

Ácido Fólico no Tratamento da Depressão: Uma Revisão Baseada na Evidência

Folic Acid in the Treatment of Depression: An Evidence-Based Review

Ana Filipa Vicente¹, Ângela Lee Chin², Filipe Pereira Vicente³

Autor Correspondente:

Ana Filipa Vicente [anaf_vicente@hotmail.com]
Rua do Cabeço, nº 1A Cátem, 2580-176 Meca, Alenquer, Portugal

RESUMO

INTRODUÇÃO: A depressão causa incapacidade e mortalidade, constituindo um motivo frequente de consulta. Estudos sugerem uma relação entre os baixos níveis de folato e um risco para perturbações depressivas *major*. O objetivo da presente revisão é determinar o nível de evidência da prescrição de ácido fólico no tratamento da depressão no adulto.

METODOLOGIA: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica em bases de dados de estudos publicados nos últimos 7 anos, utilizando os termos MeSH: "Folic Acid" e "Depression". Para estratificar o nível de evidência e a força de recomendação, foi utilizada a escala SORT.

RESULTADOS: Foram selecionados 11 artigos, incluindo 6 ensaios clínicos controlados randomizados, 3 revisões sistemáticas e 2 meta-análises.

CONCLUSÃO: Com esta revisão conclui-se que o ácido fólico poderá ter algum efeito no tratamento coadjuvante da depressão, mas, a evidência atual não permite recomendar a sua prescrição por rotina na patologia depressiva (nível de evidência 1, grau de recomendação A).

PALAVRAS-CHAVE: Ácido Fólico/uso terapêutico; Depressão/tratamento

1. Interno de Medicina Geral e Familiar, USF Arruda, ACES Estuário do Tejo, ARS Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal.

2. Médica Especialista de Medicina Geral e Familiar, UCSP Alverca, ACES Estuário do Tejo, ARS Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa, Portugal.

3. Interno do Ano Comum no Centro Hospitalar do Oeste, Portugal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Depression causes disability and mortality and it is a frequent reason for medical consultation. Studies have suggested a relationship between low folate levels and a risk for major depressive disorders. The objective of the present review is to determine the level of evidence of folic acid prescription in the treatment of adult depression.

METHODOLOGY: A bibliographic search was conducted in data bases of studies published in the last 7 years using the terms MeSH: "Folic Acid" and "Depression". In order to stratify the level of evidence and the strength of recommendation, the SORT scale was used.

RESULTS: Eleven articles were selected, including 6 randomized controlled clinical trials, 3 systematic reviews and 2 meta-analysis.

CONCLUSION: This review concludes that folic acid may have some effect on the adjuvant treatment of depression, but current evidence does not allow the recommendation of its routine prescription in depressive disorder (level of evidence 1, strength of recommendation A).

KEYWORDS: Depression/therapy; Folic Acid/therapeutic use

INTRODUÇÃO

As perturbações depressivas são caracterizadas por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou de autoestima baixa, perturbações do sono ou do apetite, sensação de cansaço e baixo nível de concentração. A depressão pode ser duradoura ou recorrente, prejudicando substancialmente a capacidade de uma pessoa funcionar no trabalho ou na escola ou lidar com a vida diária. Na sua forma mais grave, a depressão pode levar ao suicídio.¹

As perturbações depressivas incluem duas subcategorias principais:

1. Perturbação depressiva *major*, que envolve sintomas como humor deprimido, perda de interesse e do prazer e diminuição da energia. Dependendo do número e gravidade dos sintomas, um episódio depressivo pode ser categorizado como ligeiro, moderado ou grave.
2. Distímia, uma forma persistente ou crónica de depressão ligeira. Os seus sintomas são semelhantes aos do episódio depressivo, mas tendem a ser menos intensos e durar mais tempo.¹

Globalmente mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão, o que equivale a 4,4% da população mundial. As taxas de prevalência variam de acordo com a idade, atingindo o pico na idade adulta mais avançada, sendo mais prevalente no género feminino (acima de 7,5% entre as mulheres com 55-74 anos e superior a 5,5% entre os homens).¹

A depressão é uma importante causa de incapacidade e mortalidade, constituindo um motivo frequente de consulta, tanto nos cuidados de saúde primários como

secundários.^{2,3} Nas consultas de Medicina Geral e Familiar, dentro das designadas perturbações mentais comuns, as perturbações depressivas são responsáveis pela maioria dos registos, seguidas das perturbações de ansiedade e, finalmente, das demências.⁴

Recentemente, tem havido um interesse crescente na investigação da relação entre as vitaminas do complexo B, particularmente o folato, e a depressão.¹

O folato é uma vitamina B que se pode encontrar em alimentos, como em vegetais de folha verde, frutas, feijão e ervilhas. O ácido fólico é a forma sintética do folato, que é económico e que existe em suplementos e alimentos fortificados.¹

Estudos reportam que mais de um terço dos doentes com patologia depressiva têm níveis diminuídos de folato.¹

O folato é necessário para a síntese de dopamina, norepinefrina e serotonina.⁵ Alguns estudos têm sugerido uma relação entre os baixos níveis de folato e um risco elevado para perturbações depressivas *major*, do mesmo modo que existem estudos que sugerem que baixos níveis de folato em doentes com depressão podem prever pior prognóstico durante o tratamento.²

Outros estudos recentes sugerem que baixo nível de folato pode ser mais uma consequência do que uma causa de sintomas depressivos.¹

Dada a relevância da depressão na prática clínica diária, com a realização da presente revisão baseada na evidência pretendeu-se determinar o nível de evidência da prescrição de ácido fólico no tratamento da depressão no adulto.



METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a 24 de maio de 2018 nas seguintes bases de dados: *National Guideline Clearinghouse*, *Cochrane Library*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*, *Bandolier*, *Evidence Based Medicine online* e *PubMed*, de estudos nos últimos 7 anos, em inglês e português, utilizando os termos MeSH: “Folic Acid” e “Depression”.

Para estratificar o nível de evidência e a força de recomendação, foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Academy of Family Physicians*. Esta escala aborda a qualidade, quantidade e a consistência dos estudos permitindo aos autores classificarem os estudos individuais ou revisões. Um estudo com grau de recomendação A baseia-se em estudos consistentes, de boa qualidade e orientados para o doente; um grau de recomendação B fundamenta-se em estudos inconsistentes, de qualidade limitada e orientados para o doente e um grau de recomendação C assenta em consensos, experiência clínica, opinião, estudos orientados para a doença ou séries de casos de diagnóstico, tratamento, previsão ou rastreio. Esta escala atribui também níveis de evidência de 1 a 3. Um estudo com nível de evidência 1 consiste em evidências de boa qualidade orientados para o doente; um nível 2 traduz evidências de qualidade limitada orientados para o doente e um nível 3 diz respeito a outras evidências (consensos, *guidelines*, opiniões, evidências orientadas para as doenças, ou série de casos de diagnóstico, tratamento, previsão ou rastreio). Consideramos esclarecer a este propósito que uma evidência orientada para o doente mede os resultados que importam para os doentes (morbilidade, mortalidade, melhoria dos sintomas, redução de custos e qualidade de vida). Por sua vez, evidências orientadas para a doença medem desfechos intermediários, fisiológicos

ou objetivos alternativos que podem ou não refletir melhorias nos resultados dos doentes (por exemplo, pressão sanguínea, bioquímica sanguínea, função fisiológica, achados patológicos).⁶

Como critérios de inclusão consideramos o modelo PICO: População – adultos com depressão; Intervenção – prescrição de ácido fólico; Comparação – outros tratamentos, placebo ou ausência de tratamento e *Outcome* – melhoria ou cura da depressão.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: estudos em adultos com outras patologias do foro psiquiátrico, artigos de opinião e notícias.

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 333 artigos, em que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 artigos, incluindo 2 meta-análises, 3 revisões sistemáticas e 6 ensaios clínicos controlados randomizados (Fig. 1).

Após análise dos 11 artigos que cumpriram os critérios de inclusão, verificámos que 3 ensaios clínicos controlados randomizados, 2 revisões sistemáticas e 1 meta-análise, concluíram que o ácido fólico, como tratamento coadjuvante, reduz os sintomas depressivos. Contrariamente a estes resultados, 2 ensaios clínicos controlados randomizados, 1 revisão sistemática e 1 meta-análise verificaram que o tratamento com folato, associado aos antidepressivos, não reduz a severidade da sintomatologia, não sendo assim uma terapêutica adjuvante efetiva no tratamento da depressão. Num outro ensaio, a suplementação com vitaminas do complexo B, onde se inclui o ácido fólico, não parece aumentar a eficácia dos antidepressivos às 12 semanas, mas permite o aumento e manutenção da resposta antidepressiva após 1 ano (Tabela 1).

TABELA 1. Resumo dos artigos selecionados.

Autor/ Revista/ Ano Publicação	Tipo de Estudo	População / Intervenção	Resultados / Conclusões	Nível de Evidência
Sarris J, <i>et al</i> Am J Psychiatry 2016 ⁷	Meta-análise	5287 artigos dos quais 40 cumpriam os critérios de inclusão.	A utilização de metilfolato, S-adenosimetionina, omega-3 ou vitamina D como tratamento coadjuvante reduz os sintomas depressivos.	1
Almeida OP, <i>et al</i> Int Psychogeriatr 2015 ⁸	Meta-análise	269 artigos dos quais 11 cumpriam os critérios de inclusão.	O tratamento com folato e vitamina B12 não diminui a severidade dos sintomas depressivos a curto prazo, mas pode ser útil na abordagem a longo prazo em populações especiais.	2
Owen RT. Drugs Today 2013 ⁹	Revisão sistemática	Total de 13 ensaios clínicos controlados randomizados (total de 1529 participantes): 5 ensaios clínicos controlados randomizados cuja intervenção foi a administração de ácido fólico (0,2 a 10 mg/dia), que incluíram entre 22 a 127 participantes, com duração da intervenção de 6 a 52 semanas. 8 ensaios clínicos controlados randomizados cuja intervenção foi a administração de L-metilfolato (7,5 a 90 mg/dia), que incluíram entre 20 a 595 participantes, com duração da intervenção de semanas a 6 meses.	O uso de ácido fólico aumenta a resposta antidepressiva, tanto em doentes com níveis de folato baixos como em doentes com níveis de folato normais.	2
Papakostas GI, <i>et al</i> Can J Psychiatry 2012 ¹⁰	Revisão sistemática	4 ensaios clínicos controlados randomizados avaliaram o Folato em monoterapia; 4 ensaios analisaram o L-metilfolato em monoterapia. 10 ensaios clínicos controlados randomizados avaliaram o Folato e o L-metilfolato como terapêutica adjuvante aos antidepressivos.	A suplementação com várias formulações de folato é eficaz e bem tolerada na redução dos sintomas depressivos. Comparando com outras formulações de folato, o 5-metiltetrahidrofolato pode ser uma opção terapêutica preferível para a depressão <i>major</i> , devido à sua maior biodisponibilidade em doentes com polimorfismo genético e menor risco de efeitos secundários associados ao ácido fólico.	2
Nahas R, <i>et al</i> Can Fam Physician 2011 ⁵	Revisão sistemática	3 ensaios clínicos controlados randomizados.	Não há evidência suficiente para recomendar o folato no tratamento da depressão. O défice de folato está associado à depressão mais severa e refratária. É razoável que se faça rastreio e trate o défice de folato, mas o benefício da suplementação com folato permanece incerto.	2
Lee HK, <i>et al</i> J Nurs Scholarsh 2016 ¹¹	Ensaio clínico controlado randomizado	48 participantes da Coreia, com idade superior ou igual a 65 anos; administração de multivitamínico com ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 durante 12 semanas.	A administração de suplementos vitamínicos (vitamina B6, B12 e ácido fólico) aumentou a função cognitiva e diminuiu os níveis de homocisteína sérica e depressão nos idosos com comprometimento cognitivo leve.	2
Bedson E, <i>et al</i> Health Technol Assess 2014 ¹²	Ensaio clínico controlado randomizado	440 participantes elegíveis medicados com antidepressivo, dos quais 223 receberam 5 mg de ácido fólico durante 12 semanas e 217 receberam placebo. Resultados foram analisados às 4, 12 e 25 semanas.	Ácido fólico não é uma terapêutica adjuvante efetiva no tratamento da depressão.	2
Almeida OP, <i>et al</i> Br J Psychiatry 2014 ¹³	Ensaio clínico controlado randomizado	153 participantes com idade igual ou superior a 50 anos. Destes, 76 fizeram citalopram (20-40 mg) associado a placebo e 77 participantes fizeram tratamento com citalopram (20-40 mg) e terapêutica adjuvante com 0,5 mg Vit. B12, 2 mg ácido fólico e 25 mg de Vit. B6 num total de 52 semanas em ambos os grupos.	A suplementação com vitaminas B6, B12 e ácido fólico não aumentou a eficácia do tratamento antidepressivo às 12 semanas, mas permitiu o aumento e a manutenção da resposta antidepressiva após 1 ano. O tratamento complementar com vitaminas do complexo B é uma estratégia segura e económica na abordagem da depressão <i>major</i> nos adultos a partir da meia-idade (≥ 50 anos).	1
Venkatasubramania N R, <i>et al</i> J Affect Disord 2013 ¹⁴	Ensaio clínico controlado randomizado	42 participantes do género feminino com idades compreendidas entre os 16-45 anos. Foram subdivididas em 2 grupos em que 23 cumpriram terapêutica com 20 mg fluoxetina + 1,5 mg ácido fólico e nas restantes 19 foi-lhes administrado 20 mg de fluoxetina e 5 mg de ácido fólico durante 6 semanas em ambos os grupos.	Em mulheres com depressão, a administração de 5 mg/dia de ácido fólico em associação com a fluoxetina é mais benéfica que a associação de 1,5 mg/dia de ácido fólico e fluoxetina. São necessários mais estudos com múltiplas doses de ácido fólico para determinar qual a dose adequada para que o seu efeito seja potenciado.	2

Autor/ Revista/ Ano Publicação	Tipo de Estudo	População / Intervenção	Resultados / Conclusões	Nível de Evidência
Papakostas GI, et al Am J Psychiatry 2012 ¹⁵	Ensaio clínico controlado randomizado	Ensaio 1: 148 participantes no total. Destes, 36 cumpriram 7,5 mg de L-metilfolato (30 dias) seguido de 15 mg L-metilfolato (30 dias). 58 fizeram placebo (30 dias) seguido de 7,5 mg de L-metilfolato (30 dias). 54 fizeram placebo (60 dias). Ensaio 2: 75 participantes no total. 19 destes cumpriram 15 mg de L-metilfolato (30 dias) seguido de 15 mg L-metilfolato (30 dias). 28 fizeram placebo (30 dias) seguido de 15 mg de L-metilfolato (30 dias). 28 fizeram placebo (60 dias).	A administração de 15 mg/dia de ácido fólico como terapêutica coadjuvante, contrariamente à administração de 7,5 mg/dia, pode constituir uma estratégia efetiva, segura e relativamente bem tolerada para os doentes com depressão <i>major</i> que não responderam ou tiveram uma resposta parcial aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.	1
Christensen H, et al J Affect Disord 2011 ¹⁶	Ensaio clínico controlado randomizado	900 participantes com idades compreendidas entre os 60-74 anos. 24 meses.	Há pouca evidência de que a suplementação com ácido fólico e vitamina B12 potencie o efeito dos antidepressivos. São necessários mais estudos para determinar se podem ser encontrados efeitos com doses mais elevadas de ácido fólico.	1

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A patologia depressiva é um problema grave de Saúde Pública. Nos Cuidados de Saúde Primários, a elevada prevalência, incidência, recorrência, cronicidade e impacto na vida pessoal, social e profissional da depressão colocam-na como um dos principais problemas que o Médico de Família tem de enfrentar na sua prática clínica diária.³

Na perturbação depressiva *major* os princípios gerais do tratamento são reduzir e eliminar a sintomatologia depressiva, restabelecer o funcionamento biopsicossocial e laboral do doente, diminuir o risco de suicídio, minimizar a possibilidade de recaídas e recorrências, minimizar os custos e diminuir a mortalidade.³

Para atingir estes objetivos a estratégia de tratamento deve englobar a abordagem psicofarmacológica, a abordagem psico-educacional e a abordagem psicoterapêutica de apoio.³

No que diz respeito à componente farmacológica, o tratamento assenta sobretudo nos vários tipos de antidepressivos (tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, entre outros).³

Seria promissor uma terapêutica adjuvante aos antidepressivos com poucos efeitos secundários, economicamente acessível e eficaz na remissão dos sintomas e na prevenção de recaídas. Neste contexto, tem havido um interesse crescente em estudos com vitaminas do complexo B, nomeadamente o ácido fólico.

Os vários estudos existentes sobre esta temática não chegam a um consenso. Vários estudos concluem que o

ácido fólico, como terapêutica adjuvante, reduz os sintomas depressivos, permitindo o aumento e manutenção da resposta antidepressiva. No entanto, outros estudos mostram não haver melhoria dos sintomas depressivos com a introdução de ácido fólico no tratamento.

Com esta revisão conclui-se que a evidência atual suporta a relação entre o défice de ácido fólico e o risco e severidade da depressão, não havendo, contudo, evidências que permitam recomendar por rotina a suplementação com folatos nos doentes com patologia depressiva (nível de evidência 1, grau de recomendação A).

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

- World Health organization. Depression and other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017.
- Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 631-7.
- Teixeira JM. Consensos Psiquiátricos – Manual Prático para Clínicos Gerais. 2ª ed. Lisboa: Bisturi; 2014.
- Direção-Geral da Saúde. Saúde Mental em Números – 2015. Programa Nacional para a Saúde Mental. Lisboa: DGS; 2016.

5. Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician*. 2011; 57: 659-63.
6. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 548-56.
7. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas G, Faya M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry*. 2016; 173: 575-87. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15091228.
8. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr*. 2015; 27: 727-37. doi: 10.1017/S1041610215000046.
9. Owen RT. Folate augmentation of antidepressant response. *Drugs Today*. 2013; 49: 791-8. doi: 10.1358/dot.2013.49.12.2086138.
10. Papakostas GI, Cassiello CF, Lovieno N. Folates and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2012; 57: 406-13.
11. Lee HK, Kim SY, Sok SR. Effects of multivitamin supplements on cognitive function, serum homocysteine level, and depression of Korean older adults with mild cognitive impairment in care facilities. *J Nurs Scholarsh*. 2016; 48: 223-31. doi: 10.1111/jnu.12201.
12. Bedson E, Bell D, Carr D, Carter B, Hughes D, Jorgensen A, et al. Folate Augmentation of Treatment - Evaluation for Depression (FolATED): randomised trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014; 18: vii-viii, 1-159. doi: 10.3310/hta18480.
13. Almeida OP, Ford AH, Hirani V, Singh V, vanBockxmeer FM, McCaul K, et al. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2014; 205: 450-7. doi: 10.1192/bjp.bp.114.145177.
14. Venkatasubramanian R, Kumar CN. A randomized double-blind comparison of fluoxetine augmentation by high and low dosage folic acid in patients with depressive episodes. *J Affect Disord*. 2013; 150: 644-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.02.029.
15. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for ssri-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 1267-74. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114.
16. Christensen H, Aiken A, Batterham PJ, Walker J, Mackinnon AJ, Fenech M, et al. No clear potentiation of antidepressant medication effects by folic acid+vitamin B12 in a large community sample. *J Affect Disord*. 2011; 130: 37-45. doi: 10.1016/j.jad.2010.07.029.