

Influência da suplementação com as vitaminas B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) no tratamento de pacientes com antidepressivos: uma revisão narrativa

Influence of supplementation with vitamins B9 (folic acid) and B12 (cobalamin) in the treatment of patients with antidepressants: a narrative review

Influencia de la suplementación con vitaminas B9 (ácido fólico) y B12 (cobalamina) en el tratamiento de pacientes con antidepressivos: una revisión narrativa

Recebido: 20/04/2022 | Revisado: 01/05/2022 | Aceito: 09/05/2022 | Publicado: 22/05/2022

Lucas Jose de Resende Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-0192>

Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil

E-mail: lucas.farmaciaufof@gmail.com

Carmen Aparecida de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7643-3329>

Universidade Federal de Ouro Preto, Brasil

E-mail: cpaula@ufop.edu.br

Martha Elisa Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-2244>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: martha.almeida@ufv.br

Resumo

No Brasil, cerca de 5,8% da população possui o diagnóstico de depressão, e apenas 1/3 destes pacientes estão em tratamento, devido os efeitos adversos dos medicamentos antidepressivos que têm impulsionado novas estratégias terapêuticas. Em tais pacientes têm sido observadas altas concentrações de homocisteína, um aminoácido com propriedades neurodegenerativas. Desta forma opções terapêuticas que proporcionam a manutenção dos níveis séricos de homocisteína dentro dos valores de referência estão se tornando alvos para o tratamento da depressão de forma isolada ou em associação com os antidepressivos habituais. Esta revisão narrativa tem como objetivo avaliar a influência da suplementação com as vitaminas B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) no tratamento de pacientes com antidepressivos. Identificou-se que estas vitaminas são nutrientes importantes para a síntese de neurotransmissores, bem como a redução dos níveis de homocisteína no cérebro. Os pacientes com depressão, e em tratamento ou não com antidepressivos, obtiveram uma melhora significativa do seu quadro clínico quando receberam o suplementado destes dois micronutrientes, pois eles potencializaram os efeitos dos antidepressivos, e diminuíram os níveis de homocisteína na circulação sanguínea e a gravidade dos sintomas depressivos, principalmente naqueles pacientes portadores de altas concentrações de homocisteína plasmática. Concluiu-se que o baixo custo para aquisição das vitaminas B9 e B12 é um fator importante, e tem despertando a possibilidade da sua inclusão nas diretrizes de tratamento para a depressão no sentido de melhorar a eficiência dos medicamentos e diminuir a gravidade dos sintomas.

Palavras-chave: Vitaminas do complexo B; Homocisteína; Depressão; Fármacos; Ensino em saúde.

Abstract

In Brazil, about 5.8% of the population is diagnosed with depression, and only 1/3 of these patients are undergoing treatment, due to the adverse effects of antidepressant medications that have driven new therapeutic strategies. In such patients, high concentrations of homocysteine, an amino acid with neurodegenerative properties, have been observed. Thus, therapeutic options that provide the maintenance of serum homocysteine levels within the reference values are becoming targets for the treatment of depression alone or in association with the usual antidepressants. This narrative review aims to evaluate the influence of supplementation with vitamins B9 (folic acid) and B12 (cobalamin) in the treatment of patients with antidepressants. It has been identified that these vitamins are important nutrients for the synthesis of neurotransmitters, as well as the reduction of homocysteine levels in the brain. Patients with depression, and being treated or not with antidepressants, achieved a significant improvement in their clinical condition when they received the supplementation of these two micronutrients, because they potentiated the effects of antidepressants, and decreased homocysteine levels in the blood circulation and the severity of depressive symptoms, mainly in those patients with high plasma homocysteine concentrations. It was concluded that the low cost of acquiring vitamins B9 and B12 is an important factor, and has raised the possibility of its inclusion in the treatment guidelines for depression in order to improve the efficiency of medicines and decrease the severity of symptoms.

Keywords: B-complex vitamins; Homocysteine; Depression; Drugs; Health teaching.

Resumen

En Brasil, alrededor del 5,8% de la población está diagnosticada con depresión, y solo 1/3 de estos pacientes están en tratamiento, debido a los efectos adversos de los medicamentos antidepresivos que han impulsado nuevas estrategias terapéuticas. En tales pacientes, altas concentraciones de homocisteína, un aminoácido con propiedades neurodegenerativas, se han observado. Así, opciones terapéuticas que proporcionen el mantenimiento de los niveles séricos de homocisteína dentro de los valores de referencia se están convirtiendo en dianas para el tratamiento de la depresión solo o en asociación con los antidepresivos habituales. Esta revisión narrativa tiene como objetivo evaluar la influencia de la suplementación con vitaminas B9 (ácido fólico) y B12 (cobalamina) en el tratamiento de pacientes con antidepresivos. Estas vitaminas han sido identificadas como nutrientes importantes para la síntesis de neurotransmisores, así como la reducción de los niveles de homocisteína en el cerebro. Los pacientes con depresión, y en tratamiento o no con antidepresivos, obtuvieron una mejoría significativa en su estado clínico cuando recibieron la suplementación de estos dos micronutrientes, ya que potenciaron los efectos de los antidepresivos, y disminuyeron los niveles de homocisteína en sangre y la gravedad de síntomas depresivos, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína. Se concluyó que el bajo costo de adquisición de las vitaminas B9 y B12 es un factor importante y ha planteado la posibilidad de su inclusión en las guías de tratamiento de la depresión con el fin de mejorar la eficacia de los medicamentos y reducir la gravedad de los síntomas.

Palabras clave: Vitaminas del complejo B; Homocisteína; Depresión; Drogas; Enseñanza en salud.

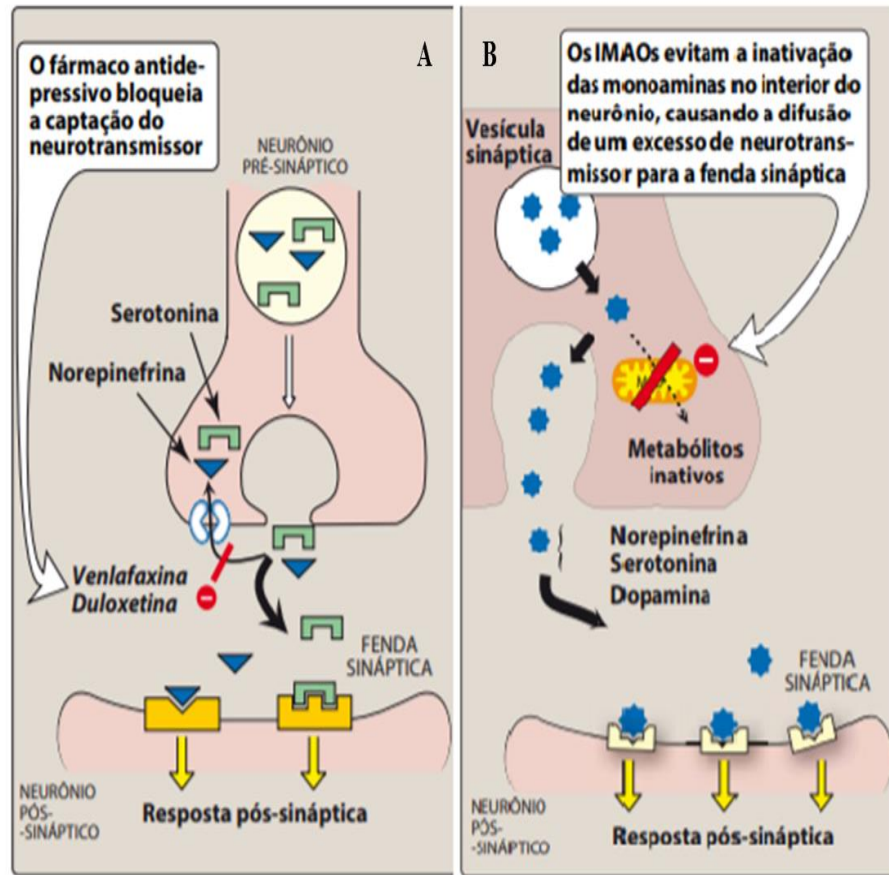
1. Introdução

O cuidado com a saúde mental é um tema de amplo aspecto e muito discutido, pois envolve a qualidade de vida das pessoas e o crescimento econômico no Brasil. Em 2017, os transtornos mentais e comportamentais representavam a terceira maior causa de afastamento do trabalho no Brasil (Brasil, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 2030 a depressão vai ocupar o primeiro lugar em causas mundiais de afastamento do trabalho (World Health Organization, 2012), motivo que justifica a necessidade de compreender as principais causas que desencadeiam essa grave patologia.

Conforme a Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID 10), a depressão é classificada em três graus distintos que se baseiam na quantidade e na intensidade dos sintomas, envolvendo desde quadros de insônia até pensamentos suicidas (World Health Organization, 1997). Tal quadro pode ser crônico ou recorrente, acarretando ao indivíduo dificuldades em exercer suas atividades diárias, e pode contribuir com o aumento da probabilidade do risco de outras patologias como os distúrbios cardiovasculares, o diabetes *mellitus*, e algumas psicopatologias (Brasil, 2017; World Health Organization, 2012).

O tratamento farmacológico da depressão é composto por medicamentos psicotrópicos inibidores dos sintomas, como o humor depressivo, a culpa desproporcional e a perda de interesse ou de prazer. Tais fármacos foram desenvolvidos a partir do conhecimento da pouca disponibilidade de monoaminas nas fendas sinápticas de indivíduos com depressão (Rang *et al.*, 2016). Desta forma, tais fármacos atuam, principalmente, aumentando a disponibilidade das monoaminas nas fendas sinápticas pela inibição da sua recaptação ou pelo aumento da sua liberação pelos neurônios pré-sinápticos (Figura 1).

Figura 1: Representação esquemática do mecanismo dos fármacos antidepressivos (venlafaxina e duloxetina) e dos inibidores da enzima monoamina oxidase.



A) Bloqueio da recaptção de serotonina e norepinefrina na fenda sináptica. B) Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) impedem a degradação das monoaminas pela enzima monoamina oxidase (MAO) no interior dos neurônios. Fonte: Howland e Mycek (2007).

O tratamento com antidepressivos pode ser eficaz entre 60 e 80% dos pacientes, sendo que, a ocorrência da depressão resistente ao tratamento ocorre em até 40% destes indivíduos (Brigitta, 2002). A terapia antidepressiva apresenta efeitos adversos, como disfunção sexual, aumento do peso, sedação, e a diminuição da pressão arterial, que podem resultar em dificuldade de adesão ao tratamento ocasionando a possibilidade de agravar os quadros depressivos (Fleck *et al.*, 2003). A Tabela 1 mostra as reações adversas de alguns dos principais fármacos antidepressivos.

Tabela 1: Reações adversas de alguns dos antidepressivos utilizados na clínica.

Medicamentos		Sedação	Insônia	Hipotensão postural	Náusea	Disfunção sexual	Ganho de peso	Inibição de enzima hepáticas	Localidade (sobredose)	Específicos
Tricíclicos	Amitriptilina	2	-	2	-	1	2	2	3	
	Nortriptilina	1	1	1	-	1	-	2	2	
ISRS	Citalopram	-	1	-	2	2	-	-	1	
	Fluoxetina	-	1	-	2	2	-	2	1	
Outros IR	Roboxetina	-	-	-	-	1	-	-	1	
	Venlafaxina	-	1	-	2	2	-	-	1	Hipertensão
Antagonistas de receptor	Trazodona	2	-	2	-	-	1	?	1	Priapismo
	Mirtazapina	2	-	-	-	-	2	-	1	
Agonistas de dopamina	Bupropiona	-	2	-	1	-	-	-	1	
	Amineptina	-	2	-	1	-	-	?	1	Hepatite
IMAO	Tranilcipromina	1	2	2	1	2	2	?	3	Crise hipertensiva

(-) Ausente ou raro/fraco; (1) Pode ocorrer ou moderadamente forte; (2) Relativamente comum ou forte; (3) Muito forte; (?) Desconhecido/informação insuficiente. ISRS: Inibidor seletivo de recaptção da serotonina, IR: Inibidor de recaptção; IMAO: Inibidor da monoamina oxidase. Fonte adaptada: Fleck *et al.* (2003).

Visto os malefícios que a depressão causa ao indivíduo e suas possíveis reações adversas ocasionadas pelos tratamentos antidepressivos tradicionais aliadas à possibilidade de quadros recorrentes da patologia, se faz necessário avaliar os tratamentos alternativos que utilizam mecanismos secundários ao das monoaminas como meios para diminuir a ocorrência e a intensidade dos sintomas depressivos. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo avaliar a influência da suplementação com as vitaminas B9 (ácido fólico) e B12 (cobalamina) no tratamento de pacientes com antidepressivos.

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão narrativa, na qual se utilizaram-se as seguintes etapas:

- Etapa 1 - elaboração da pergunta norteadora.
- Etapa 2 - definição dos descritores.
- Etapa 3 - identificação dos materiais como artigos, livros e capítulos de livros, e outros materiais publicados. Esta pesquisa foi realizada por consultas nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Google Scholar*, *ResearchGate*, *SciELO (Scientific Electronic Library Online)* e *PubMed*. As pesquisas foram realizadas fazendo o uso das seguintes palavras-chave: “homocysteine, folate and depression”, “homocysteine metabolism in depression”, “folate metabolism in depression”, “molecular mechanisms of depression”, “seasonal depression”, “pathophysiology of depression”, “folate depression”, “folate metabolism in depression”, “vitamin B12, depression”, “depressão no Brasil”, “depressão sazonal no Brasil”, “vitamin b12, deficiency, and drugs”, “drug, folic acid, and deficiency”.
- Etapa 4 - criação dos critérios de elegibilidade. Houve a comparação dos títulos dos artigos selecionados para excluir aqueles que apresentavam publicação duplicada nas bases consultadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, seus títulos e resumos foram lidos para a identificação de sua elegibilidade, sendo que em seus títulos deveriam possuir pelo menos uma das palavras-chave utilizadas nas buscas ou abordar assuntos de interesse nesta pesquisa. O critério de inclusão dos artigos foi a capacidade de descrever os mecanismos patológicos da depressão ou os efeitos do excesso de homocisteína sobre o sistema nervoso e a sua relação com o

desenvolvimento da depressão. Os critérios de exclusão foram artigos publicados que associavam a causa da depressão com as doenças cardiovasculares e as dislipidemias.

- Etapa 5 - análise e inclusão dos estudos. Ocorreu a seleção dos materiais com a leitura na íntegra de todos os artigos selecionados para a exclusão daqueles que não apresentavam informações relevantes ao estudo.
- Etapa 6 - inclusão e leitura detalhada das referências que abordavam diretamente o tema.
- Etapa 7 - adaptação e/ou elaboração das figuras, tabelas e gráficos.
- Etapa 8 - redação do artigo científico.

3. Resultados e Discussão

3.1 Depressão

A prevenção e o acompanhamento dos transtornos de saúde mental como a depressão, se apresentam como um desafio de saúde pública nacional para as autoridades governamentais, profissionais de saúde, e os pesquisadores. No mundo, mais de 300 milhões de pessoas vivem com depressão, e no Brasil cerca de 5,8% da população possui o diagnóstico da depressão (World Health Organization, 2017). A prevalência de depressão na população mundial ao longo da vida chega a 20%, com uma proporção de 5 mulheres para cada 2 homens (Brigitta, 2002). Mesmo diante desta prevalência, apenas cerca de 1/3 dos pacientes estão em tratamento, sugerindo que tal fato ocorra devido à dificuldade de compreender e distinguir os sintomas de uma depressão com os sinais ou sensações decorrentes de decepções do cotidiano. O tratamento possibilita a recuperação e o fim dos quadros depressivos (Weissman *et al.*, 1996). No entanto, muitos indivíduos evoluem para um quadro crônico de depressão, e após 5 a 10 anos de acompanhamento prospectivo 7 a 12% ainda estão deprimidos. Dentre os pacientes que se recuperam verifica-se que aproximadamente 75% experimentaram mais de um episódio de depressão maior num intervalo de 10 anos (Angst, 1992).

A alta prevalência desta doença em países ricos e pobres indicam que a questão financeira não é o fator primordial para o seu desencadeamento (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015). Por outro lado, um estudo desenvolvido na cidade de Porto Alegre, Brasil, mostrou uma tendência de maior ocorrência de depressão conforme a diminuição dos níveis de escolaridade e renda (Cunha; Bastos & Duca, 2012). É comum o primeiro episódio de depressão maior ocorrer entre a adolescência até meados dos 40 anos, sendo que mais de 40% apresentam o primeiro episódio de depressão antes dos 20 anos (Nihalani *et al.*, 2016).

A depressão está associada a outros transtornos mentais, principalmente, a ansiedade, que, na maioria dos casos, pode preceder a patologia depressiva (World Health Organization, 2002). Estudos têm relacionado a depressão como uma patologia decorrente de comorbidades preexistentes, como as doenças cardíacas e condições que predispõem o desenvolvimento da doença arterial coronariana (Nihalani *et al.*, 2016). Existe uma relação da depressão em aumentar o risco de suicídio (Wong & Licinio, 2001), o desenvolvimento da Doença de Alzheimer em 2,1 vezes (Green *et al.*, 2003), de epilepsia em 4 a 6 vezes (Hesdorffer *et al.*, 2000), e de diabetes *mellitus* em 60% (Nouwen *et al.*, 2009).

A detecção e o tratamento da depressão são considerados grandes desafios para os médicos e profissionais de saúde, pois os indivíduos apresentam diferentes sintomas e respostas aos tratamentos (Malhi & Mann, 2018). Os sintomas da depressão são variados, e vão desde um quadro de duas ou mais semanas com humor depressivo, perda de interesse ou de prazer; perda ou ganho de peso acompanhado do aumento ou da diminuição do apetite; lentidão ou agitação psicomotoras; insônia ou hipersonia; fadiga ou perda de energia; sentimento de desvalorização ou culpa desproporcional; indecisão ou perda de concentração; tentativas de suicídio, ou pensamentos recorrentes acerca da morte (American Psychiatric Association, 2000).

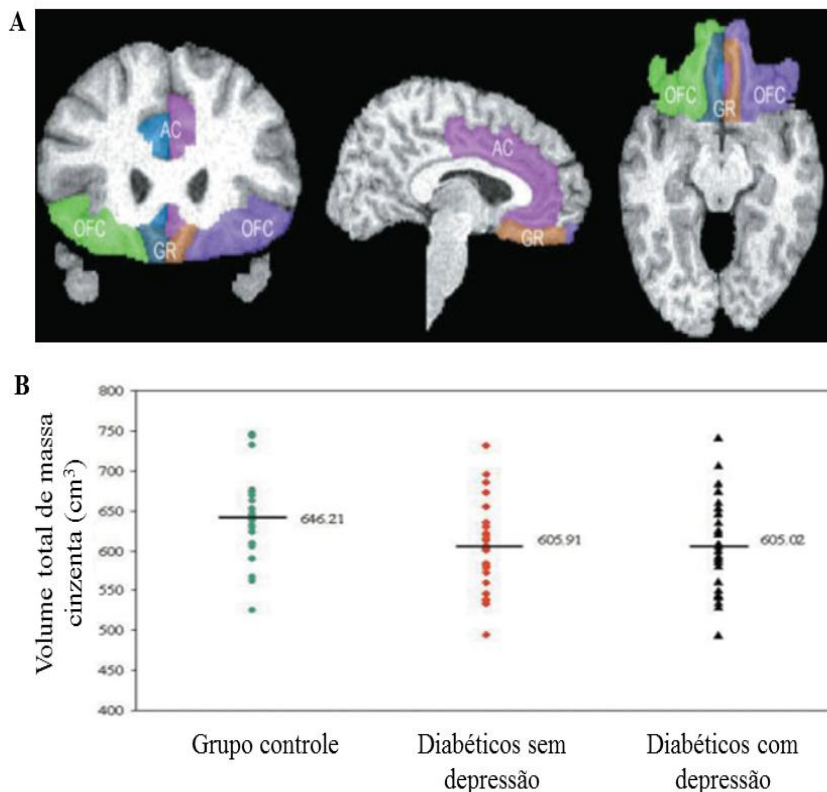
De acordo com a CID-10, a característica clínica da depressão é estratificada em três graus distintos: leve, moderado e grave. Na depressão leve o paciente consegue desempenhar a maior parte das atividades, porém apresenta pelo menos dois ou três dos possíveis sintomas citados anteriormente. Os quadros de depressão moderada são caracterizados por quatro ou mais sintomas e o indivíduo tem extrema dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina. A depressão grave, também conhecida como depressão maior, é subclassificada em depressão maior sem sintomas psicóticos e depressão maior com sintomas psicóticos. A depressão maior sem sintomas psicóticos é diagnosticada pela presença de vários sintomas marcantes e angustiantes, como a visível perda da autoestima, presença de ideias de desvalia ou de culpa, e de pensamentos ou atos suicidas. A depressão maior com sintomas psicóticos apresenta os sintomas citados anteriormente acompanhados de alucinações e de ideias delirantes (World Health Organization, 1997).

3.2 Mecanismos que desencadeiam a depressão

A depressão é uma patologia causada por fatores genéticos, ambientais, e alterações fisiológicas ainda não completamente elucidadas. A primeira hipótese identificada como mecanismo para esta patologia é causada pelo *deficit* funcional dos neurotransmissores monoaminas norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT) em certos locais do cérebro (Rang *et al.*, 2016). Tal relação é comprovada clinicamente pela evolução positiva do humor dos pacientes com a terapia farmacológica monoaminérgica. Ao avaliar os efeitos da administração de fármacos inibidores das monoaminas em pacientes com depressão observou-se um aumento dos quadros depressivos e a reversão dos efeitos terapêuticos dos fármacos monoaminérgicos (Rang *et al.*, 2016). Dentro dos possíveis fatores indutivos para o *deficit* de monoaminas, além das questões ambientais e fisiológicas, estão as possíveis contribuições genéticas no desenvolvimento da patologia em questão. No estudo que avaliou a presença do polimorfismo 102-T/C do gene do receptor de serotonina 5-HT-2A, não foram observadas diferenças de frequências de alelos e genótipos entre indivíduos saudáveis e com depressão. Porém, entre os pacientes depressivos com padrão sazonal em seus episódios e pacientes sem padrão sazonal, as distribuições de genótipos diferiram significativamente, sendo que nos pacientes depressivos sazonais o alelo 102C é cerca de 7,57 vezes mais frequente quando comparado ao homozigoto 102T (Arias *et al.*, 2001).

Os pacientes com diabetes *mellitus* apresentam uma maior predisposição ao desenvolvimento da depressão. Dados transversais de um estudo de coorte realizado na Holanda, com 1.261 homens e 1.406 mulheres de 40 a 65 anos, mostraram que os sintomas depressivos possuem uma relação com o metabolismo da glicose, pois houve uma maior prevalência dos sintomas depressivos nos participantes com diabetes *mellitus* tipo 2 quando comparado aos participantes com metabolismo normal de glicose (Bouwman *et al.*, 2010). A ocorrência da depressão em pacientes diabéticos também pode estar relacionada ao comprometimento cerebral ocasionado pelas complicações decorrentes da síndrome metabólica destes indivíduos. Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 apresentam um menor volume de substância cinzenta na região frontal e do cíngulo anterior, quando comparados aos indivíduos saudáveis (Kumar *et al.*, 2008), conforme demonstrado na figura 2A. Entretanto, considerando apenas os pacientes com diabetes *mellitus*, não se constatou diferença entre aqueles sem e com depressão (figura 2B).

Figura 2: Ressonância magnética do cérebro.



A) Região frontal (OFC); Cíngulo anterior (AC); Giro reto (GR). B) Dispersão de volumes de matéria cinzenta do cérebro inteiro entre pacientes diabéticos sem e com depressão. Fonte adaptada: Kumar *et al.* (2008).

Além da hipótese monoaminérgica, estudos indicam que outras alterações fisiológicas contribuem para o desenvolvimento da depressão, como o baixo nível do hormônio estimulador da tireoide (TSH) (Frey *et al.*, 2007), e o acúmulo de citocinas inflamatórias, pois ao avaliar indivíduos saudáveis e depressivos foram encontradas maiores concentrações das citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e interleucina-6) naqueles com depressão. Estas citocinas são capazes de interagir no metabolismo de neurotransmissores, na função neuroendócrina e na plasticidade sináptica, e desta forma contribuem para a ocorrência e o agravamento da depressão (Dowlati *et al.*, 2010). Os fatores ambientais, principalmente os fatores psicossociais, podem deixar o paciente em situações de estresse, e quanto tal fato ocorre de forma contínua irá induzir a hipersecreção de glicocorticoides que participam ativamente no processo de inibição da neurogênese, ocasionando assim a retração de processos dendríticos, e por consequência a redução do volume cerebral (Holsboer & Ising, 2010). Dentre os pacientes depressivos observou-se volumes reduzidos do hipocampo (Campbell & MacQueen, 2006). Além disso, o excesso de estresse induz uma regulação negativa e uma dessensibilização transitória dos receptores de serotonina 5-HT1A (Flugge, 1995).

A estação do ano e a falta de luminosidade no local também são fatores de risco para o desenvolvimento da depressão, pois a luz brilhante pode influenciar na produção do cortisol ao despertar, contribuindo para a estimulação do núcleo supraquiasmático e, portanto, melhorar o humor, o sono e os ritmos hormonais em pacientes com transtorno depressivo maior (Thorn *et al.*, 2011). Por outro lado, ambientes com pouca luminosidade e frios apresentam efeitos contrários (Lewy *et al.*, 1988). Um estudo realizado no Rio Grande do Sul, Brasil, mostrou que a procura por atendimento médico por queixa e sintomatologia depressiva foi menor durante o verão quando comparado ao inverno (tabela 2), entretanto não houve associação significativa entre a queixa e a sintomatologia depressiva em relação a estação do ano que o paciente buscou por atendimento

médico. Todavia, tal resultado pode ter relação com o fato de não ocorrer uma diminuição considerável no número de horas de luz por dia durante o inverno (D’Incao & Gastaud, 2015).

Tabela 2: Distribuição da amostra de pacientes em busca por atendimento médico de acordo com a estação do ano.

Estação do Ano	Frequência	(%)
Outono	241	31,4
Inverno	220	28,7
Primavera	181	23,6
Verão	125	16,3
Total	767	100

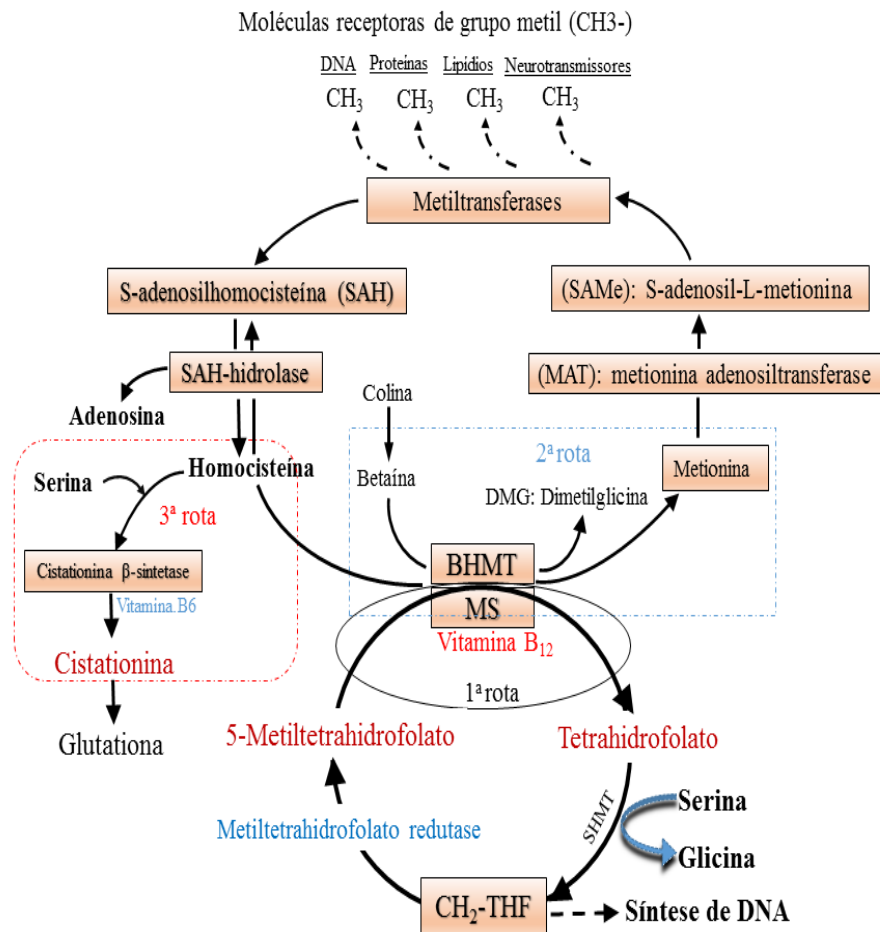
Fonte: D’Incao e Gastaud (2015).

Outro fator que também pode contribuir para o desenvolvimento dos episódios da depressão é uma dieta pobre em alguns nutrientes como as vitaminas B9 e B12, que são essenciais para o funcionamento adequado do cérebro e atuam de forma positiva no desempenho cognitivo e no humor dos indivíduos (Brigitta, 2002). A melhora do quadro proporcionada por esses dois nutrientes está relacionada, principalmente, à capacidade em que ambos têm de participar ativamente no processo de metilação da homocisteína, composto presente em altas concentrações em pacientes depressivos e com capacidade tóxica para as células neuronais (Kruman *et al.*, 2000).

3.3 Importância das vitaminas B9 e B12 no metabolismo da homocisteína

A homocisteína não é obtida pela dieta, mas é oriunda da metionina, um aminoácido essencial ao ser humano que é proveniente da alimentação ou do catabolismo de proteínas endógenas (Nerbass *et al.*, 2005). As vitaminas B9 e B12 participam ativamente no catabolismo da homocisteína ao realizar sua metilação. Existe uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas das vitaminas B9 e B12 com a concentração plasmática de homocisteína. A produção da homocisteína começa com a adição de um grupo adenosil na molécula de metionina pela enzima metionina adenosil transferase (MAT) formando a S-Adenosil-Metionina (SAM) que tem a capacidade de doar um grupo metil para inúmeras substâncias (ex: DNA, proteínas, lipídios e neurotransmissores). A desmetilação da SAM leva a formação da S-Adenosil-Homocisteína (SAH), a qual é posteriormente convertida em homocisteína pela enzima SAH hidrolase (Bottiglieri, 2005). O metabolismo da homocisteína envolve três vias com distintas reações (figura 3).

Figura 3: Relação metabólica entre a vitamina B9, vitamina B 12 e a metilação da homocisteína.



No organismo há três rotas que são responsáveis em manter as concentrações de homocisteína dentro dos valores normais (1ª rota, 2ª rota e 3ª rota). BHMT: enzima betaína homocisteína metiltransferase presente nos tecidos periféricos e ausente nos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC). Todas as enzimas dependentes de folatos estão presentes nos tecidos periféricos e no SNC. CH₂-THF: metileno-tetrahydrofolato; SHMT: enzima serina hidroximetiltransferase, MS: metionina sintase. S(AMe): S-adenosil-L-metionina. DMG: dimetilglicina. Vitamina B12: cobalamina. THF: tetrahydrofolato. SAH: S-adenosilhomocisteína. CBS: cistionina beta-sintetase. Vitamina B6: piridoxina. MTHFR: metiltetrahydrofolato redutase. MTHF: metiltetrahydrofolato. CH₃: grupo metil. GSH: glutaciona. HCY: homocisteína. Fonte adaptada: Bottiglieri (2005).

Uma das vias de metabolização da homocisteína ocorre pela via de metilação que envolve a participação das vitaminas B9 e B12 (1ª rota). Nesta reação, o grupo metil do 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF) é transferido para a homocisteína formando a metionina e o tetrahydrofolato. O 5-MTHF é a forma circulante ativa do folato. Esta reação, catalisada pela metionina sintase, obrigatoriamente necessita da presença da vitamina B12 que age como um cofator enzimático (1ª rota). A captação de novas moléculas de homocisteína é possível pela presença de enzimas dependentes de folato que participam ativamente na conversão do subproduto da reação anterior de metilação, o THF (tetrahydrofolato), em uma nova molécula de 5-MTHF capaz de repetir o processo de metabolização da homocisteína em metionina (Bottiglieri, 2005). O 5-MTHF é o único doador de grupo metil para as reações de metilação que ocorrem no Sistema Nervoso Central.

Nos demais tecidos, a metilação da homocisteína também é realizada pela via da betaína (2ª rota), via que não necessita da vitamina B12. Nesta via, a colina proveniente da dieta é convertida em betaína, a qual reage com a homocisteína pela ação da enzima betaína homocisteína metiltransferase (BHMT), enzima que transfere um grupo metil para a homocisteína para formar a metionina (Bottiglieri, 2005). Esta 2ª rota depende da dieta, e está ausente no Sistema Nervoso Central devido à falta da enzima BHMT (Kruman *et al.*, 2000).

A 3ª rota de metabolização da homocisteína envolve a condensação irreversível da homocisteína com a serina para formar a cistationina por meio de uma reação de transulfuração. A reação de transulfuração é catalisada pela enzima cistationina β -sintase (CBS) que é dependente de piridoxina (Vitamina B6) e regulada pela S-adenosilmetionina. Nesta reação aproximadamente 50% da homocisteína é convertida em cistationina (Sunden *et al.*, 1997). A cistationina é posteriormente hidrolisada pela enzima cistationase em cisteína que, posteriormente, forma a glutatona que atua como antioxidante celular (Bottiglieri, 2005). Tanto a enzima CBS quanto a cistationase necessitam da coenzima piridoxal 5-fosfato (PLP) (Sunden *et al.*, 1997). A via metabólica em que a homocisteína segue está relacionada, principalmente, à concentração de SAME, que em alta quantidade é um sinal de que a metionina está em excesso. A metionina em excesso é responsável pela inibição da enzima metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) necessária para a formação do 5-MTHF e, conseqüentemente, induz a ativação da via de transulfuração. Entretanto, esta via está presente em grandes quantidades apenas nos rins e no fígado (Nerbass *et al.*, 2005).

Desta forma, na deficiência das vitaminas B9 e B12 ocorre um aumento da concentração de homocisteína no Sistema Nervoso Central ocasionando seus efeitos tóxicos, pois quando as concentrações intracelulares de homocisteína aumentam, a reação dependente da SAH-hidrolase ocorre a favor da formação de S-adenosilhomocisteína (SAH). Isso é de extrema relevância, pois a SAH é um potente inibidor das reações de metilação que são dependentes de SAME (Cantoni, 1985).

3.4 Hiper-homocisteinemia: causas e toxicidade

A alta concentração de homocisteína no sangue indica um quadro de hiper-homocisteinemia, configurado quando a dosagem fica acima do valor de referência para a homocisteína plasmática, que varia entre 5 e 15 $\mu\text{mol/L}$ para homens e mulheres. O aumento é considerado leve se os valores estiverem entre 16 e 30 $\mu\text{mol/L}$, intermediário de 31 a 100 $\mu\text{mol/L}$, e grave quando é maior que 100 $\mu\text{mol/L}$ (AbcMed, 2018). Em altas concentrações, a homocisteína contribui para o aumento do risco de doenças psiquiátricas, distúrbios neurodegenerativos (incluindo depressão, esquizofrenia, e as doenças de Alzheimer e Parkinson), e mortes cardiovasculares devido à sua toxicidade para as células endoteliais vasculares. As causas para o aumento da concentração de homocisteína são inúmeras e apresentam diferentes potencialidades, desde alterações genéticas que resultam na diminuição da expressão de CBS e MTHFR, hipotireoidismo, dieta pobre em vitaminas B9 e B12, idade, e insuficiência renal (Sunden *et al.*, 1997). Observa-se na tabela 3 os fatores que influenciam no aumento da concentração da homocisteína plasmática.

Tabela 3: Fatores que influenciam no aumento da concentração homocisteína plasmática.

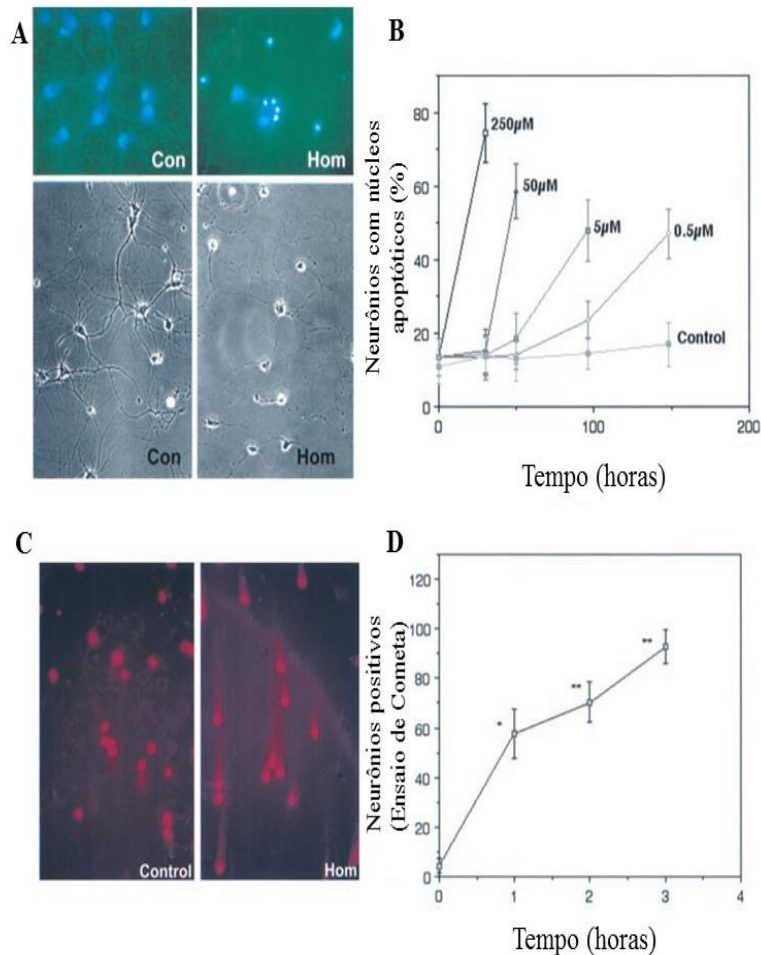
Causas	Risco para a hiper-homocisteinemia
Diabetes <i>mellitus</i> , dieta com deficiência de vitamina B6, hipotireoidismo ou em uso de medicamentos (hipoglicemiantes, antilipêmicos, L-DOPA, contraceptivos, antiepiléticos).	Moderado
Gastrite atrófica ou em uso de medicamentos (óxido nítrico e L-DOPA)	Moderado a intermediário
Deficiência no gene MTHFR, dieta deficiente nas vitaminas B9 ou B12 ou falência renal.	Intermediário
Deficiência no gene CBS (cistationina beta-sintase) ou dificuldade na absorção de vitamina B12.	Severo

Possível aumento da concentração de homocisteína ocasionada no indivíduo em cada categoria: Moderado 15-30 μM ; Intermediário 30 - 100 μM ; Severo acima de 100 μM . MTHFR: metileno tetrahidrofolato redutase. Fonte adaptada: Bottiglieri (2005).

A homocisteína é uma substância de alta toxicidade, pois induz a apoptose em neurônios do hipocampo. Quebras de fita de DNA e depleção de NAD ocorrem rapidamente após a exposição à homocisteína e precedem a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo. A homocisteína aumenta significativamente a vulnerabilidade dos neurônios do hipocampo à lesão

excitotóxica e oxidativa em cultura de células *in vivo*, sugerindo um mecanismo pelo qual a homocisteína pode contribuir para a patogênese das doenças neurodegenerativas (Kruman *et al.*, 2000), conforme demonstrado na Figura 4.

Figura 4: Influência da homocisteína sobre o DNA e indução de apoptose em neurônios do hipocampo.



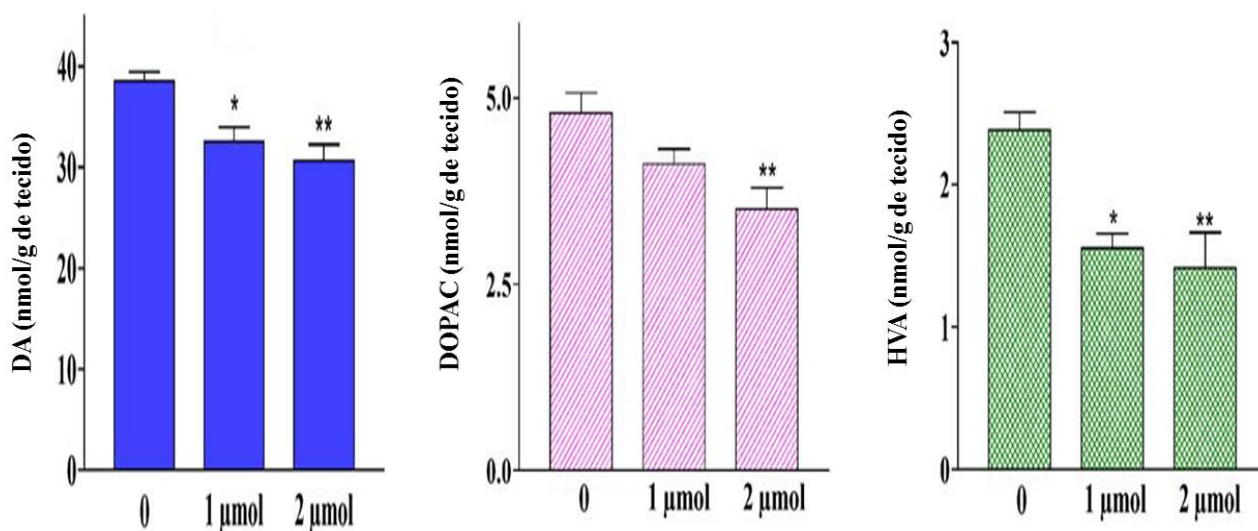
A) As culturas foram expostas durante 28 horas a solução salina ou 250 μM de homocisteína, e em seguida foram coradas com o corante de ligação a ADN fluorescente Hoechst 33342 ou foram fotografadas sob a óptica de contraste de fase. Observe a condensação e fragmentação do DNA nuclear e os danos aos neuritos em muitos dos neurônios na cultura exposta à homocisteína. B) As culturas foram expostas às concentrações indicadas de homocisteína pelos períodos de tempo indicados, e as porcentagens de neurônios com núcleos apoptóticos foram quantificadas. C) Análise de ensaio de ADN nuclear em neurônios em uma cultura de controle e uma cultura que havia sido exposta durante 1 hora a 250 μM de homocisteína. Observe a aparência semelhante a um cometa do DNA nos neurônios que foram expostos à homocisteína. D) As culturas foram expostas a 250 μM homocisteína para os períodos de tempo indicados, e ensaios de cometa foram realizados. Fonte adaptada: Kruman *et al.* (2000).

3.5 Hiper-homocisteinemia e depressão

A primeira hipótese identificada para a depressão está relacionada com o *deficit* funcional de neurotransmissores de monoaminas em certos locais do cérebro, processo que acarreta os sintomas depressivos (Rang *et al.*, 2016). O mecanismo indutivo para a depressão ocasionada pelo excesso de homocisteína está relacionado, principalmente, à capacidade de diminuição da concentração do neurotransmissor dopamina. Os principais mecanismos para a redução da concentração dos neurotransmissores de dopamina oriundos do excesso de homocisteína são ocasionados pelo agravamento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose das células dopaminérgicas (Duan *et al.*, 2001). A confirmação dos efeitos de altas concentrações de homocisteína sobre o sistema dopaminérgico foram constatados ao avaliar os efeitos da administração em

ratos Sprague-Dawley machos por via intracerebroventricular. A resposta obtida foi a redução das taxas de renovação de dopamina e de seus metabólitos (Lee *et al.*, 2005), conforme demonstrado na figura 5.

Figura 5: Efeito da homocisteína sobre os níveis de dopamina e seus metabólitos.



Duas doses (1 e 2 μmol) de homocisteína foram injetadas diretamente em regiões estriadas de cérebros de ratos diariamente durante 5 dias e 2 h após a última injeção, os ratos foram decapitados e as regiões estriadas do rato foram dissecadas e os níveis de dopamina (DA), ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido homovanílico (HVA) foram medidos em HPLC com detecção eletroquímica. Fonte adaptada: Lee *et al.* (2005).

No estudo realizado entre 1989 e 1994 com 46 pacientes internados com depressão grave, identificou-se que cerca da metade dos avaliados apresentava níveis elevados de homocisteína comparada com o grupo controle, sendo que alguns dos indivíduos com altos níveis de homocisteína obtiveram escores mais graves em uma escala utilizada para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos (Bottiglieri *et al.*, 2000).

No estudo transversal realizado com 3.752 homens com 70 anos ou mais da cidade de Perth, Austrália, identificou-se que a redução da concentração plasmática total de homocisteína em 0,19 mg/L poderia potencialmente reduzir as chances de depressão em cerca de 20% da população em geral, independente de genótipos individuais, abrindo a hipótese da possibilidade que tanto a prevalência quanto a incidência de depressão pode ser diminuída com o tratamento para a redução da homocisteína (Almeida *et al.*, 2008).

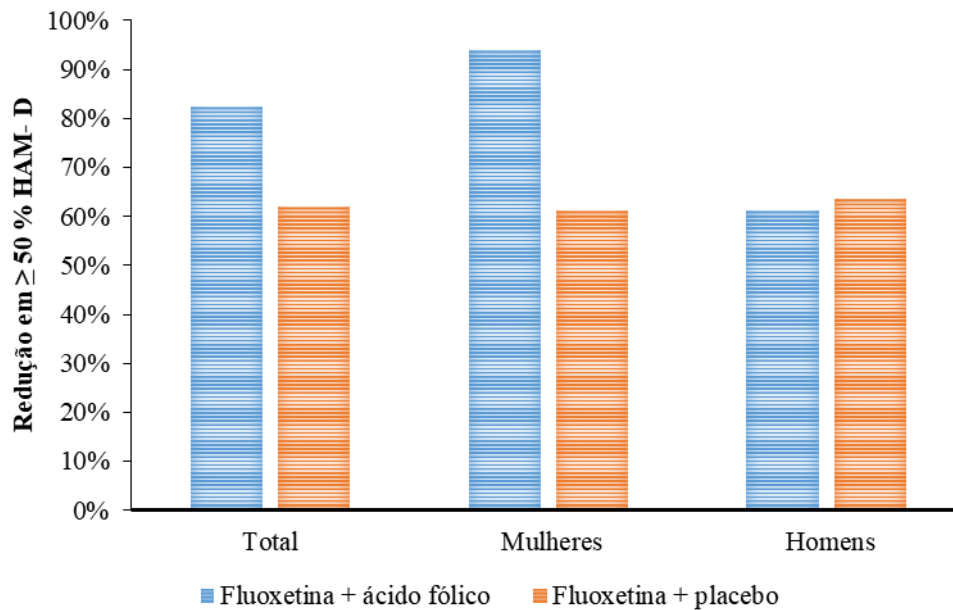
3.6 Estudos que relacionam a suplementação com as vitaminas B9 e B12 nos quadros de depressão

Estudos mostram uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas das vitaminas B9 e B12 e a homocisteína, e tal fato tem despertado o interesse sobre os possíveis efeitos benéficos de suplementar os indivíduos portadores de quadros depressivos com tais vitaminas.

Em 2000 um estudo randomizado foi realizado para avaliar o aumento da ação antidepressiva da fluoxetina quando administrada juntamente com a vitamina B9. Neste estudo, 127 pacientes foram aleatoriamente designados para receber diariamente durante 10 semanas, 20 mg de fluoxetina com 500 μg de vitamina B9 ou placebo. Todos os pacientes preencheram os critérios clínicos da depressão de acordo com as Diretrizes do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (American Psychiatric Association, 1980). Ao final do estudo foram obtidos resultados distintos entre as mulheres e os homens

(gráfico 1). Observou-se uma redução de 50% ou mais na pontuação da Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (Araújo, 2011), em 93,9% das mulheres que receberam o suplemento de vitamina B9, e em 61,1% das mulheres que receberam o placebo. A concentração de homocisteína plasmática diminuiu significativamente em 20,6% das mulheres que receberam tal suplemento. No entanto, não houve alteração significativa nos homens, sugerindo que para alcançar os efeitos benéficos da suplementação de ácido fólico nos homens serão necessárias doses maiores (Coppen & Bailey, 2000).

Gráfico 1: Efeitos da suplementação de vitamina B9 na redução da pontuação da HAM-D em pacientes em tratamento por 10 semanas com fluoxetina.

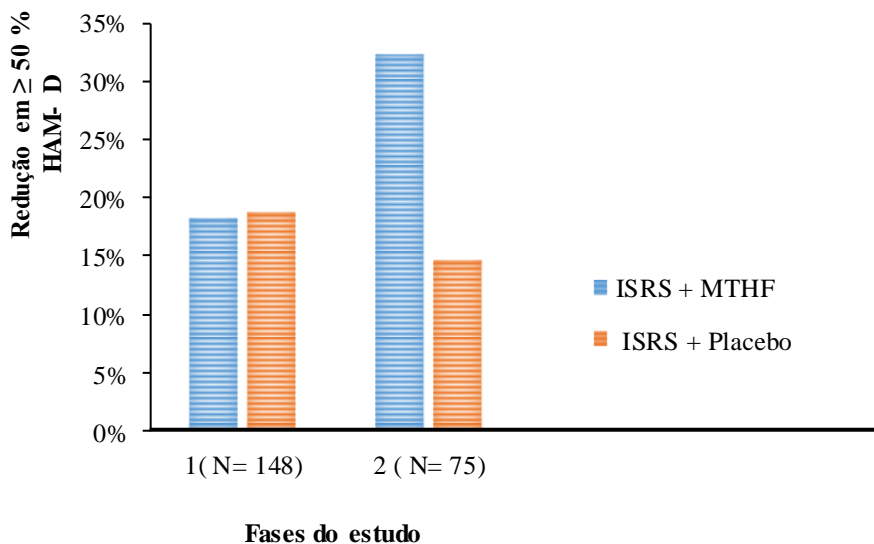


Fonte: Adaptada Coppen e Bailey (2000).

Em 2012, em pacientes ambulatoriais diagnosticados com transtorno depressivo maior que inicialmente não responderam ou obtiveram resposta parcial no tratamento com antidepressivos, foi realizado um ensaio randomizado duplo-cego com adição da suplementação de 5-MTHF ao tratamento medicamentoso com um dos seguintes inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) nas seguintes doses: ≥ 20 mg/dia de fluoxetina, citalopram ou paroxetina; ≥ 10 mg/dia de escitalopram; e ≥ 50 mg/dia de sertralina (Papakostas *et al.*, 2012). O estudo foi dividido em duas etapas, sendo que na primeira etapa os pacientes ($n = 148$) que receberam a suplementação com 5-MTHF foram divididos em três grupos, designados aleatoriamente. O primeiro grupo recebeu 7,5 mg/dia, durante 30 dias, seguidos de 15 mg/dia de 5-MTHF por mais 30 dias. O segundo grupo recebeu o placebo por 30 dias, seguido de 5-MTHF 7,5 mg/dia por mais 30 dias. O terceiro grupo recebeu somente o placebo por 60 dias. Após concluir a primeira etapa, não se observou melhora clínica nos pacientes que receberam o placebo nos primeiros 30 dias seguidos da suplementação com 7,5 mg de 5-MTHF. Porém, no grupo dos pacientes que receberam nos primeiros 30 dias 7,5 mg/dia da 5-MTHF seguidos de 15 mg/dia nos últimos 30 dias, foi observada uma pequena melhora no quadro depressivo. Na segunda etapa, o estudo tinha 75 pacientes com medicamentos e dosagens mantidas dos ISRS utilizadas na primeira etapa do estudo, os quais foram divididos em dois grupos e acompanhados por 60 dias. Um grupo recebeu o antidepressivo e o placebo e o outro recebeu o antidepressivo e 15 mg/dia de 5-MTHF. Após os 60 dias, ao final da segunda etapa do estudo, foi observada uma melhora significativa no quadro depressivo dos pacientes suplementados com 5-MTHF. Esse resultado mostrou a importância da correta dosagem do 5-MTHF durante a fase de suplementação, pois a

resposta a 15mg/dia foi mais efetiva do que para 7,5mg/dia de 5-MTHF. A redução de mais de 50% na pontuação de HAM-D foi maior nos pacientes que participaram da segunda etapa do estudo, conforme descrito no gráfico 2.

Gráfico 2: Taxas de resposta combinadas em dois ensaios de ISRS + MTHF comparado ao tratamento com a ISRS + Placebo.



Fonte adaptada: Papakostas *et al.* (2012).

Em 2013, um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto avaliou os efeitos da suplementação da vitamina B12 em pacientes usuários de antidepressivos triciclos ou de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (Syed *et al.*, 2013). Os pacientes que participaram do ensaio apresentavam baixos níveis séricos de vitamina B12 e um quadro depressivo, classificado em conformidade com a Escala de HAM-D, cuja pontuação foi igual ou acima de 16. Neste ensaio participaram 73 pacientes divididos em dois grupos. O grupo controle ($n = 39$) recebeu apenas o medicamento antidepressivo durante 6 semanas, enquanto o grupo suplementação ($n = 34$) recebeu antidepressivo e uma dosagem de 1000 μg de vitamina B12 administrada por via intramuscular, uma vez por semana, durante 6 semanas. Observou-se que a deficiência de vitamina B12 pode estar associada à resposta inadequada ao tratamento com antidepressivos em pacientes com depressão. A tabela 4 demonstra que 44,10% dos pacientes que receberam suplementação de vitamina B12 tiveram uma redução em mais de 50% do quadro clínico depressivo, conforme pontuação da Escala de HAM-D quando comparado ao grupo controle que teve uma redução de apenas os efeitos benéficos da suplementação durante o tratamento da depressão nos indivíduos com deficiência de vitamina B12.

Tabela 4: Efeito da suplementação com vitamina B12 em pacientes usuários de antidepressivo.

Redução na pontuação de HAM-D (%)	Antidepressivo + Vitamina B12 (%)	Antidepressivo + Placebo (%)
20	100	69,20
50	44,10	5,10

Fonte: Syed *et al.*, (2013).

3.7 Deficiência das vitaminas B9 e B12 e sua relação com a farmacologia clínica

As causas para o aumento da concentração de homocisteína são inúmeras, e apresentam diferentes potencialidades. A deficiência das vitaminas B9 e B12 podem desencadear um quadro depressivo pela dificuldade em metabolizar a homocisteína. Nesse contexto, avaliar a deficiência desses micronutrientes é uma conduta clínica importante para compreender a fisiopatologia, e por consequência uma prescrição farmacológica mais adequada ao tratamento e inibição dos sintomas da depressão. Além do tratamento padrão com os fármacos antidepressivos, a avaliação das dosagens de homocisteína no plasma, vitamina B9 e vitamina B12 permitirão visualizar a possível necessidade de uma suplementação. A deficiência pode ocorrer por uma dieta pobre destes micronutrientes ou pelo uso de alguns fármacos, como os inibidores da acidez gástrica, metformina e alguns antiepiléticos.

Os fármacos que atuam na diminuição da acidez estomacal dificultam a absorção de vitamina B12 ao elevarem o pH do lúmen gastroduodenal. Um estudo realizado nos Estados Unidos da América e que acompanhou 200.000 pessoas por 14 anos, demonstrou que os indivíduos que tinham o consumo contínuo (dois anos seguidos ou mais) de 40 mg de omeprazol por dia apresentaram uma probabilidade de 65% maior de apresentar baixos níveis séricos de vitamina B12 (Lam *et al.*, 2013).

Um estudo randomizado, realizado com 390 pacientes, comparou o uso de insulina mais metformina, um fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, e insulina com placebo por 16 semanas. Identificou-se uma diminuição de 7% das concentrações de vitamina B9 e de 14% da vitamina B12 nos indivíduos que receberam a adição da metformina ao tratamento quando comparado ao grupo que recebeu o placebo (Wulffele *et al.*, 2003).

A terapia medicamentosa da epilepsia é capaz de reduzir as concentrações das vitaminas B9 e B12. Em um estudo realizado com 2900 pessoas, o tratamento com carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona ou valproato foi associado aos baixos níveis séricos de vitamina B9. A redução da vitamina B12 foi observada após o tratamento com carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona ou topiramato (Linnebank *et al.*, 2011).

4. Considerações Finais

Existe uma relação fisiológica entre a hiper-homocisteína, a patologia depressiva e as concentrações séricas das vitaminas B9 e B12. Portanto, como o tratamento convencional com antidepressivos possui uma grande quantidade de reações adversas, é necessária a busca constante por novos tratamentos ou complementares. Os estudos avaliados demonstraram resultados satisfatórios quando as vitaminas B9 e B12 são utilizadas de forma coadjuvante ao tratamento padrão da depressão, sendo capazes de potencializar os efeitos dos antidepressivos e diminuir a gravidade dos sintomas depressivos, principalmente quando o paciente é diagnosticado com altas concentrações de homocisteína plasmática.

Assim, torna-se necessária a realização de mais estudos para avaliar os efeitos benéficos destas vitaminas e para a confirmação da dosagem correta para os homens e mulheres na obtenção dos efeitos farmacológicos. Todavia, os estudos demonstram que o baixo custo para aquisição das vitaminas B9 e B12 é um fator importante e tem despertado a possibilidade da sua inclusão nas Diretrizes de Tratamento para a Depressão no sentido de melhorar a eficiência dos medicamentos antidepressivos e diminuir a gravidade dos sintomas depressivos.

Os efeitos dos antidepressivos ao serem potencializados com o emprego das vitaminas B9 e B12 como coadjuvante ao tratamento padrão da depressão, principalmente quando os pacientes apresentam hiper-homocisteinemia, ilustram a importância do Psiquiatra considerar a deficiência dessas vitaminas como uma causa secundária da depressão, principalmente nos casos refratários ao tratamento convencional. Desta forma, será importante checar os níveis séricos dessas vitaminas antes de fazer a troca do antidepressivo, em especial respondendo ao tratamento. Estudos sobre a aplicabilidade dessas vitaminas como coadjuvante ao tratamento com antidepressivos em crianças, adolescentes e, principalmente, em idosos, o grupo de grande vulnerabilidade, serão necessários, sobretudo para avaliar a dose-resposta.

Referências

- AbcMed. (2018). Hiper-homocisteinemia - o que é isso? <https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1325933/hiper-homocisteinemia-o-que-e-isso.htm>.
- Almeida, O. P., McCaul, K., Hankey, G. J., Norman, P., Jamrozik, K., & Flicker, L. (2008). Homocysteine and depression in later life. *Archives of General Psychiatry*, 65, 1286-1294. 10.1001/archpsyc.65.11.1286.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (3a ed.), American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4a ed.), American Psychiatric Association.
- Angst, J. (1992). How recurrent and predictable is depressive illness? In: Montgomery, S., Rouillon, F. *Long-term treatment in depression*. New York: John Wiley & Sons.
- Araújo, S. H. R. (2011). *Adaptação transcultural da GRID Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAMD) para o português brasileiro e avaliação do impacto de um treinamento sobre a confiabilidade interavaliadores*. Dissertação (Mestrado) - Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
- Arias, B., Gutiérrez, B., Pintor, L., Gastó, C., & Fañanás, L. (2001). Variability in the 5-HT_{2A} receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Molecular Psychiatry*, 6, 239-242. 10.1038/sj.mp.4000818.
- Bottiglieri, T. (2005). Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 1103-1112. 10.1016/j.pnpbp.2005.06.021.
- Bouwman, V., Adriaanse, M. C., Riet, E. v., Snoek, F. J., Dekker, J. M., & Nijpels, G. (2010). Depression, anxiety and glucose metabolism in the general dutch population: the new Hoom study. *PLoS One*, 5, e9971. 10.1371/journal.pone.0009971.
- Brasil. (2017). *1º boletim quadrimestral sobre benefícios por incapacidade de 2017: Adoecimento mental e trabalho: a concessão de benefícios por incapacidade relacionados a transtornos mentais e comportamentais entre 2012 e 2016*. Brasília: Secretaria de Previdência, 2017. <http://sa.previdencia.gov.br/site/2017/04/1%C2%BA-boletim-quadrimestral.pdf>.
- Brigitta, B. (2002). Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 4, 7-20. 10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy.
- Campbell, S., & MacQueen, G. (2006). An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 19, 25-33. 10.1097/01.yco.0000194371.47685.f2.
- Cantoni, G. L. (1985). The role of S-adenosylhomocysteine in the biological utilization of S-adenosylmethionine. *Progress in Clinical and Biological Research*, 198, 47-65.
- Coppen, A., & Bailey, J. (2000). Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 60, 121-130. 10.1016/s0165-0327(00)00153-1.
- Cunha, V. R., Bastos, G. A. N., & Duca, G. F. (2012). Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15, 346-354. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000200012>.
- D'Incao, D. B., & Gastaud, M. B. (2015). Investigando a associação entre sintomas e queixas depressivas com as estações do ano. *Fractal: Revista de Psicologia*, 27, 152-159. <https://doi.org/10.1590/1984-0292/896>.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67, 446-457. 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
- Duan, W., Ladenheim, B., Cutler, R. G., Kruman, I. I., Cadet, J. L., & Mattson, M. P. (2001). Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 80, 101-110. 10.1046/j.0022-3042.2001.00676.x.
- Fleck, M. P. A., Lafer, B., Sougey, E. B., Porto, J. A., Brasil, M. A., & Juruena, M. F. (2003). Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 25, 114-122. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013>.
- Flugge, G. (1995). Dynamics of central nervous 5-HT_{1A}-receptors under psychosocial stress. *The Journal of Neuroscience*, 15, 7132-7140. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07132.1995>.
- Frey, A., Lampert, A., Dietz, K., Striebich, S., Locher, C., Fedorenko, O. et al. (2007). Thyrotropin serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. *Neuropsychobiology*, 56, 123-126. 10.1159/000112954.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386, 743-800. 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D. et al. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, 60, 753-759. 10.1001/archneur.60.5.753.
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers J. F., & Cascino, G. (2000). Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology*, 47, 246-249.
- Holsboer, F., & Ising M. (2010). Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual Review of Psychology*, 61, 81-109.

10.1146/annurev.psych.093008.100321.

Howland, R. D., & Mycek, M. J. (2007). *Farmacologia ilustrada*. (3a ed.), Artmed.

Kruman, I. I., Culmsee, C., Chan, S. L., Kruman, Y., Guo, Z., Penix, L. *et al.* (2000). Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 20, 6920-6926. 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000.

Kumar, A., Haroon, E., Darwin, C., Pham, D., Ajilore, O., Rodriguez, G. *et al.* (2008). Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27, 14-19. 10.1002/jmri.21224.

Lam, R. L., Schneider, J. L., Zhao, W., & Corley, D. A. (2013). Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 310, 2435-2442. 10.1001/jama.2013.280490.

Lee, E-S. Y., Chen, H., Soliman, K. F. A., & Charlton, C. G. (2005). Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents. *Neurotoxicology*, 26, 361-371. 10.1016/j.neuro.2005.01.008.

Lewy, A. J., Sack, R. L., Singer, C. M., White, D. M., & Hoban, T. M. (1988). Winter depression and the phase shift hypothesis for the therapeutic effect of bright light: history, theory and experimental evidence. *Journal of Biological Rhythms*, 3, 121-134. 10.1177/074873048800300203.

Linnebank, M., Moskau, S., Semmler, A., Widman, G., Stoffel-Wagner, B., Weller, M. *et al.* (2011). Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of Neurology*, 69, 352-359. 10.1002/ana.22229.

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392, 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).

Musselman, D. L., Evans, D. L., & Nemeroff, C. B. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 55, 580-592. 10.1001/archpsyc.55.7.580.

Nerbass, F. B., Draibe, S. A., & Cuppari, L. (2005). Hiperhomocisteinemia na insuficiência renal crônica. *Revista de Nutrição*, 18, 239-249. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732005000200008>.

Nihalani, N., Simionescu, M., & Dunlop, B. W. (2016). *Depression: treatment strategies and management*. (2a ed.), Boca Raton: CRS Press.

Nouwen, A., Lloyd, C. E., & Pouwer, F. (2009). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Response to Mezuk *et al.* *Diabetes Care*, 32, e56. 10.2337/dc09-0027.

Papakostas, G. I., Shelton, R. C., Zajecka, J. M., Etemad, B., Rickels, K., Clain, A. *et al.* (2012). L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *The American Journal of Psychiatry*, 169, 1267-1274. 10.1176/appi.ajp.2012.11071114.

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Moore, P. K. (2016). *Farmacologia*. (8a ed.), Elsevier.

Sunden, S. L., Renduchintala, M. S., Park, E. I., Miklasz, S. D., & Garrow, T. A. (1997). Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 345, 171-174. 10.1006/abbi.1997.0246.

Syed, E. U., Wasay, M., & Awan, S. (2013). Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *The Open Neurology Journal*, 7, 44-48. 10.2174/1874205X01307010044.

Thorn, L., Evans, P., Cannon, A., Hucklebridge, F., & Clow, A. (2011). Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 816-823. 10.1016/j.psyneuen.2010.11.003.

Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., & Hwu, F. G. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of the American Medical Association*, 276, 293-299.

Wong, M. L., & Licinio, J. (2001). Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 343-351. 10.1038/35072566.

World Health Organization. (1997). CID-10. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Edusp, v.1.

World Health Organization. (2012). *Depression: a Global Crisis*. *World Mental Health*. Geneva: Ed World Health Organization.

World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: Ed World Health Organization.

Wulffele, M. G., Kooy, A., Lehert, P., Bets, D., Ogterop, J. C., Van der Burg, B. B. *et al.* (2003). Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*, 254, 455-463. 10.1046/j.1365-2796.2003.01213.x.