



PONTOS CHAVE CITOBÊ

Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

CRM - SP 108.232

- Médico neurologista. Formação médica na Universidade de São Paulo (USP), especialização em Neurologia na USP e membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
- Doutor em Ciências pela USP.
- Livre-Docente pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).
- Subespecialização em Dor Crônica e Neuromodulação em dor e Distúrbios de Movimentos na Universidade de Paris XI/2009-2021.
- Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e Divisão de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
- Professor Associado no Centro de Dor e Neuroplasticidade (CNAP) do Departamento de Ciências da Saúde e Tecnologia, da Faculdade de Medicina, Universidade de Aalborg, Dinamarca.

Introdução

As vitaminas do complexo B – tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantotênico (B5), piridoxina (B6), biotina (B7), folato (B9) e cianocobalamina (B12) – correspondem a um grupo de substâncias muito heterogêneo e que tem uma ampla ação no funcionamento do corpo humano¹. São consideradas do mesmo grupo pela similaridade nas suas fontes alimentares e por serem hidrossolúveis. Os mamíferos não são capazes de sintetizar as vitaminas B, devendo ser necessariamente adquiridas a partir da dieta. As principais fontes de alimentos são de origem vegetal ou, de forma indireta, por fontes animais, exceto a vitamina B12, que é de origem exclusivamente animal². Todas as vitaminas exercem papel como coenzima crucial nas reações enzimáticas dos diferentes sistemas biológicos³, controlando processos bioquímicos envolvidos na decomposição de glicose em energia, na condução de impulsos nervosos e no metabolismo aeróbico.⁴

Apesar de papéis diferentes, as vitaminas do complexo B compartilham funções complementares.⁵ Algumas dessas vitaminas, além de importante ação sistêmica, também apresentam significativa função no sistema nervoso¹, sendo chamadas de “vitaminas neurotrópicas”. Elas são representadas pelas vitaminas B1, B6 e B12 que, em conjunto, contribuem na homeostasia e na nutrição do sistema nervoso central e periférico.⁶

1 Relação: vitaminas B1, B6 e B12 e sistema nervoso

As vitaminas B neurotrópicas (B1, B6 e B12) apresentam importantes funções tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto no periférico (SNP).¹

No SNC – cérebro e medula espinhal – sua relevância deriva da considerável contribuição nos metabolismos do folato e da homocisteína. Deficiências dessas vitaminas resultam em aumento dos níveis de homocisteína, ocasionando um efeito neurotóxico que promove estresse oxidativo e neurodegeneração. O aumento da homocisteína é um fator de risco para *deficits* cognitivos⁷ e síndromes demenciais, como a doença de Alzheimer.⁸

No SNP as vitaminas neurotrópicas contribuem para a manutenção da sua homeostase e para as regenerações de nervos lesados e suas bainhas de mielina.⁹

A polineuropatia periférica é a principal afecção no SNP relacionada à deficiência dessas vitaminas, e o tratamento com reposição/suplementação das mesmas demonstra melhora dos sintomas neuropáticos observados em diferentes grupos de pacientes.¹⁰ O tratamento pode ser indicado e demonstra benefício em casos de neuropatias com etiologia não bem definida, mesmo em pacientes com níveis séricos nos valores de referência laboratorial, considerando a possibilidade de índices insuficientes ou subótimos.¹¹

Estudos demonstram melhora da polineuropatia, independentemente da sua etiologia, em pacientes tratados com as vitaminas B1, B6 e B12 por 90 dias, sem uma determinação inicial dos níveis sanguíneos dessas substâncias, com melhora dos diferentes sintomas de dor, dormência, queimação e formigamento.¹²

2 Manifestações clínicas da deficiência de vitaminas B1, B6 e B12

Uma significativa parcela da população apresenta deficiência e/ou insuficiência de uma ou mais vitaminas B neurotrópicas, devendo o diagnóstico ser sempre diferencial nas queixas relacionadas. Os principais sintomas relacionados à deficiência são: *deficit* cognitivo; polineuropatia periférica com queixa de dormência, formigamento e/ou dor caracteristicamente simétrica e distal, que acomete principalmente pés; encefalopatia de Wernicke, com a tríade encefalopatia, oftalmoparesia e ataxia (perda da coordenação motora); sintomas depressivos; beribéri neurológico com hiporreflexia, neuropatia, fraqueza muscular, ataxia de marcha e/ou convulsões¹³; crises convulsivas; degeneração combinada subaguda medular com quadro clínico marcado por sintomas medulares progressivos, associado à fraqueza generalizada; e alterações sensitivas e motoras em membros.⁵ A importância dessas vitaminas é enfatizada quando há melhora neurológica em determinadas condições com a sua suplementação.¹¹

3 Fatores de risco para deficiência de vitamina B

As principais condições que aumentam o risco de deficiência são: etilismo crônico, síndrome de realimentação, cirurgia bariátrica, doentes críticos, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, hiperemese gravídica e diarreia crônica.¹³

4 Vitaminas B1, B6 e B12 no tratamento de dores

As vitaminas B1, B6 e B12 também podem ser usadas no tratamento de dores crônicas, como nas neuropatias periféricas dolorosas, nas neuralgias (como na neuralgia pós-herpética) e/ou nas lombalgias. Seu benefício nas condições dolorosas foi demonstrado tanto em monoterapia quanto em terapia combinada, como adjuvante de medicamentos convencionais, como os gabapentinoides.^{14,15}

Em relação às dores neuropáticas, há diversos estudos que demonstram a eficácia das vitaminas B no controle algico, tais como na neuropatia diabética,¹⁵ na neuropatia periférica induzida por quimioterápicos,¹⁶ na neuropatia alcoólica,¹⁷ na neuropatia compressiva¹⁸ e na neuralgia pós-herpética.¹⁹

Também foram demonstradas vantagens em casos de dor lombar em estudo que evidenciou melhora da dor em pacientes em usos concomitantes de um anti-inflamatório e de vitaminas B (tiamina, piridoxina e cianocobalamina), em comparação com indivíduos que empregaram um anti-inflamatório isoladamente. Houve melhoras na dor, na redução do tempo de tratamento e no aumento da satisfação do grupo que utilizou as vitaminas B²⁰.

5 Uso no tratamento das neuropatias

Devido à função das vitaminas B1, B6 e B12 no sistema nervoso periférico, importante na formação da mielina e na recuperação nervosa, o tratamento é indicado levando em conta a melhora clínica que pode ser proporcionada nessa condição.²¹

O uso das vitaminas no tratamento da neuropatia periférica associado à terapia convencional demonstra melhora dos sintomas de dor, queimação, formigamento e dormência. Tudo isso com menor incidência de efeitos colaterais geralmente atribuídos à abordagem tradicional, tais como vertigem e tontura.¹⁵ Em um estudo sobre a combinação entre gabapentina e vitaminas B, foi demonstrado que os pacientes tratados com tal associação apresentam melhora dos sintomas com doses menores da gabapentina, em comparação com seu uso isolado.¹⁵

6 Sintomas de neuropatias e suas causas

Sintomas: dormências, formigamentos ou dor em extremidades – comumente associados a alterações de sensibilidade (térmica, tátil, dolorosa) – e, raramente, com *deficit* de força.²²

Etiologias: metabólica (diabetes *mellitus*, tireoidopatia, deficiência de vitaminas e disfunção renal), compressiva, infecciosa, alcoólica e paraneoplásica.²²

7 Ação no comprometimento cognitivo leve e *deficits* cognitivos

Há associação entre *deficit* cognitivo e disfunção dos ciclos da metionina e da homocisteína, causada pela deficiência ou insuficiência de uma ou mais vitaminas B1, B6 e B12.^{7,23} A investigação de deficiência/insuficiência de vitaminas B nesse tipo de queixa mostra-se importante, associada a uma melhora sintomática quando há sua reposição.²⁴

Em um estudo com idosos internados foi identificada uma alta prevalência (48%) de pacientes com deficiência de vitamina B1. Destes, 76% evoluíram com *delirium* durante a internação contra 32% dos doentes sem tal deficiência.²⁵ O uso das vitaminas B melhora o *delirium*²⁶ e deve ser considerado em todos os pacientes com essa condição, principalmente quando há história de etilismo.²⁷

8 Vitaminas B e pacientes com etilismo crônico

No etilista a carência das vitaminas B ocorre por diversos motivos, tais como: deficiência na ingestão, diminuição da conversão dos metabólitos ativos e da capacidade de estoque hepático, inibição do transporte intestinal na presença de álcool no lúmen intestinal proximal e prejuízo na absorção decorrente das alterações nutricionais do etilista.²⁸

O paciente dependente de álcool está sob risco de diversas afecções neurológicas. A mais grave delas é a encefalopatia de Wernicke-Korsakoff ocasionada pela deficiência de tiamina, com ocorrência da tríade clássica de estado confusional agudo, oftalmoparesia e ataxia. Tal condição ainda é marcada por amnésia anterógrada e confabulações (produtos falsos da memória).²⁹

Outros sintomas neurológicos relacionados à deficiência de vitaminas B no etilista são: neuropatia periférica, *deficit* cognitivo e beribéri neurológico (hiporreflexia, neuropatia, fraqueza muscular, ataxia de marcha e/ou convulsões).¹³

9 Sinergia entre os compostos de tiamina (B1), piridoxina (B6) e cianocobalamina (B12)

As vitaminas neurotrópicas interagem entre si das mais diversas formas e nos mais variados ciclos metabólicos do sistema nervoso (ciclos da metionina, do ácido cítrico, entre outros). Tal interação leva a uma interdependência e a funções complementares nesse complexo sistema.⁷

Há diversos relatos mostrando que a combinação entre as vitaminas B1, B6 e B12 promove sinergia para as melhoras de neuropatias, controle motor, nocicepção e dor neuropática, em comparação ao uso isolado de cada substância.¹²

A polineuropatia periférica tem diferentes etiologias e ocorre muitas vezes por mecanismos multifatoriais que levam ao estresse oxidativo e à desmielinização, o que pode corroborar o sinergismo entre as vitaminas. É postulado que o efeito de cada vitamina neurotrópica é potencializado quando o uso ocorre em associação.²¹

A vitamina B1 é importante no contexto antioxidativo, a B6 está primariamente envolvida no efeito neuroprotetor e a B12, no papel da remielinização.²¹ Resultados de estudos com animais validam tal hipótese, evidenciando que a associação das vitaminas neurotrópicas (B1, B6 e B12) apresenta melhor resultado no tratamento da dor neuropática e na recuperação nervosa, em comparação ao emprego isolado de cada vitamina.³⁰

10 Baixo índice de efeitos adversos

Dentre os diversos estudos com a utilização de vitaminas B na literatura, inclusive com altas doses e uso parenteral, todos demonstram que a terapia é bem tolerada e sem efeitos colaterais importantes, evidenciando a segurança no emprego desse medicamento.³¹

Conclusão

As vitaminas neurotrópicas (B1, B6 e B12) são importantes para o metabolismo e a homeostase do sistema nervoso central e periférico. Atuam de forma considerável, com redução do estresse oxidativo,³² recuperação neuronal com remielinização dos nervos lesados,⁹ na síntese de neurotransmissores e com efeitos neuroprotetores.³³

Podem ser usadas no tratamento de dor neuropática crônica, como nas neuropatias diabéticas, neuropatias induzidas por quimioterápicos, neuropatias alcoólicas, neuropatias compressivas, neuralgias pós-herpéticas, lombalgias, entre outras.¹⁵⁻¹⁹

O uso combinado dessas vitaminas nas polineuropatias, por 90 dias, independentemente da sua etiologia e sem determinação sanguínea de tais vitaminas, promove a melhora dos sintomas de dor, dormência, queimação e formigamento.¹²

Seu uso combinado aumenta o benefício clínico, tendo em vista a complexidade das diferentes vias implicadas por cada uma dessas substâncias, como ocorre na neuropatia periférica. Além disso, esses são medicamentos de alta segurança, com bom perfil de efeitos adversos.²¹

Referências bibliográficas: 1. Kennedy D. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy - a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68. 2. Albert M, Mathan V, Baker S. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature*. 1980;283(5749):781-2. 3. Shideler C. Vitamin B6: an overview. *Am J Med Technol*. 1983;49(1):17-22. 4. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625. 5. Sechi G, Sechi E, Fois C, Kumar N. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults. *Nutr Rev*. 2016;74(5):281-300. 6. Wendolowicz A, Stefanska E, Ostrowska L. Influence of selected dietary components on the functioning of the human nervous system. *Rocz PanAkwad Zak-Cadu Hig*. 2018;69(1):15-21. 7. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K, Bosevski K, Apostolopoulos V. Cognitive decline: a vitamin B perspective. *Maturitas*. 2016;93:108-13. 8. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement. *J Alzheimers Dis*. 2016;62(2):561-70. 9. Nedeljkovic P, Zmijanac D, Draskovic-Pavlovic B, Vasiljevska M, Vucevic D, Bozic B, et al. Vitamin B complex treatment improves motor nerve regeneration and recovery of muscle function in a rodent model of peripheral nerve injury. *Arch Biol Sci*. 2017;69(2):361-8. 10. Rizvi A, Ahmad A, Rizvi Z. Efficacy of combination of vitamin B1, B6 and B12 in management of diabetic peripheral neuropathy. *Pak J Med Sci*. 2013;7:801-4. 11. David Smith A, Refsum H. Do we need to reconsider the desirable blood level of vitamin B12? *J Intern Med*. 2012;271(2):179-82. 12. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia. *Asian J Med Sci*. 2018;9(1):32-40. 13. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Jul;39(5):503-20. 14. Julian T, Syeed R, Glascow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2221. 15. Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4078695. 16. Han X, Wang L, Shi H, Zheng G, He J, Wu W, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):40. 17. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, Kozubski W, Kuznetsov V, Vanderbiest F, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2006;41(6):636-42. 18. Huang ZF, Lin BD, Torshad T, Dilsad S, Yang DS, Xiao J. Effect of Mannitol plus Vitamins B in the management of patients with piriformis syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019;32(2):329-37. 19. Xu G, Lv ZW, Xu GX, Tang WZ. Thiamine, cobalamin, locally injected alone or combination for herpetic itching: a single-center randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2014 Mar;30(3):269-78. 20. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MD, Artalejo-Ariza CE. Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med*. 2020;21(4):766-81. 21. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MD. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Jan;26(1):5-13. 22. Maya RP, Messing RO. Peripheral systems neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:513-25. 23. Palacios N, Scott T, Sahasrabudhe N, Gao X, Tucker KL. Lower plasma vitamin B-6 is associated with 2-Year cognitive decline in the Boston Puerto Rican health study. *J Nutr*. 2018;148(4):635-41. 24. Ford AH, Almeida DP. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 May;36(5):419-34. 25. O'Keefe ST, Torrey WP, Glasgow R, Lavan JN. Thiamine deficiency in hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1994;40(1):18-24. 26. Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):382-90. 27. McKenzie CA, Page VJ, Strain WD, Blackwood B, Ostermann M, Taylor D, et al. Parenteral thiamine for prevention and treatment of delirium in critically ill adults: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2020;9(1):131. 28. Maciel CD, Lara-Jeira R, Lavar H. Nutrição no paciente dependente de álcool - Aspectos pertinentes ao clínico. Artigo apresentado na reunião do Departamento de Dependência Química da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Rio Janeiro: ABP, 1999. 29. Silva A. Síndrome de Wernicke-Korsakoff - revisão literária da sua base neuroanatomica. *Arq Med*. 2013;27(3):121-7. 30. Julivalt CB, Mizinin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jun 10;612(1-3):41-7. 31. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Baustista-Velez GG, Villaruz-Sultt MV, Tan JJ, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16(3):CD004573. 32. Sriam K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):41-50. 33. Spinkeker A, Sola R, Lemmen V, Castillo MJ, Pietrzak K, González-Gross M. Vitamin B6 status, deficiency and its consequences—an overview. *Nutr Hosp*. 2007 Jan-Feb;22(1):7-24.