

Manifestações psiquiátricas da deficiência de vitamina B₁₂

FLAVO BENO FERNANDES¹, PAULO HENRIQUE MILER ATANAZIO¹ E ROGÉRIO AGUIAR²

Os autores revisam, neste artigo, os mecanismos fisiopatológicos, achados físicos e síndromes psiquiátricas ligados à hipovitaminose B₁₂. Os quadros psiquiátricos podem aparecer antes ou após a anemia megaloblástica e mesmo desacompanhados desta. A carência de B₁₂ foi mais relacionada, como fator causal, à depressão, psicose e demência, tendo a deficiência de folato um papel na duração dos episódios depressivos. Pelo menos em alguns pacientes com depressão ou demência, ocorre a deterioração do hábito alimentar, o que acaba levando ao déficit de cobalamina, e não o contrário. A mania e outros quadros, como comportamento violento, delírio, paranóia, alucinações e mudança de comportamento, aparecem com menos frequência, mas devem ser lembrados como sintomas possíveis da carência de cobalamina.

Psychiatric manifestations of the B₁₂ vitamin deficiency

The pathophysiologic mechanisms, clinical findings and psychiatric syndromes related to B₁₂ hypovitaminosis are discussed in this article. The psychiatric disorders can be presented either associated to megaloblastic anemia or even alone. Depression, psychosis and dementia have been more linked to B₁₂ deficiency. Besides, folate deficiency has a role in depression disorders duration. Some patients with depression or dementia may present cobalamin deficiency secondary to eating deterioration. Although less commonly presented, mania and other symptoms (violent behavior, delusion, paranoia, hallucinations and behavioral changes) should be remembered as possible manifestations of cobalamin deficiency.

Palavras-chave: Cobalamina; Hipovitaminose B₁₂; Manifestações psiquiátricas.

Key words: Cobalamin; Hypovitaminosis B₁₂; Psychiatric manifestations.

INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina B₁₂ causa uma síndrome clássica, bem conhecida por suas manifestações grosseiras. O quadro típico inclui anemia megaloblástica com hipersegmentação dos neutrófilos (LINDEMBAUN e col., 1988; CARMEL, 1990), alterações peculiares na medula óssea e frequentemente pancitopenia (CARMEL, 1990). Com-

pletando o quadro, podem aparecer sintomas neurológicos de degeneração subaguda da medula nervosa.

Sabe-se também que em alguma extensão sintomas psiquiátricos podem surgir e sobrepor-se ao quadro hematológico e neurológico (LINDEMBAUN e col., 1988; CARMEL, 1990; CLEMENTZ e SCHADE, 1990; HERBERT, 1988; HECTOR e BURTON, 1988; HUNTER e MATTHEWS, 1965; SHULMAN, 1967).

Foi LANGDON (1905) quem primeiro inferiu que alterações neurológicas e de comportamento podiam aparecer como uma síndrome pré-anemia perniciosa. Muito criticado na época, teve seu estudo reforçado pelos achados de McAlpine, citado por Strachan (STRACHAN e HENDERSON, 1965), segundo o qual manifestações cerebrais muitas vezes "precedem as mudanças características no sangue em muitos meses".

Atualmente, concebe-se que uma síndrome do tipo deficiência de B₁₂ pode se apresentar de várias formas, típicas ou atípicas, com sintomas psiquiátricos precedendo a megaloblastose e até mesmo os quadros degenerativos da medula (STRACHAN e HENDERSON, 1965; EVANS e col., 1983; ZUCHER e col., 1981).

Apesar da continuidade das pesquisas, que se voltaram para populações psiquiátricas nos anos 50-60, ainda resta muito a esclarecer sobre os vários matizes da deficiência de cobalamina, principalmente aquela que se acredita apareça tendo como primeira manifestação sintomas neuropsiquiátricos (LINDEMBAUN e col., 1988; HUNTER e MATTHEWS, 1965; MILLER e col., 1990) ou puramente psiquiátricos (STRACHAN e HENDERSON, 1965).

MECANISMOS DE DEFICIÊNCIA

A principal fonte de cobalamina são os produtos de origem animal como carnes, fígado e gorduras, embora a soja, leveduras e algas marinhas também possuam algum teor da vitamina (CLEMENTZ e SCHADE, 1990; CARETHERS, 1988). A dieta deficiente raras vezes leva à carência, uma vez que as reservas podem chegar a 3-5mg e a circulação enterepática é especialmente eficaz no gerenciamento da B₁₂, possibilitando T_{1/2} tão longos quanto 1.360 dias com necessidades diárias variando entre 3 e 30µg (CLEMENTZ e SCHADE, 1990; CARETHERS, 1988). Casos excepcionais de vegetarianos, principalmente com sín-

1. Acadêmico do 5º ano da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2. Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

dromes mal-absortivas, e lactentes de mães carenciadas podem ocorrer.

Quando a cobalamina é extraída do alimento, fixa-se rapidamente às proteínas R do suco gástrico e bile. Na altura do duodeno, as enzimas pancreáticas degradam as proteínas R e a cobalamina se liga ao fator antianêmico intrínseco (FI), uma glicoproteína produzida pelas células parietais do corpo do estômago, essencial para absorção da vitamina.

A anemia perniciosa é uma doença auto-imune caracterizada pela produção de anticorpos contra a célula parietal e fator intrínseco. Tais anticorpos levam à gastrite atrófica, acloridria (dificulta a retirada da B₁₂ dos ligantes naturais da alimentação), deficiência de FI e hipovitaminose (CLEMENTZ e SCHADE, 1990; CARETHERS, 1988). A doença ocorre entre os 40 e 70 anos, sem preferência por sexo.

A segunda maior causa de hipovitaminose é a doença gástrica, mais comumente associada com gastrectomia completa. A gastrectomia parcial é uma causa variável, dependendo da funcionalidade do tecido gástrico residual na produção de HCl e FI (CARETHERS, 1988).

Um crescimento exagerado de bactérias que passam a competir pela cobalamina pode ocorrer em situações como divertículos, alças cegas, acloridria, fístulas gastrintestinais e bridas (CLEMENTZ e SCHADE, 1990). As afecções do intestino delgado são a terceira maior causa de deficiência de B₁₂ (CARETHERS, 1988). A mal-absorção também pode estar associada a doenças que atinjam o íleo terminal, do tipo doença de Crohn, doença celíaca, linfoma intestinal e doença de Whipple (CLEMENTZ e SCHADE, 1990).

O uso de cimetidina e a deficiência de ferro podem reduzir a acidez gástrica, resultando numa absorção inadequada de B₁₂ pela não liberação da vitamina dos alimentos (CLEMENTZ e SCHADE, 1990). Drogas como etanol e colestiramina interferem na absorção e o óxido nítrico interfere no metabolismo, podendo precipitar uma deficiência clínica (CARETHERS, 1988).

O ESPECTRO DA DEFICIÊNCIA

Uma síndrome de hipovitaminose B₁₂ nem sempre é completa ou apresenta ordem no aparecimento dos sintomas, nem tampouco a severidade das manifestações neuropsiquiátricas se correlacionam com a severidade ou presença de anemia ou macrocitose (CLEMENTZ e SCHADE, 1990; CARETHERS, 1988). Embora normalmente a macrocitose seja esperada e apareça antes da anemia, algumas vezes não acontece de forma reconhecível. O quadro 1 apresenta algumas causas de ausência de megaloblastose com deficiência de cobalamina (EVANS e col., 1983).

QUADRO 1 – Causas de ausência de alterações megaloblásticas na deficiência de cobalamina

- 1 – A deficiência pode estar nos estágios iniciais, com tempo insuficiente para produzir anemia megaloblástica.
- 2 – As alterações megaloblásticas podem ser mascaradas pela coexistência de outras doenças, tais como deficiência de ferro ou talassemia.
- 3 – A expressão da deficiência pode estar limitada ao SNC.
- 4 – Alterações megaloblásticas podem ser mascaradas por tratamento com folato.
- 5 – Presença de análogos metabólicos da cobalamina.

Modificado de CARMEL (1990).

FERNANDES, F.B.

Um achado clínico marcante é a glossite com atrofia papilar, tornando-se a língua lisa e avermelhada. Pode aparecer palidez da pele, pela anemia, e icterícia, pela hematopoese ineficaz e hemólise. Nesses casos, há aumento da LDH e bilirrubina indireta (CLEMENTZ e SCHADE, 1990).

As manifestações neurológicas (quadro 2) podem atingir o sistema nervoso periférico (SNP) e/ou a medula espinhal ou aparecer ainda como sintomas visuais.

QUADRO 2 – Manifestações neurológicas da deficiência de cobalamina

- 1 – Sistema nervoso periférico: neuropatia periférica simétrica, começando com parestesias simétricas de extremidades inferiores podendo ascender e eventualmente envolver extremidades superiores; redução da sensação de dor e temperatura; hiporeflexia; hipotensão ortostática pela presença de neuropatia autonômica.
- 2 – Medula espinhal: perda do senso de posição e de vibração, ataxia, marcha espástico-atáxica e ocasionalmente sinal de Lhermitte no envolvimento do cordão dorsal; no cordão lateral, cansaço e espasticidade (paraparesia espástica, incontinência fecal e urinária, impotência, hiperreflexia, clônus e sinal de Babinski).
- 3 – Degeneração subaguda combinada: com manifestações de envolvimento da medula espinhal e neuropatia periférica.
- 4 – Alteração visual: neurite retrobulbar, atrofia óptica, pseudotumor cerebral, ambliopia, possibilidade de degeneração macular.

Modificado de CLEMENTZ e SCHADE (1990) e CARETHERS (1988).

FERNANDES, F.B.

Os quadros psiquiátricos são conhecidos desde o início do século (LANGDON, 1905) e os mais sujeitos à discussão. A sintomatologia pode variar amplamente, desde leves desordens do humor até comportamento totalmente psicótico e não deve ser tomada como característica da síndrome (WIENER e HOPE, 1959). Os achados mais comumente descritos são paranóia, comportamento violento, depressão, psicose, delírio, demência, alucinações e mudança de comportamento (CARMEL, 1990; CLEMENTZ e SCHADE, 1990; HECTOR e BURTON, 1988; ZUCHER e col., 1981; CARETHERS, 1988; WIENER e HOPE, 1959).

A relação entre doença depressiva e hipovitaminose B₁₂ é uma das maiores geradoras de discussão até hoje. Vários autores endossam tal possibilidade (CLEMENTZ e SCHADE, 1990; HECTOR e BURTON, 1988; STRACHAN e HEN-

DERSON, 1965), enquanto outros não a reconhecem. SHULMAN (1967) descreveu dez casos de pacientes psiquiátricos com baixos níveis de B₁₂. Os três casos de depressão remitiram com uso de antidepressivos e a cobalamina só foi usada para corrigir a anemia. O mesmo Shulman acha que a associação entre depressão e anemia perniciosa possa se dever a uma combinação fortuita, pois depressão é a doença psiquiátrica mais comum e a anemia perniciosa tem uma incidência maior do que previamente suspeitado.

Shorvan e col., citados por HECTOR e BURTON (1965) acharam, com relação à depressão, uma incidência três a quatro vezes maior em pacientes com deficiência de folato quando comparados ao grupo com deficiência de B₁₂. O trabalho, da década passada, enuncia a possibilidade de que sintomas psiquiátricos (ex.: depressão) descritos no início do século e atribuídos à carência de cobalamina se devessem na verdade à falta de folato, que só foi descoberto na década de 30. LEVITT e JOFFE (1989), num estudo semelhante, acharam uma correlação direta entre a idade de aparecimento da doença e a B₁₂, enquanto a duração do episódio em estudo foi inversamente relacionada com os níveis de folato.

Alguns autores sugerem que possa haver uma correlação oposta entre B₁₂ e doença psiquiátrica, qual seja, pacientes deprimidos acabam deteriorando seu hábito alimentar e desenvolvendo uma hipovitaminose. ELSBORG e col. (1979), estudando uma população psiquiátrica, encontraram ganho de peso nos pacientes internados com aumento concomitante dos níveis de B₁₂.

Outro quadro associado à cobalamina é a "loucura megaloblástica", como era conhecida a psicose franca dos pacientes com a hipovitaminose, atualmente rara como apresentação desta deficiência.

SMITH e OLIVER (1967) apresentaram um caso em que uma paciente de 55 anos desenvolve um quadro psicótico após 12 meses de uso de ácido fólico por anemia. Nessa situação, pode-se supor que tenha ocorrido um seqüestro da cobalamina para a via hematopoética, com melhora destes parâmetros e manutenção ou piora dos quadros neurológicos. Na internação, apresentava hemograma perto da normalidade e alterações compatíveis com neuropatia periférica. O teste de Schilling, ao qual a paciente foi submetida, evidenciou anemia perniciosa. Após 48 horas da dose inicial do teste, os sintomas psicóticos foram revertidos. Pela rápida remissão do quadro psiquiátrico após instituída terapia com B₁₂ e pelos achados positivos para deficiência da vitamina, o autor sugere uma correlação entre hipovitaminose e doença psicótica.

Tal suposição é compartilhada por HART e McCURDY (1971), que publicaram um caso semelhante. Os autores

sugerem ainda que a hipovitaminose B₁₂ possa ser causa mais frequente de sintomas mentais e neurológicos do que a sífilis (HUNTER e MATTHEWS, 1965; HART e McCURDY, 1971), e que a prevalência da deficiência não detectada de cobalamina em populações psiquiátricas possa chegar a 1%. Fazem ainda um alerta para que se investigue cuidadosamente causas de anemia em pacientes psiquiátricos, sugerindo até a utilidade de medidas rotineiras da B₁₂ em todos os pacientes novos com distúrbios mentais.

Em um trabalho de 83, EVANS e col. (1983) também recomendam determinação dos níveis de B₁₂ em todos os pacientes com sintomas psiquiátricos orgânicos. Eles relatam dois casos de pacientes com sintomas francamente psicóticos que responderam bem e num curto período de tempo ao tratamento com cobalamina. A ausência de outras manifestações atribuíveis à hipovitaminose (neurológicas ou hematológicas) reforça a tese de que o estado mental pode ser o primeiro alterado na síndrome.

Uma vez que houve remissão do quadro psicótico em todos os pacientes após o uso de cobalamina, parece lícito se supor pelo menos alguma relação causa/efeito entre deficiência de cobalamina e sintomas psicóticos. Nesse caso, parece que a instalação da psicose é aguda e se relaciona melhor com quadros ricos em sintomas.

Não se deve, entretanto, tomar tal correlação como uma verdade absoluta, pois sabe-se que os relatos de caso têm pequeno poder de extrapolação e podem simplesmente refletir uma resposta individual ao invés de uma tendência verdadeira. Há de se levar em conta ainda o uso de psicotrópicos em alguns casos e a falta de história psiquiátrica completa, além de análise detalhada de possíveis estressores psicossociais que poderiam desencadear o quadro. O valor do que foi apresentado até agora parece ser o da possibilidade da associação dos quadros, portanto está autorizada uma investigação detalhada dos níveis de cobalamina em pacientes psicóticos com manifestações de hipovitaminose B₁₂. Serve de reforço para tal tese o fácil acesso aos métodos de medição da vitamina; caso isso não seja possível, a facilidade e o baixo custo de um teste terapêutico, ao qual o paciente pode ser dramaticamente responsivo. Quanto à pesquisa de hipovitaminose B₁₂ em pacientes psicóticos com quadros menos floridos, parece-nos que os responsáveis médicos devem levar em conta sempre o bom senso, não impondo a si mesmos regras fixas ou linhas de conduta não ultrapassáveis.

A mania é uma forma de apresentação incomum da hipovitaminose B₁₂ (JACOBS e col., 1990), mas, como várias outras manifestações psiquiátricas, pode ser um primeiro indício da carência e aparecer desacompanhada de alterações hematológicas (LINDEMBAUN e col., 1988;

GOGGANS, 1984). Existem poucos relatos a respeito, mas a literatura sugere que o principal fator que influencia a resposta à terapia é a duração dos sintomas antes do tratamento (JACOBS e col., 1990). Segundo WIENER e HOPE (1959), para tratamento de reposição com cobalamina, fatores de menor influência são o grau de anemia e a gravidade das manifestações cerebrais. Não se pode também prever a resposta terapêutica baseado em dados como tipo de manifestação, idade ou sexo (JACOBS e col., 1990).

Seria de se esperar num paciente com hipovitaminose alguma apresentação mais comum, como depressão, irritabilidade, psicose ou deterioração intelectual (JACOBS e col., 1990). Parece de bom senso, entretanto, avaliar a cobalamina em pacientes com síndrome maníaca se forem casos de aparecimento agudo, sem antecedentes psiquiátricos e sem outros achados que expliquem uma mania secundária ou em idade avançada, o que predisponem à hipovitaminose B₁₂.

A demência aparece como uma das possibilidades mais discutíveis da carência de cobalamina. Estudos são feitos no mundo inteiro, mas não há consenso entre os grupos que defendem (LINDEMBAUN e col., 1988; BABITZ e col., 1986; DE LA FOURNIÈRE e col., 1989; GAYMARD e DEROUESNE, 1989) e os que negam (HECTOR e BURTON, 1988) ou discutem (MORAN e GRANIERI, 1990) tal possibilidade.

BABITZ e col. (1986), estudando uma população geriátrica ambulatorial, encontraram uma prevalência de 24% de pacientes com baixos níveis de B₁₂ entre aqueles que vieram à consulta por demência, contra uma prevalência de 7% em populações geriátricas randomizadas (CARETHERS, 1988; BABITZ e col., 1986). DE LA FOURNIÈRE e col. (1989), em seu estudo, acharam uma diferença nos níveis de cobalamina entre duas populações geriátricas, em que uma delas apresentava sintomas demenciais e níveis de B₁₂ significativamente menores que outra, com distribuição de idade e sexo semelhante, porém sem sintomas e com níveis vitamínicos maiores.

HECTOR e BURTON (1988), em uma revisão de 87 artigos, não acharam satisfatórias as evidências que relacionavam hipovitaminose e demência. Críticas devem ser feitas à falta de publicações importantes sobre o assunto que não foram analisadas pelos autores, ou por ainda não terem sido publicadas (DE LA FOURNIÈRE e col., 1989; GAYMARD e DEROUESNE, 1989), ou por lapso bibliográfico dos mesmos (LINDEMBAUN e col., 1988; BABITZ e col., 1986).

GAYMARD e DEROUESNE (1989) acham que se pode estabelecer uma relação causa/efeito entre hipovitaminose cobalamínica e demência em situações em que outras causas para o quadro foram excluídas e o paciente responde satisfatoriamente ao tratamento. Na revisão de

HECTOR e BURTON (1988), apenas um paciente, entre 1.457, preencheu tais características. No trabalho de LINDEMBAUN e col. (1988), que relaciona perda de memória e hipovitaminose B₁₂, a resposta ao tratamento foi significativamente maior, mas MORAN e GRANIERI (1990) criticam tal achado, atribuindo-o a um artefato do desenho da pesquisa.

Discute-se, em relação à demência, também, a possibilidade de em alguns casos os baixos níveis de cobalamina se deverem a uma ingesta inadequada por demência primária (ELSBORG e col., 1979; KARNAZE e CARMEL, 1987), ao invés de uma hipovitaminose B₁₂ levar a uma demência secundária, mas os relatos a esse respeito ainda são escassos. KARNAZE e CARMEL (1987) encontraram uma prevalência de 29% de níveis de B₁₂ abaixo do normal numa amostra de pacientes com demência degenerativa primária. O grupo de pacientes com uma causa demonstrável de demência não apresentou nenhum nível subnormal. Além da já discutida possibilidade na alteração da ingesta alimentar, resta a alternativa de alguns pacientes mostrarem predisposição para o desenvolvimento de demência degenerativa primária e deficiência de cobalamina conjuntamente.

Quanto ao tipo de demência, COLE e PRCHAL (1984), em sua população, encontraram os níveis mais baixos e a maior frequência de hipovitaminose em pacientes com demência tipo Alzheimer, seguidos por níveis maiores em outros tipos de demência e níveis maiores ainda em uma população assintomática. Não se tem, entretanto, outros estudos nessa linha e maiores esclarecimentos nessa área precisam ser feitos.

O ponto mais discutível a respeito de deficiência e demência reside em fazer-se ou não um *screening* para B₁₂ em todo paciente demente, tenha ele outras manifestações carenciais ou não, ou considerar tais casos como raros e tratá-los somente se a diminuição da vitamina se manifestar também nos sistemas neurológico e hematológico.

A esse respeito, GRAY (1990) sustenta que quando se esperam outras manifestações de deficiência em pacientes dementes, para iniciar tratamento ou *screening*, pode-se perder uma parcela destes, que remitiriam o quadro demencial, o que evitaria danos mais graves e irreversíveis se o tratamento fosse instituído precocemente. Alguns autores (BABITZ e col., 1986; DE LA FOURNIÈRE e col., 1989; GRAY, 1990) e inclusive o *National Institute of Health Consensus Conference*, citado por Gray, reconhecem a hipovitaminose B₁₂ como causa potencialmente reversível de demência e recomendam o tratamento.

A condição mais importante nessa discussão parece ser o custo/benefício do rastreamento e do tratamento; portanto, uma tentativa de avaliar populações-alvo como aque-

la de mais idade, demência de aparecimento recente e exclusão de outras causas do quadro seria uma boa avaliação inicial e deve ser sempre conduzida pelo bom senso e possibilidade de cada centro.

Sumariamente, podemos concluir que há grande heterogeneidade quanto às formas de apresentação da hipovitaminose B₁₂, sendo os quadros com características mais brandas ou atípicas subdiagnosticados. Uma questão pertinente parece ser a definição da validade de *screenings* para déficit de cobalamina em populações psiquiátricas. Os dados levantados sugerem que pelo menos os pacientes idosos, já que a carência é mais comum neste grupo, merecem maior empenho e investimento no diag-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BABITZ, L.; MARCUS, M.L.; COHEN, I.; KELLAR, L.; FREEDMAN, M.L.; KAMLET, D.; BERK, B. e HERNANDEZ, F. (1986). "Dementia and vitamin B12 deficiency in the elderly" (abstracts). *Gerontology* 26: 188A.
- CARETHERS, M. (1988). "Diagnosing vitamin B12 deficiency, a common geriatric disorder". *Geriatrics* 43: 89-112.
- CARMEL, R. (1990). "Subtle and atypical cobalamin deficiency states". *American Journal of Hematology* 34: 108-114.
- CARMEL, R. e KARNAZE, D.S. (1986). "Physician response to low serum cobalamin levels". *Archives of Internal Medicine* 146: 1161-1165.
- CLEMENTZ, G.L. e SCHADE, S.G. (1990). "The spectrum of vitamin B12 deficiency". *American Family Physician* 41: 150-162.
- COHEN, K.L. e DONALDSON Jr., R.M. (1980). "Unreability of radiodilution assays as screening tests for cobalamin (vitamin B12) deficiency". *Journal of American Medical Association* 244: 1942-1945.
- COLE, M. e PRCHAL, J.F. (1984). "Low serum vitamin B12 in Alzheimer-type dementia". *Age Ageing* 13: 101-105.
- COOPER, B.A., FEHEDY, V. e BLANSHAY, P. (1986). "Recognition of deficiency of vitamin B12 using measurement of serum concentration". *Journal of Laboratory Clinic Medicine (may)*: 447-452.
- DE LA FOURNIÈRE, F.; PIETTE, F.; GRANDET, P. e ZITOUN, J. (1989). "Intérêt du dosage de la vitamine B12 dans le démences dégénératives supposées". *La Presse Médicale* 18: 1664.
- ELSBORG, L.; HANSEN, T. e RAFAELSEN, O.J. (1979). "Vitamin B12 concentrations in psychiatric patients". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 59: 145-152.
- EVANS, D.L.; EDELSON, G.A. e GOLDEN, R.N. (1983). "Organic psychosis without anemia or spinal chord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency". *American Journal of Psychiatry* 140: 218-220.
- FLAHERTY, J.A.; CHANNON, R.A. e DAVIS, J.M. (Eds.) (1990). *Psiquiatria: Diagnóstico e Tratamento*, Artes Médicas, Porto Alegre.
- GAYMARD, B. e DEROUESNE, C. (1989). "Démences et syndrome carentiel en vitamine B12". *Encyclopédie Médico Chirurgicale* 8: 1-3.
- GOGGANS, F.C. (1984). "A case of mania secondary to vitamin B12 deficiency". *American Journal of Psychiatry* 141: 300-301.
- GRAY, G.E. (1990). Letter. *Journal of American Dietetic Association* 90: 1053.
- HALL, C.A. (1991). "Diagnosis of cobalamin deficiency". *Blood* 77: 206-207.
- HART, R.J. e McCURDY, P.R. (1971). "Psychosis in vitamin B12 deficiency". *Archives of Internal Medicine* 128: 596-597.
- HECTOR, M. e BURTON, J.R. (1989). Letter. *Journal of American Geriatrics Society* 37: 821.
- HECTOR, M. e BURTON, J.R. (1988). "What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency?" *Journal of American Geriatrics Society* 36: 1105-1112.
- HERBERT, V. (1988). "Cobalamin deficiency and neuropsychiatric disorders" (letter). *New England Journal of Medicine* 329: 1733.
- HERBERT, V. (1988). "Don't ignore low serum cobalamin (vitamin B12) levels" (editorials). *Archives of Internal Medicine* 148: 1705-1707.
- HILLMAN, R.S. (1987). "Vitamin B12, ácido fólico e o tratamento de anemias megaloblásticas". Em: A.G. Gilman; L.S. Goodman; T.W. Rall e F. Murad (Eds.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- HUNTER, R.; JONES, M.; JONES, T.G. e MATTHEWS, D.M. (1967). "Serum B12 and folate concentrations in mental patients". *British Journal of Psychiatry* 113: 1291-1295.
- HUNTER, R. e MATTHEWS, D.M. (1965). "Mental symptoms in vitamin B12 deficiency". *Lancet* 9: 738.
- JACOBS, L.G.; BLOOM, H.G. e BEHRMAN, F.Z. (1990). "Mania and a gait disorder due to cobalamin deficiency". *Journal of American Geriatrics Society* 38: 473-474.
- KARNAZE, D.S. e CARMEL, R. (1987). "Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia". *Archives of Internal Medicine* 147: 429-431.
- LANGDON, F.W. (1905). "Nervous and mental manifestations of pre-pernicious anemia". *Journal of American Medical Association* 45: 1635-1638.
- LEVITT, A.J.; JOFFE, R.T. (1989). "Folate, B12 and life course of depressive illness". *Biological Psychiatry* 25: 867-872.
- LINDEMBAUN, J.; HEALTON, E.B.; SAVAGE, D.G.; BRUST, J.C.M.; GARRETT, T.J.; PODELL, E.R.; MARCELL, P.D.;

- STABLER, S.P. e ALLEN, R.H. (1988). "Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis". *New England Journal of Medicine* 318: 1720-1728.
30. LINDEMBAUN, J.; SAVAGE, D.G.; STABLER, S.P.; ALLEN, R.H. (1988). Letter. *New England Journal of Medicine* 319: 1734.
31. MARTIN, D.C. (1989). "Vitamin B12 deficiency and dementia" (letter). *Journal of American Geriatrics Society* 37: 820-821.
32. MATCHAR, D.B.; FEUSSNER, J.R.; WATSON, D.J.; WILKINSON, J.; MILLINGTON, D.S. e GALE, D. (1986). "Significance of low serum vitamin B12 levels in the elderly" (abstracts). *Journal of American Geriatrics Society* 34: 680-681.
33. MILLER, H.L.; GOLDEN, R.N.; EVANS, D.I. e HILL, C. (1990). "Mental disfunction and cobalamin deficiency" (letter). *Archives of Internal Medicine* 150: 910-911.
34. MORAN, M.B. e GRANIERI, E.C. (1990). "Questions raised on efficacy of vitamin B-12 therapy for patients with dementia" (letter). *Journal of American Dietetic Association* 90: 1055.
35. NILSON-EHLE, H.; LANDAHL, S.; LINDESTEDT, G.; NETTERBLAD, L.; STOCKBRUEGGER, R.; WESTIN, J. e AHREN, C. (1989). "Low serum cobalamin levels in a population study of 70- and 75-year old subjects". *Diagnosis Disease Science* 34: 716-723.
36. SHULMAN, R. (1967). "Vitamin B12 deficiency and psychiatric illness". *British Journal of Psychiatry* 113: 252-256.
37. SMITH, R. e OLIVER, R.A.M. (1967). "Sudden onset of psychosis in association with vitamin-B12 deficiency". *British Medical Journal* 3: 34.
38. STRACHAN, R.W. e HENDERSON, J.G. (1965). "Psychiatric syndromes due to avitaminosis B12 with normal blood and marrow". *Quarterly Journal of Medicine* 135: 303-317.
39. THOMPSON, W.G. & FREEDMAN, M.L. (1989). "Vitamin B12 and Geriatrics: unanswered questions". *Acta Haematologica* 82: 169-174.
40. WIENER, J.S. e HOPE, J.M. (1959). "Cerebral manifestations of vitamin B12 deficiency". *Journal of American Medical Association* 170: 1038-1041.
41. ZUCHER, D.K.; LIVINGSTON, R.L.; NAKRA, R. e CLAYTON, P.J. (1981). "B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review". *Biological Psychiatry* 16: 196-206.
-