



BENFOTIAMINA: observações da prática clínica

Dr. Henri Paulo Zatz
CRM-SP 24.312

Benfotiamina: observações da prática clínica



Dr. Henri Paulo Zatz
CRM-SP 24.312

Médico Endocrinologista da Seção de Dislipidemias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo.
Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia (SBEM-AMB)

Introdução

A câimbra muscular é uma contração ou espasmo muscular súbito, involuntário e doloroso, associado ao aumento da frequência de potenciais de ação motora. As câimbras musculares idiopáticas (usuais) são comuns, e cerca de 80% dos episódios envolvem o gastrocnêmio, com duração média por episódio de 8 a 9 minutos em adultos e 2 minutos em crianças. As câimbras ligadas a estatinas podem estar ligadas à miopatia.

A exata fisiopatologia da miopatia causada pela estatina não é bem conhecida e tem sido pouco estudada. Vários mecanismos fisiopatológicos podem contribuir para a miotoxicidade, dentre eles, a excitabilidade da membrana, a função mitocondrial e a depleção de ubiquinona, a homeostase do cálcio, a indução de apoptose, os determinantes genéticos e a hipovitaminose D.

Durante episódios de câimbras, o músculo fica fortemente contraído e endurecido ao tato – contração esta que é involuntária –, sendo que músculo torna-se doloroso por até 24 horas¹. **A vitamina B1 (tiamina) atua positivamente em distúrbios da função nervosa, porém sua biodisponibilidade é pequena, e a utilização da benfotiamina torna o tratamento mais eficiente.**

A benfotiamina é um derivado sintético da tiamina de alta potência, pois atravessa a membrana celular, permitindo absorção até cinco vezes maior do que da tiamina e biodisponibilidade três vezes maior, além da eliminação mais lenta. A biodisponibilidade é mais acentuada no tecido muscular e cerebral, sendo a benfotiamina rapidamente metabolizada e não ocorrendo seu acúmulo no organismo.

A tiamina é necessária nas etapas iniciais de metabolização glicídica para a formação do ATP. Após

a ingestão oral, a benfotiamina é desfosforilada no lúmen intestinal por fosfatases inespecíficas, transformando-se em uma substância lipossolúvel, a benzoiltiamina, que atravessa facilmente as membranas, sendo rapidamente absorvida e transportada ao fígado e transformando-se em tiamina. **A biodisponibilidade da benfotiamina oito dias após sua administração é de 25% da dose inicial – cerca de três vezes maior do que se obteria com a tiamina².**

Uma hora após a ingestão oral, encontram-se concentrações elevadas de tiamina, monofosfato e difosfato de tiamina, sendo o principal mecanismo de ação da benfotiamina o bloqueio dos metabólitos da glicose, os quais geram os produtos AGE (produtos da glicação avançada).

A benfotiamina não apresenta interação medicamentosa. Ela atua como uma vitamina lipossolúvel, podendo ser utilizada com segurança mesmo em níveis mais elevados. A deficiência grave de tiamina provoca beribéri, e a deficiência pode ser causada por baixa ingestão e ou redução da absorção. Vale salientar que o consumo crônico de álcool constitui a causa mais comum de deficiência de tiamina em países desenvolvidos³.

Frequentemente, pacientes diabéticos apresentam redução da concentração plasmática de tiamina. O difosfato de tiamina serve de cofator para diversos processos enzimáticos envolvidos na síntese de neurotransmissores, antioxidantes, ácido nucleico e metabolismo da glicose. Uma destas enzimas é a transcetolase, que desempenha papel importante no metabolismo da glicose. A benfotiamina é um ativador da transcetolase, dirigindo os substratos para a via da pentose fosfato, que representa a degradação não tóxica^{4,5}.

Caso clínico 1

Apresentação

Homem, 56 anos, engenheiro.

Diabético tipo 2 há seis anos, hipertenso, dislipidêmico e não tabagista.

Exames

- Altura = 1,74 m.
- Peso = 78 kg.
- Pressão arterial (PA) = 120 x 80 mmHg.
- Eletrocardiograma (ECG) normal.
- Teste ergométrico normal.
- Exame físico sem alterações.
- Glicemia = 110 mg/dL.
- Hbglicada = 6,9%.
- Triglicérides = 51 mg/dL.
- Colesterol total = 117 mg/dL.
- HDL = 47 mg/dL.
- LDL = 60 mg/dL.
- VLDL = 10 mg/dL.
- Ácido úrico = 6,1 mg/dL.
- TGO = 17 U/l.
- TGP = 16 U/l.
- Ureia = 32 mg/dL.
- Creatinina = 0,9 mg/dL.
- TSH = 1,86 mUI/L.
- T4 livre = 1,20 ng/dL.
- CPK = 98 U/l.

Tratamento

Medicado com metformina XR 1,5 g/dia, empaglifozina 25 mg/dia e rosuvastatina 10 mg/dia.

O paciente apresentou-se com exames clínico e laboratoriais adequados, tendo reduzido seu peso no último ano, queixando-se de câimbras noturnas nos três últimos meses.

Tendo em vista o bom controle do paciente, foi introduzida a benfotiamina na dose de 150 mg por comprimido, duas vezes ao dia, durante um mês e meio. Posteriormente, foi reduzida a dose para 150 mg/dia, como dose de manutenção. Os sintomas reduziram-se nas três primeiras semanas e, após a sexta semana, desapareceram por completo.

Caso clínico 2

Apresentação

Mulher, 50 anos, publicitária.

Paciente dislipidêmica, menopausada e não tabagista.

Exames

- Altura = 1,65 m.
- Peso = 64 k.
- PA = 120 x 70 mmHg.
- ECG normal.
- Teste ergométrico normal.
- Exame físico sem alterações.
- Glicemia = 92 mg/dL.
- Hbglicada = 5,4%.
- Colesterol total = 170 mg/dL.
- HDL = 45 mg/dL.
- LDL = 95 mg/dL.
- VLDL = 30 mg/dL.
- Triglicérides = 150 mg/dL.
- Ácido úrico = 5,2 mg/dL.
- TGO = 20 U/l.
- TGP = 19 U/l.
- Ureia = 36 mg/dL.
- Creatinina = 1,0 mg/dL.
- TSH = 2,1 mUI/L.
- T4 livre = 1,18 ng/dL.
- CPK = 125 U/l.

Tratamento

Medicada com atorvastatina 10 mg/dia.

Trata-se de paciente de risco intermediário, que encontra-se com seu LDL-c dentro da meta (< 100 mg/dl), com atorvastatina 10 mg, e que tentou uso de rosuvastatina 5 mg previamente, referindo dor muscular à época. O exame clínico era normal, mas apresentou queixa de câimbras noturnas, com início há 15 dias. Foi medicada com benfotiamina 150 mg, duas vezes ao dia, durante seis semanas, ao fim das quais apresentou melhora dos sintomas. A dose foi reduzida para 150 mg ao dia, por um mês.

Discussão

A experiência em consultório tem sido positiva com o uso da benfotiamina na dose de 300 mg ao dia, durante seis semanas, e posteriormente com a redução para 150 mg/dia, nos pacientes com relato de câimbras. Estes resultados observacionais sugerem que estudos clínicos poderão trazer mais subsídios para a utilização deste fármaco com evidências científicas.

Referências

1. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three week randomized controlled pilot study (BEDIP Study). Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43(2):71-7.
2. Leão RC. Avaliação do efeito da suplementação com benfotiamina sobre o desempenho aeróbio de corredores amadores. 2016.65f. Dissertação (Mestrado em Educação Física). Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2016.
3. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62.
4. Pedrosa HCP. Neuropatia diabética periférica. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/39-neuropatia-diabetica-periferica>. Acesso em: mar. 2019.
5. Várkonyi T, Kórei A, Putz Z, et al. Advances in the management of diabetic neuropathy. Minerva Med. 2017;108(5):419-37.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda de Hypera, em junho de 2019.
MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.

milgamma

benfotiamina

O neuroprotetor de alta biodisponibilidade^{1,2}

Tratamento oral efetivo
com **vitamina B1**
requer alta
biodisponibilidade^{4,8}

Absorção 15x
maior que
a tiamina³



Não basta ser complexo, é preciso ser eficaz.⁵

Indicações

Polineuropatias
Diabética e Alcoólica
Sintomática⁶⁻⁸



Posologia

Dose de ataque
2 a 3 drágeas/dia
4 a 8 semanas⁸
Dose de manutenção
1 drágea/dia⁸

Contraindicação: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da fórmula. **Interação Medicamentosa:** a tiamina é desativada pelo 5-fluorouracil, uma vez que o 5-fluorouracil inibe competitivamente a fosforilação da tiamina pirofosfato.

MILGAMMA® – benfotiamina 150 mg. Drágea. MS 1.7817.0796. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da polineuropatia diabética e da polineuropatia alcoólica sintomáticas. CONTRAINDICAÇÕES: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a quaisquer componentes da fórmula. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Produto de uso exclusivo em adultos. O uso em crianças representa risco à saúde. Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações medicamento-medicamento: a tiamina é desativada pelo 5-fluorouracil uma vez que o 5-fluorouracil inibe competitivamente a fosforilação da tiamina pirofosfato. Até o momento, não houve relato de outras interações medicamentosas ou de interações com alimentos com MILGAMMA®. REAÇÕES ADVERSAS: Reações raras (0,01% e 0,1%): transtornos do sistema imunológico como reações alérgicas, erupções cutâneas, urticária, reações alérgicas graves (reações anafiláticas). Reações cuja incidência ainda não está determinada: transtornos gastrintestinais, como náuseas e outras queixas gastrintestinais. Uma reação causal com benfotiamina ainda não foi suficientemente elucidada e pode ser dose-dependente. POSOLOGIA: 1 drágea de MILGAMMA® 150mg, 2 vezes ao dia (de 12 em 12 horas) a 3 vezes ao dia (de 8 em 8 horas), durante pelo menos 4 a 8 semanas. Após este período inicial, o tratamento de manutenção deve ser baseado na resposta terapêutica. Exceto se prescrito em outra dose, recomenda-se 150mg de benfotiamina ao dia (1 drágea de MILGAMMA® 150mg, uma vez ao dia). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB01/16. Referências bibliográficas: 1. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. Int J Clin Pharmacol Ther.1996;34(2):47-50. 2. Balakumar P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. Pharmacol Res. 2010;61(6):482-8. 3. Schreeb KH, et al. Comparative bioavailability of two vitamin b1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate. Eur J Clin Pharmacol. 1997;51:319-20. 4. Hammes HP, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nat Med. 2003;9(3):294-9. 5. Simeonov S, et al. Therapeutic efficacy of "Milgamma" in patients with painful diabetic neuropathy. Folia Med (Plovdiv).1997;39(4):5-10. 6. Stracke H, et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116:600-5. 7. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy-a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43(2):71-7. 8. Bula do produto: Milgamma. 10/2018. MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA. COD881