



VITAMINA B12 E SUA RELAÇÃO COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.

Isabella Lansing Cocconi¹, Laura Fernanda Pozza Huwe¹, Thricy Dhamer², Adriane Pozzobon³

Artigo Original

RESUMO

A vitamina B12 é um nutriente essencial para o bom funcionamento do organismo. Além disso, estudos científicos têm sugerido uma possível relação entre a deficiência de vitamina B12 e a ocorrência de transtornos do humor, como o transtorno depressivo maior. O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência da dosagem de vitamina B12 entre adultos, e avaliar a relação entre os níveis de B12 relatados com a presença ou não de transtorno depressivo maior. A amostra avaliada foi constituída por 145 participantes que responderam um questionário estruturado. O transtorno depressivo maior foi avaliado pelo instrumento *Patient Health Questionnaire-9*. Resultados: A média de idade foi de 28,64 ±11,75 anos variando entre 18 e 66 anos. A média do IMC foi de 23,79± 3,78 kg/m² indicando eutrofia. Os resultados fornecidos pelo PHQ-9 indicam que na amostra analisada a maioria apresentou transtorno mínimo e leve. Com relação à dosagem da vitamina B12, a maioria 73,8% referiu já ter dosado alguma vez a vitamina, porém somente 40% têm o hábito de dosar a vitamina regularmente. A média da vitamina B12 na amostra avaliada dos que referiram o valor foi de 362,11 ± 147,16 pg/mL. 53,8% referiu não fazer uso de suplementação com vitamina B12, contudo ao fazer uso da suplementação, 88,9% referiu se sentir melhor com o uso da vitamina B12. Diante do exposto pode-se inferir que na amostra avaliada que o transtorno depressivo maior é frequente dentre os jovens e que a dosagem da vitamina B12 é um parâmetro a ser considerado no acompanhamento, tendo em vista sua modulação sobre o sistema nervoso e influência em transtornos de humor.

Palavras-chave: Vitamina B12, Transtorno depressivo maior, PHQ-9.

VITAMIN B12 AND ITS RELATIONSHIP WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER.

ABSTRACT

Vitamin B12 is an essential nutrient for the proper functioning of the body. Furthermore, scientific studies have suggested a possible relationship between vitamin B12 deficiency and the occurrence of mood disorders, such as major depressive disorder. The present study aimed to verify the prevalence of vitamin B12 dosage among adults, and to evaluate the relationship between reported B12 levels and the presence or absence of major depressive disorder. The evaluated sample consisted of 145 participants who answered a structured questionnaire. Major depressive disorder was assessed using the Patient Health Questionnaire-9 instrument. Results: The average age was 28.64 ± 11.75 years, ranging between 18 and 66 years. The mean BMI was 23.79 ± 3.78 kg/m², indicating eutrophy. The results provided by the PHQ-9 indicate that in the sample analyzed, the majority presented minimal and mild disorder. Regarding the dosage of vitamin B12, the majority 73.8% reported having already dosed the vitamin, but only 40% are in the habit of dosing the vitamin regularly. The average vitamin B12 level in the evaluated sample of those who reported the value was 362.11 ± 147.16 pg/mL. 53.8% reported not using vitamin B12 supplementation, however, when using supplementation, 88.9% reported feeling better with the use of vitamin B12. Given the above, it can be inferred that in the sample evaluated, major depressive disorder is common among young people and that the dosage of vitamin B12 is a parameter to be considered in monitoring, considering its modulation on the nervous system and influence on disorders of humor.

Keywords: Vitamin B12, Major depressive disorder, PHQ-9.

Instituição afiliada – Universidade do Vale do Taquari (Univates)^{1,3} Univates e Hospital Bruno Born²

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Março e publicado em 15 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1081-1095>

Autor correspondente: Dra. Adriane Pozzobon pozzobon@univates.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A vitamina B12, também conhecida como cobalamina, tem como funções primárias a formação de células sanguíneas, o funcionamento neurológico e a síntese de DNA¹. A deficiência dessa vitamina possibilita alterações hematológicas, problemas neurológicos e psiquiátricos e pode se manifestar como irritabilidade, alterações na personalidade, depressão e perda de memória².

As principais fontes de vitamina B12 provenientes da dieta são alimentos de origem animal, como carne, ovos, peixes, aves e frutos do mar. Ao ser ingerida pode existir em duas formas: livre ou ligada a proteínas da dieta. No organismo humano funciona como um co-fator essencial para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase, ambas direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína, essencial para manutenção da mielina neuronal³.

A complexidade dos mecanismos de absorção permite várias formas pelas quais a deficiência de vitamina B12 pode ocorrer⁴. Na anemia perniciosa, a destruição autoimune das células parietais e a subsequente diminuição da secreção do fator intrínseco são a causa⁵. Baixos níveis de vitamina B12 também podem ocorrer devido à ingestão dietética inadequada em pacientes desnutridos, como idosos, e no caso de consumo excessivo de álcool⁶. No entanto, atualmente, a causa mais comum é a má absorção da cobalamina ligada aos alimentos⁴.

As manifestações clínicas são polimórficas, variando de estados mais brandos até condições muito severas. De uma maneira geral, é uma desordem que se manifesta por um quadro clássico caracterizado por anemia megaloblástica associada a sintomas neurológicos com frequente aparecimento da tríade fraqueza, glossite e parestesias. Porém, danos neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia numa parcela considerável de pacientes⁷.

Nos últimos anos, estudos têm reconhecido a importância da deficiência de vitamina B12 no sistema nervoso. Algumas das manifestações neurológicas são: polineurites, principalmente sensoriais, nas extremidades distais, ataxia e reflexo de Babinski, déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos⁸.



Os testes para diagnosticar deficiência de vitamina B12 variam largamente no que diz respeito à sensibilidade e à especificidade. Entre os exames laboratoriais existem os de rotina, como a dosagem de vitamina B12 e de homocisteína séricas⁹.

A depressão é uma condição de saúde com diversas etiologias, é marcada por sintomas clínicos intensos e alterações significativas no comportamento. Essencialmente, ela se caracteriza por uma diminuição do afeto positivo, evidenciada por distúrbios de sono, falta de autocuidado, dificuldade de concentração, ansiedade e perda de interesse em atividades cotidianas. Este transtorno é considerado um problema de saúde tão frequente, ou até mais, quanto comorbidades como diabetes e hipertensão¹⁰. A Organização Mundial da Saúde estima que cerca de 300 milhões de pessoas apresente algum grau de depressão, dentre essas, apenas metade são tratadas ou estão em tratamento¹¹.

A vitamina B12 é conhecida por estar associada a distúrbios de humor em muitos indivíduos. A deficiência de cobalamina pode gerar altos níveis de homocisteína que causam a formação de moléculas neurotóxicas, além de afetar a formação do DNA e a renovação geral das células vermelhas do sangue, causando o desenvolvimento de anemia megaloblástica ou perniciososa, e em última instância, alterando a capacidade cognitiva e o humor do paciente¹².

Essas descobertas estabelecem uma conexão plausível que a hipovitaminose de B12 pode estar relacionada à regulação do humor¹³; e a deficiência dessa vitamina pode resultar em alterações neurológicas e psiquiátricas, que se manifestam como irritabilidade, mudanças de personalidade, depressão e perda de memória¹⁴.

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência da dosagem de vitamina B12 e avaliar a relação entre os níveis de B12 relatados com a presença ou não de transtorno depressivo maior.

METODOLOGIA

A presente pesquisa refere-se a um estudo retrospectivo, transversal e quantitativo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univates, sob parecer número 6.144.995 de 27/03/2023.

A amostra avaliada foi constituída por 145 participantes que aceitaram participar da pesquisa durante Agosto e Setembro de 2023. O instrumento de coleta

de dados foi composto por 21 perguntas mais 10 perguntas do instrumento *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) para avaliar o transtorno depressivo maior. Foram incluídos no presente estudo questionários respondidos na íntegra e corretamente preenchidos. Os dados foram tabulados em planilha do Excel e analisados com estatística descritiva usando os softwares SPSS 20.0® considerando as variáveis: idade, sexo, peso, altura, níveis de vitamina B12 e a presença ou não de transtorno depressivo maior (*avaliado pelo PHQ-9*). A idade, IMC de níveis de B12 foram apresentados como média \pm desvio padrão da média e os demais dados do foram descritos em percentual. Considerou-se nível de significância de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos 145 questionários, sendo 121 do sexo feminino (83,4%) e 24 do sexo masculino (16,6%). A média de idade da amostra analisada foi de $28,64 \pm 11,75$ anos, variando de 17 a 66 anos. A média do IMC foi de $23,79 \pm 3,78$ kg/m² indicando eutrofia, variando de 16,80 a 39,64 kg/m². Com relação à naturalidade, a maioria das respondentes (95,2%) reside no Rio Grande do Sul, seguido de Santa Catarina (0,7%), Paraná (1,4%), Goiás (0,7%), Mato Grosso (1,4%) e Alagoas (0,7%). Com relação ao estado de saúde, 64,1% (93) referiu apresentar estado de saúde bom, seguido de 20,7% (30) que referiu ter ótimo estado de saúde e 15,2% (22) regular. A tabela 1 descreve as características da amostra avaliada.

Tabela 1: Características da amostra avaliada

Variável	Prevalência geral % (número de casos) . n total= 145
Escolaridade	Ensino fundamental completo- 1,4% (2)
	Ensino Médio completo- 14,5% (21)
	Ensino superior incompleto- 59,3% (86)
	Ensino superior completo- 24,8% (36)
Tabagismo	Não- 94,5% (137)
	Sim -5,5% (8)

Consumo álcool	Não consome- 17,7% (25)
	Mais de 3x por semana- 0,7% (1)
	1x por semana- 24,1% (35)
	2 a 3x por semana- 15,9,2% (23)
	menos de 1x por semana- 42,1% (61)
Atividade Física	Pratica- 82,1% (119)
	Não pratica- 17,9% (26)
Frequência atividade física	Não pratico- 17,2% (25)
	Todos os dias-8,3% (12)
	1-2x por semana- 20,7% (30)
	2-3x por semana- 26,2 (38)
	3-4x por semana- 27,6% (40)

Com relação ao diagnóstico do transtorno depressivo maior, a maioria 75,9% (110) dos participantes referiu ter algum diagnóstico já feito, e 50,3% (73) referiu fazer acompanhamento psicológico ou psiquiátrico enquanto que 49,7% (72) referiu não fazer tratamento. 66,2% referiu não fazer uso de medicamentos para o transtorno depressivo maior. Com relação aos resultados fornecidos pelo *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), a maioria (98) apresentou transtorno mínimo ou nenhum e leve (tabela 2).

Tabela 2: Análise do PHQ-9.

Score Avaliado	Prevalência geral % (número de casos) . n total= 145
Mínimo/nenhum (1)	33,8% (49)
Leve (2)	33,8% (49)
Moderado (3)	23,4% (34)
Moderadamente grave (4)	5,5% (8)
Grave (5)	3,4% (5)

*(1 a 5) escore obtido no PHQ-9

Com relação à dosagem da vitamina B12, a maioria 73,8% (107) referiu já ter dosado alguma vez a vitamina, porém somente 40% (58) do total de participantes têm o hábito de dosar a vitamina regularmente. Ainda, a maioria 42,8% (62) dos participantes referiu conhecer os seus níveis de vitamina B12, enquanto que 40,7% (59) desconhecem seus níveis de B12. A média da vitamina B12 na amostra avaliada dos que referiram o valor (n=61) foi de $362,11 \pm 147,16$ pg/mL, variando entre 114 e 920 pg/mL. A maioria 53,8% (78) referiu não fazer uso de suplementação com vitamina B12, contra 46,2% (67) que referiu suplementar. A tabela 3 mostra os tipos de suplementação da vitamina B12 referidos no presente estudo.

Tabela 3: Formas de suplementação da vitamina B12.

Forma de administração	Percentual (número de casos) n=67
Injetável	25,4% (17)
Sublingual	29,9% (20)
Oral	25,4% (17)
Sublingual e injetável	7,5% (5)
Sublingual e oral	3,0% (2)
Oral e Injetável	4,5% (3)
Sublingual, oral e injetável	4,5%(3)

Ao fazer uso da suplementação, 88,9% (63) dos participantes referiram ter se sentido melhor com o uso da vitamina B12. Comparando os dados entre os sexos não houve diferença estatística significativa entre os níveis de B12 e o IMC. (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação das médias de idade, IMC e vitamina B12 entre os sexos.

Variável	Feminino	Masculino	P
Idade (anos)	29,38 \pm 12,46 (n=121)	24,95 \pm 6,09 (n=24)	0,00*
IMC (kg/m ²)	23,47 \pm 3,60 (n=121)	25,42 \pm 4,28 (n=24)	0,255

Vitamina B12 (pg/mL)	362,17 ± 150,94 (n=58)	361,00 ± 19,95 (n=3)0	0,063
----------------------	------------------------	-----------------------	-------

P- teste *t de student** significativamente diferente

Buscando verificar se existe relação entre depressão e os níveis de B12, idade e IMC, foi feita a avaliação das médias dos valores conforme os grupos de classificação do PHQ-9. Houve diferença significativa entre o grupo 3 e 4 de transtorno depressivo em relação ao IMC (P=0,003) porém deve-se considerar a enorme diferença entre o número amostral dentro dos grupos. (Tabela 5).

Tabela 5: Relação entre os níveis de B12 e transtorno depressivo maior.

Escore (PHQ-9)	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)	B12 (pg/mL)
Grupo 1-Mínimo/nenhum (n=26)	30,80 ± 19,19	22,68 ± 2,88	350,92 ±120,53
Grupo 2- Leve (n=17)	28,64 ± 13,45	22,91 ± 3,61	377,94 ±191,45
Grupo 3- Moderado (n=14)	26,85 ± 9,28	22,86 ± 2,69*	351,14 ±120,04
Grupo 4- Moderadamente Grave (n=2)	38,50 ± 24,78	30,40 ± 3,40*	421,50 ± 359,91
Grupo 5-Grave (n=2)	22,50 ± 2,12	25,86 ± 6,01	435,00 ±103,23

*P= 0,003 teste *t de student*

DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrado uma amostragem de 145 pessoas, das quais, em sua grande maioria, destacam-se indivíduos do sexo feminino o que é esperado, levando em consideração que mulheres demonstram uma maior adesão em questionários de pesquisa e maior procura aos serviços de saúde¹⁵. Além disso, na amostra prevaleceram indivíduos com ensino superior incompleto com média de idade de 29 anos, compatível com o esperado, visto que o maior veículo de divulgação do questionário da pesquisa foi a rede social dos pesquisadores, os quais estão inseridos no meio acadêmico. Dentre os participantes, 95% residem no Rio Grande do Sul, o



predomínio dessa naturalidade se dá pela localização de residência dos pesquisadores e de divulgação da pesquisa.

Referente ao IMC, observou-se eutrofia, correlacionada com a prática de atividade física dos participantes, em que 119 dos respondentes praticam alguma atividade física e mais da metade refere a frequência desta prática acima de 2 vezes por semana, sendo que a maior prevalência foi a frequência de 3-4 vezes por semana. Ainda, verifica-se que 64,1% (93) dos entrevistados referiu apresentar estado de saúde bom, dado que pode ser relacionado com os resultados obtidos por meio do instrumento PHQ-9 que aponta uma amostra expressiva de sintomas do transtorno depressivo maior. Sabe-se que a depressão é uma condição de saúde marcada por sintomas clínicos e alterações significativas que se caracteriza por uma diminuição do afeto positivo, evidenciada por distúrbios de sono, falta de autocuidado, dificuldade de concentração, ansiedade e perda de interesse em atividades cotidianas, dentre as quais podem contribuir para uma condição de saúde abaixo de ótima ^{10,11}.

Em relação ao transtorno depressivo maior, os resultados mostraram que a maioria dos participantes tem algum diagnóstico já realizado por profissional da área de saúde mental. Em relação ao tratamento, observa-se uma certa dissonância entre dados da literatura e os obtidos no presente trabalho. Levando em consideração que mais da metade dos indivíduos da amostra (73) está em acompanhamento psicológico ou psiquiátrico, infere-se que o número positivo de participantes em acompanhamento regular está diretamente relacionado com a amostra da pesquisa, na qual os respondentes têm acesso ao atendimento, à informação em comparação com a população geral, visto que o predomínio foi de participantes inseridos no meio acadêmico. Ainda, somente 33,8% destes fazem uso de algum medicamento para o transtorno depressivo maior. Sabe-se que o tratamento medicamentoso em alguns casos não é indicado ou até mesmo pode trazer efeitos adversos ao paciente, o levando a priorizar psicoterapia no lugar de medicações.

De acordo com os resultados obtidos pelo instrumento PHQ-9 observa-se uma amostra total de 96 pacientes, quando se exclui valores obtidos no escore mínimo/nenhum, que corresponde a 49 indivíduos. O Brasil possui a segunda maior prevalência de depressão no continente americano (5,8%), ficando atrás apenas do

Estados Unidos (5,9%)¹⁶. Um estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica analisou uma amostra ativa de adultos em 3 cidades brasileiras: São Paulo, Brasília e Porto Alegre. Os resultados do estudo demonstram a maior prevalência de depressão na cidade gaúcha comparada com as demais¹⁷, o que corrobora com a amostra do presente estudo que reside predominantemente no Rio Grande do Sul e é bastante sintomática de acordo com o instrumento PHQ-9.

Sabendo que os respondentes majoritariamente são universitários ou presentes no meio acadêmico e com o grande número de sintomáticos, inferiu-se uma relação entre a depressão e o meio universitário, como diversos estudos já comprovaram. A literatura demonstra que a universidade é um espaço favorável ao desenvolvimento da depressão e alguns dos motivos que podem provocar esses transtornos psiquiátricos nos estudantes são a intensa carga horária, a elevada gama de matérias e a incerteza quanto à vida profissional¹⁸. Inclusive, sabe-se que uma média de 30% dos estudantes universitários no mundo já é acometido por essa enfermidade¹⁹. Uma meta-análise recente incluiu 77 estudos e 62.728 estudantes de medicina e encontrou uma prevalência global de depressão de 28%²⁰. Além disso, outro estudo desenvolvido com internos de medicina de uma universidade pública brasileira demonstrou uma prevalência geral de depressão de 40,5%²¹. Todos esses dados se relacionam com a amostra da atual pesquisa, que foi predominantemente acadêmica e muito sintomática para o transtorno depressivo maior e nota-se a necessidade de uma atenção redobrada sobre o assunto.

Os resultados obtidos em relação à dosagem da vitamina B12 foram bastante positivos, a maioria dos respondentes referiu já ter dosado alguma vez na vida, mostrando um conhecimento por parte dos participantes da importância da dosagem dessa vitamina, o que coincide com a amostra privilegiada e universitária, com nível educacional alto e que, provavelmente, apresentam algum acompanhamento médico regular. Além disso, a maioria do total do número de participantes referiu conhecer seus níveis séricos de vitamina B12, com uma média da amostra dos que referiram de 362,11 ± 147,16 pg/mL. De acordo com Packholok e Stuart²², os níveis ideais devem ficar entre 450 a 1200 pg/mL.

A recomendação de ingestão diária de vitamina B12 é de 2,4 µg por dia para

adultos e idosos, sendo necessária a reposição desse nutriente nos casos onde sua ingestão seja insuficiente ou escassa ou por defeitos nas nas vias de absorção, metabólicas ou transporte da cobalamina^{23,24}.

Ainda com relação à suplementação, a maioria referiu se sentir melhor com o uso da vitamina B12. Esse resultado está diretamente relacionado com a fisiologia da absorção e uso de vitamina B12 no organismo. A homocisteína é um aminoácido localizado no plasma sanguíneo e não pode ser obtida pela dieta, só pode ser formada e removida por meio do ciclo de metilação, requerendo a metionina como substrato e a vitamina B12 como cofator para sua síntese²⁵. A deficiência de cobalamina pode gerar altos níveis de homocisteína que causam a formação de moléculas neurotóxicas, como o ácido cisteína-sulfínico e o ácido homocisteico, que possuem efeitos excitotóxicos em neurônios dopaminérgicos e no receptor N-metil-D-aspartato. Além disso, níveis elevados de homocisteína afetam a formação do DNA e a renovação geral das células vermelhas do sangue, causando o desenvolvimento de anemia megaloblástica ou perniciososa, afetando, em última instância, a capacidade cognitiva e o humor do paciente¹².

Níveis alterados de vitamina B12 também estão associados a condições inflamatórias que podem levar a distúrbios psiquiátricos, incluindo transtornos depressivos²⁶. A inflamação ativa a microglia, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias que podem induzir sintomas depressivos alterando a produção, o metabolismo e o transporte de neurotransmissores que afetam o humor⁸. Esses são alguns dos mecanismos fisiológicos descritos na literatura que explicam a sintomatologia envolvida na deficiência de vitamina B12 e o porquê dos participantes se sentirem consideravelmente melhores após a suplementação de cobalamina.

Cabe reassaltar que o preente estudo teve como limitação a falta de informações sobre datação das medidas séricas de vitamina B12 o que limita a interpretação dos resultados, ao não poder afirmar se a deficiência da vitamina é causa ou consequência do transtorno depressivo maior. Todavia estudos como este que avaliam a possível associação de deficiências de vitaminas associadas a distúrbios do humor são importantes para se de comprovar a eficácia das suplementações, bem como a carência das mesmas como causa da depressão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos fatos apresentados e com base na amostra avaliada, é possível inferir que a deficiência de vitamina B12 é um achado relativamente comum e que níveis baixos da vitamina podem estar associados a um maior risco de desenvolver o transtorno depressivo maior, embora sejam necessários estudos adicionais para avaliar melhor as possíveis associações entre o transtorno depressivo maior e os níveis de vitamina B12. Recomenda-se a realização de testes de rotina para verificar os níveis de B12 com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de depressão ou outras formas de disfunção cognitiva que podem levar à depressão, além de analisar a necessidade da suplementação. Níveis de vitamina B12 baixos devem ser avaliados para sintomas de deficiência de vitamina B12, incluindo quaisquer manifestações neurológicas, a fim de permitir diagnóstico e intervenção precoce, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):193-200. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.193>
2. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, Anthony AT, Khan S. Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. *Cureus.* 2020 Oct 26;12(10):e11169. <https://doi.org/10.7759/cureus.11169>
3. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1289-98. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.12.1289>
4. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009 Jan;102(1):17-28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>
5. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1997 Nov 13;337(20):1441-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372007>
6. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* 2015 Apr;15(2):145-50. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>
7. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 41 (5):324-334. <https://doi.org/10.1590/S1676->



- [24442005000500007](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2099)
8. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2099-101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2099>
 9. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3;171(3):251-9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>
 10. Rodrigues MJSF. O diagnóstico de depressão. *Psicol*. 2000.11 (1) <https://doi.org/10.1590/S0103-65642000000100010>
 11. World Health Organization, World suicide prevention day 2012. http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_suicide_prevention_day/en/ Acesso em 13 de maio de 2024.
 12. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004514. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004514 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004514>
 13. Seppälä J, Koponen H, Kautiainen H, Eriksson J, Kampman O, Leiviskä J et al Association between vitamin b12 levels and melancholic depressive symptoms: a Finnish population-based study. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(145):1-8 <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-145>
 14. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-86.
 15. Machin R, Couto MT, Silva GSN, Schraiber LB, Gomes R, Figueiredo WS, et al. Concepções de gênero, masculinidade e cuidados em saúde: estudo com profissionais de saúde da atenção primária. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2011, 16(11):4503-4512. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001200023>
 16. Errazuriz A, Avello-Vega D, Ramirez-Mahaluf JP, Torres R, Crossley NA, Undurraga EA et al. Prevalence of depressive disorder in the adult population of Latin America: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2023, 6:1-19 <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100587>
 17. Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997 Dec;171:524-9. <https://doi.org/10.1192/bjp.171.6.524>
 18. Lelis KC, Brito RV, Pinho S, Pinho L. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, 2020 (23), 9-14. <http://dx.doi.org/10.19131/rpesm.0267>
 19. Ibrahim AK, Kelly SJ, Adams CE, Glazebrook C. A systematic review of studies of depression prevalence in university students. *J Psychiatr Res*. 2013 Mar;47(3):391-400. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.015>
 20. Pacheco JP, Giacomini HT, Tam WW, Ribeiro TB, Arab C, Bezerra IM, Pinasco GC. Mental health problems among medical students in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*. 2017 Oct-Dec;39(4):369-378.



- <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2223>
- 21 Costa EF, Rocha MM, Santos AT, Melo EV, Martins LA, Andrade TM. Common mental disorders and associated factors among final-year healthcare students. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014 Nov-Dec;60(6):525-30. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.06.009>
 - 22 Pacholok SM, Stuart JE se for a B 12? Uma epidemia de diagnósticos incorretos. 1ª edição em português. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2005.
 - 23 Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020 Nov;25(4):249-255. <https://doi.org/10.1111/camh.12387>
 - 24 Mengarda CS, Friggi FA, Santos AD, Devens LT, Tieppo A, Morelato RL. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. 2020. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* 2020;23(2):e200022 <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022>
 - 25 Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Sep;29(7):1103-12. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.06.021>
 - 26 Fábregas BC, Vitorino FD, Teixeira AL. Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60(2):141-143. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200010>