



CITOBÊ® VITAMINAS B1, B6 E B12 (NITRATO DE TIAMINA + CLORIDRATO DE PIRIDOXINA + CIANOCOBALAMINA): BENEFÍCIOS DESSA ASSOCIAÇÃO NOS TRATAMENTOS DA NEURALGIA E DA NEURITE

Dr. Bruno Hojo Rebouças • CRM-SP 178.922

Neurologista pelo Hospital Sírio Libanês

• Residência Médica em Dor pelo Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo (HC-FMUSP)

• Médico Assistente do Ambulatório de Dor Oncológica do Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP)

• Colaborador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (FMUSP)

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 heterogêneo de substâncias que têm 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 através da dieta. Podem ser encontradas em alimentos de origem vegetal ou, de forma indireta, em fontes animais, exceto a vitamina B12, que é de origem exclusivamente animal². Todas as

vitaminas exercem papel como coenzima crucial nas diversas reações enzimáticas do sistema biológico³, controlando processos bioquímicos envolvidos na decomposição de glicose em energia, na condução de impulsos nervosos e no metabolismo aeróbico⁴.

Apesar de papéis diferentes, as vitaminas do complexo B compartilham funções complementares⁵. Algumas delas, além de importante ação sistêmica, também apresentam significativa função no sistema nervoso¹. São as chamadas “vitaminas neurotrópicas”, representadas pelas vitaminas B1, B6 e B12 que, em conjunto, contribuem para a homeostasia e a nutrição do sistema nervoso central e periférico⁶.

1. VITAMINAS B E SISTEMA NERVOSO

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

No SNC – cérebro e medula espinhal – sua relevância deriva da importante contribuição nos metabolismos do folato e da homocisteína. Deficiências dessas vitaminas culminam no aumento dos níveis de homocisteína, provocando 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 Alzheimer⁸.

No SNP as vitaminas neurotrópicas contribuem para a manutenção da sua homeostase e para a regeneração de nervos lesados e suas bainhas de mielina⁹.

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 relacionados em diferentes grupos de pacientes¹⁰. O tratamento pode ser indicado e apresenta benefício nas neuropatias com etiologia não bem definida, mesmo em pacientes com níveis séricos dentro dos valores de referência laboratorial, tendo em conta possibilidade de níveis insuficientes ou subótimos¹¹.

2. CAUSAS DE NEURALGIAS E NEURITES

As neuralgias e/ou neurites ocorrem por uma disfunção estrutural ou funcional dos nervos periféricos. A neuralgia refere-se a qualquer sensação de dor em um determinado território de um nervo periférico, enquanto a neurite diz respeito a um processo inflamatório localizado em um nervo específico que resulta em dor, alteração de sensibilidade (formigamento, queimação, alodinia) e/ou alteração motora. Na atualidade, o termo “dor neuropática” está sendo utilizado de forma mais ampla para qualquer dor com características provenientes do nervo, enquanto o termo “neuralgia” tem sido mais empregado para condições específicas de um determinado nervo, como na neuralgia do trigêmeo, neuralgia occipital, neuralgia pós-herpética, entre outras. A prevalência de dor neuropática no mundo é estimada em 7-8% da população¹², porém essa porcentagem corresponde a 20-25% dos indivíduos que sofrem com dor crônica¹³.

As etiologias mais comuns de dor neuropática periférica são: radiculopatias cervicais e lombares, neuropatias periféricas (sendo a diabética a maior causa do mundo), neuralgia pós-herpética e lesão nervosa traumática ou pós-operatória¹⁴.

As neuralgias específicas mais comuns são: neuralgia trigeminal, pós-herpética, glossofaríngea e occipital. Outras menos usuais são: neuralgia supraorbital e neuralgia do nervo intermédio¹⁵.

As causas mais comuns de tais disfunções nervosas são de origens metabólica (diabetes *mellitus*, tireoidopatia, deficiência de vitaminas, disfunção renal), compressiva, infecciosa, alcoólica e paraneoplásica¹⁶.

3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS DORES NEUROPÁTICAS

Clinicamente as dores neuropáticas são caracterizadas pela combinação de fenômenos positivos e negativos. Os fenômenos positivos incluem dor, parestesias e/ou disestesias com sensação de agulhadas, dormência, queimação e choque elétrico. Dentre os sintomas negativos temos os *deficits* sensitivos com hipoestesia no território queixado, associado raramente a *deficit* motor¹⁷.

As dores são caracteristicamente paroxísticas, breves e intensas, descritas como agulhadas, choque elétrico, trovoadas, lancinante e/ou facada, distribuídas em um território nervoso específico. Pode ocorrer alodinia quando a dor é desencadeada por um influxo não doloroso qualquer, tais como estímulos táteis, térmicos, mastigar, entre outros¹⁵.

Na prática clínica, tais condições podem ser investigadas a partir do questionário para dor neuropática - DN4, uma ferramenta de triagem validada no Brasil para investigação de dor neuropática¹⁸.

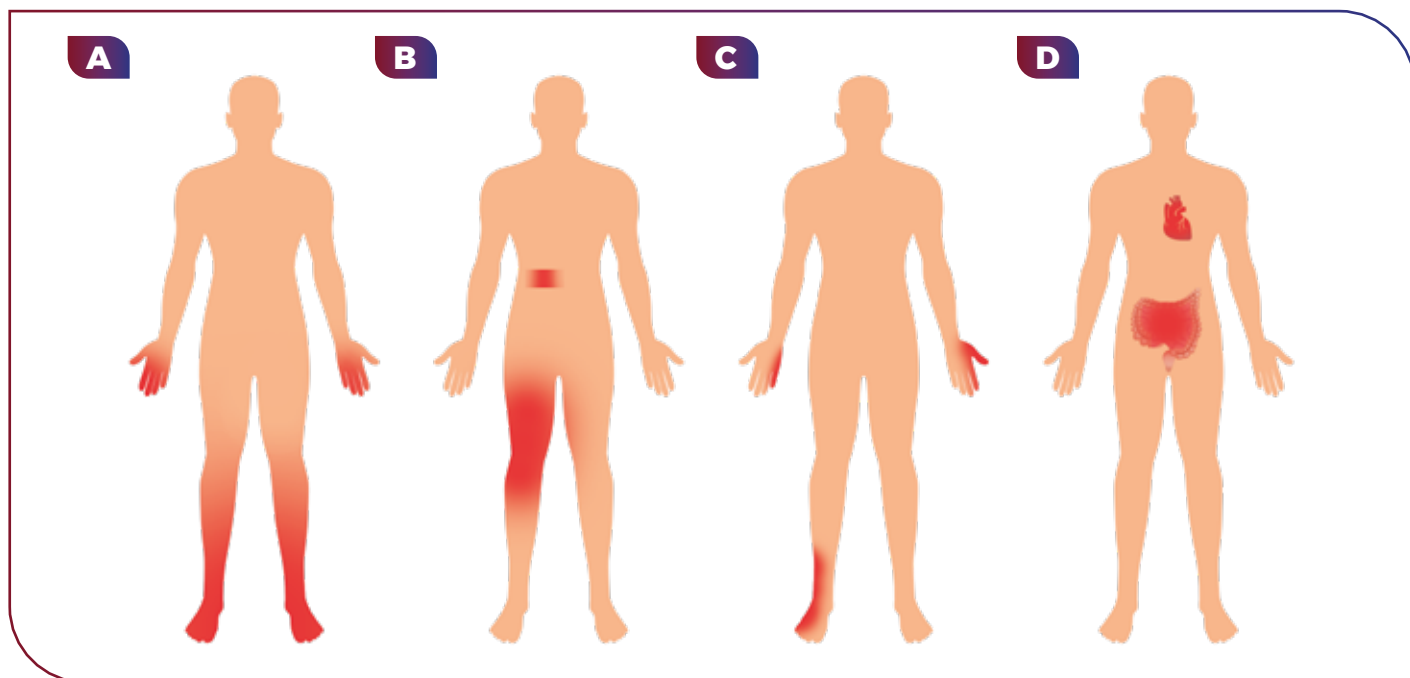


Figura 1: Desenho esquemático - diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética. Adaptado de: Nascimento OJM *et al.* Revista Dor; 2016.¹⁹

4. USO DE VITAMINAS B NO TRATAMENTO DAS NEURALGIAS E NEURITES

As vitaminas B neurotrópicas também podem ser usadas nos tratamentos de dores crônicas (como nas neuropatias periféricas dolorosas), de neuralgias (como na neuralgia pós-herpética) e/ou de lombalgias. Seu benefício nas terapêuticas dolorosas foi demonstrado tanto em monoterapia quanto em terapia combinada como adjuvante de medicamentos convencionais, como os gabapentínicos²⁰.

Em relação às dores neuropáticas há diversos estudos que demonstram a eficácia das vitaminas B no controle algico, tais como na neuropatia diabética²¹, na neuropatia periférica induzida por quimioterápicos²², na neuropatia alcoólica²³, na neuropatia compressiva²⁴ e na neuralgia pós-herpética²⁵.

Também foi demonstrado seu benefício na dor lombar em estudo que evidenciou melhora da dor em pacientes que faziam usos concomitantes de um anti-inflamatório e de vitaminas B (tiamina, piridoxina e cianocobalamina), em comparação com indivíduos que utilizavam o anti-inflamatório isoladamente. Houve melhora na dor, redução do tempo de tratamento e aumento da satisfação do paciente no grupo que usou as vitaminas B²⁶.

Devido à função das vitaminas B no sistema nervoso periférico, importante na formação da mielina e na recuperação nervosa, o tratamento é indicado, tendo em vista a melhora clínica dessa condição²⁷.

O uso das vitaminas no tratamento da neuropatia periférica associado ao tratamento convencional demonstra melhoras dos sintomas de dor, queimação, formigamento e dormência, com menor incidência de efeitos colaterais, tais como vertigem e tontura, em comparação à abordagem habitual²¹. Em estudo com gabapentina associada às vitaminas B, foi demonstrado que com a terapia combinada o paciente apresenta melhora dos sintomas com doses menores da gabapentina, em comparação ao seu uso isolado²¹.

Outro estudo demonstrou melhora da polineuropatia, independentemente da sua etiologia, em pacientes tratados com vitaminas B (B1, B6 e B12) por 90 dias, sem uma determinação inicial dos níveis sanguíneos dessas substâncias, com melhoras dos diferentes sintomas de dor, dormência, queimação e formigamento²⁸.

5. SINERGIA ENTRE OS COMPOSTOS DE PIRIDOXINA, CIANOCOBALAMINA E TIAMINA

As vitaminas neurotrópicas interagem entre si das mais diversas formas e nos mais variados ciclos metabólicos do sistema nervoso (ciclo da metionina, ciclo do ácido cítrico, entre outros). Tal interação leva a uma interdependência e a funções complementares nesse complexo sistema⁷.

Há diversos relatos de que a combinação entre as vitaminas B1, B6 e B12 interage sinergicamente para as melhoras de neuropatias, controle motor, nocicepção e dor neuropática, em comparação ao uso isolado de cada substância²⁸.

A polineuropatia periférica tem diferentes etiologias e ocorre 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 elas são empregadas em associação²⁷. A vitamina B1 é importante no contexto antioxidativo; a vitamina B6 está primariamente envolvida no efeito neuroprotetor; e a vitamina B12, no papel da remielinização²⁷. Resultados de estudos com animais corroboram 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 do que em relação ao uso de cada vitamina em monoterapia²⁹.

CONCLUSÃO

As vitaminas neurotrópicas exercem importante função no sistema nervoso central e no periférico^{1,5,6}. O uso combinado das vitaminas neurotrópicas por 90 dias nas diferentes etiologias de dores neuropáticas está relacionado às melhoras das queixas de dor, dormência, queimação e formigamento, independentemente da causa da dor e dos níveis sanguíneos das vitaminas. Logo, essa deve ser uma opção terapêutica sempre considerada em tal contexto clínico²⁸. Também é demonstrado que a associação das vitaminas neurotrópicas exerce um efeito sinérgico, apresentando melhores resultados em relação ao uso isolado de cada substância²⁹.

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, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114310/>. Acesso em: novembro de 2021. 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 PanÁstw Zak=Çadu Hig*. 2018;69(1):15-21. 7. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K, Bosevski M, 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*. 2018;62(2):561-70. 9. Nedeljković P, Zmijanac D, Drašković-Pavlović B, Vasiljevska M, Vučević D, Božić 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. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7(4):281-9. 13. Bouhassira D, Lanté ri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7. 14. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25. 15. Gadjent PM, Smith JH. The neuralgias: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(7):459. 16. Maiya RP, Messing RO. Peripheral systems: neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:513-25. 17. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25. 18. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *The Journal of Pain*. 2010;11(5):484-90. 19. Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Diabetic neuropathy. *Revista Dor*. 2016;17(suppl 1):46-51. 20. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulos E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2221. 21. 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. 22. 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 Jan 9;17(1):40. 23. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, Kozubski W, Kuznetsov V, Vanderbist F, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2006 Nov-Dec;41(6):636-42. 24. Huang ZF, Lin BQ, Torsha TT, Dilshad 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. 25. 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. 26. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Arbeláez 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. 27. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. 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. 28. Hakim M, Kurniani N, Pinzon RT, Tugaworo D, Basuki M, Haddani H, et al. 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. 29. Jolivalt CG, Mizisin 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.