

Influência da vitamina B12 e do ácido fólico sobre distúrbios cognitivos em idosos
Influence of vitamin B12 and folic acid on cognitive disorders in the elderly
**Influencia de la vitamina B12 y el ácido fólico en los trastornos cognitivos en los
ancianos**

Recebido: 25/08/2019 | Revisado: 01/09/2019 | Aceito: 09/09/2019 | Publicado: 04/10/2019

Dallyla Jennifer Morais de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8004-1384>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: lylla.jenny@hotmail.com

Diana Stefany Cardoso de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-3128>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: diana.scardoso@outlook.com

Larissa Layana Cardoso de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-5017>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: Larissa_layana@hotmail.com

Isabel Oliveira Aires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3179-6606>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: i-aires@hotmail.com

Iara Katrynne Fonsêca Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-5385>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: iarakatrynne@hotmail.com

Maria do Socorro Silva Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9716-6300>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: marynut@ufpi.edu.br

Resumo

No envelhecimento é comum a ocorrência de algum nível de comprometimento funcional como consequência de problemas de saúde próprios dessa fase da vida. A literatura demonstra a importância dos micronutrientes para prevenção ou controle desses agravos. Nesse contexto, a vitamina B12 e o ácido fólico (B9) merecem destaque, pois sua deficiência está associada a complicações que podem diminuir a qualidade de vida dessa população. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão para descrever aspectos importantes relativos a associação entre B12 e B9 na saúde cognitiva de idosos. Foram utilizados um total de 16 artigos para compor a revisão, divididos em 3 categorias de análise que relacionam esses micronutrientes com a ocorrência de doença de Alzheimer, perda de cognição e presença de depressão em idosos. Foram observados baixos níveis de B12 e B9 na doença de Alzheimer. A maioria dos artigos relacionou redução dos níveis das vitaminas com baixa performance no desempenho cognitivo, e por fim, foram verificadas baixas concentrações dos micronutrientes em idosos com depressão. Com base no exposto infere-se que a deficiência de B12 e B9 está associada ao aumento da concentração de homocisteína e ácido metilmalônico que provocam alterações no sistema nervoso central, resultando especialmente em depressão e comprometimento cognitivo, tornando importante a avaliação rotineira dos níveis dessas vitaminas em idosos visto que constituem um grupo de alta vulnerabilidade.

Palavras-chave: Envelhecimento; Deficiência de Vitaminas; Cognição.

Abstract

In aging, some level of functional impairment is common as a consequence of health problems inherent to this phase of life. The literature demonstrates the importance of micronutrients for prevention or control of these diseases. In this context, vitamin B12 and folic acid (B9) are noteworthy, as their deficiency is associated with complications that may decrease the quality of life of this population. Therefore, the aim of the present study was to perform a review to describe important aspects related to the association between B12 and B9 in the cognitive health of the elderly. A total of 16 articles were used to compose the review, divided into 3 analysis categories that relate these micronutrients to the occurrence of Alzheimer's disease, loss of cognition and the presence of depression in the elderly. Low levels of B12 and B9 have been observed in Alzheimer's disease. Most articles related reduced vitamin levels with poor performance on cognitive performance, and finally, low concentrations of micronutrients were found in elderly with depression. Based on the above, it can be inferred that B12 and B9 deficiency is associated with increased homocysteine and

methymlalonic acid concentrations that cause central nervous system alterations, especially resulting in depression and cognitive impairment, making it important to routinely evaluate the levels of these vitamins. in the elderly as they constitute a group of high vulnerability.

Keywords: Aging; Avitaminosis; Cognition.

Resumen

En el envejecimiento, cierto nivel de deterioro funcional es común como consecuencia de problemas de salud típicos de esta fase de la vida. La literatura demuestra la importancia de los micronutrientes para la prevención o el control de estas enfermedades. En este contexto, la vitamina B12 y el ácido fólico (B9) son notables, ya que su deficiencia se asocia con complicaciones que pueden disminuir la calidad de vida de esta población. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue realizar una revisión para describir aspectos importantes relacionados con la asociación entre B12 y B9 en la salud cognitiva de los ancianos. Se utilizó un total de 16 artículos para componer la revisión, divididos en 3 categorías de análisis que relacionan estos micronutrientes con la aparición de la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de la cognición y la presencia de depresión en los ancianos. Se han observado bajos niveles de B12 y B9 en la enfermedad de Alzheimer. La mayoría de los artículos relacionados redujeron los niveles de vitaminas con bajo rendimiento en el rendimiento cognitivo, y finalmente, se encontraron bajas concentraciones de micronutrientes en ancianos con depresión. Con base en lo anterior, se puede inferir que la deficiencia de B12 y B9 se asocia con mayores concentraciones de homocisteína y ácido metilmalónico que causan alteraciones del sistema nervioso central, especialmente como resultado de la depresión y el deterioro cognitivo, por lo que es importante evaluar de forma rutinaria los niveles de estas vitaminas. en los ancianos ya que constituyen un grupo de alta vulnerabilidad.

Palabras clave: Envejecimiento; Avitaminosis; Cognición.

1. Introdução

Em decorrência da transição demográfica, a população vem envelhecendo de forma rápida desde o início da década de 60 e, projeções do Banco Mundial apontam que a população idosa vai mais do que triplicar nas próximas quatro décadas, passando de menos de 20 milhões em 2010 para cerca de 65 milhões em 2050. Os idosos, que em 2005 compunham 11% da população em idade ativa, somarão 49% em 2050, ao passo que a população em idade escolar diminuirá de 50% para 29% no mesmo período. Diante disso, são necessárias

mudanças profundas em políticas públicas de saúde, assistência social e previdência de modo a proporcionar melhor qualidade de vida ao idoso (Veras, 2012).

No envelhecimento é comum a ocorrência de algum nível de comprometimento funcional resultante de problemas de saúde próprios dessa fase da vida. Vários estudos demonstraram a importância dos micronutrientes frente a estas problemáticas (Jesus, 2015; Dawalibi et al., 2013). Dentre esses micronutrientes, a vitamina B12 e B9 entram como essenciais nesse estágio da vida, pois sua deficiência está relacionada a diversas patologias constantemente presente na vida dos idosos, como a anemia macrocítica, demência, neuropatia periférica, doenças cardiovasculares e a perda de massa óssea, devido aos elevados níveis de homocisteína (Coussirat, 2010).

A vitamina B12 é também chamada de cianocobalamina por conter o microelemento cobalto ligado a um grupo cianeto em sua estrutura. É uma vitamina hidrossolúvel sintetizada exclusivamente por bactérias, sendo encontrada também nos tecidos animais que a adquirem indiretamente pelo consumo desses microrganismos e por esta razão, não é encontrada em fontes vegetais (Rocha, 2012; Vannucchi & Monteiro, 2010).

A cianocobalamina é responsável por duas reações conhecidas: a conversão de ácido metilmalônico em succinil-coenzima A e conversão de homocisteína em metionina. Essas reações estão envolvidas com o metabolismo de aminoácidos, do colesterol e dos ácidos graxos desempenhando funções relevantes para o organismo (Fábregas, Vitorina & Teixeira, 2011; Vannucchi & Monteiro, 2010).

A deficiência de B12 pode ser causada pela ingestão deficiente de proteína e cobalamina, má digestão de B12 com proteína ligada, secreção insuficiente do fator intrínseco (FI) e má absorção do complexo B12+FI. Pelo fato da cianocobalamina estar envolvida na maturação de células vermelhas e em importantes funções metabólicas e neurotróficas, sua deficiência pode resultar em anemia macrocítica, neuropatia periférica e sintomas psiquiátricos (Rocha, 2012).

O folato, ou vitamina B9, faz parte das vitaminas do complexo B, sendo hidrossolúvel. Uma de suas funções é a estabilidade e manutenção do DNA, podendo ainda prevenir alguns tipos de cânceres e reduzir defeitos do tubo neural em fetos, daí sua suplementação durante a gravidez (Marchioni et al., 2013).

Uma dieta pobre em vegetais crus, má absorção intestinal, situações em que ocorrem aumento da demanda dessa vitamina ou ainda drogas que interferem no seu metabolismo, podem levar a uma deficiência de folato. Esse déficit é uma doença grave, com perda de

apetite (o que agrava ainda mais a deficiência já existente), o indivíduo emagrece rapidamente e pode levar ainda a anemia (Failace & Fernandes, 2015).

Diante disso, os grupos que apresentam maior vulnerabilidade para a deficiência dessa vitamina, são os idosos, crianças e gestantes, visto que nos dois primeiros têm-se a possível má ingestão de nutrientes, principalmente quando não acompanhados por alguém, além da baixa absorção recorrente em idosos. E nas gestantes, ocorre o aumento da demanda que, se não preenchido corretamente, pode levar à deficiência. Em todos os grupos citados, a carência do micronutriente pode levar a graves consequências (Vannucchi & Monteiro, 2010; Goularte et al., 2013; Barnabé et al., 2015).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo investigar na literatura vigente aspectos importantes relativos a associação entre as concentrações de cobalamina e folato na saúde neurológica de idosos, destacando a importância dessas vitaminas para a qualidade de vida.

2. Metodologia

O estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura para descrever alguns distúrbios neurológicos ocorridos em idosos e sua relação com as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e ácido fólico. Este método possibilita identificar as pesquisas publicadas sobre esse tema visando ampliar o conhecimento nessa linha de pesquisa. Uma revisão integrativa bem realizada exige os mesmos padrões de rigor, clareza e replicação utilizada nos estudos primários (Mendes, Silveira & Galvão, 2008). A Revisão Integrativa da Literatura (RIL) é a mais ampla abordagem metodológica dentre as revisões, visto que permite a utilização de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão mais completa do tema analisado (Sousa et al., 2010). Este estudo (revisão integrativa) foi operacionalizado por meio de cinco etapas as quais estão estreitamente interligadas:

- a) elaboração da pergunta norteadora: as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e ácido fólico estão relacionadas à distúrbios neurológicos em idosos?
- b) busca na literatura (coleta de dados/informações);
- c) análise crítica dos dados dos estudos incluídos;
- d) integração dos dados (discussão dos resultados) e) apresentação dos resultados da revisão integrativa.

Para a seleção dos estudos foi realizada uma busca de publicações indexadas nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo e Pubmed utilizando-se a combinação dos termos

cadastrados no site DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico e distúrbios neurológicos.

Foram utilizados como critérios de inclusão:

- 1) estudos que avaliavam algum distúrbio neurológico correlacionado às concentrações de vitamina B12 e B9;
- 2) idosos como participantes dos estudos;
- 3) artigos/trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol no período de 2004 a 2017.

Numa avaliação inicial por meio dos resumos, verificou-se 32 artigos ao total, sendo que 16 estavam fora do recorte temporal ou da pergunta norteadora. Assim, a revisão integrativa foi estruturada por meio de 16 artigos com textos completos. Para a extração de dados elegidos se utilizou um instrumento adaptado do formulário validado por Ursi e Galvão (2006). No qual estavam especificados os seguintes itens: título do artigo, periódico, local e ano da publicação; objetivos do estudo; metodologia do estudo (tipo de pesquisa, amostra estudada - número e características dos participantes, procedimentos e instrumentos de coleta), principais resultados, conclusão/recomendação. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva. Os estudos foram reunidos por similaridade de conteúdos em 3 categorias de análise, permitindo avaliar as evidências, bem como identificar a necessidade de investigações futuras acerca do tema investigado.

3.Resultados e discussão

O quadro 1 expõe os dezesseis artigos incluídos nesta revisão. Foram selecionados estudos de 2004 a 2016, a maioria eram da área de nutrição e foram realizados no continente europeu, seguidos pelo americano.

Quadro 1 – Característica gerais dos artigos selecionados para a revisão.

Autor (es)	Periódico	Local/ano da publicação	Local de realização do estudo	Tipo da publicação
Almeida et al.	Revista de Psiquiatria Clínica	São Paulo, SP. 2012.	Brasil	Medicina
Quadri et al.	The American Journal of Clinical Nutrition.	Rockville - Estados Unidos, 2004.	Suíça	Nutrição
Tangney, C. C. et al.	Neurology	Chicago - Estados Unidos, 2009.	Estados Unidos	Medicina
Eussen et al.	The American	Rockville - Estados	Holanda	Nutrição

	Journal of Clinical Nutrition	Unidos, 2006.		
Morris; Selhub & Jacques.	Journal of the American Geriatrics Society	Massachusetts - Estados Unidos, 2012.	Estados Unidos	Medicina
Okereke et al.	The British Journal of Psychiatry	Londres -Inglaterra, 2015.	Inglaterra	Medicina
Dimopoulos et al.	Clinical Biochemistry	Minnesota - Estados Unidos, 2007.	Grécia	Geral
Kobe et al.	The American Journal of Clinical Nutrition	Estados Unidos, 2016.	Alemanha	Nutrição
Dangour et al.	The American Journal of Clinical Nutrition	Estados Unidos, 2015.	Reino Unido	Nutrição
Castillo-Lancellotti et al.	Public Health Nutrition	Inglaterra, 2015.	Chile	Saúde pública
Lildballe et al.	Clinical Chemistry.	Estados Unidos, 2011.	Inglaterra	Medicina
Skarupski et al.	The American Journal of Clinical Nutrition	Estados Unidos, 2010.	Estados Unidos	Nutrição
Tangney, C. C. et al.	Neurology	Estados Unidos, 2011.	Estados Unidos	Neurologia
Doets et al.	British Journal of Nutrition	Reino Unido, 2014	Noruega	Nutrição
Jiang et al.	BMC Neurology	2014	China	Medicina
Noronha et al.	Nutrición Hospitalaria.	Espanha, 2015	Portugal	Nutrição

Fonte: Pesquisa direta em base de dados, 2017.

A maioria dos estudos foi publicado nos Estados Unidos, além disso foi verificado que 15 pesquisas foram realizadas fora do Brasil. A grande variedade de locais de realização demonstra a relevância do tema em várias partes do mundo, trazendo maiores contribuições visto que foram aplicadas em populações diferenciadas, permitindo assim, uma ampla visualização da situação das vitaminas B12 e B9 no mundo.

O quadro 2 resume os principais aspectos abordados em cada pesquisa e seus respectivos desfechos.

Quadro 2 – Síntese dos artigos analisados e incluídos na revisão. Teresina, 2017.

Título do artigo	Aspectos metodológicos		Resultados	Conclusões /Recomendações
	Tipo de estudo	Características da amostra		
Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer.	Coorte	146 idosos (40 com Doença de Alzheimer (DA), 56 com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e 49 idosos controles).	Pacientes com DA apresentaram redução estatisticamente significativa nos níveis de ácido fólico em relação aos idosos com CCL e controles. Porém não foram	Houve redução significativa nos níveis de folato em pacientes com DA. Destaca-se o possível papel da deficiência de folato na

			observadas diferenças estatisticamente significativas nos níveis de vitamina B12 entre os grupos.	fisiopatologia da doença, e ressaltam-se possíveis efeitos benéficos a longo prazo com a suplementação de ácido fólico para reduzir o risco desta doença.
Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia.	Transversal	228 indivíduos divididos em 3 grupos: 55 idosos livres de comprometimento cognitivo, 81 suavemente prejudicados cognitivamente e 92 dementes.	Os indivíduos com menor teor de folato apresentaram chance significativamente maior de desenvolver comprometimento cognitivo leve e demência.	A deficiência relativa de folato pode preceder o aparecimento de Doença de Alzheimer e Demência.
Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline.	Coorte	516 idosos selecionados em um do Projeto Chicago Health and Aging.	As concentrações séricas do ácido metilmalônico foram preditivas de taxas mais rápidas de declínio cognitivo e maiores concentrações séricas de vitamina B12 foram associadas a taxas mais lentas de declínio cognitivo.	As concentrações séricas de ácido metilmalônico e vitamina B12 podem ser os fatores de risco mais importantes para o declínio cognitivo, particularmente em populações idosas.
Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial.	Ensaio clínico	195 idosos divididos em 3 grupos: 64 indivíduos tomaram 1000 µg de vitamina B12, 66 tomaram 1000 µg de vitamina B12 com 400 µg de ácido fólico e 65 tomaram placebo.	A melhoria na função de memória foi maior no grupo placebo do que naquele que recebeu apenas B12. A suplementação com B12 isolada ou combinada com ácido fólico não foi acompanhada por qualquer melhora na cognição.	A suplementação com B12 administrada sozinha ou em combinação com ácido fólico não apresentou melhorias na função cognitiva em pessoas idosas com deficiência leve desta vitamina.
Vitamin b-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study.	Coorte	549 idosos residentes em comunidades.	Idosos que apresentavam B-12 plasmática inferior a 258 pmol/L e folato plasmático superior a 20,2 nmol/L manifestaram declínio aproximado de 1 ponto/ano no MMSE, assim como o uso de folato suplementar.	B-12 plasmática na faixa de 187-256,8 pmol/L prevê declínio cognitivo. O folato plasmático elevado e seu uso suplementar identificam que subgrupos nesta faixa de B-12 e abaixo são propensos a declínio cognitivo.
Effect of long-term supplementation with folic acid and b vitamins on risk of depression in older women.	Ensaio clínico	4331 mulheres divididas em 2 grupos que receberam uma combinação de ácido fólico (2,5 mg/d), vitamina B6 (50 mg/d) e vitamina B12 (1 mg/d) ou um placebo correspondente.	Não houve diferença entre os grupos ativos versus placebo no risco de depressão, apesar da redução significativa do nível de homocisteína.	A suplementação diária com ácido fólico e vitaminas B6 e B12, de longa duração e alta dose, não reduziu o risco geral de depressão.

Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population.	Transversal	Idosos de habitação comunitária, divididos em dois grupos: (a) 33 com depressão e (b) 33 controles saudáveis.	O grupo A apresentou níveis significativamente mais baixos de folato e vitamina B12 do que o grupo B. A homocisteína foi significativamente maior em indivíduos deprimidos do que em controles.	Níveis mais baixos de folato plasmático e/ou vitamina B12 e níveis mais elevados de homocisteína no plasma estão associados à depressão em indivíduos idosos.
Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment.	Transversal	100 pacientes	Pacientes com comprometimento cognitivo leve que apresentavam B12 normal a baixa mostraram uma habilidade de aprendizagem e desempenho de reconhecimento significativamente menor do que os pacientes com vitamina B12 normal a alta.	As baixas concentrações de B12 dentro da faixa normal estão associadas a um menor desempenho de memória. Futuros ensaios de intervenção são necessários para avaliar se o suplemento de B12 pode melhorar a cognição em pacientes com comprometimento cognitivo leve.
Effects of vitamin b-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial.	Ensaio clínico	191 participantes	Não houve correlação entre a correção da deficiência moderada de B-12 com efeitos benéficos na função neurológica ou cognitiva.	Não se detectou nenhum benefício da suplementação diária de B-12 ao longo de 1 ano na função neurológica ou cognitiva em pessoas idosas.
Serum folate, vitamin b12 and cognitive impairment in chilean older adults.	Transversal	1051 idosos	Foi demonstrado que o risco de deterioração da função cognitiva depende de diferentes combinações entre os níveis de folato sérico e B12. O aumento do nível de B12 promoveu proteção contra comprometimento cognitivo.	Foi verificada a necessidade de monitorar os níveis séricos de ácido fólico obtidos pela fortificação universal, e a necessidade de suplementação de B12.
Association of cognitive impairment with combinations of vitamin b12–related parameters.	Transversal	976 idosos	A deficiência cognitiva foi significativamente associada à baixa B12.	O uso combinado de vários marcadores de deficiência de B12 identificou um grande subgrupo de indivíduos com deficiência cognitiva.
Longitudinal association of vitamin b-6, folate, and vitamin b-12 with depressive	Coorte	3503 idosos	Maior ingestão de B6 e B12 foi preditiva de sintomas depressivos diminuídos ao longo do tempo. O folato não foi associado prospectivamente a	Uma maior ingestão de vitamina B6 e vitamina B12 foi associada a uma menor probabilidade de depressão em

symptoms among older adults over time.			sintomas depressivos.	idosos.
Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures.	Coorte	121 idosos	Foram observadas concentrações elevadas de homocisteína e de MMA, metabólitos encontrados na deficiência de B12.	O MMA pode afetar a cognição ao reduzir o volume total de cérebro, enquanto que o efeito da homocisteína na cognição pode ser mediado por aumento do volume de hiperintensidade de matéria branca e infartos cerebrais.
Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B12 status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic acid fortification: the Hordaland Health Study.	Transversal	2203 idosos	Observou-se que a associação linear entre folato plasmático e o desempenho geral do desempenho cognitivo muda em diferentes concentrações plasmáticas de B12 e vice-versa.	O folato plasmático, e não a B12 plasmática, estava associado ao desempenho cognitivo.
Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients.	Transversal	82 pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência, 80 pacientes com AVC sem comprometimento cognitivo e 69 controles saudáveis.	Níveis de folato e B12 no grupo com comprometimento cognitivo vascular sem demência foram inferiores aos dos outros dois grupos (AVC e controle).	Os pacientes com comprometimento cognitivo vascular sem demência têm níveis significativamente mais elevados de homocisteína total sérica e níveis mais baixos de vitamina B12 e folato.
Undernutrition, serum vitamin B12, folic acid and depressive symptoms in older adults.	Transversal	84 idosos	Níveis baixos de ácido fólico e B12 não foram associados ao risco de depressão.	O escore de MNA foi significativamente associado ao risco de depressão, independentemente do estado de ácido fólico e B12

Fonte: Pesquisa direta em base de dados, 2017.

A maioria dos estudos caracterizam-se como transversais, o tamanho amostral variou de 66 a 4331 participantes, o folato foi relacionado ao desempenho cognitivo e com a doença de Alzheimer, porém um estudo não o associou com a redução de sintomas depressivos; foi demonstrado que a presença da vitamina B12 é importante para a cognição e para a redução de sintomas depressivos, porém a correção da deficiência desta vitamina não proporcionou

melhoras na função cognitiva em um estudo; outros dois estudos que avaliavam as duas vitaminas em conjunto mostraram que ambas estão relacionadas a redução no declínio cognitivo ou na depressão, contudo, dois mostraram que não houve melhora da cognição, além disso outro não associou o risco de depressão com baixos níveis dessas duas substâncias.

3.1 Vitamina B12, Folato e doença de Alzheimer

Diante do exposto pode-se observar que um (1) estudo correlacionou concentrações séricas de Ácido Fólico e Doença de Alzheimer (DA). Almeida et al. (2012) encontraram que os níveis do micronutriente encontram-se reduzidos na presença da doença, tais achados relacionam-se com um pior desempenho cognitivo nesses pacientes. Porém, esses valores reduzidos não apresentam deficiência clínica significativa, visto que estão acima do limite mínimo dos valores de referência.

Logo, o estudo sugere que a redução dos níveis de ácido fólico é resultado de alterações metabólicas da DA, com efeito negativo sobre o desempenho cognitivo. Além disso, deve-se levar em conta que baixas concentrações do micronutriente podem elevar as de homocisteína que, por sua vez, é neurotóxico e pode levar a alterações degenerativas (Herrmann & Obeid, 2011).

3.2 Vitamina B12, Folato e Cognição

A cobalamina (B12) e o folato (B9) possuem grande importância no organismo humano. A B12 atua como co-fator para duas enzimas: L-metilmalonil-Coa mutase e a metionina sintase. A metionina sintase é responsável pela metilação da homocisteína (Hcy) à metionina, formando S-adenosilmetionina (SAM), fundamental para manutenção da mielina. A cobalamina também é responsável por converter ácido metilmalônico (MMA) em succinilcoenzima A (Braun et al., 2017; Fábregas, Vitorina & Teixeira, 2011).

Desta forma, a deficiência de B-12 e B-9 tem sido relacionadas ao aumento de Hcy, resultando em alterações no sistema nervoso central, responsáveis por enfermidades neurológicas ou psiquiátricas como neuropatias, degeneração cognitiva e depressão (Brito et al., 2012; Sánchez et al., 2014).

Quanto ao déficit cognitivo, oito (8) artigos avaliados o relacionaram com vitamina B12 e ácido fólico. Tangney et al. (2009) avaliaram a relação de concentrações séricas de vitamina B12 ou de seus metabólitos com o declínio cognitivo em idosos.

Eles encontraram que a deficiência de vitamina B12 estava presente em 14,2% da amostra, enquanto que o aumento da concentração de ácido metilmalônico, em 36,4%. As concentrações séricas do ácido foram preditivas de taxas mais rápidas de declínio cognitivo, ao mesmo tempo que maiores concentrações séricas de vitamina B12 foram associadas a taxas mais lentas de declínio cognitivo.

A vitamina B12 é responsável pela conversão de ácido metilmalônico em succinilcoenzima A, logo, a deficiência dessa vitamina poderia, portanto, levar a aumento de ácido metilmalônico (Fábregas, Vitorina & Teixeira, 2011). Os idosos que apresentaram taxas mais rápidas de declínio cognitivo eram os que tinham maiores concentrações do ácido, portanto, apresentavam deficiência de vitamina B12, ligando este micronutriente ao déficit cognitivo.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Morris, Selhub e Jacques (2013), onde estes correlacionaram as baixas e normal-baixas concentrações de vitamina B12 e folato em relação ao declínio nas pontuações no *Mini-Mental State Examination*. Os autores encontraram que os escores para esse teste diminuíram 0,24 pontos / ano ao longo do período de 8 anos, sendo que o declínio foi significativamente acelerado nas duas classes de concentração de vitamina B12, ou seja, nenhuma vantagem cognitiva foi associada à essa vitamina plasmática de 187-256,8 pmol / L versus <186 pmol / L.

Eles ainda encontraram uma relação entre o alto teor de folato e baixo de vitamina B12 com a rapidez do declínio cognitivo, onde aqueles membros com vitamina B12 < 258 pmol / L e uma concentração plasmática de folato > 20,2 nmol / L foi associada a um declínio aproximado de 1 ponto / ano, assim como o uso de Folato suplementar.

No estudo de Jiang et al. (2014), também fez-se uso de uma ferramenta para avaliar a capacidade cognitiva, o teste Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA), onde correlacionou-se as concentrações de Homocisteína, Folato e vitamina B12 com deficiência cognitiva em idosos com Acidente Vascular Cerebral. Os resultados obtidos foram que os idosos com AVC tiveram menores teores de folato e vitamina B12, já os de Homocisteína foram superiores em comparação com o grupo controle. Junto a isso, os pacientes que tiveram maiores concentrações de homocisteína exibiram escores menores de MoCA. E como já dito anteriormente, esse aminoácido encontra-se em altas concentrações quando há deficiência de vitamina B12.

Diante disso, destaca-se o papel da hiperhomocisteinemia na citotoxicidade neuronal com conseqüente apoptose neuronal, como sendo o mecanismo implicado na maioria dessas doenças que diminuem o desempenho cognitivo, pois o tratamento de seus elevados níveis séricos é consideravelmente fácil, sendo feito com a reposição de vitamina B12 e folato. Ou

seja, se houver um consumo adequado desses micronutrientes, pode-se evitar males que sua baixa ingestão pode vir a trazer (Vilaça et al., 2015).

Castillo-Lancellotti et al. (2015) aplicaram dois testes de avaliação cognitiva: o MMMSE (*Modified Mini Mental State Examination*) e o PFAQ (Questionário de Atividades Funcionais *Pfeffer*) em idosos chilenos para observar a relação entre folato sérico e vitamina B-12 com o comprometimento cognitivo. Analisando os resultados, obtiveram que o risco de deterioração da função cognitiva dependia de diferentes combinações entre os níveis de folato sérico e vitamina B12, mas que de modo geral a proteção contra comprometimento cognitivo aumentou à medida que o nível de vitamina B12 aumentou.

Kobe et al. (2017) ao avaliarem a concentração de vitamina B12 com desempenho da memória e estrutura do hipocampo em pacientes com comprometimento cognitivo leve, conduziram seu estudo agrupando os 100 participantes em dois grupos de vitamina B12: um apresentando concentração da vitamina classificada como normal baixa e outro com concentração normal alta, ambos contendo 50 participantes. Como resultados obtiveram que os pacientes com comprometimento cognitivo que apresentavam concentração de B12 normal a baixa mostraram desempenho de memória significativamente menor, especificamente nos escores de habilidade de aprendizagem e nos escores de reconhecimento.

Demonstrou-se ainda que as concentrações de holotranscobalamina e folato foram significativamente menores, e homocisteína e ácido metilmalônico foram significativamente maiores, no grupo B12 normal a baixa. De modo geral, foi verificada correlação positiva significativa entre vitamina B12 e folato; e uma correlação negativa significativa entre B12 e homocisteína e entre B12 e ácido metilmalônico.

Em contrapartida, no estudo de Eussen et al. (2009), os autores encontraram melhora maior na memória no grupo placebo do que no grupo que recebeu vitamina B12 isolada. Quanto a outros domínios cognitivos, nem a suplementação de vitamina B12 associada com ácido fólico (grupo 1), nem a vitamina B12 isolada (grupo 2) foi acompanhada de melhoras na cognição. Embora tenha corrigido a deficiência leve de vitamina B12 e a diminuição das concentrações de homocisteína, aminoácido que em altos teores está relacionado também à doenças cardiovasculares (Cardoso, 2009).

Ainda em relação à cognição, Tangney et al. (2011) estudando a correlação entre vitamina B12, cognição e medições de ressonância magnética de imagem cerebral em idosos residentes no sul de Chicago observaram concentrações elevadas de homocisteína em 17,5% da amostra e 15,2% apresentaram concentrações elevadas de MMA.

As concentrações séricas de MMA foram associadas a escores de memória episódica: quanto maiores as concentrações desse marcador, menores foram as pontuações. Maiores concentrações de MMA também foram associadas à redução da velocidade de percepção. Concluíram sugerindo que o MMA, o marcador específico da deficiência de B12, pode afetar a cognição ao reduzir o volume total de cérebro, enquanto que o efeito da homocisteína na cognição pode ser mediado por aumento do volume de hiperintensidade de matéria branca e infartos cerebrais.

Martins, Silva & Streck (2017) sugerem que o manejo da deficiência de vitamina B12 deve ser conduzido visando a prevenção de demência e acidente vascular cerebral e que uma maneira para diagnosticar a adequação funcional da vitamina B12 é medir holotranscobalamina (HoloTC), ou usar marcadores funcionais ou metabólicos de B12.

Lildballe et al. (2011) recrutaram uma amostra aleatória de pessoas com 75 anos ou mais entre 2003 e 2004 que moravam em Banbury, Oxfordshire, Inglaterra para observar se existia uma associação de parâmetros relacionados à vitamina B12 com deficiência cognitiva medida por meio do exame mini-estado mental (MMSE).

Como resultados, encontraram 80 casos com comprometimento cognitivo apresentando concentrações significativamente maiores de Hcy e MMA em comparação com controles de idade e sexo. Os indivíduos apresentando concentração de B12 e HoloTC no terço inferior mostraram um risco aumentado de comprometimento cognitivo de 2.3 a 4.2 vezes, enquanto aqueles com MMA e tHcy no terço superior tiveram um risco aumentado de comprometimento cognitivo de 3,5 a 4,9 vezes.

Os autores chegaram à conclusão de que o uso combinado de B12, holoTC, MMA e Hcy identificou um grande subgrupo de indivíduos com deficiência cognitiva que parecem sofrer de um baixo estado de B12.

Quadri et al. (2004) estudaram uma população composta de 228 sujeitos assistidos por uma clínica na Suíça divididos em 3 grupos: 55 controles livres de comprometimento cognitivo, 81 com comprometimento cognitivo leve e 92 com comprometimento cognitivo (demência) (74 com Alzheimer e 18 com demência vascular) para avaliar a concentração de homocisteína, folato e vitamina B-12 em comprometimento cognitivo leve, doença de Alzheimer e demência vascular. Obtiveram que o grupo de demência apresentou significativamente menor folato médio e concentrações médias mais elevadas de homocisteína do que os indivíduos idosos de controle, enquanto que nenhuma diferença significativa foi encontrada para as concentrações de vitamina B-12. Esses achados sugerem que a deficiência

relativa de folato pode preceder o início de AD e VaD. A hiperhomocisteinemia também pode ser um fator de risco precoce para o declínio cognitivo em idosos.

Doets et al. (2014) analisaram a interação entre as concentrações plasmáticas de folato e marcadores de vitamina B12 com desempenho cognitivo em pessoas idosas não expostas à fortificação de ácido fólico e obtiveram como resultados que a associação linear entre folato plasmático e o desempenho geral do desempenho cognitivo muda em diferentes concentrações plasmáticas de vitamina B12 e vice-versa. Em conclusão, a população de estudo mostrou que o folato plasmático, mas não a vitamina B12 plasmática, estava associado ao desempenho cognitivo. Entre os participantes idosos com concentrações de vitamina B12 na faixa mais baixa, a associação entre folato plasmático e desempenho cognitivo foi mais forte.

Dangour et al. (2015) suplementaram pessoas idosas que possuíam deficiência moderada da vitamina de B-12 com 1 mg da vitamina diariamente por 12 meses ou um placebo correspondente com o objetivo de avaliar a função neurológica e cognitiva. Com relação à função neurológica, no resultado primário obtiveram pequenas mudanças tanto na vitamina B-12 como no placebo porém ao fim de 12 meses não foram obtidas evidências do efeito sobre o resultado primário.

Já com relação à função cognitiva, obteve-se pequenas diferenças entre os dois grupos. Não houve evidência de um efeito pelo tratamento de acordo com o instrumento de avaliação da função cognitiva utilizado (Teste de aprendizagem verbal da Califórnia) chegando a conclusão de que não houve correlação entre a correção da deficiência moderada de vitamina B-12 com efeitos benéficos na função neurológica ou cognitiva.

De acordo com as fontes pesquisadas existe uma forte associação da concentração de vitamina B-12 e de ácido fólico com o risco de comprometimento cognitivo e sintomas psicológicos em idosos que aumenta com a idade.

3.3 Vitamina B12, Folato e depressão

Quanto à relação entre as concentrações de vitamina B12 e folato em pacientes com depressão, apresenta-se quatro (4) artigos acerca do tema.

A vitamina B12 e ácido fólico metilam moléculas precursoras de monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina, além disso, a síntese de S-adenosil-metionina (SAM), responsável por algumas reações de metilação no cérebro e com possíveis efeitos no humor, também depende dessas vitaminas. Esses fatos poderiam explicar, em partes, a fisiopatologia

dos transtornos de humor associados à deficiência desses micronutrientes (Fábregas, Vitorina & Teixeira, 2011).

Okereke et al. (2015), observaram se a suplementação de vitamina B12 e folato a longo prazo reduz o risco de depressão. Eles encontraram que mesmo com a intervenção não houve diferença entre os grupos ativos e placebo no risco de ter a doença, apesar da redução significativa do nível de homocisteína.

Noronha et al. (2015) também obteve resultados semelhantes quando avaliou a relação dos níveis plasmáticos de vitamina B12 e folato com sintomas depressivos em idosos. Eles encontraram que houve o aumento do risco de depressão independentemente do estado de ácido fólico e vitamina B12.

Já no estudo de Dimopoulos et al., (2007), onde avaliaram níveis plasmáticos de Folato e Vitamina B12 em idosos com depressão, encontraram que o grupo com a doença apresentou níveis significativamente mais baixos desses micronutrientes do que o grupo controle.

Skarupski et al (2010) ao estudarem a associação longitudinal de vitamina B6, folato e vitamina B12 com sintomas depressivos entre do projeto *Chicago Health and Aging*, um estudo baseado em população e biracial (59% afro-americanos) em idosos com idade igual a 65 anos, observaram que a vitamina B12 foi inversamente associada com sintomas depressivos; ou seja, a ingestão mais alta do nutriente foi preditiva de sintomas depressivos diminuídos ao longo do tempo. Contudo, o folato não foi associado prospectivamente a sintomas depressivos.

O tratamento para a deficiência pode ser pela ingestão de alimentos fonte como carnes, peixes, queijos e leites; além do uso de farinhas enriquecidas com ácido fólico como também por suplementos orais ou fórmulas injetáveis. Porém não há um consenso sobre o tratamento (Brito et al., 2012; Martins, Silva & Streck, 2017).

Diante desses resultados, pode-se inferir que não se sabe se a deficiência de vitamina B12 e folato pode desencadear a depressão por si só ou se é um fator associado ou até mesmo consequência, já que o estado depressivo pode causar inapetência e desnutrição e, conseqüentemente, diminuir as concentrações dessas vitaminas na doença.

4. Considerações Finais

Diante do que foi exposto, o presente trabalho demonstra a relevância da cobalamina e do folato no que diz respeito a prevenção de distúrbios cognitivos e promoção de bom

funcionamento do sistema nervoso, especialmente no público idoso, o qual é considerado um grupo de risco pelas alterações próprias da idade.

As vitaminas B12 e B9 desempenham importantes funções no organismo e sua deficiência está associada ao aumento da concentração de homocisteína e ácido metilmalônico, substâncias responsáveis por alterações no sistema nervoso central, resultando, especialmente, em depressão e comprometimento cognitivo. Nesse contexto, é importante monitorar os níveis desses micronutrientes em idosos a fim de prevenir possíveis agravos nessa população. Vale ressaltar que é necessário a realização de mais estudos para proporcionar melhor entendimento acerca do comportamento desses nutrientes em alterações cognitivas, principalmente no que se refere a suplementação. Dessa forma, tem-se como perspectivas para trabalhos futuros, propor intervenções que possam estabelecer valores de referência específicos para a prevenção dessas doenças.

Referências

Almeida, C. C., Brentani, H. P., Forlenza, O. V., & Diniz, B. S. (2012). Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clín.* 39 (3): 90-93.

Barnabé, A., Aléssio, A. C., Bittar, L. F., Mazetto, B. M., Bicudo, A. M., De Paula, E. V., Höehr, N. F. & Annichino-Bizzacchi, J. M. (2015). Folate, vitamin b12 and homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the brazilian population attended to at a public health care center. *Nutrition journal.* 19(1):14-19.

Braun, N. M., Carvalho, Z. M. N., Fréz, A. R. & Bertolini, G. R. F. Cianocobalamina como tratamento de doenças neuropsicomotoras em idosos com déficit de vitamina B12: revisão da literatura. *Unisanta Health Science.* 1, (1): 80-87, 2017.

Brito, A., Hertrampf, E., Olivares, M., Gaitán, D., Sánchez, H., Allen, L. H. & Uauy, R. (2012). Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Revista Médica de Chile.* 140, 1464-1475.

Brito Noronha, M., Almeida Cunha, N., Agra Araújo, D., Flamínio Abrunhosa, S., Nunes Rocha, A. & Freitas Amaral, T. (2015). Undernutrition, serum vitamin B12, folic acid and depressive symptoms in older adults. *Nutrición Hospitalaria*. 32, (1): 354-361.

Cardoso, I. L. (2009). Homocisteína e a doença cardiovascular. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. 6, p.198-206.

Castillo-Lancellotti, C., Margozzini, P., Valdivia, G., Padilla, O., Uauy, R., Rozowski, J. & Tur, J. A. (2015) Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults. *Public Health Nutrition*. 18 (14): 2600–2608.

Coussirat, C. (2010) *Prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e sua associação com anemia em idosos atendidos em um hospital universitário*. Dissertação de mestrado não publicada. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Brasil.

Coussirat, C., Batista, C., Schneider, R. H., Resende, T. L. & Schwanke, C. H. A. (2012). Vitaminas B12, B6, B9 e homocisteína e sua relação com a massa óssea em idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 15 (3), 577-585.

Dangour, A. D., Allen, E., Clarke, R., Elbourne, D., Fletcher, A. E., Letley, L., et al. (2015) Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 102, 639–47.

Devalia, V., Hamilton, M. S. & Molloy, A. M. and the British Committee for Standards in Haematology. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*, 166 (4): 496–513.

Dimopoulos, N., Piperi, C., Salonicioti, A., Psarra, V., Gazi, F., Papadimitriou, A., et al. (2007) Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population. *Clinical Biochemistry*. 40 (9-10): 604–608.

Doets, E. L., Ueland, P. M., Tell, G. S., Vollset, S. E., Nyga, O. K., Van't Veer, P. et al. (2014). Interactions between plasma concentrations of folate and markers of vitamin B12 status with cognitive performance in elderly people not exposed to folic acid fortification: the Hordaland Health Study. *British Journal of Nutrition*. 111: 1085–1095.

Eussen, S.J., de Groot, L.C., Joosten, L.W., Bloo, R.J., Clarke, R., Ueland, P.M. et al. (2006) Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*. 84 (2), 361-370.

Fábregas, B. C., Vitorino, F. D. & Teixeira, A. L. (2011). Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 60 (2), 141-143.

Failace, R., Fernandes, F. (2015). *Hemograma manual de interpretação* (6th ed.). Porto Alegre: Artmed.

Goularte, F. H., Guiselli, S. R., Engroff, P., Ely, L. S. & De Carli, G. A. (2013). Deficiência de ácido fólico e vitamina B12 em idosos: uma revisão. *Revista Amazonense de Geriatria e Gerontologia*. 01: 53-62.

Jesus, B. R. T. de. (2015). *Micronutrientes na prevenção da doença no idoso*. Dissertação de mestrado não publicada. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal.

Jiang, B., Chen, Y., Yao, G., Yao, C., Zhao, H., Jia, X., et al. (2014). Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients. *Neurology*, 14 (217).

Kobe, T.; Witte, A. V.; Schnelle, A.; Grittner, U.; Tesky, V. A.; Pantel, J. et al. (2016). Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 103: 1045–54.

Lildballe, D. L., Fedosov, S., Sherliker, P., Hin, H., Clarke, R. & Nexø, E. (2011). Association of Cognitive Impairment with Combinations of Vitamin B12-Related Parameters. *Clinical Chemistry*. 57 (10): 1436–1443.

Marcioni, D.M.L., Verly-Jr., E., Steluti, J., Cesar, C.L.G. & Fisberg, R.M. (2013). Ingestão de folato nos períodos pré e pósfortificação mandatória: estudo de base populacional em São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 29, (10): 2083-2092.

Martins, J. T., Carvalho-Silva, M. & Streck, E. L. (2017). Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Revista Inova Saúde*, 6 (1), 192-206.

Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P. & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – enferm.* 17 (4): 758-64.

Morris, M. S., Selhub J. & Jacques, P. F. (2012). Vitamin B-12 and Folate Status in Relation to Decline in Scores on the Mini-Mental State Examination in the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc.* 60 (8): 1457–1464.

Okereke, O.I., Cook, N.R., Albert, C.M., Van Denburgh, M., Buring, J.E., Manson, J.E. (2015). Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. *The British Journal of Psychiatry.* 206, 324–331.

Quadri, P., Fragiaco, C., Pezzati, R., Zanda, E., Forloni, G., Tettamanti, M., Lucca, U. (2004) Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 80, 114 –22.

Rocha, J. C. G. (2012). Deficiência de Vitamina B12 no pós-operatório de Cirurgia Bariátrica. *International Journal of Nutrology.* 5 (2), 82-89.

Sánchez, H., Masferrer, D., Lera, L., Arancibia, E., Ángel, B., Albala, C. (2014). Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina em adultos mayores diabéticos. *Nutricion Hospitalaria*, 29 (6), 1394–1400.

Skarupski, K. A., Tangney, C., Li, H., Ouyang, B., Evans, D. A., Morris, M. C. (2010). Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 92, 330–5.

Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010) Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8 (1) 102-6.

Tangney, C. C., Aggarwal, N. T., Li, H., Wilson, R. S., Decarli, C., Evans, D. A., Morris, M. C. (2011). Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures. *Neurology*. 77 (13), 1276–1282.

Tangney, C.C., Tang, Y., Evans, D.A., Morris, M.C. (2009). Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline. *Neurology*, 72 (4). 361-367.

Ursi, E.S., Galvão, C.M. (2006). Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-Am de Enfermagem*. 14 (1), 124-131.

Vannucchi, H., Monteiro, T. H. (2010). Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes Cobalamina (Vitamina B12). *International Life Sciences Institute do Brasil – ILSI: Vol. 13*. São Paulo – SP.

Vilaça, C. O., Freitas, M.R.G., Nascimento, O.J.M., Orsini, M., Leite, M.A.A., Souza, J.A., (2015). Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas. *Rev Bras Neurol* 51 (3), 73-78.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Dallyla Jennifer Morais de Sousa – 25%

Diana Stefany Cardoso de Araújo – 15%

Larissa Layana Cardoso de Sousa – 15%

Isabel Oliveira Aires – 15%

Iara Katrynne Fonsêca Oliveira – 15%

Maria do Socorro Silva Alencar – 15%