

# A RELAÇÃO ENTRE HIPOVITAMINOSE DO COMPLEXO B E SINTOMAS DEPRESSIVOS

*Data de submissão: 06/06/2023*

*Data de aceite: 01/08/2023*

### **Charles Lameira Valente**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/0350531577379364>

### **Paulo Roberto Hernandez Júnior**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV) e Aluno de Iniciação Científica do PIBIC - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)  
<http://lattes.cnpq.br/7418862771895322>

### **Juliana de Souza Rosa**

Acadêmica de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/5946602186499173>

### **Nathan Noronha Fidelis Hernandez**

Acadêmico de Medicina da Universidade Iguçu (UNIG)  
<https://lattes.cnpq.br/5593876804137286>

### **Ronald de Oliveira**

Acadêmico de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<https://orcid.org/0000-0002-9996-1228>

### **Rossy Moreira Bastos Junior**

Doutorando e professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)  
<http://lattes.cnpq.br/0075913838823892>

### **Paula Pitta de Resende Côrtes**

Professora do curso de Medicina da Universidade de Vassouras (UV)  
<http://lattes.cnpq.br/9207835681849532>

**RESUMO:** As vitaminas do complexo B – tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, piridoxina, biotina, ácido fólico e cobalamina – relacionam-se intimamente, seja pela sua fonte comum ou pelas suas funções no organismo como parte de enzimas agentes da oxirredução e produção de monoaminas a nível de sistema nervoso central. Sendo assim, a deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e B9 (ácido fólico) foi associada a sintomas depressivos em adultos. O objetivo desta revisão foi evidenciar se há relação entre a hipovitaminose de B6 e/ou B9 e/ou B12 e sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com depressão, relatando, ainda, quais os principais sintomas encontrados. As bases de dados utilizadas foram: National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane Library. Os descritores escolhidos para a busca dos artigos nas plataformas foram “B vitamin”, “hypovitaminosis” e

“depression”. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 18 artigos, todos provenientes do PubMed, estando 07 artigos repetidos entre o PubMed e a BVS. As vitaminas do complexo B assumem numerosas funções no organismo humano, e é o seu papel coenzimático atuante a sistema nervoso central que pode desencadear alterações de humor em pacientes hipovitaminóticos. Apesar da coexistência de comprovações científicas favoráveis e desfavoráveis à afirmação da influência do complexo B em sintomas típicos, numericamente parece existir maior consistência no que diz respeito à veracidade dessa influência.

**PALAVRAS-CHAVE:** Vitamina B; Hipovitaminose; Depressão.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN B COMPLEX HYPOVITAMINOSIS AND DEPRESSIVE SYMPTOMS

**ABSTRACT:** The B-complex vitamins – thiamine, riboflavin, niacin, pantothenic acid, pyridoxine, biotin, folic acid and cobalamin – are closely related, either by their common source or by their functions in the body as part of enzymes that promote oxidation-reduction and production of monoamines in the central nervous system. Thus, vitamin B12 (cobalamin) and B9 (folic acid) deficiency have been associated with depressive symptoms in adults. The aim of this review is to demonstrate whether there is a relationship between hypovitaminosis of B6 and/or B9 and/or B12 and depressive symptoms in patients diagnosed with depression, also reporting the main symptoms found. The databases used were: National Library of Medicine, Virtual Health Library and Cochrane Library. The descriptors chosen for searching the articles on the platforms were “B vitamin”, “hypovitaminosis” and “depression”. After applying the inclusion and exclusion criteria, 18 articles remained, all from PubMed, with 07 articles being repeated between PubMed and the VHL. The B-complex vitamins play numerous roles in the human body, and it is their coenzymatic role acting in the central nervous system that can trigger mood changes in hypovitaminotic patients. Despite the coexistence of scientific evidence favorable and unfavorable to the assertion of the influence of complex B on thymic symptoms, numerically there seems to be greater consistency with regard to the veracity of this influence.

**KEYWORDS:** B vitamin; Hypovitaminosis; Depression.

## 1 | INTRODUÇÃO

As vitaminas do complexo B – tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, piridoxina, biotina, ácido fólico e cobalamina – relacionam-se intimamente, seja pela sua fonte comum ou pelas suas funções no organismo como parte de enzimas agentes da oxirredução. Sendo assim, a relação metabólica entre esses ativos demonstra uma dependência uma com as outras dessas vitaminas.<sup>1</sup> À proporção do surgimento de evidências, como a metanálise de Young LM et al.<sup>2</sup> com doze estudos sobre os efeitos benéficos da suplementação de vitaminas do complexo B, tornou-se notório o elo entre alimentação desenvolvimento e função cerebral; e, conseqüentemente, os efeitos negativos da hipovitaminose.<sup>3</sup>

Na psiquiatria, existem limiares que avaliam o humor, estado mental emocional, e distinguem os transtornos do humor de eventos situacionais que causam flutuação nesse estado mental.<sup>2</sup> O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais número 5 (DSM-5) define a depressão como um transtorno do humor que afeta nitidamente funções neurovegetativas, cognitivas e o afeto, durando pelo menos duas semanas e podendo ter remissões entre episódios depressivos.<sup>7</sup> Um estudo realizado pela Global Burden of Disease em 2020 relatou que 18,9% dos anos vividos com uma deficiência pode ser associado a um transtorno mental.<sup>8</sup>

A deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e B9 (ácido fólico) foi associada a sintomas depressivos em adultos. Contudo, a ligação entre os níveis de cobalamina e a resposta ao tratamento da depressão ainda é controversa<sup>4</sup>, como o estudo conduzido por Miller JW et al.<sup>5</sup> com mil quinhentos e trinta e cinco pacientes, no qual não se pôde comprovar a relação entre hipovitaminose de B e sintomas depressivos. Na parcela idosa da população, a hipovitaminose de B12 é bastante prevalente. Com base nisso, pesquisas relacionam esse evento a déficits neurocomportamentais e a demências nessas pessoas<sup>4</sup>, como a metanálise de Diniz BS et al.<sup>6</sup>, a qual associou demência e doença de Alzheimer à depressão.

O objetivo desta revisão foi evidenciar se há relação entre a hipovitaminose de B6 e/ou B9 e/ou B12 e sintomas depressivos em pacientes diagnosticados com depressão, relatando, ainda, quais os principais sintomas encontrados.

## 2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, por meio de uma revisão integrativa de literatura, no qual as bases de dados utilizadas foram: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Cochrane Library (CL). Os descritores escolhidos para a busca dos artigos nas plataformas foram “B vitamin”, “hypovitaminosis” e “depression”, conectados pelo operador booleano “AND” e sendo possível encontrá-los nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema;; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.<sup>9</sup> Foram incluídos ensaios clínicos, randomizados ou não-randomizados, estudos de coorte e relatos de caso, sem recorte de tempo. Foram excluídos artigos fora do tema, artigos nos quais os descritores não mantinham relação, artigos do tipo revisão de literatura e meta-análises, e artigos duplicados entre as plataformas.

### 3 I RESULTADOS

Foram encontrados 392 artigos com a pesquisa por meio dos descritores. Desse total, 380 são do PubMed e 12 da BVS. A utilização dos descritores na plataforma CL não resultou em nenhum artigo. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 18 artigos, todos provenientes do PubMed, estando 07 artigos repetidos entre o PubMed e a BVS conforme está demonstrado na figura 1.

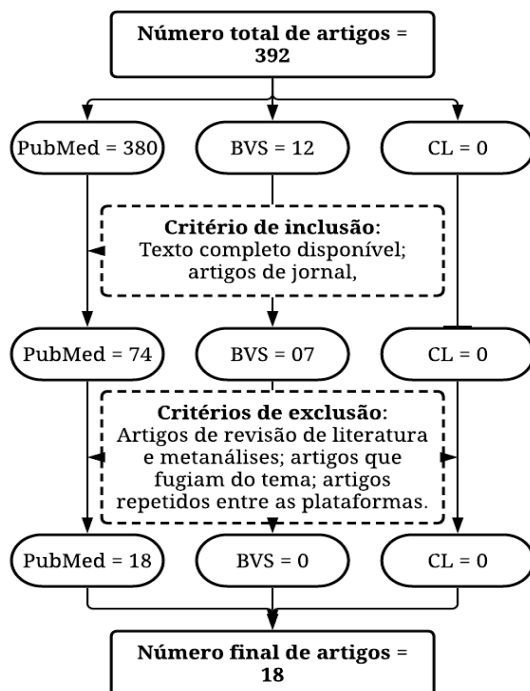


Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, BVS e CL.

Fonte: Autores (2021).

Dos 18 artigos finais, a análise evidenciou que em 12 estudos houve correlação entre a hipovitaminose de B6, B9 e/ou B12 e sintomas depressivos. Entre esses pacientes, os sintomas mais mencionados foram a tristeza e o cansaço, fadiga. Por outro lado, 6 artigos não conseguiram encontrar relação entre a hipovitaminose e sintomas depressivos, sendo nesses pacientes a fraqueza generalizada e hipnóssia os sintomas mais comuns. É importante ressaltar que 13 estudos não mencionaram ou usaram escores na avaliação dos sintomas depressivos, ficando impossível identifica-los. O quadro 1 ilustra os resultados.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Amostra</b>	<b>Houve relação entre hipovitaminose e sintomas depressivos?</b>	<b>Sintomas</b>
Berkins S, Schiöth HB, Rukh G. <sup>10</sup>	2021	9426	Sim	-----
Skarupski KA et al. <sup>11</sup>	2020	3503	Sim	-----
Wolffenbuttel BHR et al. <sup>12</sup>	2020	9645	Não	Anedonia, tristeza, cansaço, baixa concentração, hipomnésia.
Arévalo SP et al. <sup>13</sup>	2018	1446	Sim	Hipo ou anorexia, sensação de solidão, sono agitado, crises de choro e tristeza.
Kapoor A et al. <sup>14</sup>	2017	200	Sim	-----
de Koning EJ et al. <sup>15</sup>	2016	2919	Sim	-----
Lubana SS et al. <sup>16</sup>	2015	1	Sim	-----
Permoda-Osip A et al. <sup>17</sup>	2014	116	Não	-----
Zhang G et al. <sup>18</sup>	2013	1587	Sim	-----
Troen AM et al. <sup>19</sup>	2011	183	Sim	-----
Beydoun MA et al. <sup>20</sup>	2010	1681	Sim	-----
Miller JW et al. <sup>5</sup>	2009	1535	Não	-----
Jabbar A et al. <sup>21</sup>	2008	116	Não	Fraqueza generalizada, memória prejudicada, depressão, dormência e diminuição dos reflexos
Jong Baw PG, van Veen MM, Hoek HW. <sup>22</sup>	2008	1	Sim	Hipomnésia anterógrada, tristeza e cansaço.
Merete C, Falcon LM, Tucker KL. <sup>23</sup>	2008	869	Sim	-----
van Dyck CH et al. <sup>24</sup>	2008	56	Não	-----
Bottiglieri T et al. <sup>25</sup>	2000	46	Não	-----
Botez MI et al. <sup>26</sup>	1976	6	Sim	Depressão, fadiga muscular e intelectual permanente, sintomas leves de pernas inquietas, espasmos de tornozelo deprimidos, diminuição da sensação de vibração nas pernas, hipoestesia do tipo meia e constipação de longa duração.

Quadro 1: Caracterização dos artigos com base em autor, amostra, relação entre hipovitaminose e sintomas depressivos, e principais sintomas.

Fonte: Autores (2021).

## 4 | DISCUSSÃO

Como revelado nos resultados, 66% dos estudos que compõem esta pesquisa encontraram associação entre a hipovitaminose B e sintomas depressivos. Segundo Ford AH et al, em seu estudo multicêntrico duplo-cego controlado por placebo com 65 pacientes, a suplementação com vitaminas do complexo B pareceu normalizar o humor e bem-estar dos pacientes, sugerindo que sua introdução suplementar seja benéfica, uma vez que tais enzimas funcionem como coenzimas na produção de monoaminas a nível de sistema nervoso central, trabalhando na regulação do humor.<sup>27</sup>

Por outro lado, para Hallert C et al. e seu ensaio clínico com 299 pacientes, demonstrou que a suplementação com vitaminas B12, B9 e B6 não foram superiores ao placebo no controle ou prevenção de sintomas depressivos em homens por um período de 24 meses. Seriam necessários 21 indivíduos tratados para que 1 demonstrasse algum benefício sintomático. Logo, para o autor, não há motivos para o encorajamento da utilização dessas vitaminas como tratamento ou prevenção de depressão.<sup>28</sup>

Em complementação à análise realizada por Ford AH et al., a coorte de 58 adultos jovens conduzida por White DJ et al. demonstrou também que suplementação com complexos multivitamínicos é capaz de reduzir os níveis séricos de homocisteína, aumentando a concentração de vitaminas B. Além disso, houve melhora significativa nas escalas de humor aplicadas no controle desses pacientes.<sup>29</sup>

Ademais, Stough C complementa a análise revelando benefícios ocupacionais da suplementação com complexo B em altas doses. O estudo controlado analisou personalidade, humor, tensão e demandas de trabalho, encontrando uma redução nos níveis de estresse, e estabilização do humor abatido. Contudo, em limitação, não foram analisadas medidas de outros sentimentos, como a ansiedade.<sup>30</sup>

Não foi possível, com os resultados obtidos em menos de 30% dos artigos estudados, realizar uma análise mais aprofundada dos principais sintomas depressivos associados a baixos níveis vitamínicos. Os principais sintomas relatados aqui foram a tristeza e o cansaço (fadiga). Ainda que numericamente insuficiente, esse resultado se assemelha ao do estudo de autoria de Walker JG et al., ainda que nenhuma das intervenções realizadas foram capazes de demonstrar desfechos favoráveis à intervenção vitamínica.<sup>31</sup>

## 5 | CONCLUSÃO

As vitaminas do complexo B assumem numerosas funções no organismo humano, e é o seu papel coenzimático atuante a sistema nervoso central que pode desencadear alterações de humor em pacientes hipovitaminóticos. Apesar da coexistência de comprovações científicas favoráveis e desfavoráveis à afirmação da influência do complexo B em sintomas típicos, numericamente parece existir maior consistência no que diz respeito à veracidade dessa influência. O contínuo esforço para a elucidação

esmiuçada do poder dessas vitaminas no controle e influência do humor deve ser estimulado.

## REFERÊNCIAS

1. Gandra YR. Inquérito sobre o estado de nutrição de um grupo da população da cidade de São Paulo. III - Investigação sobre a ocorrência de hipovitaminoses do Complexo B (tiamina, riboflavina e niacina). Arq. Fac. Hig. Saúde Pública Univ. São Paulo [Internet]. 1 de dezembro de 1955 [citado 25 de agosto de 2021];9(1-2):29-112. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/afhsp/article/view/85405>.
2. Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and 'At-Risk' Individuals. *Nutrients*. 2019 Sep 16;11(9):2232.
3. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull*. 2008 Jun;29(2):126-31.
4. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr*. 2003 Nov;133(11 Suppl 2):3927S-3931S.
5. Miller JW, Garrod MG, Allen LH, Haan MN, Green R. Metabolic evidence of vitamin B-12 deficiency, including high homocysteine and methylmalonic acid and low holotranscobalamin, is more pronounced in older adults with elevated plasma folate. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1586-92.
6. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013 May;202(5):329-35.
7. American Psychiatric Association - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.
8. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0116820.
9. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica [Internet]. Brasil; 2018 [citado 10 de setembro de 2021]. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
10. Berkins S, Schiöth HB, Rukh G. Depression and Vegetarians: Association between Dietary Vitamin B6, B12 and Folate Intake and Global and Subcortical Brain Volumes. *Nutrients*. 2021 May 24;13(6):1790.
11. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr*. 2010 Aug;92(2):330-5.
12. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, de Jong WHA, Huls G, van der Klauw MM. Association of vitamin B12, methylmalonic acid, and functional parameters. *Neth J Med*. 2020 Feb;78(1):10-24.
13. Arévalo SP, Scott TM, Falcón LM, Tucker KL. Vitamin B-6 and depressive symptomatology, over time, in older Latino adults. *Nutr Neurosci*. 2019 Sep;22(9):625-636.

14. Kapoor A, Baig M, Tunio SA, Memon AS, Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. *Neurosciences (Riyadh)*. 2017 Jul;22(3):228-232.
15. de Koning EJ, van der Zwaluw NL, van Wijngaarden JP, Sohl E, Brouwer-Brolsma EM, van Marwijk HW, Enneman AW, Swart KM, van Dijk SC, Ham AC, van der Velde N, Uitterlinden AG, Penninx BW, Elders PJ, Lips P, Dhonukshe-Rutten RA, van Schoor NM, de Groot LC. Effects of Two-Year Vitamin B<sub>12</sub> and Folic Acid Supplementation on Depressive Symptoms and Quality of Life in Older Adults with Elevated Homocysteine Concentrations: Additional Results from the B-PROOF Study, an RCT. *Nutrients*. 2016 Nov 23;8(11):748.
16. Lubana SS, Alfishawy M, Singh N, Atkinson S. Vitamin B12 Deficiency and Elevated Folate Levels: An Unusual Cause of Generalized Tonic-Clonic Seizure. *Am J Case Rep*. 2015 Jun 23;16:386-9.
17. Permoda-Osip A, Kisielewski J, Dorszewska J, Rybakowski J. Homocysteina a funkcje poznawcze w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression]. *Psychiatr Pol*. 2014 Nov-Dec;48(6):1117-26.
18. Zhang G, Ding H, Chen H, Ye X, Li H, Lin X, Ke Z. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *J Nutr*. 2013 Jan;143(1):53-8.
19. Troen AM, Scott TM, D'Anci KE, Moorthy D, Dobson B, Rogers G, Weiner DE, Levey AS, Dallal GE, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH; FACT Study Investigators. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: baseline findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). *J Ren Nutr*. 2012 Mar;22(2):268-276.
20. Beydoun MA, Fanelli Kuczumarski MT, Beydoun HA, Shroff MR, Mason MA, Evans MK, Zonderman AB. The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms. *J Nutr*. 2010 Feb;140(2):338-47.
21. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, Khan A, Akhter J. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008 May;58(5):258-61. Erratum in: *J Pak Med Assoc*. 2009 Feb;59(2):126.
22. Jong Baw PG, van Veen MM, Hoek HW. Thiaminedeficiëntie veroorzaakt door malnutritie; een zeldzame oorzaak? [Thiamine deficiency caused by malnutrition: a rare cause?]. *Tijdschr Psychiatr*. 2008;50(9):611-5.
23. Merete C, Falcon LM, Tucker KL. Vitamin B6 is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J Am Coll Nutr*. 2008 Jun;27(3):421-7.
24. van Dyck CH, Lyness JM, Rohrbaugh RM, Siegel AP. Cognitive and psychiatric effects of vitamin B12 replacement in dementia with low serum B12 levels: a nursing home study. *Int Psychogeriatr*. 2009 Feb;21(1):138-47.
25. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):228-32.
26. Botez MI, Cadotte M, Beaulieu R, Pichette LP, Pison C. Neurologic disorders responsive to folic acid therapy. *Can Med Assoc J*. 1976 Aug 7;115(3):217-23.



27. Ford AH, Flicker L, Thomas J, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1203-9.
28. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 15;29(8):811-6.
29. White DJ, Cox KH, Peters R, Pipingas A, Scholey AB. Effects of Four-Week Supplementation with a Multi-Vitamin/Mineral Preparation on Mood and Blood Biomarkers in Young Adults: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2015 Oct 30;7(11):9005-17.
30. Stough C, Scholey A, Lloyd J, Spong J, Myers S, Downey LA. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin B-complex on work stress. *Hum Psychopharmacol*. 2011 Oct;26(7):470-6.
31. Walker JG, Mackinnon AJ, Batterham P, Jorm AF, Hickie I, McCarthy A, Fenech M, Christensen H. Mental health literacy, folic acid and vitamin B12, and physical activity for the prevention of depression in older adults: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2010 Jul;197(1):45-54.