



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



LUCAS JOSE DE RESENDE SOUSA

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA B 12 E ÁCIDO FÓLICO NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM ANTIDEPRESSIVOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

OURO PRETO - MG

2022

LUCAS JOSE DE RESENDE SOUSA

**INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA B 12 E ÁCIDO FÓLICO NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM ANTIDEPRESSIVOS: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientadora: Prof.^a Dr.^a Carmen Aparecida de Paula.

OURO PRETO-MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

5725l Sousa, Lucas Jose de Resende.
Influência da suplementação com vitamina b 12 e ácido fólico no
tratamento de pacientes com antidepressivos [manuscrito]: uma revisão
de literatura. / Lucas Jose de Resende Sousa. - 2022.
41 f.: il.; color., gráf., tab.,

Orientadora: Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Ácido fólico. 2. Vitamina B12. 3. Depressão. I. Paula, Carmen
Aparecida de. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 577.16:616.89

Bibliotecário(a) Responsável: Angela Maria Raimundo - SIAPE: 1.644.803

19/01/2022 21:31

SEI/UFOP - 0270230 - Folha de aprovação do TCC



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Lucas José de Resende Sousa

INFLUÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA B 12 E ÁCIDO FÓLICO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ANTIDEPRESSIVOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista.

Aprovada em 14 de janeiro de 2022.

Membros da banca

Profa. Dra. Carmen Aparecida de Paula - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Simone Aparecida Rezende - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Isabela Neves de Almeida - Universidade Federal de Ouro Preto

Carmen Aparecida de Paula, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 19/01/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Aparecida de Paula, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 19/01/2022, às 21:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0270230** e o código CRC **51f7f767**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109-000768/2021-94

SEI nº 0270230

R. Diogo de Vasconcelos, 122 - Bairro Pêra Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591649 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Francisco Batista de Sousa e Maria Auxiliadora de Resende Sousa pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações. À minha irmã Daiane de Resende Sousa pela amizade e atenção dedicadas quando sempre precisei.

À minha Professora Orientadora Carmen Aparecida de Paula pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo. Também quero agradecer à Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, primeira Escola de Farmácia da América Latina, e a todo o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade e excelência do ensino.

A todos os meus amigos de Resende Costa e de Ouro Preto, em especial aos antigos e novos moradores do Apartamento 102 Azul, a Julia Maria pelos anos de amizade, ao Alex Ferreira (*in memoriam*) pelo apoio e irmandade e a todos os colegas do curso de graduação que compartilharam comigo inúmeros desafios, sempre com espírito colaborativo.

Finalmente, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

No Brasil, cerca de 5,8% da população possui diagnóstico de depressão. No entanto, apenas cerca de um terço dos pacientes estão em tratamento. Isto, talvez, seja em decorrência da dificuldade de compreender e distinguir os sintomas de uma depressão dos sinais ou sensações decorrentes de decepções do cotidiano. Além disso, o tratamento inadequado pode ser devido à dificuldade de adesão aos medicamentos antidepressivos em decorrência dos inúmeros efeitos adversos, como disfunção sexual, aumento do peso, sedação e diminuição da pressão arterial que os mesmos podem proporcionar na maioria dos pacientes. Os efeitos adversos observados com o uso dos medicamentos antidepressivos têm impulsionado uma busca por novas estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento da depressão. Estudos indicam a presença de altas concentrações de homocisteína em pacientes com diagnóstico de depressão, aminoácido presente no plasma e 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. Para compreender melhor, a importância da vitamina B12 e do ácido fólico como suplementação durante o tratamento com medicamentos antidepressivos, foi realizada uma revisão de literatura buscando compreender a relação fisiológica entre a depressão e a presença de altas concentrações séricas de homocisteína e também o potencial destes micronutrientes na diminuição da intensidade dos sintomas clínicos observados nos pacientes depressivos. Nosso estudo mostrou que a vitamina B12 e o ácido fólico são nutrientes importantes e necessários para a síntese de neurotransmissores e para a redução dos níveis de homocisteína a nível cerebral. Além disso, observamos, que os pacientes com depressão e em tratamento ou não com antidepressivos obtiveram uma melhora significativa do seu quadro clínico quando foram suplementados com vitamina B12 e metiltetraidrofolato. Adicionalmente, a suplementação com estes dois micronutrientes além de diminuir os níveis de homocisteína na circulação sanguínea também foram capazes de potencializar os efeitos dos antidepressivos e diminuir a gravidade dos sintomas depressivos, principalmente naqueles pacientes portadores de altas concentrações de homocisteína plasmática. Finalmente, os estudos citados nessa revisão, mostram que o baixo custo para aquisição da vitamina B12 e do ácido fólico é um fator interessante e está despertando a possibilidade da inclusão deles nas diretrizes de tratamento para a depressão no sentido de melhorar a eficiência dos medicamentos antidepressivos.

ABSTRACT

In Brazil, about 5.8% of the population has a diagnosis of depression. However, only about a third of patients are on treatment. This, perhaps, is due to the difficulty in understanding and distinguishing the symptoms of depression from the signs or sensations resulting from everyday disappointments. In addition, inadequate treatment may be due to the difficulty of adherence to antidepressant drugs due to the numerous adverse effects, such as sexual dysfunction, weight gain, sedation and decrease in blood pressure that they can provide in most patients. The adverse effects observed with the use of antidepressant drugs have driven a search for new therapeutic strategies aimed at the treatment of depression. Studies indicate the presence of high concentrations of homocysteine in patients diagnosed with depression, an amino acid present in plasma and with neurodegenerative properties. 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 usual antidepressants. To better understand the importance of vitamin B12 and folic acid as supplementation during treatment with antidepressant drugs, a literature review was carried out seeking to understand the physiological relationship between depression and the presence of high serum homocysteine concentrations and also the potential of these micronutrients in decreasing the intensity of clinical symptoms observed in depressive patients. Our study showed that vitamin B12 and folic acid are important and necessary nutrients for the synthesis of neurotransmitters and for the reduction of homocysteine levels in the brain. In addition, we observed that patients with depression and on treatment or not with antidepressants obtained a significant improvement in their clinical condition when they were supplemented with vitamin B12 and methyltetrahydrofolate. Additionally, supplementation with these two micronutrients, in addition to decreasing the levels of homocysteine in the bloodstream, were also able to potentiate the effects of antidepressants and reduce the severity of depressive symptoms, especially in those patients with high plasma homocysteine concentrations. Finally, the studies cited in this review show that the low cost of acquiring vitamin B12 and folic acid is an interesting factor and is raising the possibility of including them in the treatment guidelines for depression in order to improve the efficiency of antidepressant drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do mecanismo dos fármacos antidepressivos venlafaxina e duloxetine e dos inibidores da enzima monoamina oxidase (IMAO).....	12
Figura 2: Ressonância magnética do cérebro.....	16
Figura 3: Dispersão de volumes de matéria cinzenta do cérebro inteiro entre pacientes diabéticos com e sem depressão.....	16
Figura 4: Metabolismo da Homocisteína.....	20
Figura 5: Influência da homocisteína sobre o DNA e indução de apoptose em neurônios do hipocampo.....	23
Figura 6: Efeito da homocisteína sobre os níveis de dopamina e seus metabólitos.....	24
Gráfico 1: Efeitos da suplementação de ácido fólico na redução da pontuação da HAM- D em pacientes em tratamento por 10 semanas com Fluoxetina.....	25
Gráfico 2: Taxas de resposta combinadas em dois ensaios de L-Metilfolato (MTHF) + ISRS comparado ao tratamento com a ISRS + placebo.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil das reações adversas de alguns dos antidepressivos mais utilizados na clínica.....	12
Tabela 2: Distribuição da amostra de pacientes em busca por atendimento médico de acordo com a estação do ano.....	17
Tabela 3: Fatores que induzem o aumento das concentrações de homocisteína no sangue.....	22
Tabela 4 Efeito da suplementação com vitamina B12 em pacientes usuários de antidepressivo.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial da Saúde

CID-10 -Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde

IMAO - inibidores da enzima monoamina oxidase

MAO enzima monoamina oxidase

5-HT - 5-hidroxitriptamina

TSH - hormônio estimulador da tireoide

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SAM- S-Adenosil-Metionina

SAH- S-Adenosil-Homocisteína

SAH hidrolase - S-adenosil-L-homocisteína hidrolase

5-MTHF - 5-metiltetrahidrofolato

THF - tetrahidrofolato

BHMT - betaína homocisteína metiltransferase

CBS - cistationina beta-sintase

PLP - coenzima piridoxal 5-fosfato

DA - dopamina

DOPAC- ácido 3,4-diidroxifenilacético

HVA - ácido homovanílico

DSM-III - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

HAM- D - Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton

ISRS - inibidores seletivos da recaptação da serotonina

EUA- Estados Unidos da América

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO.....	13
2.1. Depressão.....	13
2.2. Mecanismos que desencadeiam a depressão.....	15
3. OBJETIVOS.....	18
3.1. Objetivo geral.....	18
3.2. Objetivo específico.....	18
4. METODOLOGIA.....	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
5.1. Importância da Vitamina B12 e do ácido fólico no metabolismo da homocisteína.....	19
5.2. Hiper-homocisteinemia: causas e toxicidade.....	21
5.3. Hiper-homocisteinemia e depressão.....	23
5.4. Estudos que relacionam a suplementação com vitamina B12 e de ácido fólico nos quadros de depressão.....	25
5.5 Deficiência de Vitamina B12 e Ácido Fólico e a relação com a farmacologia clínica....	28
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
8. ANEXOS	

1. INTRODUÇÃO

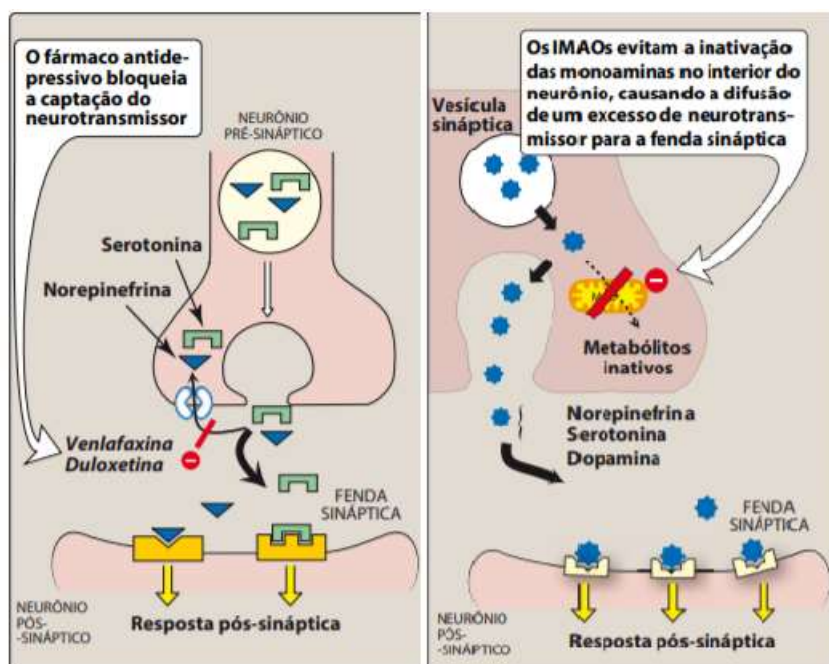
O cuidado com a saúde mental é um tema de amplo aspecto e muito discutido, pois envolve a qualidade de vida das pessoas e o crescimento econômico no Brasil. Em 2017, os transtornos mentais e comportamentais representavam a terceira maior causa de afastamento do trabalho no Brasil (BRASIL, 2017). Segundo 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. Essa classificação baseia-se 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. Além disso, a depressão pode contribuir com o aumento da probabilidade do risco de inúmeras outras patologias, como distúrbios cardiovasculares, diabetes e algumas psicopatologias (BRASIL, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

O tratamento farmacológico da depressão é composto por medicamentos psicotrópicos inibidores dos sintomas, como humor depressivo, culpa desproporcional e 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, DALE, RITTER; 2016). Desta forma, tais fármacos atuam, principalmente, aumentando a disponibilidade das monoaminas nas fendas sinápticas: quer seja pela inibição da sua recaptação ou pelo aumento da sua liberação pelos neurônios pré-sinápticos (FIG.1).

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

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



Legenda: Painel esquerdo: Bloqueio da recaptação de serotonina e norepinefrina na fenda sináptica. Painel direito: Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) impedem a degradação das monoaminas pela enzima monoamina oxidase (MAO) no interior dos neurônios. Fonte: HOWLAND & MYCEK (2007)

Tabela 1: Perfil das reações adversas de alguns dos antidepressivos mais utilizados na clínica

Medicamento	Sedação	Insônia	Hipotensão postural	Náusea	Disfunção sexual	Ganho de peso	Específicos	Inibição de enzimas hepáticas	Letalidade (sobredose)
Tricíclicos									
Amitríptilina	2	-	2	-	1	2		2	3
Nortríptilina	1	1	1	-	1	-		2	2
ISRS									
Citalopram	-	1	-	2	2	-		-	1
Fluoxetina	-	1	-	2	2	-		2	1
Outros IR									
Reboxetina	-	-	-	-	1	-		-	1
Venlafaxina	-	1	-	2	2	-	Hipertensão	-	1
Antagonistas de receptor									
Trazodona	2	-	2	-	-	1	Priapismo	?	1
Mirtazapina	2	-	-	-	-	2		-	1
Agonistas de Dopamina									
Bupropiona	-	2	-	1	-	-		-	1
Amineptina	-	2	-	1	-	-	Hepatite	?	1
IMAO									
Tranilcipromina	1	2	2	1	2	2	Crise hipertensiva	?	3

Legenda: (-) 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 recaptação da serotonina, IR: Inibidor de recaptação; IMAO: Inibidor da monoamina oxidase. Fonte: FLECK, 2003, com adaptações.

Diante do exposto na TAB.1 e visto os males 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 a possibilidade de tratamentos alternativos que utilizem mecanismos secundários ao das monoaminas como meios para diminuir a ocorrência e a intensidade dos sintomas depressivos. Esta revisão se baseou em estudos que avaliam os efeitos da vitamina B12 e do ácido fólico no tratamento da depressão visando a diminuição do quadro e da intensidade dos sintomas depressivos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 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 pesquisadores. No mundo, mais de 300 milhões de pessoas vivem com depressão. No Brasil, cerca de 5,8% da população possui diagnóstico de 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 significativa prevalência, apenas cerca de um terço dos pacientes estão em tratamento. Isto talvez seja 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, BLAN, CANINO GJ; 1996). No entanto, uma parcela dos indivíduos evolui para um quadro crônico de depressão e após 5 a 10 anos de acompanhamento prospectivo, 7 a 12% ainda estão deprimidos (ANGST, 1992). Ao analisar os pacientes que se recuperaram 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; 2013). Por outro lado, um estudo desenvolvido na cidade de Porto Alegre mostrou uma tendência de maior ocorrência de depressão conforme a diminuição dos níveis de escolaridade e renda (CUNHA, BASTOS, DUCA; 2012). Os estudos mostram que 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, SIMIONESCU, DUNLOP, 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). Inúmeros estudos relacionam a depressão como uma patologia decorrente de comorbidades preexistentes, como doenças cardíacas e condições que predis põe desenvolvimento de doença arterial coronariana (NIHALANI, SIMIONESCU, DUNLOP, 2016). Também existe uma estreita 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, HAUSER, ANNEGERS, CASCINO; 2000) e de diabetes em 60% (NOUWEN, LLOYD, POUWER; 2009).

A detecção e o tratamento da depressão são considerados grandes desafios para médicos e profissionais de saúde, pois os indivíduos apresentam diferentes sintomas e respostas aos tratamentos (MALHI, MANN; 2018). Os sintomas da depressão são bastante variados, eles vão desde um quadro de duas ou mais semanas com humor depressivo, perda de interesse ou de prazer. Além de 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; ideação ou 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 o paciente apresenta pelo menos dois ou três dos possíveis sintomas citados acima. 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. Por fim, 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 presença 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).

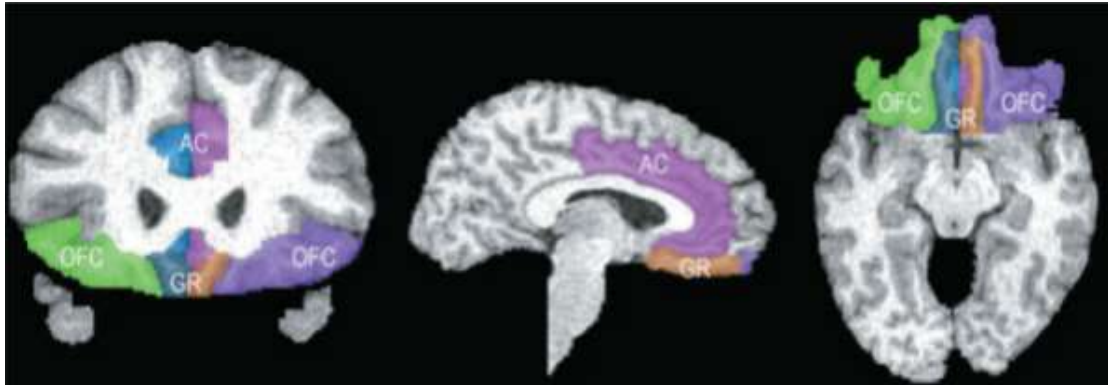
2.2 Mecanismos que desencadeiam a depressão

A literatura mostra que a depressão é uma patologia causada por fatores genéticos, ambientais e também por alterações fisiológicas que ainda não foram completamente elucidadas. A primeira hipótese identificada como mecanismo para esta patologia é causada pelo déficit funcional dos neurotransmissores monoaminas norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT) em certos locais do cérebro (RANG, DALE, RITTER; 2016). Tal relação é comprovada clinicamente pela evolução positiva do humor dos pacientes com a terapia farmacológica monoaminérgica. Estudos que avaliaram os efeitos da administração de fármacos inibidores das monoaminas em pacientes com depressão reforçaram a hipótese monoaminérgica ao observarem, como resultado, um aumento dos quadros depressivos e a reversão dos efeitos terapêuticos dos fármacos monoaminérgicos (RANG, DALE, RITTER; 2016). Dentro dos possíveis fatores indutivos para o déficit de monoaminas, além de questões ambientais e fisiológicas, estão as possíveis contribuições genéticas no desenvolvimento da patologia em questão. Em um estudo o qual foram avaliadas 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 com depressão e saudáveis. Porém, entre os pacientes depressivos com padrão sazonal em seus episódios e pacientes sem padrão sazonal, as distribuições de genótipos diferiram significativamente, observando-se que em pacientes depressivos sazonais o alelo 102C é mais frequente cerca de 7,57 vezes comparado ao homozigoto 102T (ARIAS *et al*; 2001).

Existe uma relação entre os pacientes com diabetes apresentarem uma maior predisposição no desenvolvimento da depressão. Dados transversais de um estudo de coorte realizado na Holanda, em que foram avaliados 1.261 homens e 1.406 mulheres, com idades entre 40 e 65 anos, mostraram que os sintomas depressivos possuem uma relação muito estreita com o metabolismo da glicose. Esta associação foi determinada, principalmente, após observar uma maior prevalência de sintomas depressivos em participantes com diabetes tipo 2 quando comparado aos participantes com metabolismo normal de glicose (BOUWMAN; 2010). A ocorrência de depressão em pacientes diabéticos também pode estar relacionada ao comprometimento cerebral ocasionado pelas complicações decorrentes da síndrome metabólica vista nos pacientes diabéticos. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam menor volume de substância cinzenta na região frontal e do cíngulo anterior, quando comparados com indivíduos

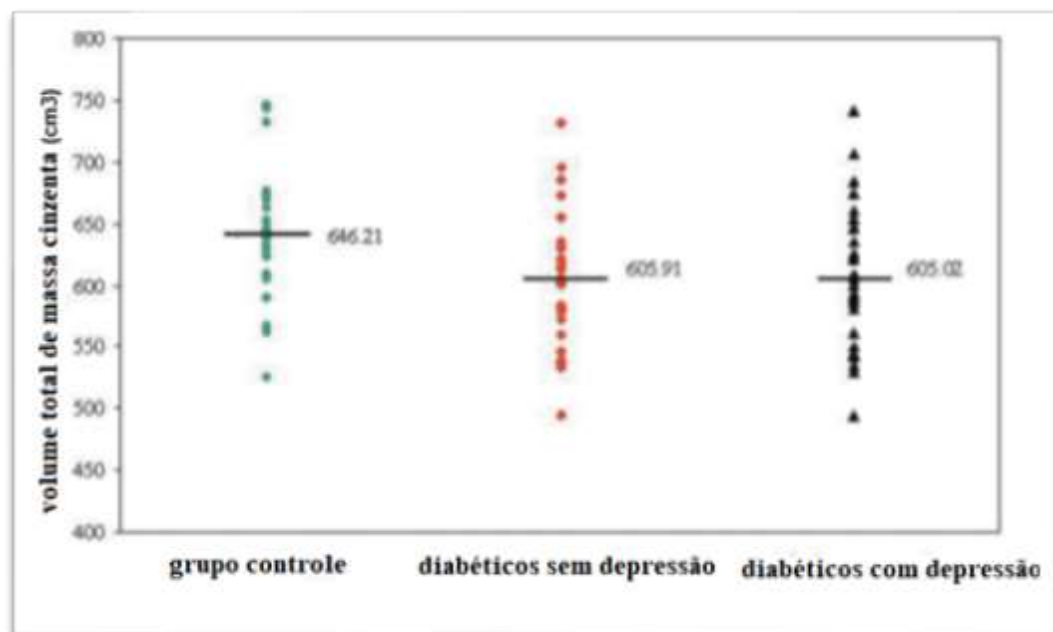
saudáveis (FIG.2) (KUMAR; 2008). Entretanto, considerando apenas os pacientes com diabetes, não se constatou diferença entre pacientes com e sem depressão (FIG.3).

Figura 2: Ressonância magnética do cérebro



Legenda: Região frontal (OFC); Cíngulo anterior (AC); Giro reto (GR). Fonte: KUMAR (2008)

Figura 3: Dispersão de volumes de matéria cinzenta do cérebro inteiro entre pacientes diabéticos com e sem depressão



Fonte: KUMAR, 2008, com adaptações.

Além da hipótese monoaminérgica, inúmeros 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 depressivos e saudáveis, foram encontradas concentrações maiores das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e interleucina-6 nos indivíduos depressivos. Estas citocinas são capazes de interagir de forma maléfica no metabolismo de neurotransmissores, na função neuroendócrina e na plasticidade sináptica, e desta forma contribuindo para a ocorrência

e agravamento da depressão (DOWLATI; 2010). Os fatores ambientais, principalmente os fatores psicossociais, são capazes de deixar o paciente em situações de stress que quando 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 redução do volume cerebral (HOLSBOER, ISING; 2010). Ao avaliar pacientes depressivos, foi possível observar que a maior parte dos achados mostram volumes reduzidos do hipocampo (CAMPBELL, MACQUEEN; 2006). Além disso, o excesso de stress induz uma regulação negativa e uma dessensibilização transitória dos receptores de serotonina 5-HT1A (FLÜGGE, 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 mostrou que a procura por atendimento médico por queixa e sintomatologia depressiva foi cerca de 55% menor durante o verão quando comparado ao inverno (TAB.2), porém, ao realizar as análises estatísticas, a conclusão dos pesquisadores foi que não houve nenhuma associação significativa entre queixa e sintomatologia depressiva em relação a estação do ano em 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 (BERGERSCH *et al*; 2015).

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

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

Fonte: BERGERSCH *et al* (2015)

Um outro fator que também pode ser indutivo para o desenvolvimento de episódios de depressão é uma dieta pobre em alguns nutrientes. Ao avaliar o consumo de nutrientes destacam-se os efeitos do ácido fólico e a vitamina B12, pois ambos 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 confirmada para as células neuronais (KRUMAN *et al*; 2000).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a hiper-homocisteinemia e depressão, como a importância da suplementação com Vitamina B12 e com ácido fólico na diminuição da intensidade dos sintomas depressivos.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar o papel da vitamina B12 e do ácido fólico no metabolismo da homocisteína;
- Analisar a relação entre a homocisteína e sua capacidade patogênica na ocorrência os quadros de depressão;
- Avaliar os efeitos da suplementação com vitamina B12 e ácido fólico sobre a concentração de homocisteína plasmática;
- Avaliar a capacidade da suplementação com vitamina B12 e ácido fólico em diminuir a ocorrência e a intensidade dos sintomas depressivos.
- Avaliar a relação entre a deficiência de vitamina B12 e ácido Fólico com o uso de determinados fármacos.

4. METODOLOGIA

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 chaves: “Homocysteine, folate, 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, drugs”, “drug, folic acid, deficiency”. 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 antes do ano de 2000 e os que associavam a causa da depressão com doenças cardiovasculares e dislipidemias.

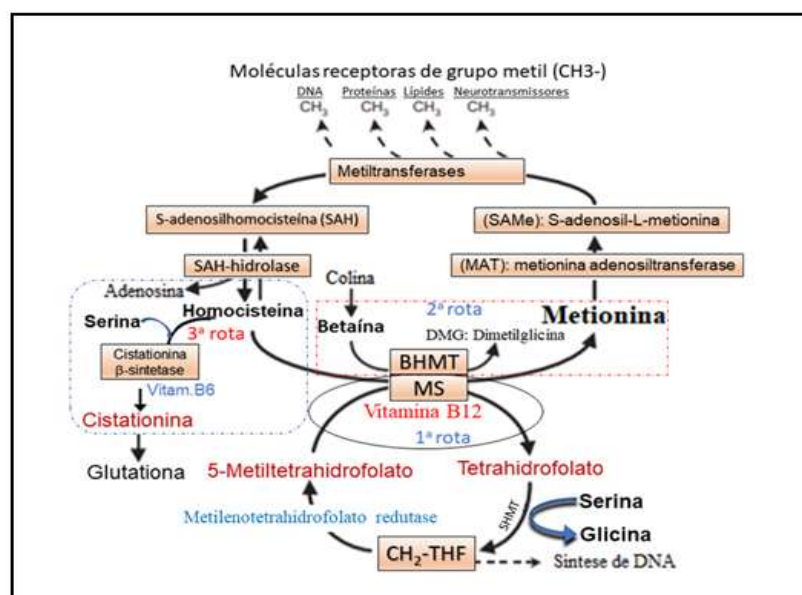
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Importância da vitamina B12 e do ácido fólico no metabolismo da homocisteína

A homocisteína não é obtida diretamente por meio da dieta, mas sim pela desmetilação da metionina, aminoácido proveniente da alimentação ou do catabolismo de proteínas endógenas (NERBASS *et al.*; 2005). A vitamina B12 e o ácido fólico participam ativamente no catabolismo da homocisteína ao realizar a sua metilação. Estudos indicam uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e ácido fólico com a concentração plasmática de homocisteína. Este fato está relacionado à participação dos nutrientes na degradação dessa substância (BOTTIGLIERI; 2005). 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) (BOTTIGLIERI; 2005). A SAM tem a capacidade de doar um grupo metil para inúmeras substâncias como: 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 demonstrado na FIG.4 envolve três vias com distintas reações. Uma das vias de metabolização da homocisteína ocorre pela via de metilação. A via da metilação envolve a participação ativa do ácido fólico e da vitamina B12 (1ª rota). Nesta reação, o grupo metil do 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) é transferido para a homocisteína formando a metionina e o tetrahidrofolato. 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) (BOTTIGLIERI; 2005). 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 (Tetrahidrofolato), 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.

Figura 4: Metabolismo da Homocisteína



Legenda: 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 betaina homocisteína metiltransferase, presente nos tecidos periféricos, mas ausente nos tecidos do Sistema Nervoso central (SNC). Todas as enzimas dependentes de folatos estão presentes nos tecidos periféricos e no SNC. CH₂-THF: metilenotetrahidrofolato; SHMT: enzima serina hidroximetiltransferase, MS: metionina sintase. SAME: S-adenosil-L-metionina. DMG: dimetilglicina. Vitamina B12: cobalamina. THF: Tetrahidrofolato. SAH: S-adenosilhomocisteína. CBS: cistationina β-sintetase. Vitamina B6: piridoxina. MTHFR: metiltetrahidrofolato redutase. MTHF: metiltetrahidrofolato. CH₃: grupo metil. GSH: glutatona. HCY: homocisteína. A relação metabólica entre o folato, vitamina B 12 e a metilação da homocisteína. Fonte: Bottiglieri, 2005, com adaptações.

Nos demais tecidos, a metilação da homocisteína também é realizada pela via da betaina (2ª rota), via que não necessita de vitamina B12. Nesta via, a colina proveniente da dieta é convertida em betaina, a qual reage com a homocisteína pela ação da enzima betaina

homocisteína metiltransferase (BHMT), enzima que transfere um grupo metil para a homocisteína para formar a metionina (BOTTIGLIERI; 2005). Esta segunda rota depende da dieta e está ausente no sistema nervoso central devido à falta da enzima BHMT neste órgão (KRUMAN *et al*; 2000).

A terceira rota de metabolização da homocisteína é a via que envolve a condensação irreversível da homocisteína com a serina para formar a cistationina por meio de uma reação de transulfuração (3ª rota). Na 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; 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; 1997). A via metabólica em que a homocisteína segue está relacionada, principalmente, à concentração de SAME, que quando em alta quantidade é um sinal de que a metionina está em excesso. A metionina em excesso é responsável pela inibição da enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR) necessária para a formação do 5-MTHF e, consequentemente, induz a ativação da via de transulfuração (NERBASS *et al.*; 2005). Entretanto, esta via está presente em grandes quantidades apenas nos rins e fígado (NERBASS *et al.*; 2005). Desta forma, na deficiência de Vitamina B12 e de folatos 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).

5.2 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 micromol/L para homens e mulheres (ABCMED; 2018). O aumento é considerado leve se os valores estiverem entre 16 e 30 micromol/L, intermediário entre 31 e 100 micromol/L e grave caso seja maior do que 100 micromol/L (ABCMED; 2018). Quando em altas concentrações, a homocisteína contribui para

o aumento do risco de doenças psiquiátricas, distúrbios neurodegenerativos incluindo depressão, esquizofrenia, doença de Alzheimer e doença de Parkinson, e mortes cardiovasculares devido à sua toxicidade para as células endoteliais vasculares (SUNDEN; 1997). 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 vitamina B12 e ácido folato, idade, insuficiência renal e entre outras (SUNDEN; 1997). Observa-se na TAB.3 os fatores e influência dos mesmos no aumento da concentração da homocisteína plasmática.

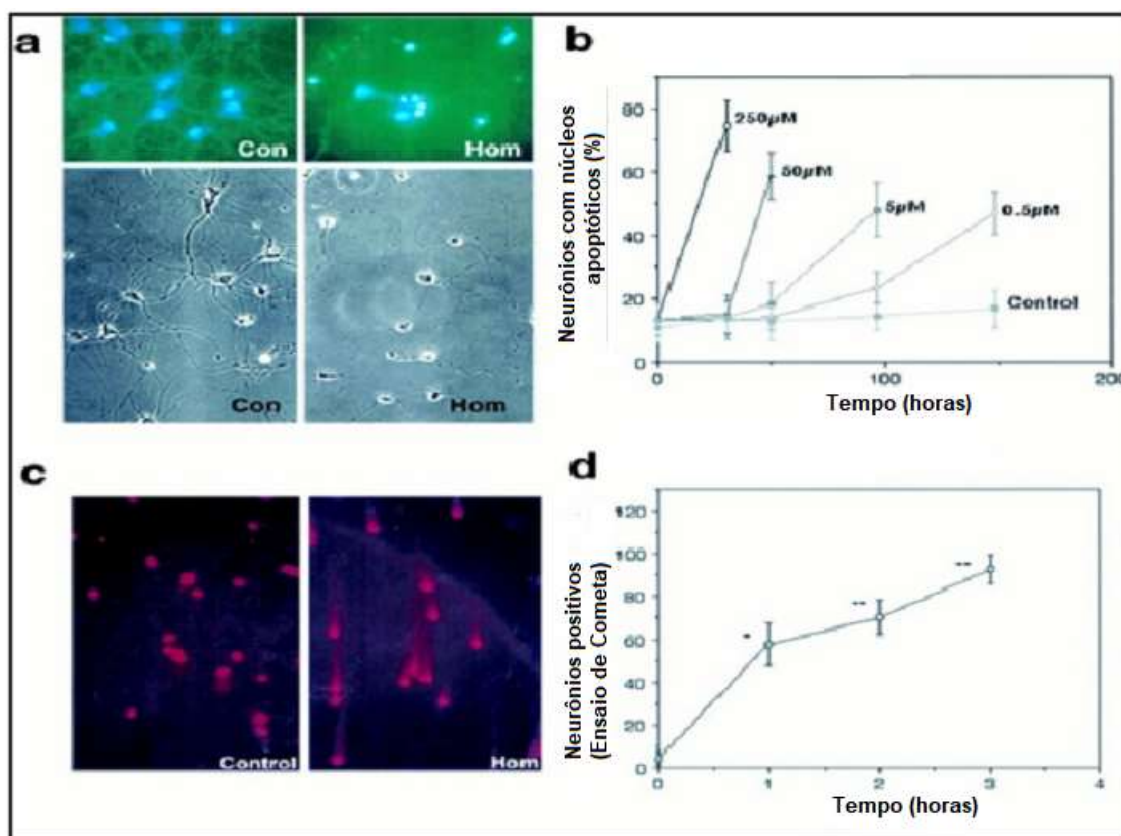
Tabela 3: Fatores que induzem o aumento das concentrações de homocisteína no sangue.

Causas	Risco para a hiper-homocisteinemia
Diabetes, 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 em folato ou vitamina B12 ou falência renal	Intermediário
Deficiência no gene CBS (cistationina beta-sintase) ou dificuldade na absorção de vitamina B12	Severo

Legenda: Possível aumento da concentração de homocisteína ocasionada no indivíduo em cada categoria: Moderado 15-30 μ M; Intermediário 30 – 100 μ M; Severo acima de 100 μ M. MTHFR: metilene tetrahydrofolato redutase. Fonte: Bottiglieri, 2005, com adaptações.

A homocisteína é uma substância de alta toxicidade, pois é comprovada a sua capacidade em induzir apoptose em neurônios do hipocampo (KRUMAN *et al*; 2000). 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 (KRUMAN *et al*; 2000). 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 de doenças neurodegenerativas (FIG.5) (KRUMAN *et al*; 2000).

Figura 5 - Influência da homocisteína sobre o DNA e indução de apoptose em neurônios do hipocampo



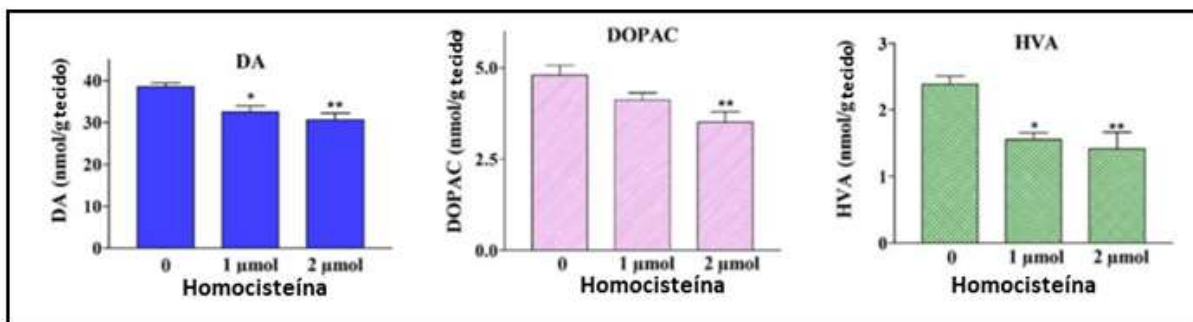
Legenda: A) As culturas foram expostas durante 28 horas a solução salina ou 250 μM de homocisteína e em seguida foram coradas com o corante de ligação a ADN fluorescente Hoechst 33342 ou foram fotografadas sob a óptica de contraste de fase. Observe a condensação e fragmentação do DNA nuclear e os danos 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 realizadas. Fonte: Kruman *et al.* (2000).

5.3 Hiper-homocisteinemia e depressão

A primeira hipótese identificada para a depressão está relacionada com o déficit funcional de neurotransmissores de monoaminas em certos locais do cérebro, processo que acarreta os sintomas depressivos (RANG, DALE, RITTER; 2016). O mecanismo indutivo para a depressão ocasionada pelo excesso de homocisteína está relacionado, principalmente, à capacidade de diminuição da concentração do neurotransmissor dopamina (DUAN *et al*; 2001). 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 (FIG.6) (LEE *et al*; 2005).

Figura 6: Efeito da homocisteína sobre os níveis de dopamina e seus metabólitos



Legenda: Duas doses (1 e 2 mmol) 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: Lee *et al* (2005), com modificações.

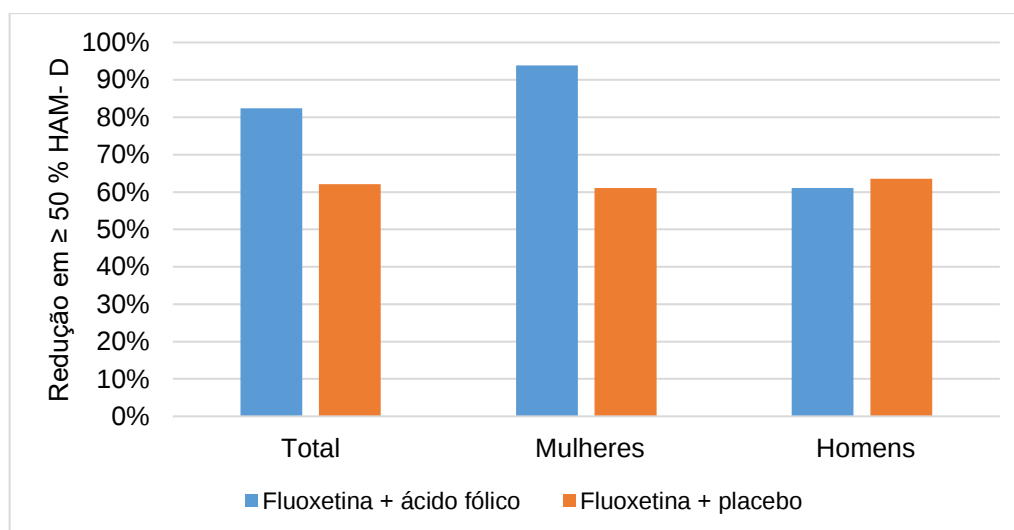
Um estudo realizado entre 1989 e 1994 publicado em 2000 por Bottiglieri avaliou 46 pacientes internados com depressão grave, o qual cerca da metade apresentava níveis elevados de homocisteína comparada com o grupo controle, sendo que alguns dos indivíduos com altos níveis de homocisteína obtiveram escores mais graves em uma escala utilizada para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos. (BOTTIGLIERI *et al*; 2000).

Em relação à capacidade da homocisteína em induzir a ocorrência da depressão, um estudo de teor transversal publicado em 2008, realizado com uma amostra comunitária de 3.752 homens com 70 anos ou mais da cidade de Perth, na Austrália, a partir de avaliações clínicas, bio-informações químicas e genótípicas, obteve como conclusão que a associação triangular entre o gene MTHFR com a presença do polimorfismo C677T, concentração plasmática total de homocisteína e depressão implica a dedução que concentrações plasmáticas totais mais altas de homocisteína em indivíduos aumentam o risco de depressão (ALMEIDA *et al*; 2008). Além disso, obteve como conclusão final de 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. Por fim, tal estudo abre a hipótese da possibilidade de que tanto a prevalência quanto a incidência de depressão pode ser diminuída com o tratamento adequado para redução da homocisteína (ALMEIDA *et al*; 2008).

5.4 Estudos que relacionam a suplementação com vitamina B12 e de ácido fólico nos quadros de depressão

Estudos mostram uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas de vitamina B12 e ácido fólico com a de homocisteína. Estes estudos despertam um grande interesse aos pesquisadores sobre os possíveis efeitos benéficos de suplementar os indivíduos portadores de quadros depressivos com vitamina B12 e folatos. Em 2000, um estudo randomizado, foi realizado para avaliar o aumento da ação antidepressiva da fluoxetina quando administrada juntamente com o ácido fólico. Neste estudo, 127 pacientes foram aleatoriamente designados para receber, por dia, durante 10 semanas, 20 mg de fluoxetina com 500 µg de ácido fólico 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 (DSM-III). Ao final do estudo foram obtidos resultados distintos entre mulheres e homens (GRAF.1). Foi observado uma redução de 50% ou mais na pontuação da Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM- D) em 93,9 % das mulheres que receberam o suplemento de ácido fólico e em 61,1% das mulheres que receberam o placebo. Além disso, a concentração de homocisteína plasmática diminuiu significativamente em 20,6% das mulheres que receberam o suplemento de ácido fólico. No entanto, não houve alteração significativa nos homens, tal resultado pode indicar que, para alcançar os efeitos benéficos da suplementação de ácido fólico nos homens serão necessárias doses maiores (COPPEN, BAILEY; 2000).

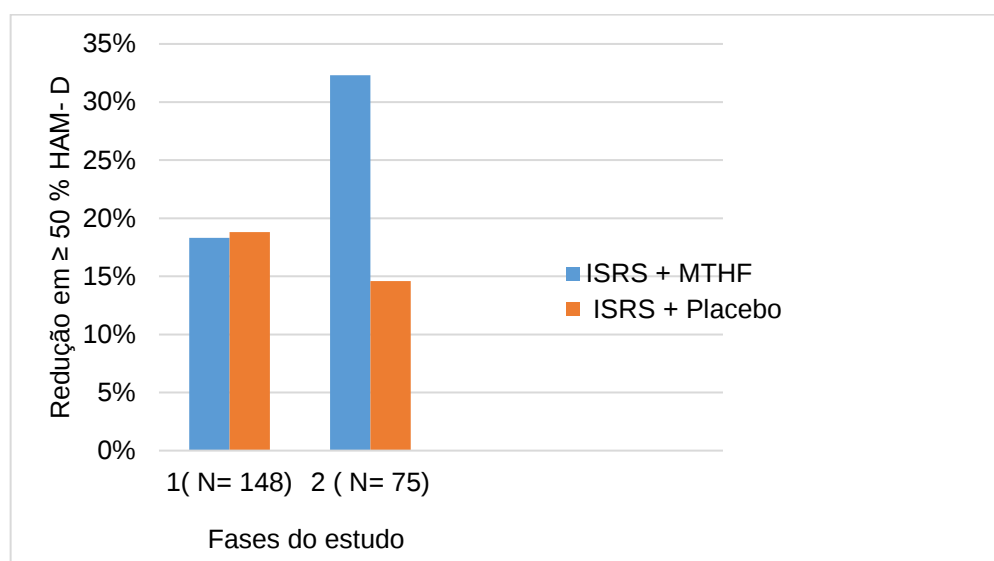
Gráfico 1 - Efeitos da suplementação de ácido fólico na redução da pontuação da HAM- D em pacientes em tratamento por 10 semanas com Fluoxetina



Fonte: Adaptado de COPPEN, 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 recaptação 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. O estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, os pacientes (total de 148) que receberam 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. Já 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 em que os pacientes 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 contou com 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 mais placebo e o outro grupo recebeu antidepressivo mais 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 muito mais efetiva do que para 7,5mg/dia de 5-MTHF (PAPAKOSTAS *et al*; 2012). A redução de mais de 50 % na pontuação de HAM- D foi maior nos pacientes que participaram da segunda etapa do estudo (GRAF.2).

Gráfico 2 - Taxas de resposta combinadas em dois ensaios de L-Metilfolato (MTHF) + ISRS comparado ao tratamento com a ISRS + placebo



Fonte: PAPA KOSTAS *et al*, 2012, com adaptações.

Em 2013, um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto avaliou os efeitos da suplementação da vitamina B 12 em pacientes usuários de antidepressivos tricíclicos ou de inibidores seletivos da recaptação da serotonina. 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 (39 pacientes) recebeu apenas o medicamento antidepressivo durante 6 semanas. O grupo suplementação com 34 pacientes recebeu antidepressivo e uma dosagem de 1000 µg de vitamina B12 administrada por via intramuscular, uma vez por semana, durante 6 semanas. O resultado mostrou que a deficiência de vitamina B12 pode estar associada à resposta inadequada ao tratamento com antidepressivos em pacientes com depressão. (SYED. *et al*; 2013) A TAB.4 mostra que 44 % 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 7,5%. Esse resultado indica 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	69,2
50%	44,10	5,10

Fonte: SYED *et al* (2013).

5.5 Deficiência de Vitamina B12 e Ácido Fólico e a relação com a farmacologia clínica

As causas para o aumento da concentração de homocisteína são inúmeras e apresentam diferentes potencialidades. A deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico 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 B12 e ácido fólico 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 (EUA) e que acompanhou 200 mil pessoas por 14 anos, mostrou 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 ter baixos níveis séricos de vitamina B12 (JAMESON, 2013).

Um estudo randomizado, realizado com 390 pacientes, comparou o uso de insulina mais metformina, um fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2, e insulina com placebo por 16 semanas. O resultado mostrou uma diminuição de 7 % das concentrações de folato e de 14% da vitamina B12 nos usuários que receberam a adição da metformina ao tratamento quando comparado ao grupo que recebeu placebo (WULFFELE, 2003).

A terapia medicamentosa da epilepsia é capaz de reduzir as concentrações de vitamina B12 e ácido fólico. Em um estudo realizado com 2900 pessoas, o tratamento com carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona ou valproato foi associado a

níveis séricos médios mais baixos de folato. A redução da vitamina B12 foi observada após o tratamento com carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, primidona ou topiramato (LINNEBANK, 2011).

4. CONCLUSÃO

A revisão da literatura permitiu compreender a existência de uma relação fisiológica entre a hiper-homocisteína, a patologia depressiva e a concentração sérica de vitamina B12 e de ácido fólico. 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 acima mencionados não são capazes de confirmar a capacidade terapêutica da suplementação com vitamina B12 e ácido fólico como mecanismo farmacológico barato e eficaz no tratamento da patologia depressiva, entretanto, foram capazes de demonstrar resultados satisfatórios de tais vitaminas quando utilizadas de forma coadjuvante ao tratamento padrão, sendo capazes de potencializar o efeitos dos antidepressivos e diminuir a gravidade dos sintomas depressivos, principalmente quando o paciente é diagnosticado com altas concentrações de homocisteína plasmática. Assim, é necessária a realização de mais estudos para avaliação dos efeitos benéficos destas vitaminas e para a confirmação da dosagem correta para homens e mulheres na obtenção dos efeitos farmacológicos. Todavia, os estudos citados durante essa revisão, mostram que o baixo custo para aquisição da vitamina B12 e do ácido fólico é um fator interessante e está despertando a possibilidade da inclusão deles nas diretrizes de tratamento para a depressão no sentido de melhorar a eficiência dos medicamentos antidepressivos e diminuição da gravidade dos sintomas depressivos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, O. P. *et al.* Homocysteine and Depression in Later Life. **Arch Gen Psychiatry**, v. 65, n. 11, p.1286-1294, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4. ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000. 943 p.
- ANGST, J. How recurrent and predictable is depressive illness? In: Montgomery SA, Rouillon F, eds. Long-Term Treatment in Depression. **John Wiley & Sons**, New York, v. 10. n. 1, p. 300, 1992.
- ARIAS, B. *et al.* Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. **Mol Psychiatry**, v. 6, n.1, p. 239-242, 2001.
- BERGERSCH D., *et al.* Investigando a associação entre sintomas e queixas depressivas com as estações do ano. **Fractal: Revista de Psicologia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 152-159, 2015.
- BOTTIGLIERI, T. *et al.* Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 69, n. 1, p. 228-232, 2000.
- BOTTIGLIERI, T. Homocysteine and folate metabolism in depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 29, n .7, p. 1103-1112, 2005.
- BOUWMAN, V. Depression, anxiety and glucose metabolism in the general dutch population: the new Hoorn study. **J. PLoS One**, v. 5, n. 4, p. 200- 214, 2010.
- BRASIL. 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. Disponível em: <http://sa.previdencia.gov.br/site/2017/04/1%C2%BA-boletim-quadrimestral.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2021.
- BRIGITTA, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 4, n. 1, p. 7-20, 2002.
- CAMPBELL, S.; MACQUEEN, G. An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. **Curr Opin Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 25-33, 2006.
- CANTONI, G.L. The role of S-adenosylhomocysteine in the biological utilization of S-adenosyl-methionine. **Prog. Clin. Biol**, v. 198, n. 1, p. 47– 465, 1985.
- COPPEN, A.; BAILEY, J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo-controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v.60, n. 2, p. 121-130, 2000.
- CUNHA, V. R.; BASTOS, N. A. G.; DUCA, D. F. G. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 346-354, 2012.
- DOWLATI, Y. A. Meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010.

DUAN, W. *et al.* Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. **J. Neurochem**, v.80, n. 1, p. 101–110, 2001.

FLECK, A.P.D. *et al.* Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v.25, n. 2, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013>. Acesso em 7. nov. 2021.

FREY, A. *et al.* Thyrotropin serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits. **Neuropsychobiology**, v. 56, n. 2, p. 123-126, 2007.

FLÜGGE, G. Dynamics of central nervous 5-HT_{1A}-receptors under psychosocial stress. **The Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 11, p. 7132-7140, 1995.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. 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**, v. 386, n. 9995, p.743–800, 2015.

GREEN, R. C. *et al.* Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. **Archives of Neurology**, v.60, n. 5, p. 753–759, 2003.

HESDORFFER, D. C.; HAUSER, W. A.; ANNEGERS J. F.; CASCINO, G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. **Ann Neurol**, v. 47, n. 2, p. 246–249, 2000.

Hiper-homocisteinemia - o que é isso? **AbcMed**, 2018. Disponível em: <<https://www.abc.med.br/p/sinais.-sintomas-e-doencas/1325933/hiper-homocisteinemia-o-que-e-isso.htm>>. Acesso em: 25 nov. 2021

HOLSBOER, F.; ISING M. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. **Annu Rev Psychol**, v. 61, n. 1, p. 81-109, 2010.

JAMESON R. L. *et al.* Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 310, n. 22, p.2435-2442, 2013.

KRUMAN, L.L. *et al.* Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. **J. Neurosci**, v. 20, n. 18, p. 6920 – 6926, 2000.

KUMAR, A. *et al.* Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. **J Magn Reson Imaging**, v. 1, n. 1, p. 9 -14, 2008.

LEE, E.S.Y. *et al.* Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents. **Neurotoxicology**, v. 26, n. 3, p. 361–371, 2005.

LEWY, A. J. *et al.* Winter depression and the phase shift hypothesis for the therapeutic effect of bright light: history, theory and experimental evidence. **Journal of Biological Rhythms**, v. 3, n.2, p. 121-134, 1988.

LINNEBANK, *et al.* Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. **Annals of Neurology**, v.69, n. 23, p.52-359, 2011

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 24, n. 392, p. 299-2312, 2018.

MUSSELMAN, D. L.; EVANS, D. L.; NEMEROFF, C. B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. **Arch Gen Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 80-92, 1998.

NERBASS, F. B. *et al.* Hiperhomocisteinemia na insuficiência renal crônica. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 18, n. 2, p. 239-249, mar/abr. 2005.

NIHALANI, N.; SIMIONESCU, M.; DUNLOP, B. W. **Depression: treatment strategies and management**. Ed 2. Boca Raton: CRS Press 2016, p. 328.

NOUWEN, A; LLOYD, C. E.; POUWER, F. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Response to Mezuk *et al.* **Diabetes Care**, v. 32, n.5, p.56–57, 2009.

PAPAKOSTAS *et al.* Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. **The American journal of psychiatry**, v.169, n. 12, p.1267- 1274, 2012.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 776.

SUNDEN, S.L. *et al.* Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene. **Arch. Biochem. Biophys**, v. 345, n.1, p. 171 – 174, 1997.

SYED, E. *et al.* Vitamin B12 Supplementation in Treating Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. **The Open Neurology Journal**, v. 7, n. 1, p. 44-48, 2013.

THORN, L. *et al.* Seasonal differences in the diurnal pattern of cortisol secretion in healthy participants and those with self-assessed seasonal affective disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 6, p. 816-823, 2011.

WEISSMAN, M. M.; BLAND, R. C.; CANINO GJ. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 247, n. 4, p. 276-299, 1996.

WONG, M. L.; LICINIO, J. Pesquisa e abordagens de tratamento para a depressão. **Nat Rev Neurosci**, v. 2, n. 1, p. 343-351, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. CID-10. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. 10 rev. São Paulo: Edusp; 1997. vol.1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression: a Global Crisis**. **World Mental Health**. Geneva: Ed World Health Organization, 2012. p. 32.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: Ed World Health Organization, 2017. p. 24.

WULFFELE, M.G. *et al.* 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. **J Intern Med**, v. 254, n. 1, p. 455-463, 2003.

8. ANEXOS

ANEXO A - Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM III) Episódio Depressivo Maior (tradução)

As características essenciais são o humor disfórico, perda de interesse ou do prazer em todas ou quase todas as atividades e passatempos habituais. Estas perturbações são proeminentes, relativamente persistente, e associada a outros sintomas da síndrome depressiva. Esses sintomas incluem perturbação do apetite, mudança de peso, perturbação do sono, agitação psicomotora ou retardo, diminuição da energia, sentimentos de inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração, pensamentos de morte e suicídio ou tentativas de suicídio.

Um indivíduo com uma síndrome depressiva geralmente descreverá seu humor como deprimido, triste, sem esperança e desencorajado. Às vezes, no entanto, a perturbação do humor pode não ser expressa como sinônimo de humor depressivo, mas sim como uma queixa de "não se importar mais" ou como uma dolorosa incapacidade de ter prazer. Em uma criança com síndrome depressiva pode não haver queixas de qualquer humor disfórico, mas a sua existência pode ser inferida a partir de uma expressão facial persistentemente triste.

A perda de interesse ou prazer provavelmente está sempre presente em um episódio depressivo, mas o indivíduo pode não reclamar ou mesmo estar ciente da perda, embora os membros da família possam notar. O isolamento do indivíduo perante os amigos e familiares e o desinteresse em atividades que antes eram uma fonte de prazer são comuns.

O apetite é frequentemente perturbado, geralmente com a perda do apetite, mas ocasionalmente com aumento do apetite. Quando a perda é severa, pode haver perda significativa de peso ou, no caso de crianças, impossibilitar o ganho de peso esperado. Em casos que o apetite é significativamente aumentado, pode haver ganho de peso significativo.

O sono é comumente perturbado, mais frequentemente com a insônia presente e até hipersonia. A insônia pode ocorrer em três formas distintas: dificuldade para dormir (insônia inicial), acordar durante o sono e voltar a dormir com dificuldade (insônia média) ou despertar matinal (insônia terminal).

A agitação psicomotora assume a forma de incapacidade de ficar parado, espetando as mãos, puxando ou esfregando o cabelo, pele, roupas ou outros objetos ou agitação na fala. O retardo psicomotor pode assumir a forma de fala lenta, pausas aumentadas antes de responder, fala baixa ou monótona, movimentos corporais lentos, uma quantidade acentuadamente reduzida de fala ou mudo. Em crianças pode haver hipoatividade em vez de retardo psicomotor.

A diminuição do nível de energia está quase invariavelmente presente, sendo experimentada como fadiga sustentada mesmo na ausência de esforço físico. Uma simples tarefa pode apresentar de forma difícil ou impossível de realizar.

A sensação de inutilidade varia de sentimentos de inadequação a avaliações negativas completamente irrealistas de seu valor. O indivíduo pode se censurar por pequenas falhas que são exageradas e procurar no ambiente por pistas que confirmem a autoavaliação negativa. A culpa pode ser expressa como uma reação excessiva a falhas atuais ou passadas e como responsabilidade exagerada por algum evento desagradável ou trágico. O sentimento de inutilidade ou culpa pode ser de proporções delirantes.

Dificuldade em concentração, pensamento lento e indecisão são frequentes. O indivíduo pode reclamar de dificuldade de memória e parecer facilmente distraído.

Pensamentos de morte ou suicídio são comuns. Pode haver medo ou desejo de morrer, a crença de que o indivíduo ou outros estariam melhor mortos e até planos de suicídio seguidas de possíveis tentativas.

Além dos fatores citados, características comuns associadas a depressão maior incluem aparência deprimida, lágrimas, sentimentos de ansiedade, irritabilidade, medo, preocupação excessiva com a saúde física, ataques de pânico e fobias.

Quando delírios ou alucinações são presentes, seu conteúdo geralmente é claramente consistente com o humor predominante congruente. Uma ilusão comum é que alguém está sendo perseguido por causa do pecado ou alguma inadequação. Pode haver ilusões niilistas de destruição mundial ou pessoal, delírios somáticos de câncer ou outras doenças graves, além de delírios da pobreza. Alucinações, quando presentes, geralmente são transitórias e não elaboradas, e podem envolver vozes que repreendem o indivíduo por suas deficiências ou pecados.

Menos comumente o conteúdo das alucinações ou delírios não tem relação aparente com a perturbação do humor. Este é particularmente o caso de delírios persecutórios, em que o indivíduo pode estar em uma perda para explicar por que ele ou ela deve ser objeto de perseguição. A utilidade da distinção entre características psicóticas congruentes e de humor é controversa.

As características essenciais de um episódio depressivo importante apresentam semelhança em bebês, crianças, adolescentes e adultos, porém, é preciso atentar a presença de alguns sintomas específicos.

Nas crianças a ansiedade ocasionada por separação pode desenvolver-se e fazer com que a criança se recuse a ir à escola ou ambientes sem a presença dos pais, por medo de que ele ou ela ou os pais vão morrer. Um histórico de ansiedade de separação pode resultar em sintomas de ansiedade mais intensos com o início de um episódio depressivo maior.

Em meninos adolescentes, o comportamento negativista ou francamente antissocial pode aparecer. Sentimentos de querer sair de casa ou de não ser compreendido e aprovado, inquietação e agressão são comuns. Além de relutância em cooperar em empreendimentos familiares, retirada de atividades sociais e isolamento em seu quarto são frequentes. As dificuldades escolares são prováveis. Pode haver desatenção à aparência pessoal e o aumento da emoção, com sensibilidade particular à rejeição nas relações amorosas. O abuso de substâncias pode desenvolver-se.

Em adultos idosos pode haver sintomas sugerindo demência, como desorientação, perda de memória e distração. A perda de interesse ou prazer nas atividades habituais do indivíduo pode aparecer como apatia; dificuldade na concentração como desatenção.

Uma Síndrome Afetiva Orgânica é capaz de apresentar sinais semelhante a depressão, pode ocorrer devido a substâncias como reserpina, a doenças infecciosas como a gripe e a outras doenças como hipotireoidismo. Somente com a exclusão da etiologia orgânica pode-se fazer o diagnóstico de um episódio depressivo maior.

REFERÊNCIA: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. DSM, 3ed. Washington D/C, 1980.

ANEXO B - ESCALA DE HAMILTON AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 21 itens)

1	HUMOR DEPRIMIDO	ESCORE:
	0. Ausente	
	1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado	
	2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras	
	3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro	
	4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente	
2	SENTIMENTOS DE CULPA	
	0. Ausentes	
	1. Autorrecriminação; sente que decepcionou os outros	
	2. Ideias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más Ações	
	3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa	
	4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras	
3	SUICÍDIO	
	0. Ausente	
	1. Sente que a vida não vale a pena	
	2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte	
	3. Ideais ou gestos suicidas	
	4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)	
4	INSÔNIA INICIAL	
	0. Sem dificuldade	

1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora

2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites

5 INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldade

1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite

2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)

6 INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldade

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir

2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama

7 TRABALHOS E ATIVIDADES

0. Sem dificuldade

1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza

relacionada às atividades; trabalho ou passatempos

2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer

diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção,

indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho

ou atividades).

3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade.

No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades

externas (passatempos ou trabalho hospitalar)

4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio

8 RETARDO

0. Pensamento e fala normais

1. Leve retardo durante a entrevista

2. Retardo óbvio à entrevista

3. Estupor completo

9 AGITAÇÃO

0. Nenhuma

1. Brinca com as mãos ou com os cabelos etc.

2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10 ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem ansiedade

1. Tensão e irritabilidade subjetivas

2. Preocupação com trivialidades

3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala

4. Medos expressos sem serem inquiridos

11 ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas

fisiológicos de ansiedade: boca

seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações,

cefaleia, hiperventilação, suspiros, sudorese, frequência urinária)

0. Ausente

1. Leve

2. Moderada

3. Grave

4. Incapacitante

12	SINTOMAS SOMÁTICOS
	GASTROINTESTINAIS
	0. Nenhum
	1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome
	2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos
13	SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL
	0. Nenhum
	1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgia. Perda de energia e cansaço
	2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2
14	SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais)
	0. Ausentes
	1. Leves distúrbios menstruais
	2. Intensos
15	HIPOCONDRIA
	0. Ausente
	1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
	2. Preocupação com a saúde
	3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.
	4. ideais delirantes hipocondríacas
16	PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável)
	A.

- 0. Sem perda de peso
- 1. Provável perda de peso da doença atual
- 2. Perda de peso definida

B.

- 0. Menos de 0,5kg de perda por semana
- 1. Mais de 0,5kg de perda por semana
- 2. Mais de 1kg de perda por semana

17 CONSCIÊNCIA DA DOENÇA

- 0. Reconhece que está deprimido e doente
- 1. Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso
- 2. Nega estar doente

18 VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0)

- 0. Ausentes
- 1. Leve
- 2. Grave

19 DESPERSONALIZAÇÃO **E**
DESREALIZAÇÃO (ideais niilistas, sensações de irreabilidade)

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Moderadas
- 3. Graves
- 4. Incapacitantes

20 SINTOMAS PARANOIDES

- 0. Nenhum
- 1. Desconfiança
- 2. ideais de referência
- 3. Delírio de referência e perseguição

21 SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum

1. Leves

2. Graves

SCORE TOTAL: _____

REFERÊNCIA: ARAÚJO, S. H. R. **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, 2011.