

B complex vitamins for analgesic therapy

O uso de vitaminas do complexo B em terapêutica analgésica

Fernanda Martins Gazoni¹, William Rafael Malezan², Fânia Cristina Santos¹

DOI 10.5935/1806-0013.20160013

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The B complex vitamins have been used as single therapy or combined to other drugs, such as anti-inflammatory drugs, in different clinical situations, such as degenerative spinal diseases, rheumatologic diseases, polyneuropathies and in different postoperative situations. This study aimed at identifying in the scientific literature most recent evidences of the use of B complex vitamins as analgesic therapy and at describing clinical situations where their analgesic action could be observed.

CONTENTS: A search was carried out in Pubmed, Medline, LILACS, Cochrane Library and Scielo databases, contemplating the last 10 years and titles in Portuguese, Spanish and English. Keywords were: “pain”, “B complex vitamins”, “management”, “vitamin B1”, “vitamin B6”, “vitamin B12”, “thiamine”, “pyridoxine” and “cyanocobalamin”. Among 40 studies found, we have selected just musculoskeletal and neuropathic pain trials with humans, and where B complex vitamins were used as analgesic agents. From these, 13 studies were selected for meeting inclusion criteria. In all of them, B complex vitamins played roles in analgesia, even when in single therapy. B complex vitamins had also anti-inflammatory and anti-pruritus action, in addition to improving functionality.

CONCLUSION: Existing studies, although scarce and heterogeneous, have shown that B complex vitamins have analgesic effect. They are considered safe and have low cost and have shown to be a good option as adjuvant analgesic therapy.

Keywords: B complex vitamins, Management, Pain.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As vitaminas do complexo B têm sido utilizadas em monoterapia ou combinada a outros fármacos, como os anti-inflamatórios, em diversas situações clínicas, como por exemplo, nas doenças degenerativas da coluna, doenças reumatológicas, polineuropatias e nos pós-operatórios diversos. O objetivo deste estudo foi identificar na literatura científica as evidências mais recentes do uso de vitaminas do complexo B como terapia analgésica e descrever as situações clínicas em que se pode verificar a sua ação analgésica.

CONTEÚDO: Realizada a revisão bibliográfica na base de dados do Pubmed, Medline, LILACS, Biblioteca Cochrane e Scielo, contemplando os últimos 10 anos, títulos em português, espanhol e inglês. Os descritores utilizados foram: “Dor”, “vitaminas do complexo B”, “tratamento”, “vitamina B1”, “vitamina B6”, “vitamina B12”, “tiamina”, “piridoxina” e “cianocobalamina”. Dentre os 40 estudos encontrados selecionaram-se apenas os *trials* em dor musculoesquelética e neuropática com seres humanos, e em que as vitaminas do complexo B configuraram-se como agentes analgésicos. Foram selecionados então 13 estudos que satisfizeram esses critérios de inclusão. Em todos eles as vitaminas do complexo B desempenharam papéis na analgesia, inclusive quando em monoterapia. As vitaminas do complexo B também apresentaram ação anti-inflamatória, anti-pruriginosa, na funcionalidade e na qualidade de vida.

CONCLUSÃO: Os estudos existentes, apesar de heterogêneos, demonstraram que as vitaminas do complexo B possuem efeito analgésico em síndromes dolorosas neuropática e nociceptiva, e que por serem esses fármacos seguros e de baixos custos poderiam representar boas opções na terapêutica analgésica no nosso meio.

Descritores: Dor, Tratamento, Vitaminas do complexo B.

INTRODUÇÃO

As vitaminas do complexo B (vitsB) pertencem ao grupo das vitaminas hidrossolúveis, sendo compostas pela tiamina, riboflavina, niacina, niacinamida, piridoxina, cobalamina, ácido fólico, ácido pantotênico, biotina, colina, inositol e ácido para-aminobenzóico (PABA). Dentre seus principais representantes no tratamento da dor estão as vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) e B12 (cianocobalamina)¹.

As vitsB são importantes na síntese de ácido nucleico e proteínas, assim como para a síntese da fosfatidilcolina. A fosfatidilcolina é um fosfolípido da membrana celular, e se transforma em colina que será utilizada na síntese de acetilcolina, um importante neurotransmissor²⁻⁴. Os possíveis mecanismos analgésicos e anti-neurálgicos das vitsB (principalmente as vitaminas B1 e B12) demonstrados em estudos experimentais com animais incluem: interação com os media-

1. Universidade Federal de São Paulo, Serviço de Doenças Osteoarticulares e Dor, Disciplina de Geriatria e Gerontologia, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 06 de setembro de 2015.

Aceito para publicação em 18 de janeiro de 2016.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Fernanda Martins Gazoni
Rua Francisco de Castro, 105 – Vila Clementino
04020-050 São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: fmgazoni@gmail.com

dores causadores de dor nos nociceptores, aumentando a disponibilidade e efetividade da noradrenalina e da 5-hidroxitriptamina na via descendente inibitória da dor; regeneração de fibras de nervos danificados; estabilização da excitabilidade elétrica dos nervos inibindo descargas ectópicas; e melhoria no transporte axonal, aumentando a velocidade de condução nervosa⁵⁻⁷.

Há vários anos, as vitsB têm sido utilizadas, em monoterapia ou combinadas a outros fármacos, como os anti-inflamatórios, em diversas situações clínicas, como por exemplo, nas doenças degenerativas da coluna, doenças reumatológicas, polineuropatias (principalmente, a neuropatia diabética) e nos pós-operatórios diversos¹⁻⁴. Apesar de vários estudos em modelos animais terem demonstrado evidências positivas das vitsB, tanto para dor inflamatória quanto neuropática, poucos estudos clínicos em humanos comprovaram os mesmos efeitos, o que tornou duvidosa a eficácia analgésica das vitsB^{3,8}.

Em 2008, a Biblioteca Cochrane publicou uma revisão com 13 *trials* em neuropatias periféricas, de origem alcoólica e diabética, com um total de 741 participantes, com destaque para apenas um estudo com a benfotiamina (derivado da vitamina B1). Nesse estudo, foi observado um possível benefício da benfotiamina, com discreto incremento na percepção vibratória quando comparada ao placebo. Na revisão foi destacado que as vitsB em altas doses são mais eficazes do que em baixas doses mas que a utilização de outras terapias comparadas às vitaminas é mais eficaz em curto prazo. Sugeriu-se, assim, que outros estudos fossem realizados para se confirmar o possível efeito das vitsB nas neuropatias periféricas⁹.

Posteriormente à publicação da Cochrane, alguns estudos foram realizados para avaliar os efeitos analgésicos das vitsB no tratamento da dor tanto de caráter nociceptivo quanto neuropático. Assim, em de-

corrência das publicações mais recentes e, ainda, com dúvidas em relação ao real papel das vitsB na prática clínica envolvendo diferentes situações algicas, propôs-se nesta revisão a atualização de informações referentes ao emprego dessas vitaminas no tratamento da dor. O objetivo deste estudo foi identificar na literatura científica as evidências mais recentes do uso de vitsB como terapia analgésica e descrever as situações clínicas em que se pode verificar as suas ações analgésicas, tanto em monoterapia quanto em terapia coadjuvante.

CONTEÚDO

Trata-se de uma pesquisa realizada por meio de revisão integrativa da literatura, seguindo as etapas preconizadas para estudos dessa natureza. A revisão bibliográfica foi realizada na base de dados da Pubmed, LILACS e Scielo buscando-se artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, no período entre 2005 e 2015, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Os descritores utilizados foram: “Dor”, “vitaminas do complexo B”, “tratamento”, “vitamina B1”, “vitamina B6”, “vitamina B12”, “tiamina”, “piridoxina” e “cianocobalamina”. Destaca-se que esses mesmos descritores foram identificados no DEcS (Descritores em Ciências da Saúde).

Foram incluídos nessa busca científica os artigos do tipo revisão narrativa e revisão sistemática, os relatos de experiência e relatos de caso e os *clinical trials*. Dentre os 40 trabalhos encontrados selecionaram-se apenas os *trials* em dor musculoesquelética e neuropática com seres humanos, nos quais as vitsB foram utilizadas como agentes analgésicos. Foram selecionados 13 estudos, os quais satisfizeram os critérios de inclusão aqui estabelecidos. A tabela 1 apresenta uma pequena síntese dos artigos selecionados e seus principais resultados.

Tabela 1. *Clinical trials* com vitamina B em dor musculoesquelética e neuropática

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Objetivos/Métodos	Resultados/Conclusão
Ponce-Monter et al. ¹	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	122 pacientes, idade entre 18 e 55 anos, com dor aguda associada a fratura de membros inferiores, EAV ≥ 50 mm	Comparar a eficácia do diclofenaco (75mg) associado atiamina (100mg), piridoxina (100mg) e cianocobalamina (1mg), com esse sozinho (mesma dose). Injeção por via muscular 2 x/dia, 24h antes da cirurgia e 24h após	Redução da dor nas primeiras 4h (>30 mm na EAV) em ambos os grupos. Com a associação vitamínica B houve maior efetividade a partir de 8h da primeira aplicação, sendo mantida superioridade por 48h ($p<0,05$). Concluiu-se que a associação vitamínica B ao diclofenaco aumentou a sua eficácia analgésica.
Mibielli et al. ⁷	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	372 pacientes, idade média de 66 anos, com dor lombar aguda	Avaliar as vitaminas B1, 6 e 12 na dor. Randomização para diclofenaco (50mg) + piridoxina (50mg) + tiamina (50mg) + cianocobalamina (1mg) (GDB), e diclofenaco sozinho (50mg) (GD), por via oral 2x/dia, por no máximo 7 dias.	O GDB reduziu mais eficazmente a dor após 3 dias, (redução ≥ 20 mm na EAV), e houve satisfação segundo a avaliação pessoal nesse grupo. Ainda, o GDB demonstrou-se superior na funcionalidade e na mobilidade ($p<0,05$)
Maladkar, Tekchandani, Dave ¹⁰	Estudo aberto, exploratório, prospectivo, multicêntrico	497 pacientes, idade entre 40 e 75 anos, com neuropatia periférica de diferentes causas	Avaliar a eficácia e segurança das associações metilcobalamina (1500 μ g), ácido alfa-lipólico (200mg), ácido fólico (5mg), biotina (5mg), benfotiamina (50mg) e vitamina B6 (5mg), 1x/dia, VO, por 12 semanas	Redução importante dos sintomas neuropáticos já na 4ª semana. Com 12 semanas foram observadas reduções de todos os sintomas ($p<0,05$): reduções de 78% na dor, 92,1% na dormência, 96,9% na fraqueza muscular, 96% no formigamento e de 99,2% na queimação. Confirmou-se a eficácia e segurança das associações vitamínicas B nas neuropatias periféricas.
Negrão et al. ¹¹	Estudo aberto, exploratório, prospectivo, multicêntrico	212 pacientes, idade entre 19 e 92 anos, com dor neuropática periférica de diferentes causas	Avaliar a eficácia da vitamina B12 (3 μ g) associada a uridina monofosfato (50mg) e ácido fólico (400 μ g) simultaneamente com usos regulares de analgésicos (paracetamol, tramadol e anti-inflamatórios), por via VO 1x/dia, por 60 dias.	Redução significativa da dor, segundo o <i>Pain Detect</i> (de 17,5 para 8,8 pontos), e do uso de analgésicos em 75,6% dos pacientes. Concluiu-se que a associação vitamina B12 uridina e ácido fólico foi efetiva na dor e, ainda, permitiu reduções no uso de analgésicos.

Continua...

Tabela 1. *Clinical trials* com vitamina B em dor musculoesquelética e neuropática – continuação

Autores	Tipo de estudo	Amostra	Objetivos/Métodos	Resultados/Conclusão
Talaei et al. ¹²	Estudo randomizado mono encoberto	100 pacientes, idade entre 18 e 53 anos, com polineuropatia diabética	Comparar a eficácia da vitamina B12 e nortriptilina nos sintomas neuropáticos. Randomização para 2 grupos: vitamina B12 2000µg, IM 2x/semana ou nortriptilina 10mg à noite, por 3 meses.	Maior eficácia da vitamina B12 na dor, na parestesia e no formigamento, com significância estatística (p<0,001). Sem diferenças significativas na sensibilidade vibratória, na propriocepção, na “agulhada” e na condução nervosa
Stracke et al. ¹³	Estudo randomizado controlado duplamente encoberto	165 pacientes, idade entre 42 e 73 anos, com polineuropatia diabética	Avaliar a eficácia e segurança da benfotiamina (Bf). Randomização para 3 grupos: Bf 600mg/dia, Bf 300mg/dia e placebo por 6 semanas	Melhora discreta dos sintomas neuropáticos com a Bf, mais pronunciadamente com maior dose de Bf. Concluiu-se que a Bf foi uma opção terapêutica na polineuropatia diabética.
Xu et al. ¹⁴	Estudo randomizado, controlado, mono encoberto	98 pacientes, idade ≥ 50 anos, com neuralgia pós-herpética subaguda, moderada a grave, há 120 dias, no mínimo.	Avaliar a eficácia da metilcobalamina, oral ou local, no alívio da dor e na melhora das AVD. Randomização para 3 grupos: metilcobalamina 1000µg SC 1x/dia, lidocaína 1% SC 30mg 1x/dia e metilcobalamina 0,5mg VO 3x/dia, 4 semanas.	A metilcobalamina SC reduziu progressivamente a dor, havendo superioridade dessa à via oral ou à lidocaína na dor contínua, paroxística ou na alodínia. Concluiu-se que a metilcobalamina SC foi potencial escolha na neuralgia pós-herpética subaguda.
Xu et al. ¹⁵	Estudo randomizado, controlado mono encoberto	90 pacientes, entre 55 e 92 anos, com neuralgia pós-herpética há 120 dias, no mínimo, e EN de dor >4 nos dermatômeros de T6 à T10	Avaliar a eficácia do TENS combinado à aplicação da cobalamina na área de dor. Randomização para 3 grupos: TENS + cobalamina, TENS + lidocaína 1% e TENS + cobalamina + lidocaína (cobalamina 1000µg e lidocaína 40mg). Aplicação SC na maior área de dor após cada sessão do TENS, 6 dias na semana, por 8 semanas.	O TENS + cobalamina ou TENS + cobalamina + lidocaína reduziram significativamente a dor (redução ≥ 30%)(p<0,05). O TENS + lidocaína não reduziu significativamente a dor. Observaram-se incrementos significativos nas AVDs com TENS + cobalamina e TENS + cobalamina + lidocaína, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.
Xu et al. ¹⁶	Estudo randomizado, controlado mono encoberto	80 pacientes, idade entre 26 e 89 anos, com herpes zoster e escore de prurido ≥ 4 há 20 dias, no mínimo	Avaliar a eficácia da cobalamina e tiamina localmente na dor, no prurido, e também nas AVD. Randomização para 4 grupos: tiamina (100mg), metilcobalamina (1000µg), lidocaína 1% (30mg) e tiamina associada a cobalamina (100mg+1000µg). Injeções SC, 6 dias na semana, por 4 semanas.	Observou-se redução significativa do prurido com a tiamina, da dor com a cobalamina e de ambos com a tiamina associada a cobalamina, e um incremento nas AVD com a cobalamina e com a cobalamina associada a tiamina. Concluiu-se que a tiamina teve importante ação anti-pruriginosa, a cobalamina ação analgésica e ambas associadas apresentaram ações duais, sem sinergismo
Chiu et al. ¹⁷	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	60 pacientes, idade entre 30 e 65 anos, com dor lombar crônica inespecífica	Avaliar a eficácia e segurança da metilcobalamina na dor e na incapacidade segundo o índice de Oswestry. Randomização para metilcobalamina 500µg e placebo, por via muscular, 3x na semana, por 2 meses	Metilcobalamina reduziu significativamente a dor e a incapacidade comparada ao placebo. Concluiu-se que a metilcobalamina foi efetiva e segura na dor lombar crônica inespecífica.
Mibielli et al. ¹⁸	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	81 pacientes, idade entre 18 e 65 anos, com dor aguda não traumática em região lombar, quadril ou cervical	Comparar a eficácia e segurança da associação diclofenaco (70mg)/ colestiramina, nucleotídeos (uridina 1,5mg e citidina 2,5mg) e hidroxicobalamina (1mg) com a associação de nucleotídeos (uridina 1,5mg e citidina 2,5mg) e hidroxicobalamina (1mg) VO 2x/dia, por 10 dias.	Melhora da dor (redução da EAV >30 mm) em cerca de 87,5% no grupo diclofenaco (GD) e em 51,23% no grupo não diclofenaco (GND), p>0,0006. Melhora de funcionalidade em 80% no GD e em 29,3% no GND, p<0,0001. Concluiu-se haver superioridade do GD, mas também, observou-se analgesia significativa em parte do GND
Garg, Syngle, Vohra ¹⁹	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	30 pacientes, entre 43 e 72 anos, com OA de joelho	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da associação benfotiamina (50mg), piridoxamina (50mg) e metilcobalamina (500µg) comparada ao placebo, VO 3x/dia, por 24 semanas	Redução estatisticamente significativa da dor e dos índices clínicos de atividade de doença, assim como redução de um dos biomarcadores de atividade da doença (PCR) com as vitaminas. Concluiu-se que a associação vitamínica B1, 6 e 12 reduziu a dor e inflamação na OA, e melhorou a funcionalidade nas AVD e a mobilidade articular
Magaña-Villa et al. ²⁰	Estudo randomizado, controlado, duplamente encoberto	48 pacientes, entre 59 a 68 anos, com OA grave de joelho (EN de dor >7) no pré-operatório de artroplastia	Avaliar a eficácia e segurança do diclofenaco associado às vitaminas B1, 6 e 12 (diclofenaco 75mg, tiamina 100mg, piridoxina 100mg e cianocobalamina 5mg) comparado ao diclofenaco (75mg) sozinho. Aplicação por via muscular única 48h pré-cirurgia, e avaliação da dor por 12h	Superioridade analgésica da associação das vitaminas B1, 6 e 12 ao diclofenaco. Ainda, na associação houve aumento na duração analgésica do diclofenaco no pré-operatório da artroplastia (p<0,05)

EAV = escala analógica visual; VO = via oral; IM = intramuscular; SC = subcutânea; EN = escala numérica; TENS = estimulação nervosa elétrica transcutânea; AVD = atividade de vida diária; OA = osteoartrite; PCR = proteína C reativa.

DISCUSSÃO

Este trabalho contou com publicações recentes e, ainda, posteriores a uma importante revisão sistemática da Cochrane, no ano de 2008, sobre o papel das vitsB no tratamento das neuropatias periféricas, ocasião em que as informações, até aquele momento, foram insuficientes para se determinar o real benefício clínico daquelas vitaminas como analgésicos⁹.

Aqui foram apurados resultados distintos e com pesquisas mais atuais. Verificou-se que as vitsB apresentaram efeitos analgésicos significativos em polineuropatias, lombalgias, osteoartrites (OA), e neuralgias pós-herpéticas, como fármacos adjuvantes e em monoterapia. Além disto, as vitsB demonstraram ação anti-inflamatória e anti-pruriginosa, essa última em portadores de neuralgia pós-herpética e, ainda, melhoraram a funcionalidade. Também, quando aquelas vitaminas foram associadas a tratamentos convencionais de dores, agudas ou crônicas, reduziram o tempo de uso dos analgésicos e anti-inflamatórios, contribuindo para a diminuição de efeitos adversos deletérios em alguns indivíduos^{1,7,10-20}.

A revisão das publicações sobre as vitsB na dor neuropática, um total de 6 artigos, aponta para efeitos benéficos, mas com doses e vias de administração heterogênea. Maladkar, Tekchandani e Dave¹⁰ estudando portadores de dor neuropática periférica demonstraram que, após 12 semanas do uso de vitsB (metilcobalamina 1500µg, ácido alfa-lipólico 200mg, ácido fólico 5mg, biotina 5mg, benfotiamina 50mg, e vitamina B6 5mg), uma importante redução de sintomas neuropáticos foi obtida. Também, Negrão et al.¹¹ demonstraram diminuição da dor neuropática após 60 dias do uso diário de vitamina B12 (3µg) associada a uridina monofosfato (50mg) e ao ácido fólico (400mg), e Talaei et al.¹² utilizando essa mesma vitamina, mas numa dose de 2000µg via muscular, 2 vezes por semana, durante três meses; demonstraram maior eficácia da Vitamina B12 comparada a norriptilina (10mg) em portadores de polineuropatia diabética¹². Ainda, Stracke et al.¹³ utilizando a benfotiamina (600 ou 300mg, por via oral, uma vez ao dia durante seis semanas) na neuropatia diabética, observaram resultados analgésicos significativos, principalmente quando as doses mais elevadas foram usadas. Outros três estudos, agora abordando as neuralgias pós-herpética, demonstraram que a utilização de cobalamina subcutânea localmente (1000µg, uma vez ao dia, durante 4 semanas) foi superior a lidocaína na redução da dor¹⁴⁻¹⁶.

Assim, sugere-se que a associação das vitaminas B12, B6 e B1, respectivamente e principalmente, nas doses de 1500µg (via oral diariamente) ou 2000µg (por via muscular duas vezes por semana), de 50mg, e de 300mg (ambas via oral diariamente), são eficazes como fármacos analgésicos nas dores neuropáticas.

Quanto às publicações sobre as vitsB na dor nociceptiva, 7 artigos no total, verificou-se, também, seus efeitos analgésicos. Chiu et al.¹⁷ demonstraram em pacientes com lombalgia crônica que a vitamina B12 (500µg via muscular, três vezes por semana e durante dois meses) reduziu a dor e a incapacidade funcional associada. Também, Mibielli et al.⁷ demonstraram que as vitaminas B12, B6 e B1 (piridoxina 50mg, tiamina 50mg, cianocobalamina 1mg) associadas a anti-inflamatórios (diclofenaco 50mg) reduziram mais eficazmente a lombalgia aguda que o anti-inflamatório isoladamente. E, esses mesmos autores num outro trabalho, agora envolvendo dores agu-

das lombar, cervical e de quadril¹⁸, demonstraram que nucleotídeos (uridina 1,5mg e citidina 2,5mg), administrados por via oral, durante 10 dias, em associação com vitamina B12 (1000µg), foram eficazes em 51,23% dos pacientes *versus* 87,5% quando um anti-inflamatório (diclofenaco) foi associado aos mesmos nucleotídeos, contudo, associações com anti-inflamatórios estão relacionadas a maiores riscos de eventos adversos. Assim, a vitamina B12 como adjuvante analgésico poderia ser uma alternativa nos quadros agudos de lombalgia, cervicalgia e coxalgia quando presentes maiores riscos para o uso de anti-inflamatórios. Em outras dores nociceptivas, como na OA de joelhos e nas dores pós-fraturas de membros, as vitsB também demonstraram efeitos analgésicos^{1,19,20}, tanto isoladamente quanto em associação a anti-inflamatórios, além de benefícios na inflamação (reduziram os níveis séricos da proteína C reativa em monoterapia) e na capacidade funcional^{19,20}.

Apesar de se ter verificado o papel das vitsB como analgésicos em dores nociceptivas, não se pôde concluir as doses mais efetivas, assim como também ocorreu para as dores neuropáticas, pois as formulações e doses nos trabalhos abordados foram muito distintas. Entretanto, parece que as associações intramusculares e em doses únicas de tiamina (100mg), piridoxina (100mg) e de cianocobalamina (5000µg), ou apenas a utilização semanal de metilcobalamina (1500µg) são boas opções, assim como também as formulações de benfotiamina (150mg), piridoxamina (150mg) e de metilcobalamina (1500µg), via oral e durante 180 dias.

Diante do exposto, ainda se verifica a necessidade de mais pesquisas e de maiores padronizações para se tentar estabelecer as doses mais eficazes, as melhores vias de administração e o tempo de utilização das vitsB nas síndromes dolorosas, nociceptivas e neuropáticas. Até aqui, se sugere que as doses mais elevadas e por tempos mais prolongados levam a melhores resultados.

CONCLUSÃO

A presente revisão contou com estudos recentes, contudo, bastante heterogêneos, apontando para efeitos analgésicos das vitsB em diferentes síndromes dolorosas, neuropáticas ou nociceptivas, como adjuvantes ou em monoterapia. Assim, as vitsB que são consideradas seguras e de baixos custos poderiam ser boas opções em alguns tratamentos algícos no nosso meio.

REFERÊNCIAS

1. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos, M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat.* 2012; 2012:104782.
2. Granados-Soto V, Sánchez-Ramírez G, la Torre MR, Caram-Salas NL, Medina-Santillán R, Reyes-García G. Effect of diclofenac on the antiallostatic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:92-4.
3. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc.* 2003;46:88-90.
4. Rocha-González HI, Terán-Rosales F, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:84-7.
5. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: a potential vitamin of pain killer. *Neural Plast.* 2013;2013:424651.
6. Caram-Salas NL, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology.* 2006;77(2):53-62.
7. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP et al. Diclo-

- fenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589-99.
8. 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;612(1-3):41-7.
 9. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, Bautista-Velez GG, Villaruz-Sulit MV, Tan JJ, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(3):CD004573.
 10. Maladkar M, Tekchandani C, Dave U. Post-marketing surveillance of fixed dose combination of methylcobalamin, alpha lipoic acid, folic acid, biotin, benfotiamine & vitamin b6-nutripathy for the management of peripheral neuropathy. *J Diabetes Mellitus.* 2014;4:124-32.
 11. Negrão L, Almeida P, Alcino S, Duro H, Libório T, Melo Silva U, Figueira R, et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies. *Pain Manag.* 2014;4(3):191-6.
 12. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60(Suppl 5):71-6.
 13. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-5.
 14. Xu G, Lv ZW, Feng Y, Tang WZ, Xu GX. A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia. *Pain Med.* 2013;14(6):884-94.
 15. Xu G, Xú G, Feng Y, Tang WZ, Lv ZW. Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(4):287-98.
 16. 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;30(3):269-78.
 17. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868-73.
 18. Mibielli MA, Nunes CP, Cohen JC, Scussel AB Jr, Higashi R, Bendavit GG, et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenac-cholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxycobalamin. *Proc West Pharmacol Soc.* 2010;53:5-12.
 19. Garg S, Syngle A, Vohra K. Efficacy and tolerability of advanced glycation end-products inhibitor in osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain.* 2013;29(8):717-24.
 20. Magaña-Villa MC, Rocha-González HI, Fernández del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodríguez-Silverio J, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res.* 2013;63(6):289-92.