

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12: UM FATOR QUE INDUZ À DEPRESSÃO?***VITAMIN B12 DEFICIENCY: A FACTOR THAT INDUCES DEPRESSION?**LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12: UN FACTOR INDUCTOR DEPRESIÓN?***Ellen da Costa Santos****Adriana Brito****Isabela Rosier Olímpio Pereira**

Universidade Presbiteriana Mackenzie

**RESUMO**

Muitos estudos correlacionam deficiência de vitamina B12 e depressão. A vitamina B12 é essencial para a formação de hemácias e para a manutenção e desenvolvimento adequado do sistema nervoso. Sua deficiência gera um quadro de hiperhomocisteinemia e diminuição de S-adenosilmetionina, que é fator de risco para depressão. Este trabalho teve o objetivo de verificar a relação entre a depressão e a deficiência de vitamina B12 como efeito causal. A pesquisa está fundamentada em 25 artigos e estudos obtidos pelos bancos de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, publicados no período compreendido entre 1979 e 2015. De 25 resultados obtidos, 15 associaram a deficiência de B12 à depressão e 10 não encontraram relação. Alguns estudos mostraram que baixos níveis de vitamina B12 estão presentes na maior parte de indivíduos depressivos, que a reposição de vitamina B12 leva a uma resposta melhor ao tratamento antidepressivo, que indivíduos sem sintomas depressivos quando tratados com vitamina B12 têm menor risco de depressão. Outros não relacionam a falta de vitamina B12 à depressão mas sim, a depressão levando à perda de apetite e, por decorrência redução da vitamina. A divergência entre os resultados evidencia a necessidade de mais pesquisas nessa área e amplia este campo de pesquisa.

Palavras-Chave: depressão, deficiência de vitamina B12, homocisteína, S-adenosilmetionina.

**ABSTRACT**

Vitamin B12 is essential to the formations of RBC, maintenance of the nervous system and its normal growth. The deficiency of vitamin B12 creates a case of hyperhomocysteinemia and decline of S-adenosylmethionine, which is a risk factor for depression without adequate treatment. This project had as an objective to verify the relation between depression and the deficiency of vitamin B12, through literary revision. The research is founded in 25 articles and studies obtained through data banks SciELO, PubMed and Google Acadêmico, published in the permitted period between 1979 and 2015. Of the 25 results obtained, 15 associated the deficiency of B12 with depression and 10 didn't find this relation. Some studies found that low levels of vitamin B12 are present in a greater part of depressed individuals, that the consumption of vitamin B12 leads to a better treatment than anti-depressives, individuals without depressive symptoms when treated with vitamin B12 have a smaller risk of depression, others, didn't correlate the lack of vitamin B12 as a cause of depression, but, depression leading to a lack of hunger, and because of this, lower levels of vitamin. The difference between results shows a necessity of more research in this area.

Key words: depression, deficiency of vitamin B12, homocysteine, S-adenosylmethionine.

**RESUMEN**

Muchos estudios se correlacionan entre la deficiencia de vitamina B12 y la depresión. La vitamina B12 es esencial para la formación de las células rojas de la sangre y el mantenimiento y desarrollo del sistema nervioso. Su deficiencia genera una hiperhomocisteinemia y la disminución de S-adenosilmetionina, que es un factor de riesgo para la depresión. Para evaluar la relación entre la depresión y la deficiencia de vitamina B12 como un efecto causal. La investigación se basa en 25 artículos y estudios obtenidos por las bases de datos SciELO, PubMed y Google Scholar, publicados en el período entre 1979 y 2015. 25 resultados, 15 asociados con la deficiencia de vitamina B12 a la depresión y 10 no encontraron ninguna relación. Algunos estudios mostraron que los niveles bajos de vitamina B12 están presentes en los individuos más deprimidos, la reposición de la vitamina B12 conduce a una mejor respuesta al tratamiento antidepressivo, que somete sin síntomas depresivos durante el tratamiento con vitamina B12, y tienen un menor riesgo de depresión. Otros no se refieren a la falta de vitamina B12 para la depresión, pero la depresión conduce a la pérdida de apetito y, debido a la reducción de la vitamina. La diferencia entre los resultados pone en relieve la necesidad de más investigación en esta área y se extiende este campo de investigación.

Palabras clave: depresión, deficiencia de vitamina B12, homocisteína, S-adenosilmetionina.

## 1 – INTRODUÇÃO

A depressão não é uma doença da atualidade: há relatos de casos no século I a.C., em que era nomeada como melancolia (CANALE; FURLAN, 2013). Atualmente estima-se que haja 350 milhões de pessoas afetadas por ela. Essa enfermidade pode reduzir/prejudicar o indivíduo afetado na prática de suas atividades diárias de trabalho, estudo e vida social. Além disso, a depressão pode causar suicídio (OMS, 2016). Assim, trata-se de um importante problema de saúde pública, inclusive porque acredita-se que ela seja a principal causa de incapacidade mental no mundo (CUNHA; BASTOS; DUCA, 2012).

Depressão é uma patologia de humor, conforme Canale e Furlan (2013):

“que se caracteriza por: lentificação dos processos psíquicos, humor depressivo e/ou irritável (associado à ansiedade e à angústia), redução de energia (desânimo, cansaço fácil), incapacidade parcial ou total de sentir alegria e/ou prazer (anedonia), desinteresse, lentificação, apatia ou agitação psicomotora, dificuldade de concentração e pensamentos de cunho negativo, com perda da capacidade de planejar o futuro e alteração do juízo de realidade.”

A maior parte dos casos depressivos são geneticamente transferidos e quimicamente produzidos, ou seja, é herdado um comportamento bioquímico anormal nas regiões cerebrais que desencadeiam depressão (NARDI, 2000). Uma das primeiras teorias neurobiológicas a respeito da depressão foi a hipótese da deficiência de monoaminas (ANDRÁS, 2008) ou aminas biogênicas, que possuem uma parte alifática – amina - e uma parte aromática - catecol ou indol. O radical catecol dá origem às catecolaminas conhecidas como noradrenalina (NE), adrenalina e dopamina (DA). O radical indol dá origem a indolaminas, como a serotonina (5HT) e a histamina (BAHLS, 1999).

O sistema monoaminérgico se localiza em pequenos núcleos no tronco cerebral e mesencéfalo e se estende pelo córtex e sistema

límbico. A noradrenalina, serotonina e dopamina atuam na regulação da atividade psicomotora, do apetite, do sono e, possivelmente, do humor (ALVES, 2015). A hipótese de que neurotransmissores diminuídos na fenda sináptica de locais específicos do cérebro causariam depressão, foi fundamentada com o uso de antidepressivos (CANALE; FURLAN, 2013), pois eles visam aumentar a concentração e a disponibilidade dos neurotransmissores, tanto pela inibição de sua recaptação, quanto pela inibição da enzima responsável por sua degradação (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Em revisão bibliográfica, Schildraut (1965) e Bunney e Davis (1965) citam a hipótese catecolaminérgica, desenvolvida por Rosenblatt et al. em 1959, que associava a depressão à diminuição de catecolaminas, principalmente de NE. Mais tarde, Van Praag e Korf (1971) trouxeram a hipótese serotoninérgica, cuja teoria influenciou o desenvolvimento dos antidepressivos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS). A hipótese dopaminérgica veio com Wilner (1990), que apontou que a dopamina está envolvida no fenômeno da recompensa cerebral e na anedonia (ALVES, 2015).

Evidências reforçam a teoria das monoaminas. É o caso das drogas que diminuem esses neurotransmissores (reserpina), induzindo à depressão. Também o aumento dos precursores da 5HT resultam em uma ação antidepressiva leve. Já em análise do cérebro de vítimas de suicídio, assim como do líquor de pacientes deprimidos, aparecem redução da concentração de 5HT e de seu principal metabólito 5-hidroindol acético (5HIAA) e, ainda, pacientes curados de um quadro depressivo têm grande probabilidade de voltar ao quadro caso não ingeriram triptofano (BAHLS, 1999). Por fim, doenças que ocorrem por redução de dopamina, normalmente apresentam como comorbidade, a depressão (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Entende-se melhor a causa da depressão por deficiência de monoaminas quando se observa o

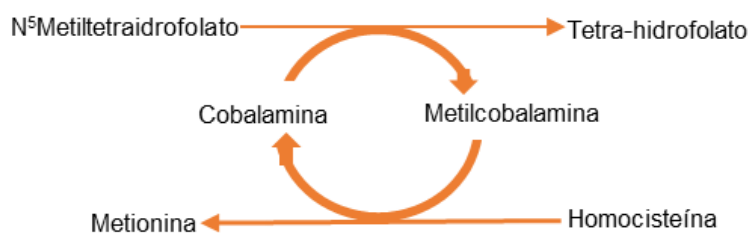
local nas quais essas vias se projetam no sistema nervoso. Os neurônios noradrenérgicos são projetados para o hipotálamo, núcleos basais, sistema límbico e córtex cerebral, podendo estar associado com a depressão por sua habilidade em ativar o sistema límbico e cortical. Os neurônios serotoninérgicos são projetados para o córtex cerebral, o hipotálamo, o tálamo, os núcleos da base, o septo pelúcido e o hipocampo, que são responsáveis por uma série de comportamentos variados (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Essa doença pode estar relacionada tanto com a alteração das quantidades de neurotransmissores, quanto com o número e a sensibilidade dos neuroreceptores (BALLONE, 2010). Uma das sugestões para a deficiência de monoamina seria a hipersensibilidade dos receptores monoaminérgicos que, por feedback, diminuiria a síntese e a liberação dos neurotransmissores. Dado que o tempo de inibição da recaptção dos neurotransmissores leva horas e o resultado da utilização dos antidepressivos demora, em média, uma semana para surgir, a teoria monoaminérgica começou a ser questionada (CANALE; FURLAN, 2013). Outra sugestão que explicaria a deficiência dos sistemas neurotransmissores, seria a mudança da sensibilidade dos receptores pré e pós-sinápticos sem alteração, propriamente dita, da quantidade dos neurotransmissores (ALVES, 2015).

Vários estudos sugerem que a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), muito frequente em idosos longevos, está relacionada a quadros depressivos (GERZSON, 2009; SEPPÄLÄ et al., 2013; FÁBREGAS et al., 2011). Estruturalmente, a cobalamina é formada por um átomo de cobalto situado dentro de um anel de

tetrapirrólico (PANIZ et al., 2005). O íon cobalto pode se ligar a grupamentos de metila, 5' desoxiadenosil, hidroxil ou ciano dando origem a formas diferentes da vitamina (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). Sabe-se, também, que ela tem importantes funções metabólicas e neurotróficas (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011), sendo essencial para a formação de hemácias, para a manutenção do sistema nervoso e seu crescimento normal (BUTLER et al, 2006). Essa vitamina é absorvida quando associada ao fator intrínseco ou por difusão passiva. É, ainda, cofator de duas enzimas, a metilmalonil-CoA mutase e a metionina sintetase (COZZOLINO, 2009). A enzima metilmalonil-CoA mutase requer adenosilcobalamina e a metionina sintetase requer metilcobalamina como coenzima (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012). Então, a metilmalonil-CoA mutase, juntamente com a adenosilcobalamina, converte L-metilmalonil-CoA à succinil-CoA (COZZOLINO, 2009) na mitocôndria (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012), para o metabolismo dos lipídios (COZZOLINO, 2009). A metionina sintetase, em conjunto com a metilcobalamina, converte homocisteína (Hcy) em metionina no citoplasma da célula (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012). Essa última reação controla dois processos: o da síntese do ácido nucléico e o de reação de metilação do organismo (COZZOLINO, 2009). Primeiramente a metilcobalamina precisa ser formada e, para isso, a cobalamina se liga à metionina sintetase para receber o grupo metil do 5-metiltetra-hidrofolato (5MTHF). Depois de formada, ocorre a transferência do grupo metil para a homocisteína com a formação de metionina (Figura 1, GROPPER; SMITH; GROFF, 2012).

**Figura 1.** Formação de metionina (adaptado de Katzung, Masters, Trevor, 2013)



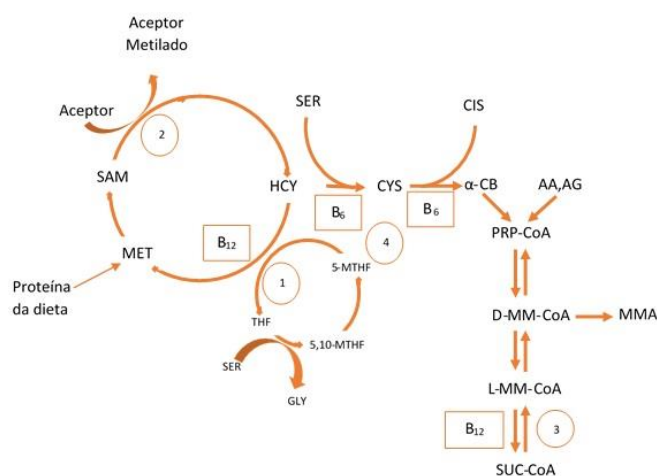
Bjelland et al. (2003) acreditam que o ciclo debilitado do carbono 1 acarreta depressão. A homocisteína é um produto intermediário do ciclo do carbono 1 e é metilada pela ação da metionina sintetase, com consequente formação de metionina, situação que ocorre na presença do cofator metilcobalamina que, por sua vez, necessita do grupo metil do 5-metiltetrahydrofolato (PANIZ et al.,2005), sendo sua formação mediada pela enzima metiltetrahydrofolato redutase (COPPEN; BOLANDER-GOUAILLE, 2005). A metionina formada é condensada com o trifosfato de adenosina, que resulta na formação de S-adenosilmetionina (SAM). Para completar o ciclo, a SAM é desmetilada, formando S-adenosil-homocisteína (SAH), que sofrerá hidrólise liberando adenosina e homocisteína (PANIZ et al.,2005).

A deficiência da vitamina B12 está presente numa grande proporção de indivíduos com doenças neurológicas – 75 a 90% da população com déficit. A causa pode estar relacionada com a diminuição da disponibilidade de SAM responsável pela função neurológica saudável e por um quadro de hiperhomocisteinemia (HHcy), que é um fator de risco para doenças cardiovasculares (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012), esclerose múltipla, depressão e epilepsia (COZZOLINO, 2009).

Durante essa via metabólica, o tetrahydrofolato (THF) é convertido em 5, 10-metiltetrahydrofolato (5,10-MTHF), através da doação do carbono da serina ou da glicina. O 5,10-MTHF pode ser usado na síntese de DNA produzindo timidina ou, reduzido, formando o 5-MTHF, que permite a conversão de Hcy em metionina. A transferência do grupo metil do 5-MTHF para Hcy volta a formar THF completando o ciclo (LUBANA et al., 2015, Figura 1).

Assim, quando há deficiência de vitamina B12 há interrupção na metilação ou remetilação da homocisteína. O organismo, para evitar o acúmulo de Hcy faz metabolização pela via da transulfuração. A homocisteína combina-se com serina para formar cistationina, pela ação da enzima cistationina-β-sintase. Posteriormente, a cistationina é hidrolisada para formar cisteína e α-cetobutirato. O α-cetobutirato é convertido a propionil-CoA, que será utilizado em outra reação dependente de vitamina B12 (figura 2), devido à enzima L-metilmalonil-CoA mutase. Dessa forma, o déficit desse nutriente impede a cascata de reações e desvia o substrato para a formação de ácido metilmalônico (MMA), que é suspeito de contribuir com danos neurológicos (PANIZ et al,2005).

**Figura 2.** 1. Reação de metilação de homocisteína (metionina sintetase); 2. Doação de grupamentos metil; 3. Conversão de L-metilmalonil-CoA em succinil-CoA (metilmalonil-CoA mutase); 4. Reações da via de transulfuração (cistationina-β-sintase e cistationina-γ-liase). Adaptado de PANIZ et al. (2005).



A SAM é utilizada como antidepressivo desde o final da década de 1970 na Europa e desde 1999, nos Estados Unidos como suplemento alimentar nos casos de depressão e fibromialgia (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011). Seu efeito antidepressivo pode ser explicado pela sua capacidade de doar grupamento metil, essencial para a manutenção da mielina (PANIZ et al., 2005), o que pode interferir nos receptores de monoaminas (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011). Considera-se, ainda, o efeito nas reações de metilação envolvidas na síntese e metabolismo de dopamina, noradrenalina e serotonina (SEPPÄLÄ et al., 2013).

Atualmente, reconhece-se que doses de 200-1600mg/d de SAM são tão efetivas quanto as de antidepressivos tricíclicos. Pode-se dizer que a SAM tem uma ação mais rápida do que antidepressivos convencionais, além de ter a capacidade de potencializar o efeito de antidepressivos tricíclicos (MISCHOULON; FAVA, 2002). Alta concentração de homocisteína é indicativa de sua baixa conversão para SAM, resultando na diminuição da capacidade das reações de metilação e assim, prejudicando a síntese de neurotransmissores e da membrana fosfolipídica (COPPEN; BOLANDER-GOUAILLE, 2005), podendo levar à depressão (HANNA; LACHOVER; RAJARETHINAM, 2009). O acúmulo de homocisteína é excitotóxico (SEPPÄLÄ et al., 2013) e pode inibir processos de metilação no cérebro (BJELLAND et al., 2003).

Folato, vitamina B12 e o metabolismo de monoaminas têm conexão com tetrahidrobiopterina (BH4) (BOTTIGLIERE et al., 2000), cofator nas reações de hidroxilação da tirosina e do triptofano, necessários na síntese das monoaminas. Essa é outra explicação que relaciona o mau funcionamento do ciclo do carbono 1 com a depressão (COPPEN; BOLANDER-GOUAILLE, 2005).

Deficiência alimentar (COZZOLINO, 2009), alterações no trato gastrointestinal que levem à má absorção (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012), síndrome de Zollinger-Ellison - onde há aumento da secreção gástrica e,

consequentemente a redução do pH intestinal que terá como consequência a ligação da vitamina com o fator intrínseco (COZZOLINO, 2009), deficiência pancreática - que também reduz absorção, anemia perniciosa - que reduz a produção do fator intrínseco, recesso ileal, ileíte e cirurgia bariátrica - por reduzirem a superfície de absorção, mutação gênica no par de bases 776 - por diminuir o transporte da vitamina (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012) são algumas das razões para que um indivíduo possa desenvolver deficiência de vitamina B12, cujo diagnóstico tem como método padrão a medida de concentração sorológica (GROPPER; SMITH; GROFF, 2012) e tem como valor limítrofe a quantidade de 200pg/ml ou 150pmol/l (OH et al., 2003). A holo-Tc é a fração biologicamente ativa dessa vitamina, que se encontra diminuída antes do aparecimento de sintomas e, por isso, passou a ser dosada para detecção precoce da deficiência. (PANIZ et al., 2005).

Futterleib e Cherubini (2005) afirmam que a deficiência de vitamina B12 pode ocasionar depressão, demência e declínio da função cognitiva sendo que a reposição parenteral da vitamina parece apresentar melhoras significativas nessas condições mentais. Fábregas et al. (2011) sugeriram em seu estudo que a propriedade da vitamina B12 e do ácido fólico em metilar moléculas precursoras de monoaminas tais como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, poderia explicar, ao menos em parte, a fisiopatologia dos transtornos de humor associados à sua deficiência. Além das monoaminas, a síntese de S-adenosil-metionina (SAM), responsável por várias reações de metilação no cérebro e com possíveis efeitos no humor, também depende dessas vitaminas. Apesar destes estudos deixarem clara a relação entre deficiência de vitamina B12 e depressão, não está claro se a deficiência de vitamina B12 pode desencadear a depressão por si ou se é um fator associado ou até mesmo consequência, já que o estado depressivo pode causar inapetência e desnutrição (Scattolin et al., 2005).

Considerando a depressão como um problema de saúde pública, acredita-se que a sua relação com a deficiência de vitamina B12 deva ser melhor estabelecida. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo verificar a relação entre a depressão e a deficiência de vitamina B12 como efeito causal, através de revisão literária.

## 2 – MÉTODO

A Pesquisa Bibliográfica foi realizada pelos bancos de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores de ciência da saúde (DeCs) “Depression classification”, “Causes of depression”, “Etiology of depression”, “Depression and vitamin B12”, “Vitamin B12 deficiency”, “Vitamin B12”, “Homocysteine”, “S-adenosylmethionine”, “Hyperhomocysteine”. A busca de artigos foi centralizada em estudos realizados em humanos, sendo excluídos os em roedores, dando prioridade aos que apresentaram como foco a vitamina B12, porém não eliminando os artigos que estudaram juntamente vitamina B12 e folato. Com o propósito de revelar quão notável é o tema foram levantados estudos desde períodos mais remotos até os mais atuais entre 1979 a 2015.

## 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nessa pesquisa estão expressos nos Quadros 1, 2 e 3 e foram extraídos de 25 artigos, que focaram na pesquisa da concentração de vitamina B12 e sua influência na depressão e/ou em seu tratamento.

Os resultados obtidos nessa pesquisa estão expressos nos Quadros 1, 2 e 3 e foram extraídos de 25 artigos, que focaram na pesquisa da concentração de vitamina B12 e sua influência na depressão e/ou em seu tratamento.

Dos estudos levantados, os tipos de amostras e os focos das pesquisas são distintos, resultando em três vertentes de pesquisa. A primeira vertente é a de indivíduos depressivos ou com transtornos neuropsiquiátricos e a pesquisa da concentração de vitamina B12 (Quadro 1) feita por BALDEWICS et al (2000); BELL et al (1991); BJELLAND et al (2003); BOTTIGLIERE et al (2000); ENGSTRÖM, TRÄSKMAN-BENDZ (1999); ISSAC et al (2015); KIM et al (2007);

LUNN, RAFAELSEN, VANGGAARD (1979); MOORTHY et al. (2012); NG et al, 2009; NORONHA et al (2015); OSIP et al (2014); PENNINX et al. (2000); SENGÜL et al (2013); FAVA et al (1997); SEPPÄLÄ et al (2013); HINTIKKA et al (2003) e TIEMEIER et al (2002). A segunda vertente é a que mede a concentração de vitamina B12, sua reposição e resposta à depressão (Quadro 2) feita pelos autores: FÁBREGAS, VITORINO, TEIXEIRA (2011); HANNA, LACHOVER, RAJARETHINAM (2009); HVAS et al (2004); STABLER et al (1990) e VIDAL-ALABALL et al (2005). A última vertente considera o tratamento com vitamina B12 em indivíduos sem sintomas depressivos e avaliação do risco de depressão (Quadro 3) feita por ALMEIDA et al (2010) e OKEREKE et al (2014).

Para um resultado padronizado seria importante que todas as técnicas de diagnóstico fossem as mesmas, evitando vieses decorrentes do método. Assim como seria de extrema importância a quantificação de ácido metilmalônico e homocisteína para assegurar a deficiência de vitamina B12 uma vez que, apenas a medida da concentração de vitamina B12 sérica não comprova sua deficiência (PANIZ et al., 2005). Deficiências subclínicas da vitamina B12 podem contribuir silenciosamente com problemas cardíacos e neurológicos, desde os de ordem sensorial até os de distúrbios psiquiátricos e da aprendizagem. Disfunções neurológicas isoladas podem ser o resultado clínico da deficiência crônica de vitamina B12, mesmo sem nenhum sinal de anemia (PANIZ et al., 2005). Muitos estudos, como o de Bottigliere et al. (2000), encontraram relação na deficiência de folato e depressão, devido à diminuição da oferta do grupo metil do folato no ciclo do carbono 1, observando que a concentração da vitamina B12 estava normal. Todavia eles não fizeram a medição de ácido metilmalônico. Nas amostras de Tiemeier et al (2002) e Noronha et al (2015), os pacientes depressivos relataram perda de apetite e por isso, eles sugerem que a depressão causa perda de apetite e por isso esses valores ficam alterados.

**Quadro 1.** Resultados obtidos de acordo com o autor da pesquisa, ano de publicação, amostra, método e os resultados obtidos entre os anos de 1979 e 2015. Primeira vertente: “Indivíduos depressivos e a medida da concentração de vitamina B12”.

Referência	Amostragem	Foco principal	Principais resultados
BALDEWICS et al., 2000	159 indivíduos, 90 eram HIV+ e 69 HIV-.	Medida de cobalamina e sofrimento psíquico (angústia, depressão e ansiedade) foram examinados.	O nível de cobalamina foi inversamente relacionado ao nível de depressão. Níveis baixos de cobalamina no plasma foram associados com a presença de sintomas depressivos.
BELL et al., 1991	20 idosos e 16 jovens adultos depressivos.	Foi feita uma comparação da condição que se encontrava o complexo vitamínico B nesses dois grupos estudados.	28% dos estudados estavam com deficiência de B12 e outras vitaminas do complexo B, mas não em folato.
BOTTIGLIERE et al., 2000	Dois grupos de indivíduos com depressão severa, um de 46 e outro de 28. Os indivíduos controle foram divididos em dois grupos, um com 18 voluntários saudáveis e outro com 20 pacientes com distúrbios neurológicos.	Nos 46 indivíduos foram feitas análises de contagem de hemácias, de folato no sangue e soro, vitamina B12 no soro e homocisteína total. Nos 28 indivíduos foram analisados no líquido, folato, SAM e os metabólitos das monoaminas.	Metade dos indivíduos depressivos tinham hiperhomocisteinemia, os quais tinham concentração diminuída de folato, SAM e metabólitos de monoaminas no líquido. A média da concentração de vitamina B12 no soro não foi significativamente diferente entre o grupo depressivo e o grupo controle normal e neurológico.
ENGSTRÖM; TRÅSKMAN-BENDZ, 1999	41 indivíduos, que passaram por tentativa de suicídio.	Foram coletadas informações sobre o nível de metabólitos de monoaminas no líquido e comparadas com o nível de ácido fólico no sangue e de B12 no soro.	Poucos pacientes tiveram baixo nível de B12. Os metabólitos das monoaminas não tiveram relação significativa com B12.
ISSAC et al., 2015	259 indivíduos, acima de 60 anos, que possuíam sintomas neuropsiquiátricos.	Foi quantificado o nível de B12 nos pacientes.	Dos 259 pacientes que tinham manifestações neuropsiquiátricas, 16% (N=60) tinham deficiência de vitamina B12.
LUNN; RAFAELSEN; VANGGAARD, 1979	835 indivíduos com problemas psiquiátricos.	Foi investigado o teor de vitamina B12 no sangue de pacientes psiquiátricos.	Baixos valores de vitamina B12 foram encontrados em 20% destes pacientes.
MOORTHY et al., 2012	Um grupo de 939 Porto-riquenhos e 1017 idosos, com polimorfismo	Foram feitas medidas de folato, homocisteína e vitamina B12, assim como, testes de cognição,	Baixos níveis de vitamina B12 foram associados a altos escores de depressão. O genótipo MTHFR, folato e

	C677T do gene da MTHFR.	depressão, memória e atenção.	homocisteína não foram associados com a depressão.
NG et al., 2009	669 indivíduos, sendo que 178 estavam com depressão, todos com idade acima de 55 anos.	Valores laboratoriais de folato, vitamina B12 e homocisteína foram examinados.	A deficiência de vitamina B12 foi significativamente associada com sintomas depressivos.
OSIP et al., 2014	116 indivíduos, com idade entre 20-78 anos, todos com depressão bipolar.	Foi dosado homocisteína, vitamina B12 e ácido fólico no soro dos indivíduos.	Deficiência de B12 foi observada em 12% dos indivíduos. Os pacientes com hiperhomocisteinemia tinham níveis baixos de vitamina B12.
PENNINX et al., 2000	700 mulheres, com idade acima de 65 anos.	Foram analisados os níveis séricos de vitamina B12, folato, ácido metilmalônico e homocisteína total. Os sintomas depressivos foram mensurados pelo Geriatric Depression Scale.	A deficiência de vitamina B12 estava presente em 14,9% (N=478) dos não deprimidos, 17,0% (N=100) dos com depressão leve e 27,0% (N=122) dos com depressão grave. Os sujeitos com deficiência dessa vitamina tinham 2,05 vezes mais chances de terem depressão grave. Os sujeitos depressivos tinham uma concentração elevada de ácido metilmalônico se comparado aos não depressivos.
SENGÜL et al., 2013	95 mulheres pós-menopausa, 27 sofriam de depressão e 68 não sofriam de depressão.	Foram quantificados os níveis de vitamina B12 e ácido fólico nesses dois grupos.	O nível de vitamina B12 não está relacionado com a frequência de sintomas depressivos.
SEPPÄLÄ et al., 2013	2806 indivíduos, entre 45-74 anos. 429 apresentavam sintomas depressivos, divididos em melancólicos (138) e não melancólicos (291).	Foi quantificado vitamina B12 nesses subgrupos.	Sintoma depressivo melancólico e vitamina B12 tiveram associação. A chance de um sintoma depressivo melancólico foi 2,75 vezes maior no menor nível de B12 versus o maior.
TIEMEIER et al., 2002	278 indivíduos com sintomas depressivos e 416 indivíduos sem depressão, todos acima de 55 anos.	Os níveis sanguíneos de folato, vitamina B12 e homocisteína foram comparados entre os dois grupos.	Deficiência de vitamina B12 foi observada e associada aos transtornos depressivos.



HINTIKKA et al., 2003	115 indivíduos, com em média 44 anos e depressão maior.	Foi feita análise dos índices hematológicos, concentração de folato no sangue e vitamina B12 no soro, antes e após um tratamento de 6 meses.	Um nível elevado de vitamina B12 foi significativamente associado com um melhor resultado ao tratamento.
FAVA et al., 1997	213 indivíduos com em média 40 anos de idade e com depressão maior.	Foram divididos pelo subtipo depressivo e feita à pesquisa dos níveis de folato, B12 e homocisteína no soro. Foi administrada Fluoxetina 20mg/dia por 8 semanas, em seguida, foi feita, avaliação da resposta ao tratamento.	Os níveis de B12 não foram associados à depressão ou a resposta ao tratamento.
BJELLAND et al., 2003	5948 indivíduos, com idade entre 46-49 anos e 70-74 anos.	Foi avaliada a ansiedade e depressão através do Hospital Anxiety and Depression Scale e dosado folato, B12, homocisteína e o polimorfismo 677C→T do MTHFR.	Baixo nível de vitamina B12 e folato não foram significativamente relacionados com a depressão. Hiperhomocisteinemia e o genótipo T/T MTHFR foi relacionado com depressão.

**Quadro 2.** Resultados obtidos de acordo com o autor da pesquisa, ano de publicação, amostra, método e os resultados obtidos entre os anos de 1979 e 2015. Segunda vertente: “Concentração de vitamina B12, reposição e resposta à depressão”.

Referência	Amostragem	Foco principal	Principais resultados
FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011	Mulher de 42 anos, com depressão iniciada após os 40 anos, refratária ao tratamento com antidepressivo e com vitamina B12 reduzida.	Somou-se a administração de antidepressivos, a reposição intramuscular de vitamina B12.	Remissão completa dos sintomas depressivos após reposição vitamínica, o que se manteve inclusive após suspensão da administração dos antidepressivos.
HANNA; LACHOVER; RAJARETHINAM, 2009	1 indivíduo, mulher de 66 anos, com depressão psicótica grave, sem resposta ao tratamento convencional e com deficiência de vitamina B12.	A paciente foi tratada com injeções de vitamina B12, somado ao tratamento antidepressivo.	Melhora significativa do humor, assim como outros sintomas da depressão. Um medicamento antidepressivo foi descontinuado e outro foi mantido, porém com redução na dose.
HVAS et al., 2004	140 indivíduos com aumento de ácido metilmalônico no plasma.	Os indivíduos foram avaliados pelo <i>Major Depression Inventory</i> para verificar a presença de depressão e depois foram	13% dos indivíduos tinham sintomas depressivos. O grupo tratado não teve melhora no quadro depressivo se comparado com o grupo placebo.

		tratados por três meses com vitamina B12, e novamente foram medidos os sintomas depressivos.	
STABLER et al., 1990	300 indivíduos, deficientes em cobalamina.	Foi feita avaliação neuropsiquiátrica, hematológica e dosagens bioquímicas (hematócrito, volume celular, hipersegmentação de neutrófilo e macrovalócitos), seguida de um tratamento com administração de colabamina parenteral e reavaliação.	De 86 indivíduos que responderam ao tratamento com cobalamina 28% tiveram uma melhora significativa nos problemas neuropsiquiátricos.
VIDAL-ALABALL et al., 2005	93 indivíduos, com idade acima de 65 anos e nível plasmático de vitamina B12 reduzido.	Foi administrada vitamina B12 via oral e intramuscular.	Altas doses orais são tão efetivas quanto intramuscular na resposta hematológica e neurológica (depressão, cansaço, paralisia e demência). Concentrações de ácido metilmalônico e homocisteína no soro, foram reduzidas em quase todos os pacientes.

**Quadro 3.** Resultados obtidos de acordo com o autor da pesquisa, ano de publicação, amostra, método e os resultados obtidos entre os anos de 1979 e 2015. Terceira vertente: “Tratamento com vitamina B12 em indivíduos sem sintomas depressivos e avaliação do risco de depressão”.

Referência	Amostragem	Foco principal	Principais resultados
KIM et al., 2007	732 indivíduos, com 65 anos ou mais. Foram estudados 521 indivíduos que não tinham depressão.	83% dos pacientes não deprimidos foram estudados em um período de 3 anos. A depressão incidente foi observada através do <i>Geriatric Mental State</i> . Em todos participantes foram avaliados o nível de folato e B12 no soro e homocisteína total no plasma.	Níveis baixos de vitamina B12 foram associados com maior risco de depressão durante o seguimento.
NORONHA et al., 2015	84 indivíduos idosos.	Foi avaliado o estado nutricional, os níveis de ácido fólico e B12 no soro, capacidade cognitiva e sintomas depressivos.	Baixos níveis de vitamina B12 não foram associados com risco de depressão.
ALMEIDA et al., 2010	273 indivíduos, sobreviventes de AVC.	Os indivíduos pós-AVC foram divididos em grupo placebo e outro que recebeu um tratamento com doses diárias de ácido fólico	Após o tratamento observou-se menor chance de depressão em

		(2 mg), vitamina B6 (25 mg) e B12 (0,5 mg), durante 10 anos. Foi observada a prevalência de depressão após o tratamento.	comparação com o placebo.
OKEREKE et al., 2014	4331 indivíduos, com em média 64 anos, sem sintomas depressivos.	Um grupo foi tratado com ácido fólico (2,5 mg/d), vitamina B6 (50 mg/d) e vitamina B12 (1 mg/d) durante 7 anos e outro recebeu placebo.	Não houve diferença entre o grupo tratado com a suplementação vitamínica e o placebo quanto ao risco de depressão.

#### 4 - CONCLUSÃO

A vitamina B12 é essencial para o bom funcionamento do ciclo do carbono 1 e sua deficiência leva ao acúmulo de homocisteína e à redução de S-adenosilmetionina. Esses dois metabólitos têm grande interferência no sistema nervoso pois a homocisteína é excitotóxica e a S-adenosilmetionina faz reações de metilação no cérebro.

A S-adenosilmetionina doa grupos metil, essenciais para a manutenção da mielina. Sua diminuição pode gerar falha no funcionamento dos receptores de monoaminas. Ela também participa de reações de metilação envolvidas na síntese de dopamina, noradrenalina e serotonina, portanto, sua deficiência causa diminuição na produção dessas monoaminas. Sendo assim, a deficiência de vitamina B12 gera diminuição de SAM, correspondendo à hipótese de que a depressão ocorra por alteração de receptores ou deficiência de monoaminas.

Alguns estudos concluíram, experimentalmente, que baixos níveis de vitamina B12 estão presentes na maior parte de indivíduos depressivos. Outros mostraram uma resposta melhor ao tratamento antidepressivo quando houve reposição de vitamina B12 e por fim, alguns outros comprovaram que indivíduos sem sintomas depressivos, quando tratados com vitamina B12, têm menor risco de depressão. Por outro lado, outras pesquisas não correlacionam a falta de vitamina B12 como causa da depressão, mas sim a depressão levando à perda de apetite e, em decorrência, menores níveis da vitamina.

De 25 resultados obtidos, 15 associam a

deficiência de B12 à depressão e 10 não encontraram relação. Dessa forma, mesmo com argumentos de que a vitamina B12 está associada com a síntese de monoaminas e manutenção de receptores neurais, há divergência entre os resultados, evidenciando a necessidade de mais pesquisas nessa área, abrindo um campo vasto para pesquisa científica.

#### 5 - REFERÊNCIAS

ALMADA, L.F., BORGES, M.F., MACHADO, S.E.C. Considerações neurobiológicas sobre a depressão maior - um histórico neurocientífico. *Encontro: Revista de Psicologia*, v. 17, n.26, 2014.

ALMEIDA, O. P. MARSH, K.; ALFONSO, H.; FLICKER, L.; DAVIS, T.M.; HANKEY, G.J. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Annals of neurology*, v. 68, n. 4, p. 503-510, 2010.

ALVES, T.C.T.F. Depressão–bases biológicas e neuroanatomia. In: SAMPO - Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Disponível em: <[http://www.sampo-ipq.org/textos/curso2/pre2\\_3\\_6.pdf](http://www.sampo-ipq.org/textos/curso2/pre2_3_6.pdf)>. Acesso em: 19 out. 2015.

ANDRÁS, S. A Dominó elv-monoaminok alulnézetből. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, v. 3, p. 131-140, 2008.

BAHLS, S. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. *Interação em Psicologia* v. 3, n. 1, 1999.

- BALDEWICZ, T.T. GOODKIN, K.; BLANEY, N.T.; SHOR-POSNER, G.; KUMAR, M.; WILKIE, F. L.; BAUM, M. K.; EISDORFER, C. Cobalamin level is related to self-reported and clinically rated mood and to syndromal depression in bereaved HIV-1+ and HIV-1- homosexual men. *Journal of psychosomatic research*, v. 48, n. 2, p. 177-185, 2000.
- BALLONE, G.J. Depressão: Causas. 2005. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=56>>. Acesso em: 16 set. 2015.
- BELL, IRIS R. EDMAN, J.S.; MORROW, F.D.; MARBY, D.W.; MIRAGES, S.; PERRONE, G.; KAYNE, H.L.; COLE, J.O. B complex vitamin patterns in geriatric and young adult inpatients with major depression. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 39, n. 3, p. 252-257, 1991.
- BJELLAND, I. TELL, G.S.; VOLLSET, S.E.; REFSUM, H.; UELAND, P.M. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C→T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Archives of General Psychiatry*, v. 60, n. 6, p. 618-626, 2003.
- BOTTIGLIERI, T. LAUNDY, M.; CRELLIN, R.; TOONE, B.K.; CARNEY, M.W.; REYNOLDS, E.H. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 69, n. 2, p. 228-232, 2000.
- BUNNEY, W.E., DAVIS, J.M. Norepinephrine in depressive reactions. *A review. Arch Gen Psychiatry*., v.13, n.6 p. 483-494, 1965.
- BUTLER, C.C.; CANNINGS-JOHN, R.; MCCADDON, A.; HOOD, K.; PAPAIOANNOU, A.; MCDOWELL, I.; GORINGE, A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice*, v.23, n.3, p.279-285, 2006.
- CANALE, A.; FURLAN, M.M.D.P. Depressão. *Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar*, v. 11, n. 1, p. 23-31, 2013.
- COPPEN, A.; BOLANDER-GOUAILLE, C. 3Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *Journal of Psychopharmacology*, v. 19, n. 1, p. 59-65, 2005.
- COZZOLINO, S. M. Biodisponibilidade de nutrientes. 3. ed. atual. e ampl. Barueri, SP: Manole, 2009.p. 452-462
- CUNHA, R.V.; BASTOS, G.A.N.; DEL DUCA, G.F. Prevalência de depressão e fatores associados em comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 15, n. 2, p. 346-54, 2012.
- ENGSTRÖM, G.; TRÄSKMAN-BENDZ, L. Blood folate, vitamin B12, and their relationships with cerebrospinal fluid monoamine metabolites, depression, and personality in suicide attempters. *Nordic Journal of Psychiatry*, v. 53, n. 2, p. 131-137, 1999.
- FÁBREGAS, B.C.; VITORINO, F.D.; TEIXEIRA, A.L. Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 60, p. 141-143, 2011.
- FAVA, M.et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*, v. 154, n. 3, p. 426, 1997.
- FUTTERLEIB, A.; CHERUBINI, K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Scientia Medica*, Porto Alegre. PUC-RS, v. 15, n. 1, 2005.
- GROPPER, S.S.; SMITH, J.L.; GROFF J.L. Nutrição avançada e metabolismo humano. 5.ed. São Paulo: Cengage Learning, 2012.p. 357-362
- HANNA, S.; LACHOVER, L.;

- RAJARETHINAM, R. P. Vitamin B12 deficiency and depression in the elderly: review and case report. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry*, v. 11, n. 5, p. 269, 2009.
- HINTIKKA, J. TOLMUNEN, T.; TANSKANEN, A.; VIINAMÄKI, H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC psychiatry*, v. 3, n. 1, p. 17, 2003.
- HVAS, A.; JUUL, S.; LAURITZEN, L.; NEXØ, E.; ELLEGAARD, J. No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of affective disorders*, v. 81, n. 3, p. 269-273, 2004.
- ISSAC, T.G.; SOUNDARARAJAN SUNDARYA, R.C.; CHANDRA, S.R. Vitamin B12 deficiency: An important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian journal of psychological medicine*, v. 37, n. 1, p. 26, 2015.
- KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B; TREVOR, A.J. *Farmacologia básica e clínica*. 12ed. São Paulo: AMGH Editora, 2013. p. 587.
- KIM, J.M. et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry*, n.5, v.62, p.423-428, 2007.
- LUBANA, S.S.; ALFISHAWY, M.; SINGH, N.; ATKINSON, S. Vitamin B12 Deficiency and Elevated Folate Levels: An Unusual Cause of Generalized Tonic-Clonic Seizure. *The American journal of case reports*, v. 16, p. 386, 2015.
- LUNN, V., RAFAELSEN, O.J., VANGGAARD, T. Vitamin B12 concentrations in psychiatric patients. *Acta psychiat. Scand*, n.59, p.145-152, 1979.
- MISCHOULON, D.; BURGER, J.K.; SPILLMANN, M.K.; WORTHINGTON, J.J.; FAVA, M.; ALPERT, J.E. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *Journal of psychosomatic research*, v. 49, n. 3, p. 183-187, 2000.
- MISCHOULON, D.; FAVA, M. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *The American journal of clinical nutrition*, v. 76, n. 5, p. 1158S-1161S, 2002.
- MOORTHY, D.; PETER, I.; SCOTT, T.M.; PARNELL, L.D.; LAI, C.Q.; CROTT, J.W.; ORDOVÁS, J.M.; SELHUB, J.; GRIFFITH, J.; ROSENBERG, I.H.; TUCKER, K.L.; TROEN, A.M. Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults. *The Journal of nutrition*, v. 142, n. 8, p. 1554-1560, 2012.
- NARDI, A. E.. Depressão no ciclo da vida. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, n. 3, p. 151-152, 2000.
- NG, T. FENG, L.; NITI, M.; KUA, E-H; YAP, K-B. Folate, vitamin B12, homocysteine, and depressive symptoms in a population sample of older Chinese adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 57, n. 5, p. 871-876, 2009.
- NORONHA, M.B. ALMEIDA, N. C.; ARAÚJO, D. A.; ABRUNHOSA, S. F.; ROCHA, A. N.; AMARAL, T. F. Undernutrition, serum vitamin B12, folic acid and depressive symptoms in older adults. *Nutrición Hospitalaria*, Porto, v. 32, n. 1, p. 354-361, 2015.
- OH, R.; BROWN, D.L. Vitamin B12 deficiency. *American family physician*, v. 67, n. 5, p. 979, 2003.
- OKEREKE, O.I.; COOK, N.R., ALBERT, C.M.; VAN DENBURGH, M.; BURING, J.E.; MANSON, J.E. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. *The British Journal of Psychiatry*, v. 206, n. 4, p. 324-331, 2015.

OMS – Media centre – Depression. Revisado em abril/2016. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>> Acesso em 23/Maio/2016.

OSIP, A.; KISIELEWSKI, J.; DORSZEWSKA, J.; RYBAKOWSKI, J. Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression. *Psychiatria Polska*, v. 48, n. 6, p. 1117-1126, 2014.

PANIZ, C. GROTO, D.; SCHMITT, G.C.; VALENTINI, J.; SCHOTT, K.L.; POMBLUM, V.J.; GARCIA, S.C. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia Medica Laboratorial*, v. 41, n. 5, p. 323-34, 2005.

PENNINX, B. W.; GURALNIK J.M.; FERRUCCI, L.; FRIED, L.P.; ALLEN, R.H.; STABLER, S.P. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *American Journal of Psychiatry*, 2014.

SCHILDKRAUT, J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Biological Psychiatry*, v.122, n.5, p.509-522, 1965.

SENGÜL, Ö.; UYGUR, D.; GÜLEÇ, M.; DILBAZ, B.; SIMSEK, E.M.; GÖKTOLGA, U. The comparison of folate and vitamin B12 levels between depressive and nondepressive postmenopausal women. *Turkish journal of medical sciences*, v. 44, n. 4, p. 611-615, 2014.

SEPPÄLÄ, J. KOPONEN, H.; KAUTIAINEN, H.; ERIKSSON, J.G.; KAMPMAN, O.; LEIVISKÄ, J.; MÄNNISTÖ, S.; MÄNTYSELKÄ, P.; OKSA, H.; OVASKAINEN, Y.; VIIKKI, M.; VANHALA, M.; SEPPÄLÄ, J. Association between vitamin b12 levels and melancholic depressive symptoms: a Finnish population-based study. *BMC Psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 145, 2013.

STABLER, S. P.; ALLEN, R.H.; SAVAGE, D.G.; LINDENBAUM, J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*, v. 76,

n. 5, p. 871-881, 1990.

TIEMEIER, H.; VAN-TUIJL, H.R.; HOFMAN, A.; MEIJER, J.; KILIAAN, A.J.; BRETELER, M.M. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *American Journal of Psychiatry*, 2014.

VAN PRAAG, H.M., KORF, J. Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacol*, n.19, p. 199-203, 1971.

VANNUCCHI, H.; MONTEIRO, T.H. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Cobalamina (Vitamina B12). São Paulo: ILSI Brasil, 2010. 22p.

VIDAL-ALABALL, J. CANNINGS-JOHN, R.; MCCADDON, A.; HOOD, K.; PAPAIOANNOU, A.; MCDOWELL, I.; GORINGE, A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, p. 20, 2005.

SCATTOLIN, M.A.A.; AVELAR, G.N.; TOLEDO, J.C.F.; YAMAMOTO, F.W.; ALVES, E.R.; NETO, V.S.D. Avaliação nutricional de idosos internados do CHS: perfil nutricional à internação e correlação com escala de depressão e mini-mental. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* v. 7, n. 1, 2005.

Recebido em: 21/06/2016

Aceito em: 07/12/2016