

RELAÇÃO DA VITAMINA B12 NA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE PARKINSON E IMPORTÂNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO: SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

RELATIONSHIP OF VITAMIN B12 IN THE PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE AND THE IMPORTANCE OF SUPPLEMENTATION: EVIDENCE SYNTHESIS

ANDERSON MUNIZ VICENTE^{1*}, RAY GOMES DA SILVA¹, NAYARA BELTRÃO BORGES², TALINE CANTO TRISTÃO³

1. Acadêmicos do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Uneuro; 2. Bacharela em Farmácia pela Universidade São Lucas de Ji-Paraná, Rondônia 3. Doutora em Doenças Infecciosas e Mestre em Ciência Farmacêuticas, docente do curso de Farmácia da Faculdade Uneuro, Ouro Preto do Oeste, Rondônia – Brasil.

* Rua Alto Alegre, 494, Novo Horizonte, Ouro Preto do Oeste, Rondônia, Brasil. CEP: 76920-000. munis_vicente@hotmail.com

Recebido em 20/09/2021. Aceito para publicação em 19/10/2021

RESUMO

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa de maior incidência no mundo, e, apesar de seu tratamento ter avançado, ainda permanece na abordagem clássica dos sintomas. Outra abordagem é a suplementação com vitamina B12, sendo esta justificada pela deficiência desta comumente encontrada em pacientes com distúrbios neurológicos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi levantar evidências científicas sobre a relação potencial da vitamina B12 com a patogênese da doença de Parkinson e a importância da suplementação desse micronutriente por meio de uma revisão integrativa de literatura. Para o desenvolvimento da pesquisa, realizou-se a busca bibliográfica nos principais bancos de dados. Os resultados obtidos mostraram que existe uma relação entre a vitamina B12 e quatro mecanismos neuropatológicos da DP: hiperhomocisteinemia, hiperhomocisteinemia associada ao uso de levodopa, transmissão colinérgica, agregação de alfa-sinucleína e o gene LRRK2. Contudo, há controvérsias sobre maior ingestão da vitamina B12 para ação neuroprotetora. Em teoria existe uma relação causal, mas em testes há divergências de resposta de terapêutica, o que se supõe ser decorrente das variações de fatores fisiológicos e genéticos de cada indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Cobalamina, síndrome parkinsoniana, vitamina.

ABSTRACT

Parkinson's disease is the second neurodegenerative disease with the highest incidence in the world, and despite its advanced treatment, it remains in the classic approach to symptoms. Another approach is vitamin B12 supplementation, which is justified by its deficiency commonly found in patients with neurological disorders. Therefore, the aim of the present study was to raise scientific evidence about the potential relationship of vitamin B12 with the pathogenesis of Parkinson's disease and the importance of supplementing this micronutrient through an integrative literature review. For the development of the research, a bibliographic search was carried out in the main databases.

The results obtained showed that there is a relationship between vitamin B12 and four neuropathological mechanisms of PD: hyperhomocysteinemia, hyperhomocysteinemia associated with the use of levodopa, cholinergic transmission, alpha-synuclein aggregation and the LRRK2 gene. However, there is controversy about increased intake of vitamin B12 for neuroprotective action. In theory there is a causal relationship, but in tests there are divergences in the therapeutic response, which is supposed to be due to variations in physiological and genetic factors of everyone.

KEYWORDS: Cobalamin; Parkinson's syndrome; vitamin.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas são as principais patologias incapacitantes a nível mundial¹. Dentre estas, a doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa de maior incidência, perdendo apenas para o Alzheimer^{1,2}. Segundo Armstrong (2020)³ estima-se que 6,1 milhões de indivíduos em todo o mundo tiveram um diagnóstico de doença de Parkinson em 2016, estimativa 2,4 vezes maior que em 1990.

A descrição da DP remota a 1817, quando o médico inglês James Parkinson descreveu uma doença com o nome de “*shaking palsy*” ou, na tradução, “paralisia agitante”⁴.

Do ponto de vista patológico, a DP é caracterizada por danificar gânglios da base, provocando uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos da substância negra *pars compacta* e consequentemente deficiência de dopamina (DA) no copo estriado, o que resulta no aparecimento dos sintomas motores^{5,6,7}. No entanto, as alterações neuronais não são limitadas a substância negra, podendo estar presentes no tronco cerebral, no córtex e em neurônios periféricos, o que explica uma série de sinais e sintomas não motores⁸.

A DP é uma doença de neurodegeneração progressiva e irreversível, caracterizada inicialmente pela alteração da marcha, diminuição da força ou

rigidez muscular e presença de movimentos tremulantes involuntários, chamados de bradicinesia⁹. Além dos sintomas motores, existem também os não motores, como as manifestações neuropsiquiátricas depressão^{9,10,11}, ansiedade^{9,11} e deterioração cognitiva¹¹, distúrbios do sono^{7,10}, ilusões, alucinações⁷, constipação⁴, disfunção urinária⁷, entre outros.

Ainda que se passado duzentos anos de sua descoberta, por ser uma doença de origem idiopática, ainda se desconhece os motivos específicos de sua manifestação, porém, sabe-se que fatores genéticos e ambientais podem interagir resultando em excitotoxicidade, neuroinflamação e estresse oxidativo, contribuindo para o desenvolvimento da patogênese e progressão da doença^{7,9,11,12}. Além disso, o processo de envelhecimento natural também é um fator agravante desta disfunção, pois, a diminuição da atividade metabólica favorece a perda neuronal¹³.

Apesar da terapêutica da DP ter avançado nos últimos anos, a abordagem clássica ainda permanece no tratamento sintomático, não tendo uma alternativa direcionada à progressão ou profilaxia. Segundo o Ministério da Saúde (2017)⁸, atualmente existem vários modos de intervenção medicamentosa para controle dos sintomas, que são: levodopa *standard* ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase; inibidores da monoamino-oxidase B; agonistas dopaminérgicos; inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT); anticolinérgicos; e antiglutamatérgicos.

Nos últimos anos, outras terapias foram inseridas à farmacoterapia padrão da DP como adjuvante. Exercícios, terapias de grupo e suplementação alimentar estão sendo usados no intuito de prevenir, atrasar ou aliviar os sintomas clínicos da DP, em contraste com alguns dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença^{14,15}.

Corroborando o uso, evidências mostram que as vitaminas estão intimamente ligadas com a proteção de células neuronais, seja por sua ação antioxidante, assim prevenindo a ação de espécies reativas de oxigênio, ou por envolvimento nos processos metabólicos relacionados as neuropatias.^{14,16,17,18,19}

A vitamina B12 é um micronutriente essencial em diversas funções do corpo, como na maturação das hemácias e desempenho de múltiplas funções na manutenção de vias metabólicas importantes ao sistema nervoso central e periférico²⁰. Desse modo, sua deficiência pode causar transtornos hematológicos, cardiovasculares, neurológicos, relacionados principalmente a hiper-homocisteína²¹.

Em estudos realizados por vários autores, mostrou-se que a deficiência de vitamina B12, assim como de outras vitaminas do complexo B, são comuns em pacientes com distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos, o que sugere uma relação causal entre a deficiência de vitamina B e os danos neuronais^{14,16,17,22,23,24,25,26,27,28}. Nesse sentido, haveria uma provável recomendação de suplementação. Diante

desto, este artigo se mostra fundamental para aprofundar o conhecimento na relação existente entre a doença de Parkinson e a vitamina B12.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi levantar evidências científicas sobre a relação potencial da vitamina B12 com a patogênese da doença de Parkinson e a importância da suplementação desse micronutriente, por meio de uma revisão integrativa de literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento da pesquisa em questão, efetuou-se uma revisão integrativa de literatura. Para tanto, as fases da revisão consistiram em: definição do tema e desenho do estudo, determinação dos critérios para seleção dos artigos, pesquisa e avaliação dos dados, interpretação dos resultados e produção da revisão. A pesquisa de artigos foi realizada a partir das bases de dados: Google Acadêmico, Science Direct e PubMed. Como estratégia de busca do material utilizou-se os descritores: doença de Parkinson, vitamina B12, cobalamina, suplementação, no idioma correspondente ao banco de dados consultado.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos científicos que fossem ensaios originais ou revisões acerca do tema proposto, disponíveis eletronicamente, em periódicos nacionais ou internacionais, sem delimitação de período de publicação, e como critério de exclusão, foram excluídos materiais informativos e artigos que não tivessem relação com o tema.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Através das buscas realizadas, foram encontrados 27 artigos que correspondiam aos critérios de inclusão, no entanto, após uma análise dos resumos 5 foram excluídos por não atenderem adequadamente o estudo em pauta. Desse modo restaram 22 artigos que serão analisados e discutidos a seguir.

Vitamina B12 e Suplementação

A vitamina B12 (figura 1), também conhecida como cobalamina (Cbl), contém quatro formas individuais, incluindo hidroxocobalamina (HOCbl), cianocobalamina (CNCbl), metilcobalamina (MeCbl) e adenosilcobalamina (AdoCbl), e é a vitamina mais estruturalmente complexa que contém o elemento raro cobalto, localizado no centro de um anel *corrín*. No entanto, a cianocobalamina é a forma mais estável, além de apresentar rápida absorção *in vivo*. No organismo, essa forma comercial é metabolizada em MeCbl ou AdoCbl, sendo estas as suas formas biologicamente ativas^{18,29}.

A ingestão diária recomendada de Cbl é de 2,4 µg a 6 µg. Suas principais fontes são alimentos de origem animal como carne, ovo, peixe, mariscos e produtos lácteos, além da *Porphyra linearis* Greville (nori), uma alga usada na culinária japonesa. Entretanto, o teor de vitamina B12 encontrado nos alimentos é muito baixa, exigindo um consumo regular destes alimentos ou

suplementação^{17,29}.

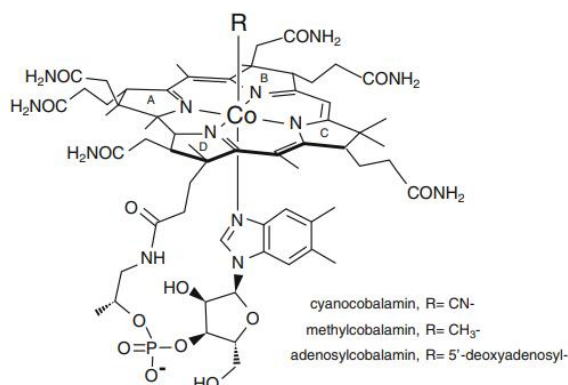


Figura 1. Molécula da vitamina B12. **Fonte:** Yamada, 2013¹⁷.

A vitamina B12 é necessária para o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso, sendo essencial em diversas reações bioquímicas, a maioria das quais implica redistribuição de hidrogênios e de carbonos.²¹

A Cbl é um importante cofator para enzimas presentes em humanos: a metionina sintase (MS) dependente de MeCbl, que está envolvida em um metabolismo complexo de folato, importante na síntese de purinas e remetilização da homocisteína em metionina; e a metilmalonil-CoA mutase (MCM) dependente de AdoCbl, que catalisa o rearranjo da estrutura de carbono na conversão de metilmalonil-CoA para succinil-CoA^{17,20,27}.

As duas principais anormalidades observadas em pacientes com deficiência de B12 são anemia megaloblástica e defeitos desmielinizantes do sistema nervoso central (degeneração subaguda combinada)³⁰. Além disso, observa-se que o declínio de B12 pode gerar danos na capacidade de aprendizagem e memória e prejuízo cognitivo¹⁸.

Mecanismos Neuropatológicos

Durante a fase de análise dos artigos, identificou-se que a vitamina B12 está relacionada com quatro mecanismos neurotóxicos da patogênese da DP, sendo dois biomarcadores, um neurotransmissor e um gene, sendo eles: hiper-homocisteína, hiper-homocisteína associada a levodopa, transmissão colinérgica agregação de alfa-sinucleína e gene LRRK2.

Hiper-homocisteína

Xie *et al.* (2017)²⁵ analisaram 15 estudos sobre a associação dos níveis plasmáticos de homocisteína, vitamina B12 e folato com a função cognitiva na doença de Parkinson. Em seus resultados identificaram que a hiper-homocisteinemia estava relacionada ao comprometimento cognitivo de pacientes com DP, e que essa elevação está relacionada com o uso medicamentos dopaminérgicos, além disso o estudo revelou haver uma relação positiva entre a cognição e os níveis de folato e B12.

Contraopondo este estudo, Haghdoust-Yazdi *et al.* (2012)¹⁶, em suas análises sobre a influência das vitaminas do complexo B sobre os efeitos do

parkinsonismo e na hiper-homocisteinemia induzido por 6-hidroxidopamina em ratos, puderam observar que a vitamina B12 não teve efeitos sobre os sintomas comportamentais do parkinsonismo e nem sobre as concentrações de homocisteína, sendo que a única vitamina que demonstrou efeitos anti-parkinsonismo foi o ácido fólico.

Em um estudo sistemático realizado por Moore *et al.* (2012)³¹, puderam identificar que a deficiência de vitamina B12 a < 150 pmol/L está associado ao comprometimento cognitivo, além disso observaram que a suplementação foi eficiente para melhorar a cognição apenas em pacientes que já tinham uma deficiência pré-existente ou níveis séricos de homocisteína elevados.

A homocisteína (Hct) é um metabólito da metionina, um aminoácido essencial para a geração de grupos metil necessários para a síntese de DNA. Níveis de Hct são normalmente mantidos baixos por meio de remetilização para metionina por enzimas que requerem folato ou Cbl ou através do catabolismo para cisteína pela vitamina B6¹⁶.

A Hct é considerada o biomarcador mais eficiente de deficiência de vitamina B12³¹. Nos últimos anos, estudos investigaram as associações entre a Hct e a DP e sustentaram que existe uma correlação entre paciente com DP e hiper-homocisteína em comparação com pacientes saudáveis da mesma faixa etária³².

O aumento nos níveis de Hct provoca sensibilização de neurônios dopaminérgicos a danos induzidos por íons de ferro na substância negra do mesencéfalo, podendo acelerar a evolução da DP. No metabolismo da Hct, a S-adenosil metionina (SAM) é o principal doador de radicais metil para diversas reações intracerebrais. Alterações de metilação no DNA neuronal decorrentes de hiper-homocisteína provocam acúmulo de S-adenosil-homocisteína (SAH) e inibem a produção de SAM, ocasionando variações na expressão gênica, podendo resultar em morte neuronal, assim contribuindo para progressão da DP. O aumento de Hct também poderia colaborar para o aumento do risco cardiovascular em pacientes com DP, assim como acelerar o surgimento da demência associada à DP.²⁴ (Figura 2)

Outro mecanismo marcante da Hct é através do seu metabólito o ácido homocistéico, que é um agonista glutamatérgico dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) cerebrais. Esses receptores são conhecidos por seu papel na potencialização do sistema de memória de longo prazo, e a hiperativação dos receptores NMDA resulta em um aumento no cálcio intracelular, consequente liberação de proteases celulares e, eventualmente, morte celular^{22,24}.

Teoricamente, como a síntese de metionina a partir de Hct requer vitaminas B como co-fatores, a alta ingestão de vitaminas B diminuirá o nível de Hct no plasma e pode exercer efeitos preventivos no desenvolvimento de DP.³²

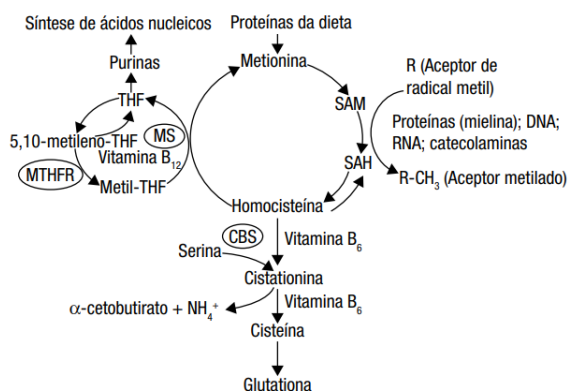


Figura 2. Metabolismo da homocisteína. **Fonte:** Vilaça *et al.*, 2015²⁴. MS: metionina sintase; SAM: S-adenosil metionina; SAH: S-adenosil-homocisteína; CBS: cistationina β-sintase; MTHFR: metiltetrahidrofolato redutase.

Em outro estudo a respeito da hiper-homocisteína, Triantafyllou e colaboradores (2007)³³, analisaram uma possível correlação do comprometimento cognitivo, de humor e manifestações clínicas da doença de Parkinson com nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico, em pacientes tratados com Levodopa. O estudo foi realizado em uma amostra de 111 pacientes com diagnósticos de DP e em tratamento com Levodopa a pelo menos um ano. Os autores realizaram dosagens de amostras de sangue coletadas periodicamente e aplicaram um teste de avaliação de depressão e da função cognitiva. Como resultados, identificaram que níveis mais baixos de vitamina B12 foram associados a prejuízo cognitivo.

Em consonância, Qureshi e colaboradores (2008)²² fizeram uma revisão de estudos a respeito da relação da deficiência de vitamina B12 com o estresse oxidativo e neurotoxicidade em pacientes com Parkinson tratados com levodopa. Os autores identificaram que existe uma relação linear entre os níveis de nitrito com ácido glutâmico e homocisteína no líquido cefalorraquidiano, sugerindo que a produção de nitrito está inter-relacionada com o nível neurotóxico de homocisteína, e os níveis de nitrito e homocisteína resultam na deficiência de vitamina B12, promovendo a degeneração na DP. Além disso, enfatizaram que o tratamento da DP com levodopa resulta em hiper-homocisteinemia como consequência da metilação da L-Dopa pela catecol-O-metiltransferase (COMT).

Ao contrário dos autores citados, Ferreira (2013)²³, mostrou que a Levodopa não possui correlação significativa com os níveis séricos de vitamina B12 e homocisteína, porém a demência, depressão e polineuropatia estão associadas a níveis mais altos de homocisteína, e a polineuropatia está associada a níveis séricos mais baixos de B12 em pacientes com DP.

A Levodopa é o medicamento mais efetivo no tratamento de DP, com início de ação rápido e eficaz no alívio dos sinais e sintomas. Entretanto, é fato que pacientes que fazem uso deste medicamento a longo prazo possuem níveis elevados de homocisteína, pois durante o metabolismo da levodopa pela COMT, há a produção de 3-O-metildopa (3-OMD). A COMT utiliza a SAM como doadora de radical metil, e nessa rota

metabólica a SAM origina SAH, e esta última, por meio de hidrólise, origina homocisteína²⁴.

Transmissão colinérgica

Em um estudo realizado por McCarter e colaboradores (2019)²⁶ foi analisado os mecanismos pelos quais a deficiência da vitamina B12 pode levar à redução da disponibilidade de colina como substrato para a transmissão colinérgica e assim desempenhar um papel contributivo na instabilidade postural e no comprometimento cognitivo. Como resultados, demonstraram que a vitamina B12 e o metabolismo da acetilcolina estão relacionados através do ciclo de metilação do SAM, e é possível que essa associação possa desempenhar um papel na piora mais rápida do quadro deambulatório dos pacientes com DP. Além disso, demonstraram que os níveis baixos de vitamina B12 e altos de homocisteína não mostraram estar associados à demência, quando comparados a pacientes de DP sem demência.

Durante a conversão da Levodopa, os altos níveis de SAH inibem a reação de metilação mediada por SAM, incluindo a formação de N-metil-nicotinamida. A diminuição da N-metilnicotinamida resulta então no aumento do efluxo de colina do SNC. Como a levodopa leva ao aumento da formação de SAH, a terapia com levodopa poderia teoricamente levar a mais efluxo de colina para fora do SNC em doses mais altas e potencialmente piorar a disfunção colinérgica, particularmente mais tarde no curso da doença conforme a denervação colinérgica continua²⁶

Proteína alfa-sinucleína

Jia e colaboradores (2019)¹⁸ analisaram os efeitos da vitamina B12 sobre a agregação da alfa-sinucleína. Em seus resultados puderam observar que a vitamina B12 pode inibir a fibrillogênese alfa-sinucleína de uma maneira dose-dependente. Além disso, seus dados sugeriram que a vitamina B12 tem dois mecanismos de ação:

1. atrasa a conversão conformacional de alfa-sinucleína para estruturas ricas em folha β, especialmente para a conformação de folha β paralela, como resultado, alivia a citotoxicidade dos agregados alfa-sinucleína; e
2. a vitamina B12 também desmonta fibrilas alfa-sinucleína maduras preexistentes e atenua a citotoxicidade consequente.

A proteína alfa-sinucleína pode ser considerada como um dos potenciais biomarcadores da DP, uma vez que o cérebro destes pacientes é caracterizado pela presença dos corpos de Lewy¹⁵. Isso tem sido enfatizado nos estudos ao observar suas altas concentrações em paciente com DP comparados a indivíduos controles^{2,18,27,34}.

A aglomeração da alfa-sinucleína começa quando os monômeros solúveis inicialmente formam oligômeros, então progressivamente continuam a se fundir e assim formar fibrilas insolúveis grandes, produzindo os corpos de Lewy em fendas sinápticas de neurônios dopaminérgicos, devido a mutações em seu

gene (SNCA)^{6,7,34}. E apesar de não haver uma compreensão exata sobre suas funções, segundo Martins (2020)³⁴ é possível que o seu acúmulo danifique as células por interromper o funcionamento de proteínas que interagem com a alfa-sinucleína, incluindo a parkina, fosfolipases D e receptores de dopamina, entre outras. Essa agregação anômala da alfa-sinucleína causa uma alteração da função mitocondrial normal levando à degeneração neuronal e forte estresse oxidativo, aos quais os neurônios dopaminérgicos nigrais são particularmente vulneráveis¹⁵.

Gene LRRK2

Schaffner e colaboradores (2019)²⁷, analisaram *in vitro* e *in vivo* a interação da AdoCbl sobre mutações do gene quinase LRRK2, que codifica a maioria das formas da patogênese da DP, como resultado a AdoCbl exibiu um mecanismo de modulação da atividade por alterar a conformação ou dimerização e da ligação de ATP em LRRK2. Assim, em seus testes o tratamento com AdoCbl inibiu a atividade da quinase LRRK2 em células cultivadas e tecido cerebral, e evitou a neurotoxicidade em neurônios primários de roedores em cultura, bem como em *C. elegans* transgênica e *D. melanogaster* expressando variantes da doença LRRK2. Além disso, o AdoCbl aliviou os déficits de liberação de dopamina causados por variantes da doença LRRK2 em modelos de camundongos. Os autores afirmaram que pode servir como base para o desenvolvimento de novos inibidores alostéricos de LRRK2.

O LRRK2 (repetição quinase 2, rica em leucina) ou PARK8 é um gene autossômico dominante muito comum relacionado à DP. A maioria dos portadores LRRK2 são de início tardio simulando DP típico e clinicamente indistinguíveis dos não portadores, mas parecem ter curso mais benigno. As características atípicas incluem hipotensão ortostática, demência, alucinações, síndrome corticobasal e afasia progressiva primária. A patologia é bastante heterogênea; pode ou não incluir corpos de Lewy e pode sobrepor-se a sinucleinopatias e tauopatias³⁵.

4. CONCLUSÃO

Há controvérsias sobre a maior ingestão de vitamina B12 com ação neuroprotetora na DP. As evidências mostram que em alguns mecanismos ainda é obscuro como a vitamina B12 interage na patogênese e progressão da DP, por mais que teoricamente já está definido, mostrando ter um efeito relativo. Isso pode ser decorrente as variações de fatores fisiológicos e genéticos de cada indivíduo.

Mesmo com as das diferentes respostas *in vitro* e *in vivo*, supõe-se que a suplementação de vitamina B₁₂ forneça algum benefício na DP. Uma vez que as concentrações deste nutriente nos alimentos são muito baixas e nas doses dos suplementos vitamínicos e posologia correta não há risco de intoxicação.

Diante do exposto, os efeitos da suplementação de

vitaminas nos resultados clínicos e psiquiátricos de pacientes com DP merecem mais atenção e investigação.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Granja MMS. Doença de Parkinson: mecanismos de neurodegeneração e a influência do gênero. [monografia] Coimbra: Universidade de Coimbra; 2020.
- [2] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang A. Parkinson disease. Nature Reviews Disease Primers. 2017; 3:1-21.
- [3] Armstrong MJ, Okun, MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. Journal of the American Medical Association. 2020; 323(6):548-560.
- [4] Steidl EMS, Ziegler JR, Ferreira FV. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. Revista Disciplinary Scientia. 2007; 10(1):115-129.
- [5] Cacabelos R. Parkinson's disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(3): 551-579.
- [6] Poças CS. Canabinóides – perspectivas no tratamento da doença de Parkinson. [monografia]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2019.
- [7] Cabreira V, Massano J. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. Acta Médica Portuguesa. 2019; 32(10): 661-670
- [8] BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Diário Oficial da União. 9 nov 2017; Seção 1:60.
- [9] Egea KV. A doença de Parkinson e o uso do canabidiol. Universidade Cesumar. 2020; 21(1): 1-9.
- [10] Teive HAG. Etiopatogenia da doença de Parkinson. Revista de Neurociências. 2019; 13(4): 201-214.
- [11] Massano J. Doença de Parkinson: atualização clínica. Acta Médica Portuguesa. 2011; 24(4): 827-834
- [12] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. The Lancet Neurology. 2016; 15(12): 1257-1272.
- [13] Souza CFM, Almeida HCP, Souza JB, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. Revista de Neurociência. 2011; 19(4): 718-723.
- [14] Dantas AMC, Frank AA, Soares EA. Vitaminas antioxidantes na doença de Parkinson. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2008; 11(1): 105-116.
- [15] Ciulla M, Marinelli L, Cacciatore I, Di Stefano A. Role of dietary supplements in the management of Parkinson's disease. Biomolecules. 2019; 9(7): 271-294.
- [16] Hagdoost-Yazdi H, Fraidouni N, Faraji A, Jahanihashemi H. High intake of folic acid or complex of B vitamins provides anti-Parkinsonism effect: No role for serum level of homocysteine. Behavioural Brain Research. 2012; 223(2): 375-381.
- [17] Yamada K. Cobalt: role in health and disease. Metal Ions in Life Sciences. 2013; 13:295-320.
- [18] Jia L, Wang Y, Wei W, Zhao W, Lu F, Liu F. Vitamin B12 inhibits α -synuclein fibrillogenesis and protects against amyloid-induced cytotoxicity. Food and Function. 2019; 10(5): 2861-2870.
- [19] Zhao X, Zhang M, Li C, Jiang X, Su Y, Zhang Y. Benefits of vitamins in the treatment of Parkinson's

- disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.
- [20] Martins JT, Carvalho-Silva M, Streck EL. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Inova Saúde*. 2017; 6(1): 192-206.
- [21] Paniz C, Grotto D, Schimtt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, Garcia SC. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2005; 41(5): 323-334.
- [22] Qureshi GA, Qureshi AA, Devrajani BR, Chippa MA, Syed SA. Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients?. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2008; 7(1): 20-27.
- [23] Ferreira M. Níveis séricos de folato e vitamina B12 em doentes de Parkinson tratados com levodopa. [tese] Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação; 2013.
- [24] Vilaça CO, Freitas MRG, Nascimento OJM, Orsini M, Leite MAA, Souza JA. Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas. *Revista Brasileira de Neurologia*. 2015; 51(3):73-8.
- [25] Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*. 2017; 636: 190-195.
- [26] McCarter SJ, Teigen LM, McCarter A, Benarroch EE, Louis EKS, Savica R. Low vitamin B12 and Parkinson disease: potencial link to reduced cholinergic transmission and severity of disease. *Mayo Clinic Proceeding*. 2019; 94(5): 757-762.
- [27] Schaffner A, Li X, Gomez-Llorente Y, Leandrou E, Memou A, Clemente N, Yao C, Afsari F, Zhi L, Pan N, Morohashi K, Hua X, Zhou M, Wang C, Zhang H, Chen SG, Elliott CJ, Rideout H, Ubarretxena-Belandia I, Yue Z. Vitamin B12 modulates Parkinson's disease LRRK2 kinase activity through allosteric regulation and confers neuroprotection. *Cell Research*. 2019; 29(4): 313-329.
- [28] Christine CW, Auinger P, Saleh N, Tian M, Bottiglieri T, Arning E, Tran NK, Ueland PM, Gree R. Relationship of cerebrospinal fluid vitamin B12 status markers with Parkinson's disease progression. *Movement Disorders*. 2020; 35(8):1466-1471.
- [29] Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*. 2007; 232(10):1266-1274.
- [30] Barrios MF, Hernández IG, Gómez HGDD. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 1999; 15(3): 159-174.
- [31] Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics*. 2012; 24(4): 541-556.
- [32] Shen L. Associations between B vitamins and Parkinson's disease. *Nutrients*. 2015; 7(9): 7197-7208.
- [33] Triantafyllou NI, Nikolaou C, Boufidou F, Angelopoulos E, Rentzos M, Kararizou E, Evangelopoulos ME, Vassilopoulos D. Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: Their relationship to clinical manifestations, mood and cognition. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2008; 14(4): 321-325.
- [34] Martins CCM, Caon G, Moraes CMO. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano*. 2020; 8(3): 155-167.
- [35] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of the Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020; 91(8): 795-808.