*, 2020 *apud* MASCAGUI; MARQUES, 2020).

Para a doença de Alzheimer não há cura, sendo os tratamentos apenas sintomáticos (YEE *et al.*, 2018 *apud* MASCAGUI; MARQUES, 2020). Contudo, em várias pesquisas, algumas vitaminas têm sido usadas para o tratamento do declínio cognitivo e a DA (LANYAU DOMÍNGUEZ, YENEISY; MACIAS, MATOS, 2005).



2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar, com base em bibliografias, se há correlação da deficiência das vitaminas B12 e B9 em pacientes diagnosticados com Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Relacionar a patologia da doença com o metabolismo das vitaminas B12 e B9;
2. Correlacionar a bioquímica das vitaminas com a homocisteína;
3. Demonstrar se há ligação da hiperhomocisteinemia com a etiologia da doença de Alzheimer.



3. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. As buscas foram realizadas com ênfase no estudo da correlação dos níveis séricos de homocisteína e sua importância fisiopatológica na doença de Alzheimer, por apresentar grande indício de relação entre a deficiência da vitamina B12 e B9 e a bioquímica cerebral. O período selecionado para a revisão foi até 2022, e como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.



4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

Alois Alzheimer relatou pela primeira vez, no 37º Congresso do Sudoeste da Alemanha de Psiquiatria, uma patologia neurológica com demência, descrevendo as características da doença, como as placas senis e os novos neurofibrilares, a partir do acompanhamento de uma de suas pacientes, Sra. Auguste Deter (HIPPIUS; NEUNDORFER, 2003 *apud* MENDES, *et al.*, 2016).

Tendo em vista sua descoberta, a Doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa que causa deterioração progressiva e irreversível das habilidades rotineiras e declínio cognitivo (CAIXETA, 2012 *apud* MENDES *et al.*, 2016). As características neuropatológicas incluem o acúmulo de proteínas anormais no cérebro, levando a perda de sinapses, dendritos e neurônios, motivo pelo qual uma detecção e intervenção precoce são de extrema importância (HAMPEL *et al.*, 2018; APOLINARIO *et al.*, 2011 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020).

Alguns anos atrás, era de conhecimento que a característica primordial para o desenvolvimento da doença era apenas a idade avançada, porém, pesquisas atuais sugerem que a DA seja originada de um conjunto de causas, tendo associação com fatores genéticos e ambientais que levam a manifestações clínicas da doença (MAHAN; STUMP, 2005 *apud* MENDES *et al.*, 2016).

Visto isso, o Alzheimer, sendo uma doença de etiologia desconhecida, apenas em menos de 1% dos casos é considerada hereditária, sugerindo-se que o restante dos casos seja por outros conjuntos de causas, como histórico familiar de demência, ser portador da Apolipoproteína E (Apo E) e até algumas exposições ocupacionais (CUMMINGS, 2002 *apud* LANYAU; MACIAS, 2005).

O fator genético mais comum para a Doença de Alzheimer é a identificação em excesso do alelo polimórfico $\epsilon 4$ do gene Apo E, sendo essa uma das principais proteínas presentes no plasma humano e também a principal glicoproteína encontrada no cérebro (OJOPI; BERTONCINI; NETO, 2004. FRIDMAN *et al.*, 2004 *apud* MENDES *et al.*, 2016). Na fase pré-clínica, ocorre o acúmulo das placas senis, resultante do depósito de proteína β -amiloide anormalmente produzidas e de

emaranhados neurofibrilares, pela hiperfosforilação da proteína tau (HAMPEL *et al.*, 2018; APOLINARIO *et al.*, 2011 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020).

Em virtude disso, vale ressaltar que as alterações cognitivas no envelhecimento normal apresentam diferenças qualitativas e quantitativas em relação às observadas na DA, enquanto na primeira a atrofia cerebral se dá predominantemente na região frontal, a lesão da DA é observada no lobo temporal e parietal, ocorrendo também emaranhados neurofibrilares no córtex frontal do cérebro com a progressão da doença (AVILA; MIOTTO, 2003).

Dessa forma, o diagnóstico precoce é essencial, sendo atualmente determinado por testes cognitivos, exames de imagem como tomografia, ressonância magnética e punção lombar, sendo o último com o objetivo de medir os marcadores do líquido (PI *et al.*, 2020 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020).

Contudo, apesar da DA ser uma doença irreversível e com tratamento apenas sintomático, vários estudos estão sendo feitos a partir de micronutrientes presentes na alimentação que se encontram em níveis reduzidos em pacientes com Alzheimer, relacionando-se com um pior desempenho cognitivo dos mesmos (SOUSA, *et al.*, 2020).

4.2 A NUTRIÇÃO E A HOMOCISTEÍNA

O estado nutricional é um importante contexto das mudanças fisiológicas relacionadas à idade e doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e obesidade, ambos fatores de risco na Doença de Alzheimer (TAVARES; ANJOS, 1999 *apud* MENDES, *et al.*, 2016). No envelhecimento, a ocorrência de algum nível de comprometimento funcional, é comum e próprio dessa fase da vida, demonstrando a importância dos micronutrientes para estas problemáticas (JESUS, 2015; DAWALIBI *et al.*, 2013 *apud* SOUSA *et al.*, 2020).

Dessa forma, é de conhecimento que as vitaminas do complexo B atuam como cofatores nas reações bioquímicas do sistema nervoso, como na síntese de neurotransmissores e da bainha de mielina, sua deficiência, portanto, está relacionada em distúrbios cerebrais associados à função cognitiva. (MORLEY J., 2001; BROWMAN B. *et al.*, 2003 *apud* LANYAU; MACIAS, 2005).

Assim sendo, o ácido fólico, também conhecido como folato ou vitamina B9, absorvido de fontes alimentares, como vegetais folhosos e legumes, participa da síntese de DNA, das purinas e pirimidinas, assim como na maturação das hemácias e dos leucócitos na medula óssea (FAIRBANKS E KLEE, 1998 *apud* HENRIQUES GOULARTE *et al.*, 2013). Não obstante, a cobalamina (B12) além de facilitar o metabolismo do folato, é essencial para sintetizar o DNA, principalmente para as células nervosas e hematopoiéticas, sendo dependente da dieta para sua obtenção, uma vez que a vitamina não é sintetizada pelos humanos (KELLY, 1997 *apud* HENRIQUES GOULARTE *et al.*, 2013).

Ademais, estima-se que 80 a 90% dos pacientes que possuem deficiência da cobalamina desenvolvem alterações neurológicas, em especial os idosos que estão sob o risco pela perda do fator intrínseco e da absorção deficiente da vitamina B12 (ROACH e MCLEAN, 1982, BEATTIE e LOUIE, 2001, *apud*, HENRIQUES GOULARTE *et al.*, 2013).

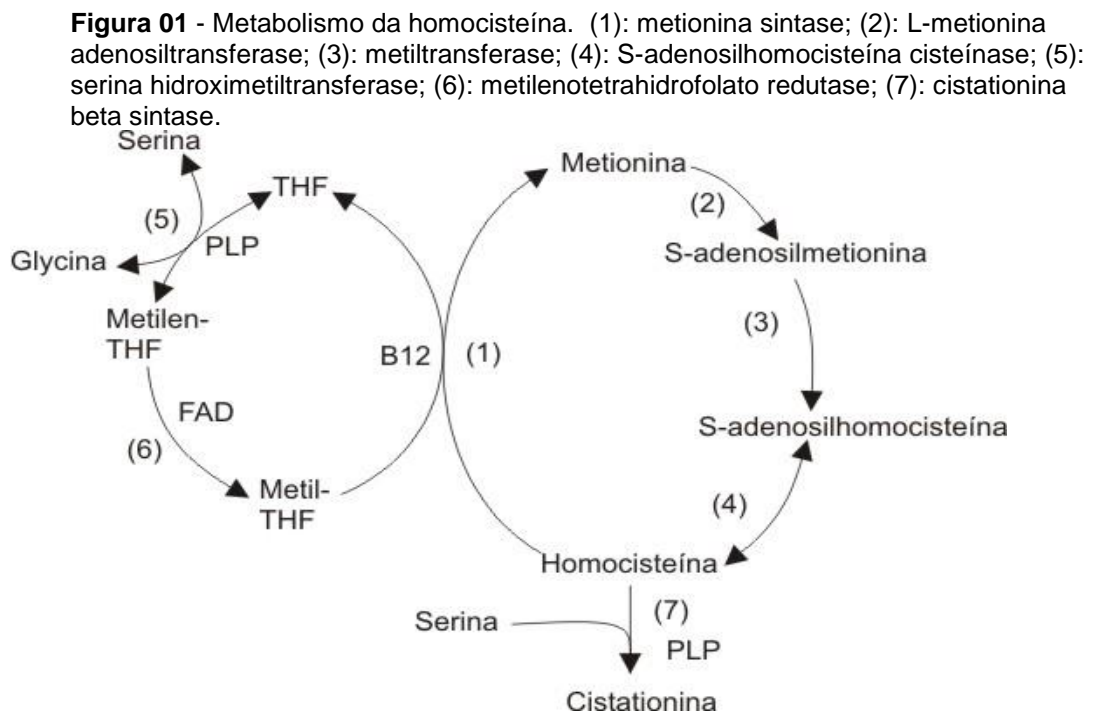
Visto isso, uma vez que as vitaminas do complexo B contribuem como cofatores nas reações do sistema nervoso, sua deficiência está relacionada ao metabolismo da homocisteína, um aminoácido derivado da metionina, associada como fator de risco para doenças cardiovasculares e contribuindo para a diminuição da função neurocognitiva (LANYAU DOMÍNGUEZ; MACÍAS MATOS, 2005 *apud* SANTOS; FERRAZ, 2022).

Segundo Lökk, (2003 *apud* Henriques Goularte *et al.*, 2013), um estudo na Suécia de 370 pessoas saudáveis com média de 75 anos, mostrou que baixas concentrações dos níveis séricos de cobalamina e folato, dobrou o risco de desenvolver a doença de Alzheimer durante 3 anos de acompanhamento.

Portanto, a homocisteína é um aminoácido proveniente de proteína animal, também presente em cereais, e sua metabolização no organismo ocorre por meio de aminoácidos como cisteína e metionina, por meio das vias de remetilação e transfulação, as quais dependem diretamente da vitamina B12 e B9 para seu funcionamento (ELSHERBINY *et al.*, 2020 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020).

A cobalamina funciona como um cofator da metionina sintase, uma vez que participa da metilação da homocisteína para a formação da metionina. Do mesmo modo, níveis inadequados dessa vitamina podem levar a uma metilação insuficiente

da homocisteína em metionina, restringindo a disponibilidade de grupos metil, ocasionando uma hipometilação, a qual pode alterar algumas vias metabólicas no cérebro, responsáveis pelo comprometimento cognitivo (LANYAU DOMINGUEZ; MACIAS MATOS, 2005).



Assim sendo, a alta concentração da homocisteína no sangue é caracterizada como hiperhomocisteinemia, patologia ocasionada por deficiências nutricionais adquiridas da vitamina B12 e do B9, podendo estar relacionada também com alterações genéticas e estilo de vida (TINELLI *et al.*, 2019; SKOVIEROVA *et al.*, 2016 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020).

Segundo Lökk, (2003 *apud* Henriques Goularte, *et al.*, 2013), o metabolismo da cobalamina e a do folato está extremamente correlacionado. Por ambas serem essenciais para a metilação da homocisteína em metionina, sugere-se que um defeito na metilação seja o motivo central para a porção bioquímica dos distúrbios neuropsiquiátricos das deficiências vitamínicas, em que ambas podem causar demência e deficiência cognitiva (BEATTIE E LOUIE, 2001 *apud* HENRIQUES GOULARTE, *et al.*, 2013).

A hiperhomocisteinemia no cérebro está correlacionada com risco de lesão cerebrovascular e neurotoxicidade, e alguns mecanismos usados para explicar essa relação podem ser pelo prejuízo da vasodilatação, aumento da agregação plaquetária, ativação da apoptose neuronal e estresse oxidativo aumentado (SCHDEY, 2004 apud HENRIQUES GOULARTE, *et al.*, 2013).

Desse modo, segundo Hannibal e colaboradores (2016 *apud* Mascagni *et al.* 2020), as avaliações dos níveis vitamínicos são cruciais, uma vez que considerados biomarcadores para as dosagens de homocisteína.

4.3 HIPERHOMOCISTEINEMIA E O ALZHEIMER

Estudos recentes sugerem que elevado nível de homocisteína circulante, pode ser considerado fator de risco para a doença de Alzheimer, estando associados ao declínio cognitivo, atrofia cerebral, emaranhados neurofibrilares, danos à substância branca, neurotoxicidade e apoptose (SMITH *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2015; ESSE *et al.*, 2019, *apud* MASCAGNI; MARQUES., 2020). Bem como, há evidências crescentes que níveis anormalmente altos de homocisteína no sangue, podem relacionar a má saúde cardiovascular e ao aumento do risco de desenvolver demência de Alzheimer (Breteler, 2000 ; Gustafson *et al.*, 2004 ; Leritz *et al.*, 2011 ; Muqtadar *et al.*, 2012 ; Oulhaj *et al.*, 2010 ; Salat *et al.*, 2012 ; Swan *et al.*, 1998 *apud* MADSEN *et al.*, 2015).

Pi e colaboradores (2020 *apud* Mascagni e Marques, 2020), evidenciaram, de um compilado de 34 estudos, que entre 9.397 pacientes, 40% encontravam-se com níveis de homocisteína elevado, associado a atrofia cerebral mais rápida do que aqueles com níveis normais do aminoácido.

O estudo realizado em camundongos com dieta deficiente em vitamina B9, em comparação com as cobaias controle, relatou aumento da homocisteína, considerada fator de risco para doenças neurodegenerativas, afetando também a integridade sináptica e função cognitiva (MECO *et al.*, 2019 *apud* MASCAGNI; MARQUES, 2020). Ademais, estima-se que 80% a 90% dos pacientes com

deficiência da cobalamina, desenvolveram alterações neurológicas (ROACH E MCLEAN, 1982 apud HENRIQUES GOULARTES e al., 2013).

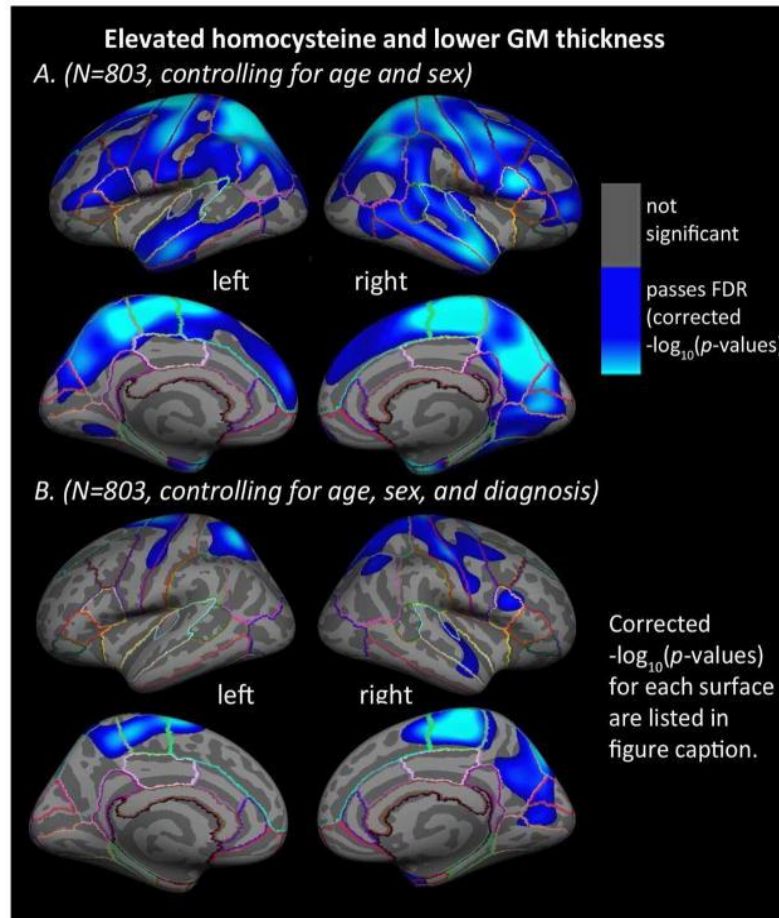
Foram investigados, nos Estados Unidos, a frequência de hiperhomocisteinemia e a deficiência de vitamina B12 em 103 pacientes idosos, 23,3% apresentavam níveis séricos da vitamina deficientes, dado relacionado com a baixa cognição, anemia e hiperhomocisteinemia (JOHNSON *et al.*, 2003 *apud* HENRIQUES GOULARTE *et al.*, 2013).

Não obstante, estudos mostram que indivíduos com hiperhomocisteinemia apresentaram menor espessura e volume de substância cinzenta nas regiões frontal, parietal, occipital e temporal do cérebro, informação de relevância para avaliar a eficácia de intervenções, como suplementação das vitaminas do complexo B, visando prevenir a atrofia cerebral (MADSEN *et al.*, 2015).

Rajagolapan e colaboradores (2011 *apud* Mascagni e Marques *et al.*, 2020) realizaram um estudo analisando 173 idosos com doença de Alzheimer, 203 controles saudáveis e 35 com comprometimento cognitivo leve (CCL), e foi-se verificado que os pacientes que apresentavam homocisteína acima de $14\mu\text{l}$ apresentaram atrofia aumentada em comparação com os controles saudáveis, apresentando-se nos pacientes com DA e com CCL.

Através de um estudo com 83 idosos com doença de Alzheimer, juntamente com exames de ressonância magnética 3D e amostras de homocisteína plasmática, Madsen e colaboradores (2015 *apud* Mascagni e Marques *et al.*, 2020) sugerem que níveis elevados de homocisteína estão relacionados a redução da massa cinzenta, independente de idade, sexo e diagnóstico.

Figura 02 - Homocisteína e espessura cortical da matéria cinzenta. As áreas azuis representam pontos na superfície cortical, onde os valores ultrapassam o limite de significância.



Fonte: MADSEN *et al.*, 2015.

Embora os mecanismos que ligam a hiperhomocisteinemia e a doença de Alzheimer não estejam totalmente esclarecidos ainda, tem-se demonstrado que os níveis altos de homocisteína afetam os níveis da irrigação cerebral, contribuindo também com o aumento da produção dos radicais livres de oxigênio, induzindo a neurotoxicidade (ZHUO *et al.*, 2011; ALMEIDA *et al.*, 2012 apud MASCAGNI; MARQUES *et al.*, 2020).

Portanto, a detecção precoce da deficiência de vitamina B12 e B9 é de extrema importância para prevenir danos irreversíveis, uma vez que é associada à elevada homocisteína plasmática, a suplementação da cobalamina e ácido fólico em pacientes com hiperhomocisteinemia, pode retardar a progressão da Doença de Alzheimer (DA) de início tardio (SANTOS; FERRAZ, 2022).

Davimboa

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir através a leitura de nove artigos publicados entre os anos de 2003 a 2020, que há grande correlação da deficiência das vitaminas do complexo B com a doença de Alzheimer na perspectiva bioquímica e de possível aspecto protetor. Em conformidade, foi-se sugerido que níveis elevados de homocisteína estão relacionados a redução da massa cinzenta, e que a suplementação diária de ácido fólico em pacientes com hiperhomocisteinemia, reduz-se o seu valor em 25%, e assim retardando ou diminuindo o início da neurofegeneração. Visto isso, verificou-se que o excesso da homocisteína pode estar ligado a sintomas psiquiátricos em pacientes com doença de Alzheimer, e que a suplementação vitamínica pode auxiliar na melhora ou retardo da doença, porém, é necessário mais estudos sobre o tema para confirmação.



REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Cesar C. et al. Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo) [online]. 2012, v. 39, n. 3 [Acessado 30 Março 2022] , pp. 90-93. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000300004>>. Epub 28 Jun 2012. ISSN 1806-938X.

AVILA, R., Miotto, E. **Funções executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* , v.52, p.53 - 62, 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-366278#:~:text=%C3%81vila%2C%20Renata%3B%20Miotto%2C%20Eliane%20C.&text=A%20m%C3%A9dia%20da%20expectativa%20de,uma%20melhor%20qualidad e%20de%20vida>. Acesso em: 30 mar. 2022.

HENRIQUES GOULARTE, Fabiana; ROVERSI GUISELLI, Samilla; ENGROFF, Paula; SCHEER ELY, Luísa; ATTILIO DE CARLI, Geraldo. Deficiência de ácido fólico e vitamina B12 em idosos: uma revisão. **Revista Amazonense de Geriatria e Gerontologia**. 2013. Disponível em: https://ragg.webnode.com/_files/200000060-613a56358f/ARTIGO%201%20minireviewe%20%20GOULARTE%20ET%20AL%202013%20VOLUME%201.pdf. Acesso em: 30 mar. 2022.

LANYAU DOMINGUEZ, Yeneisy; MACIAS MATOS, Consuelo. Vitamin deficiency and Alzheimer's disease. **Rev Cubana Salud Pública**, Ciudad de La Habana, v. 31, n. 4, dic. 2005. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400009&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 30 de março de 2022.

MADSEN SK, RAJAGOPALAN P, JOSHI SH, TOGA AW, THOMPSON PM; Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI). **Maior homocisteína associada à substância cinzenta cortical mais fina em 803 participantes da Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer**. *Neurobiol Envelhecimento*. 2015 jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268346/?report=reader#!po=29.8387> . Acesso em: 17/10/2022.

MASCAGNI, Andressa Nunes; MARQUES, Amilton. **Revisão Bibliográfica sobre o estudo da correlação dos níveis séricos de homocisteína na doença de Alzheimer**. Dezembro 2020. Disponível em: <http://192.100.247.84/handle/prefix/1434> Acesso em: 30 mar. 2022.

MENDES, Letícia Paranaíba; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo; ABREU, Edeli Simioni de; CHAUD, Daniela Maria Alves. Avaliação do estado nutricional e consumo alimentar em pacientes com doença de Alzheimer. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 502-515, dez. 2016. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5617118>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SANTOS, K. E. de S.; FERRAZ, R. R. N. Comparação entre os efeitos da utilização de vitaminas do complexo B ou antioxidantes na prevenção e progressão na doença

de Alzheimer: síntese de evidências. **International Journal of Health Management Review**, [S. l.], v. 8, n. 1, 2022. Disponível em: <https://ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/301>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SOUSA, DJM de; DE ARAÚJO, DSC; SOUSA, LLC de; AIRES, IO; OLIVEIRA, IKF; ALENCAR, M. do SS Influência da vitamina B12 e ácido fólico em distúrbios cognitivos em idosos. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, n. 1, pág. e38911553, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i1.1553. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/1553>. Acesso em: 30 mar. 2022.