Cianocobalamina como tratamento de doenças neuropsicomotoras em idosos com déficit de vitamina B12: revisão da literatura

Nilce Maria Braun[1]; Zoé Maria Neves de Carvalho[2]; Andersom Ricardo Fréz[3] – Gladson Ricardo Flor Bertolini[4]

[1]Graduada em Fisioterapia pela Universidade Paranaense (Unipar), graduada em Serviço Social pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste).
[2]Graduada em Nutrição pela Universidade do Vale do Itajaí (Univali), mestranda em Biociências e Saúde pela Unioeste.
[3]Mestre em Saúde, Interdisciplinaridade e Reabilitação pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), docente da graduação em Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste (Unicentro).
[4]Doutor em Ciências da Saúde Aplicadas ao Aparelho Locomotor pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP – USP), docente da graduação em fisioterapia e mestrado em Biociências e Saúde da Unioeste.

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), campus Cascavel. Rua Universitária, 2069. Jardim Universitário. Cascavel – PR. CEP: 85819-110.

Resumo:
A vitamina B12 é uma vitamina essencial, deve necessariamente ser adquirida pela alimentação. A literatura apresenta que 1% dos quadros de demência em idosos são decorrentes da deficiência de vitamina B12. Além deste grupo populacional, alguns outros apresentam risco maior de desenvolvimento de carência vitamínica: vegetarianos restritos, pacientes que passaram por cirurgia bariátrica, portadores de gastrite atrófica, anemia perniciosa, mal absorção gástrica e o uso de alguns medicamentos podem interferir na absorção desta vitamina. O déficit de vitamina B12 tem consequências como alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), responsável por enfermidades neurológicas/psiquiátricas, como neuropatia periférica, depressão, degeneração cognitiva, levando a demência, cuja severidade e frequência são aumentadas com a idade, bem como se observa a deficiência de vitamina B12. A presente revisão de literatura teve como finalidade analisar tratamentos em que foram administradas doses de vitamina B12 a fim de reverter sinais e sintomas relacionados a demência, alterações psicomotoras e dados laboratoriais, entre os anos de 2011 e 2016.
Palavras-chave: Vitamina B12; Deficiência de vitamina B12; Idoso.

Cyanocobalamin as neuropsychomotor diseases treatment in elderly people with vitamin B12 deficit: literature review

Abstract:
Vitamin B12 is an essential vitamin, it must necessarily be gained by food. The literature states that 1% of dementia in older are due to vitamin B12 deficiency. In addition to this population group, some others are at increased risk of vitamin deficiency: strict vegetarians, patients who have undergone bariatric surgery, atrophic gastritis patients, pernicious anemia, bad gastric absorption and some medications can interfere with the absorption of this vitamin. The deficit of vitamin B12 has consequences as changes in Central Nervous System (CNS), responsible for neurological / psychiatric disorders such as peripheral neuropathy, depression, cognitive

decline, leading to dementia, whose severity and frequency are increased with age, as well as notes vitamin B12 deficiency. This systematic review aimed to analyze treatments with vitamin B12 doses were administered to reverse signs and symptoms related to dementia, psychomotor alterations and laboratory data, between 2011 and 2016.
Keywords: Vitamin B12; Vitamin B12 deficiency; Aged.

Introdução

A vitamina B12, ou cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, absorvida no íleo distal, sendo o fígado seu principal reservatório no organismo humano, com a capacidade de armazenamento de 2 a 5 mg de vitamina B12 (CAPUÑAY et al., 2011). Embora ocorra síntese dessa vitamina pelas bactérias intestinais, presentes no organismo humano, este aproveitamento é mínimo, visto que ocorre longe dos sítios de absorção da mesma, o que faz com que seja praticamente eliminada em sua totalidade pelas fezes. Por ser uma vitamina essencial, a vitamina B12 deve necessariamente ser adquirida pela alimentação, cuja maior fonte dietética se encontra nas proteínas animais, ao passo que as frutas, cereais e verduras são carentes deste nutriente (BARRIOS; HERNÁNDEZ; GÓMEZ, 1999).

O déficit dessa vitamina tem consequências como alterações no Sistema Nervoso Central (SNC), responsáveis por enfermidades neurológicas/psiquiátricas, como neuropatia periférica, depressão, degeneração cognitiva, levando a demência, cuja severidade e frequência são aumentadas com a idade (SÁNCHEZ et al., 2014). A literatura apresenta que 1% dos quadros de demência em idosos são decorrentes da deficiência de vitamina B12. Além deste grupo populacional, alguns outros apresentam grande risco para o desenvolvimento de carência vitamínica: vegetarianos restritos, pacientes que passaram por cirurgia bariátrica, portadores de gastrite atrófica, anemia perniciosa, mal absorção gástrica e o uso de alguns medicamentos podem interferir na absorção da vitamina B12 (DUBÓN et al., 2013). Existe relação positiva entre o aumento dos níveis de vitamina B12 e o sucesso no tratamento da depressão e transtornos psicológicos (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011).

Ainda, no que se refere ao SNC, o papel da vitamina B12 pode ser explicado por ser essencial como co-fator no organismo humano para duas enzimas, que estão direta ou indiretamente envolvidas no metabolismo da homocisteína (Hcy): *a L-metilmalonil-Coa mutase,* e a *metionina sintase*. A metionina sintase fará metilação da Hcy à metionina, formando ao final S-adenosilmetionina (SAM), essencial para manutenção da mielina. Desta forma, a deficiência de vitamina B12 com redução de SAM, e concomitantemente com o aumento de Hcy, poderá levar a efeitos desmielinizantes no sistema nervoso (PANIZ et al., 2005). Logo, a L-metilmalonil-Coa mutase está envolvida na eliminação do excesso de Hcy, portanto, a deficiência de vitamina B12 irá afetar a síntese desta enzima, prejudicando a eliminação do excesso de homocisteína, potencial para danos neurológicos relacionados à esta carência nutricional (HERRMANN; GEISEL, 2002). A propriedade da vitamina B12 e do ácido fólico de metilar moléculas precursoras de monoaminas como serotonina, noradrenalina e dopamina poderia explicar, ao menos em parte, a fisiopatologia dos transtornos do humor associados à sua deficiência. Além das monoaminas, a síntese da S-adenosil-metionina (SAM), responsável por várias reações de metilação no cérebro e com

possíveis efeitos no humor, também depende da vitamina B12 e do ácido fólico. Essas vitaminas funcionam como fontes do grupo metil, fundamental para a síntese de metionina a partir da homocisteína (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011).

A deficiência de vitamina B12 pode ser corrigida com a sua suplementação, entretanto, o diagnóstico precoce é fundamental para evitar a extensão do dano e prevenir lesões maiores. Dada a gravidade e importância desta vitamina, e sua associação com doenças, o diagnóstico precoce por meio de análises laboratoriais é indispensável, principalmente nos grupos de risco, a fim de que possam ser prevenidos os danos e transtornos causados por sua deficiência (PANIZ et al., 2005).

Frente a isso, a presente revisão de literatura teve como finalidade analisar tratamentos em que foram administradas doses de vitamina B12 a fim de reverter sinais e sintomas relacionados a demência, alterações psicomotoras e dados laboratoriais, de estudos publicados entre os anos de 2011 e 2016.

Materiais e métodos

Foi desenvolvida uma revisão da literatura, por meio da consulta das bases de dados LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/) e SciELO (www.scielo.org), buscando-se artigos publicados nos últimos 5 anos, compreendendo os anos de 2011 a 2016, nos idiomas Inglês, Português e Espanhol. Os descritores utilizados foram: “Vitamina B12”, “Cianocobalamina”, “Deficiência vitamina B12”, “Neuropatia”, “Sistema Nervoso Central”, “Idosos”. Estes descritores foram da mesma forma apontados pelo DEcS (Descritores em Ciências da Saúde). Foram incluídos estudos e relatos de caso que utilizaram dose inicial de vitamina B12 abaixo do valor de referência, classificando carência nutricional. Artigos que não apresentavam o valor da dose administrada de vitamina B12 para o tratamento ou que fossem utilizadas outras vitaminas concomitantemente à vitamina em estudo, que fosse de outro grupo/faixa etária (que não idosos), fora do período citado ou em outra língua, foram dispensados. Dentre os 24 manuscritos encontrados, foram selecionados apenas 3 estudos de caso (um deles com 3 sujeitos), totalizando 5 indivíduos que receberam doses de vitamina B12 para tratamento de alguma neuropatologia.

Resultados e discussão

A tabela 1 apresenta uma síntese dos estudos de caso realizados de julho de 2011 até julho de 2016, que observaram em idosos (≥ 60 anos), algum grau de demência, transtorno psicomotor e/ou associação destes, com valores séricos de vitamina B12 abaixo do valor de referência para a mesma, sendo administrada terapia com vitamina B12 (cianocobalamina) ou hidroxicobalamina, a fim de recuperar as funções normais para sinais e sintomas observados. Foram destacados a população utilizada, sinais e sintomas observados, bem como valores séricos de vitamina B12, protocolo de tratamento e resultados obtidos.

Tabela 1: Resumo dos principais estudos de caso (jul/2011 – jul/2016), avaliando o efeito do tratamento com vitamina B12 para corrigir sinais e sintomas frente a sua deficiência em pessoas acima de 60 anos de idade.

Autor / ano	Amostra	Sinais e Sintomas	Valor sérico de vitamina B12	Protocolo de tratamento	Resultado
Mechán et al. (2012a)	Sexo masculino, 70 anos, com diabete melitus 2	Perda de consciência, quadro depressivo, amnésia transitória, tonturas, instabilidade na marcha e quedas frequentes	< 30 pg/mL	Cianocobalamina 100 mcg intramuscular por 2 meses	Recuperação de 50% da capacidade cognitiva e motora após 2 meses de tratamento
Capuñay et al. (2011)	Sexo feminino, 78 anos, com hipertensão arterial e hipotireoidismo	Agitação, paranoia, desorientação espacial, demência	38 pg/dL	Injeção intramuscular de 1.000UI de hidroxicobalamina diariamente por 2 semanas; seguido por 1.000UI mensal como dose de manutenção	Ao início do tratamento apresentou notável melhora clínica neuropsicológica
	Sexo masculino, 62 anos, com hipertensão arterial e gastrite	Desorientação espacial com evolução neuropsicológica para demência.	60 pg/dL	Injeção intramuscular de 1.000 UI de hidroxicobalamina diariamente por 2 semanas; seguido por 1.000UI mensal como dose de manutenção	Ao início do tratamento apresentou notável melhora clinica neuropsicológica
	Sexo masculino, 74 anos	Desorientação espacial, alucinações visuais, demência.	94 pg/dL	Injeção intramuscular de 1.000UI de hidroxicobalamina diariamente por 2 semanas; seguido por 1.000UI mensal como dose de manutenção.	Ao início do tratamento apresentou notável melhora clinica neuropsicológica.
Mechán et al., (2012b)	Sexo masculino, 76 anos, com atrofia gástrica	Polineuropatia sensitivo-motora, anemia, alterações visuais, dores musculares, deambulação comprometida, neuropatia periférica nos membros inferiores	68,8 pg/ml	Cianocobalamina - 100 mcg intramuscular por 10 dias; seguindo para aplicação mensal na mesma dose como manutenção	Normalização dos níveis de hemoglobina, melhora substancial da polineuropatia sensitivo-motora, mas sem alterações na atrofia gástrica

Analisando os resultados dos estudos expostos na Tabela1, podemos constatar que, embora não tenham utilizado o mesmo protocolo de tempo de tratamento para a administração de vitamina B12 e a mesma quantidade da vitamina, todos os autores citados nesta revisão obtiveram resultado positivo para a melhora dos sinais e sintomas, recuperação do quadro e normalização dos níveis plasmáticos quanto a carência de vitamina B12.

Uma dieta insuficiente ou uma síndrome de má absorção pode levar ao déficit de nutrientes, especialmente de vitamina B12. Em alguns casos específicos seus requerimentos diários ficam aumentados, como nas anemias hemolíticas, enfermidades neoplásicas, estados hipermetabólicos, síndrome do intestino curto e durante os períodos de crescimento, gestação, lactação e envelhecimento. Além disso, algumas medicações podem interferir na absorção, metabolismo e disponibilidade da vitamina B12, como por exemplo: trimetoprim, metotrexato, fenitoína, fenobarbital e sulfazalazinas (BRITO et al., 2012).

Estudo realizado por Xavier et al (2010), detectou a deficiência de vitamina B12 em mais de 6% dos adultos brasileiros, similar ao que foi encontrado na população canadense de 5% (MACFARLANE; GREENE-FINESTONE; SHI, 2011). A deficiência de vitamina B12 é, na maioria das vezes assintomática, visto que o armazenamento no organismo humano se apresenta em torno de 2 a 5 mg (1mg como reservas hepáticas), sendo estes valores maiores do que os requerimentos diários. Entretanto, se a carência apresentar cronicidade por longo período, sinais ou sintomas clínicos poderão ficar evidentes e, em alguns casos, irreversíveis. Manifestações neuropsiquiátricas e alterações hematológicas comuns na deficiência desta vitamina como diminuição da hemoglobina, definindo quadro de anemia, com a presença de macro-ovalócitos, neutrófilos hiper-segmentados e hipercelularidade na medula óssea com maturação anormal, todas estas características definem a anemia megaloblástica (BARRIOS; HERNÁNDEZ; GÓMEZ, 1999).

A diminuição dos níveis de vitamina B12 está frequentemente associada ao envelhecimento, principalmente devido a diminuição da capacidade absortiva do organismo de vitaminas provenientes da alimentação. Nos idosos tem sido observado redução dos níveis de vitamina B12 em até 10% desta população, com aumento de aproximadamente 5% até os 65 anos e 20% até os 85 anos (CLARKE et al., 2004).

Barnabé et al. (2015) identificaram em 4,2% dos idosos pesquisados carência de cianocobalamina, enquanto que 14,5% deste mesmo grupo populacional apresentou valores próximos ao limite inferior. Outro estudo, com 545 idosos brasileiros, detectou carência nutricional de vitamina B12 em 5,5%, e os que apresentaram valores limítrofes para deficiência totalizaram 23,3% (COUSSIRAT, 2010). Ainda para esta mesma faixa etária, Xavier et al. (2010) identificaram deficiência de vitamina B12 em 7,2%.

A presença de atrofia da mucosa gástrica e células autoimunes para os fatores intrínsecos (necessários para absorção da vitamina B12), ou a existência da bactéria *H. pylori,* podem ser fatores para etiologia da deficiência de vitamina B12 nos idosos, pois tais situações têm em comum a má absorção para esta vitamina (BARNABÉ et al., 2015). Outro dado seria a associação de hiperhomocisteinemia associada ao déficit de vitamina B12, que é um fator de risco para o desenvolvimento de enfermidades cerebrais, com potencial para deteriorar as funções cognitivas, principalmente em pessoas acometidas de anemia perniciosa (MECHÁN et al., 2012a). Em uma pesquisa com 141 pacientes com anormalidades neuropsiquiátricas devido a deficiência de vitamina B12, os transtornos cognitivos foram revertidos pela correção da deficiência do nutriente (LINDENBAUM et al., 1988).

Valor sérico de vitamina B12

A literatura considera os valores inferiores a 200pg/mL de vitamina B12 como baixos (PANIZ et al., 2005). Autores preconizam que, na presença de sinais e sintomas de deficiência, em 97% dos casos as taxas de vitamina B12 estão inferiores ao valor de referência, demonstrando a importância da solicitação deste exame, mesmo em pacientes assintomáticos (CARMEL et al., 2003). Nesta revisão, todos os valores séricos encontrados antes do tratamento com vitamina B12 apresentavam-se muito abaixo no limite mínimo inferior, conforme a Tabela 1.

Protocolo de tratamento

Após o diagnóstico de carência de vitamina B12, associado ou não à manifestações neuropsicomotoras, faz-se necessário o tratamento com administração deste nutriente. Cabrerizo-Garcia et al. (2012), aplicaram protocolo de tratamento em indivíduo do sexo masculino de 59 anos que apresentava complicações referentes à deficiência de vitamina B12, sendo comprovada por dosagem sanguínea (30pg/dL), administrando injeção intramuscular de vitamina B12 a 1.000mcg/dia e complexo B via oral 2x/dia ((0.5 mg) + B6 (250 mg) + B1 (250 mg)), após a primeira semana de intervenção, foi alterada para a mesma dosagem, porém 1x/semana. Por meio deste tratamento, observaram na primeira semana uma melhora no quadro cognitivo e restabelecimento da concentração sérica de vitamina B12. Após o primeiro mês, melhora na reabilitação dos membros inferiores e sensibilidade tátil, porém não houve melhora do quadro depressivo tão pouco na impossibilidade de caminhar.

Em estudo realizado por Dangour et al. (2015), com uma amostra de idosos acima de 75 anos de idade, estes receberam durante um período de 12 meses, 1mg de vitamina B12. Os autores afirmam que a dose escolhida para a pesquisa pode não ter sido suficiente, entretanto, o valor foi definido como critério de tratamento por ser considerada uma dosagem segura de acordo com as diretrizes atuais.

Após dois meses de tratamento com 100mcg de cianocobalamina intramuscular, Mechán et al. (2012) puderam observar melhoras nas alucinações visuais, presença de lucidez e orientação no tempo e espaço, com movimentos das extremidades, embora incapacitado de sustentar-se sobre os pés sozinho. A recuperação total cognitiva e motora é proporcional a duração e intensidade dos sintomas, se estes estiverem presentes em menos de 1 ano, a recuperação será rápida. Em contrapartida, no estudo de Dangour et al. (2015), os autores acreditam que as pequenas diferenças positivas encontradas, relacionadas à utilização de vitamina B12 no tratamento de doenças psiconeuromotoras em idosos com carência nutricional, ocorreu devido ao tamanho da amostra, e o resultado obtido foi menor do que o esperado pelos mesmos no planejamento do projeto.

Em um estudo de caso com paciente do sexo feminino, 42 anos, com quadro depressivo apresentando lentificação motora, havia valor sérico de vitamina B12 de 41pg/mL (referência 200 a 900pg/mL), com administração parenteral de 5.000 UI de vitamina B12, foi observado pelos autores remissão completa dos sintomas depressivos após 3 semanas do início do tratamento, bem como normalização dos exames laboratoriais (FÁBREGAS; VITORINO; TEIXEIRA, 2011).

Para Vasconcellos et al. (2002), a terapia com reposição com cianocobalamina deve seguir com administração de 1000mg aplicado intramuscular, 2 vezes por semana, evoluindo para uma dose semanal, por 3 meses, e uma dose mensal após este período.

Os mesmos autores observaram recuperação evidente após 3 a 6 meses de tratamento, após este período a recuperação torna-se lenta e gradativa.

Considerações finais

A presente revisão contou com estudos recentes apontando os efeitos positivos no tratamento com vitamina B12 para correção da sua deficiência em idosos com sinais de demência e transtornos motores associados, bem como, na manutenção da saúde neuropsicomotora.

Embora o déficit de vitamina B12 possa não ser o único responsável pelos transtornos motores e cognitivos em idosos, existe uma incidência elevada neste grupo populacional, podendo estar relacionada à baixa ingestão alimentar, síndromes de má-absorção, interação com medicamentos, patologias associadas. A deficiência de vitamina B12 pode contribuir para transtornos neurológicos, iniciando com os sensoriais, progredindo até os distúrbios psiquiátricos e da aprendizagem.

Ainda que a administração de vitamina B12 se apresente como efetiva em pacientes com sintomas neurológicos severos, pode se observar a necessidade de mais pesquisas com padronizações definidas quanto as melhores vias de administração, dosagem e tempo de utilização da cianocobalamina. Até o momento, a intervenção com injeções intramusculares contendo a vitamina é classificada como a melhor via de administração.

REFERÊNCIAS

BARNABÉ, A. et al. Folate, vitamin B12 and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. **Nutrition Journal**, v. 14, p. 19, 2015.

BARRIOS, M. F.; HERNÁNDEZ, I. G.; GÓMEZ, H. G. DU D. Vitamina B12: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 15, n. 3, p. 159–174, 1999.

BRITO, A. et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. **Revista Médica de Chile**, v. 140, n. 11, p. 1464–1475, 2012.

CABRERIZO-GARCÍA, J. L. et al. Subacute combined spinal cord degeneration and pancytopenia secondary to severe vitamin B12 deficiency. **São Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 4, p. 259–262, 2012.

CAPUÑAY, N. C. et al. Demencia por deficiencia de vitamina B12: ¿Siempre hay respuesta terapéutica? **Acta Médica Peruana**, v. 28, n. 4, p. 221–223, 2011.

CARMEL, R. et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. **Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program**, p. 62–81, 2003.

CLARKE, R. et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. **Age and Ageing**, v. 33, n. 1, p. 34–41, 2004.

COUSSIRAT, C. **Prevalência de deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e sua associação com anemia em idosos atendidos em um hospital universitário**. [s.l: s.n.].

DANGOUR, A. D. et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 3, p. 639–647, 2015.

DUBÓN, S. et al. Demencia reversible por déficit de vitamina B12. **Revista Médica Hondureña**, v. 81, n. 1, p. 35–39, 2013.

FÁBREGAS, B. C.; VITORINO, F. D.; TEIXEIRA, A. L. Deficiência de vitamina B12

e transtorno depressivo refratário. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 60, n. 2, p. 141–143, 2011.
HERRMANN, W.; GEISEL, J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. **Clinica Chimica Acta**, v. 326, n. 1–2, p. 47–59, 2002.
LINDENBAUM, J. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, n. 26, p. 1720–1728, 1988.
MACFARLANE, A. J.; GREENE-FINESTONE, L. S.; SHI, Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 4, p. 1079–1087, 2011.
MECHÁN, V. et al. Encefalopatía y degeneración subaguda combinada por deficiencia de vitamina B 12. **Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna**, v. 25, n. 3, p. 135–140, 2012a.
MECHÁN, V. et al. Anemia perniciosa y atrofia gástrica. **Acta Médica Peruana**, v. 29, n. 4, p. 204–207, 2012b.
PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 5, p. 323–334, 2005.
SÁNCHEZ, H. et al. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. **Nutricion Hospitalaria**, v. 29, n. 6, p. 1394–1400, 2014.
VASCONCELLOS, L. F. R. et al. Mielopatia por deficiência de vitamina B12 apresentando-se como mielite transversa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 150–154, 2002.
XAVIER, J. M. et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in a Brazilian population. **Public Health Nutrition**, v. 13, n. 8, p. 1191–1197, 2010.