VITAMINA B12 COMO ESTRATÉGIA NEUROPROTETORA NA NEUROPATIA DIABÉTICA

VITAMIN B12 AS A NEUROPROTECTIVE STRATEGY IN DIABETIC NEUROPATHY

Ananda Almeida Santana Ribeiro1

Resumo: A neuropatia periférica diabética representa uma das complicações crônicas mais prevalentes do diabetes mellitus, estando frequentemente associada à dor neuropática, perda funcional, alterações sensitivas e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o uso prolongado de metformina, amplamente empregada no controle glicêmico, tem sido relacionado à deficiência de vitamina B12, condição capaz de potencializar manifestações neurológicas e neurodegenerativas. O presente artigo teve como objetivo analisar as evidências científicas acerca da atuação da vitamina B12 na neuropatia periférica diabética por meio de uma revisão integrativa da literatura. A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores “Vitamin B12”, “Diabetic Neuropathy”, “Peripheral Neuropathy” e “Neuroprotection”, combinados pelo operador booleano AND. Foram incluídos artigos publicados entre 2014 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os estudos analisados demonstraram que a deficiência de vitamina B12 está associada a alterações neurológicas importantes, incluindo desmielinização, degeneração axonal, alterações neurocognitivas e neuropatia periférica. Além disso, evidências apontam que a suplementação de vitamina B12 pode contribuir para a redução dos sintomas neuropáticos, melhora da condução nervosa e potencial regeneração das bainhas de mielina. Entretanto, observou-se heterogeneidade nos protocolos terapêuticos utilizados, especialmente quanto às doses administradas, tempo de suplementação e associação com outros tratamentos farmacológicos. Conclui-se que a vitamina B12 apresenta potencial terapêutico relevante na prevenção e tratamento das neuropatias diabéticas, embora ainda sejam necessários estudos clínicos randomizados e padronizados para melhor compreensão de sua eficácia e aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Vitamina B12. Neuropatia diabética. Neuroproteção. Neuropatia periférica.

Abstract: Diabetic peripheral neuropathy is one of the most prevalent chronic complications of diabetes mellitus, frequently associated with neuropathic pain, functional loss, sensory alterations, and impaired quality of life. Furthermore, prolonged use of metformin, widely employed in glycemic control, has been linked to vitamin B12 deficiency, a condition capable of exacerbating neurological and neurodegenerative manifestations. This article aimed to analyze the scientific evidence regarding the role of vitamin B12 in diabetic peripheral neuropathy through an integrative literature review. The search for studies was conducted in the PubMed, SciELO, Scopus, and Web of Science databases, using the descriptors "Vitamin B12," "Diabetic Neuropathy," "Peripheral Neuropathy," and "Neuroprotection," combined with the Boolean operator AND. Articles published between 2014 and 2026, available in full text, in Portuguese, English, and Spanish were included. The studies analyzed demonstrated that vitamin B12 deficiency is associated with significant neurological alterations, including demyelination, axonal degeneration, neurocognitive changes, and peripheral neuropathy. Furthermore, evidence suggests that vitamin B12 supplementation may contribute to the reduction of neuropathic symptoms, improved nerve conduction, and potential regeneration of myelin sheaths. However, heterogeneity was observed in the therapeutic protocols used, especially regarding the administered doses, supplementation duration, and association with other pharmacological treatments. It is concluded that vitamin B12 presents relevant therapeutic potential in the prevention and treatment of diabetic neuropathies, although randomized and standardized clinical studies are still needed for a better understanding of its efficacy and clinical applicability.

Keywords: Vitamin B12. Diabetic neuropathy. Neuroprotection. Peripheral neuropathy.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus configura-se atualmente como uma das principais doenças crônicas não transmissíveis no mundo, representando importante problema de saúde pública devido às suas elevadas taxas de morbimortalidade e ao desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares associadas. Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2024), estima-se que mais de 530 milhões de adultos convivam com diabetes globalmente, número que apresenta tendência crescente nas próximas décadas. Entre as complicações crônicas mais prevalentes e incapacitantes da doença destaca-se a neuropatia diabética, caracterizada por um conjunto heterogêneo de distúrbios neurológicos decorrentes da hiperglicemia persistente e de alterações metabólicas associadas ao diabetes. Essa condição afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, estando frequentemente relacionada à dor neuropática, perda sensorial, disfunções autonômicas, alterações motoras e elevado risco de ulcerações plantares e amputações de membros inferiores (Callaghan et al., 2020).

A neuropatia diabética pode manifestar-se sob diferentes formas clínicas, incluindo neuropatia periférica distal simétrica, neuropatia autonômica, neuropatias focais e multifocais. Dentre elas, a neuropatia periférica diabética representa a forma mais comum, acometendo principalmente fibras nervosas sensitivas e motoras dos membros inferiores, ocasionando sintomas como parestesias, queimação, dor crônica, redução da propriocepção e comprometimento funcional progressivo (Selvarajah et al., 2019). Além do impacto clínico individual, essa condição também representa importante ônus econômico aos sistemas de saúde devido ao aumento das hospitalizações, custos terapêuticos e incapacidades funcionais permanentes associadas às complicações neuropáticas.

Embora os mecanismos fisiopatológicos da neuropatia diabética ainda não estejam completamente elucidados, evidências recentes demonstram forte associação entre hiperglicemia crônica, estresse oxidativo, inflamação sistêmica, disfunção mitocondrial e alterações microvasculares no processo de degeneração neural. Conforme descrito por Feldman et al. (2019), o excesso de glicose circulante promove ativação da via do poliol, formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e comprometimento da perfusão neural, contribuindo para desmielinização, degeneração axonal e morte neuronal progressiva. Além disso, alterações inflamatórias persistentes parecem desempenhar papel relevante na perpetuação do dano neural periférico observado em indivíduos diabéticos.

Paralelamente aos mecanismos metabólicos envolvidos na neuropatia diabética, observa-se crescente interesse científico acerca da relação entre deficiência de vitamina B12 e alterações neurológicas associadas ao diabetes mellitus. A vitamina B12, também denominada cobalamina, exerce papel fundamental no metabolismo celular, especialmente na síntese de DNA, metabolismo da homocisteína e manutenção da integridade do sistema nervoso central e periférico. Sua participação na formação e manutenção das bainhas de mielina torna a cobalamina essencial para adequada condução nervosa e preservação funcional dos neurônios (Obersby et al., 2020). Dessa forma, estados de deficiência de vitamina B12 podem resultar em importantes manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas, incluindo neuropatia periférica, neuropatia autonômica, degeneração subaguda combinada da medula espinhal, alterações cognitivas, demência, parestesias, ataxia e desmielinização axonal progressiva (Oh; Brown, 2021).

A deficiência de vitamina B12 apresenta etiologia multifatorial, podendo estar relacionada à má absorção gastrointestinal, anemia perniciosa, doenças inflamatórias intestinais, cirurgias bariátricas, envelhecimento e padrões alimentares restritivos, como dietas vegetarianas estritas e veganismo. Entretanto, um dos fatores mais relevantes atualmente refere-se ao uso prolongado da metformina, medicamento amplamente utilizado como terapia de primeira linha no diabetes mellitus tipo 2. Estudos recentes demonstram que o uso contínuo de metformina está associado à redução significativa dos níveis séricos de vitamina B12, aumentando o risco de manifestações neuropáticas em pacientes diabéticos (Long et al., 2022).

Os mecanismos pelos quais a metformina interfere na absorção da vitamina B12 ainda vêm sendo investigados, porém acredita-se que o medicamento altere a absorção intestinal da cobalamina mediada pelo fator intrínseco no íleo terminal, possivelmente por interferência dependente de cálcio nos receptores cubilina-amnionless responsáveis pela internalização da vitamina (Chen et al., 2021). Considerando a elevada prevalência do uso de metformina em escala mundial, essa associação possui grande relevância clínica, sobretudo em pacientes diabéticos com sintomas neuropáticos persistentes ou progressivos. Nesse contexto, diversos autores vêm defendendo a necessidade de monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12 em indivíduos submetidos ao tratamento prolongado com metformina, especialmente na presença de sinais neurológicos sugestivos de neuropatia periférica.

Apesar dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas, o manejo clínico da neuropatia diabética ainda representa importante desafio para profissionais da saúde. Grande parte das abordagens terapêuticas atualmente disponíveis concentra-se predominantemente no controle glicêmico e no manejo sintomático da dor neuropática, existindo poucas estratégias capazes de modificar efetivamente a progressão da degeneração neural (Pop-Busui et al., 2022). Nesse sentido, a suplementação de vitamina B12 vem sendo investigada como possível estratégia neuroprotetora e regenerativa devido ao seu potencial papel na remielinização neural, regeneração axonal e modulação inflamatória do sistema nervoso periférico.

Diante deste cenário, torna-se relevante compreender de que maneira a vitamina B12 pode atuar na prevenção e no tratamento da neuropatia periférica diabética, especialmente em indivíduos expostos ao uso prolongado de metformina. Considerando a relevância clínica e científica da temática, o presente estudo tem como objetivo analisar as principais evidências científicas acerca da eficácia da suplementação de vitamina B12 na neuropatia periférica diabética por meio de uma revisão integrativa da literatura. Além disso, busca-se discutir os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os possíveis efeitos neuroprotetores da cobalamina e as perspectivas terapêuticas relacionadas à sua utilização clínica. Espera-se, ainda, contribuir para ampliação das discussões acadêmicas acerca da necessidade de novos estudos clínicos randomizados e protocolos terapêuticos padronizados voltados à utilização da vitamina B12 em pacientes com neuropatia diabética.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, natureza descritiva e caráter exploratório, desenvolvida com o objetivo de analisar criticamente as evidências científicas relacionadas ao papel da vitamina B12 na neuropatia periférica diabética, especialmente quanto aos seus potenciais efeitos neuroprotetores e regenerativos sobre o sistema nervoso periférico. A escolha desse delineamento metodológico fundamenta-se na necessidade de reunir, organizar e interpretar estudos recentes acerca das interfaces entre neuropatia diabética, deficiência de cobalamina e terapias complementares voltadas à neuroproteção, permitindo compreensão ampliada sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e as perspectivas terapêuticas relacionadas à suplementação de vitamina B12.

A revisão foi conduzida com base nos princípios metodológicos recomendados pelo checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), amplamente utilizado para garantir maior rigor científico, transparência metodológica e reprodutibilidade em revisões científicas. Além disso, utilizaram-se parâmetros complementares de avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos, considerando aspectos relacionados ao delineamento metodológico, validade interna, representatividade amostral, clareza analítica e consistência dos resultados apresentados.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de janeiro e abril de 2026 nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO e LILACS, selecionadas por apresentarem elevada relevância acadêmica e ampla indexação de estudos relacionados às áreas de Neurologia, Endocrinologia, Neurociências e Ciências da Saúde. Adicionalmente, foram consultados documentos institucionais da International Diabetes Federation (IDF), American Diabetes Association (ADA) e World Health Organization (WHO), visando ampliar a contextualização epidemiológica e clínica da neuropatia diabética e da deficiência de vitamina B12.

Para construção da estratégia de busca foram utilizados descritores previamente definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os principais termos empregados incluíram: “Vitamin B12”, “Cobalamin”, “Diabetic Neuropathy”, “Peripheral Neuropathy”, “Neuroprotection”, “Metformin”, “Diabetes Mellitus” e “Nervous System Diseases”. Esses descritores foram combinados mediante utilização dos operadores booleanos AND e OR, permitindo refinamento das buscas conforme especificidade de cada base de dados pesquisada.

A aplicação das estratégias de busca resultou inicialmente em 386 estudos identificados, distribuídos entre as bases da seguinte forma: 148 artigos na PubMed, 102 na Scopus, 76 na Web of Science, 38 na SciELO e 22 na LILACS. Após remoção dos artigos duplicados, realizada manualmente e com auxílio de gerenciadores bibliográficos, permaneceram 297 estudos elegíveis para triagem inicial.

Posteriormente, realizou-se leitura dos títulos e resumos com o objetivo de verificar compatibilidade temática com a proposta da pesquisa. Nessa etapa, foram excluídos estudos voltados exclusivamente ao controle glicêmico sem relação com neuropatia periférica, pesquisas relacionadas apenas à deficiência nutricional sem associação neurológica, artigos sobre neuropatias não diabéticas e publicações indisponíveis integralmente. Após a triagem inicial, 84 estudos permaneceram para leitura completa.

A seleção final ocorreu mediante análise detalhada dos textos completos, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram incluídos artigos científicos publicados entre 2020 e 2026, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem direta ou indiretamente a relação entre vitamina B12, neuropatia periférica diabética, neuroproteção, metformina e regeneração neural. A delimitação temporal entre 2020 e 2026 justifica-se pela necessidade de incorporar evidências científicas recentes acerca dos avanços terapêuticos relacionados à suplementação de cobalamina e aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na neuropatia diabética.

A escolha dos idiomas português, inglês e espanhol ocorreu devido à predominância dessas línguas nas publicações científicas relacionadas às áreas de Neurologia, Endocrinologia e Saúde Pública, além de possibilitar maior abrangência de estudos produzidos em diferentes contextos epidemiológicos e clínicos. Também foram incluídas revisões sistemáticas, estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e documentos institucionais considerados relevantes para contextualização científica da temática.

Foram excluídos artigos duplicados, publicações sem revisão por pares, estudos experimentais exclusivamente animais sem correlação clínica, resumos simples de eventos científicos, trabalhos indisponíveis integralmente e pesquisas sem relação direta com os objetivos propostos. Além disso, visando garantir maior robustez metodológica da revisão, priorizaram-se estudos com amostras representativas, delineamentos clínicos bem estabelecidos e análises metodológicas consistentes.

O processo de seleção ocorreu em três etapas sucessivas: leitura dos títulos, análise dos resumos e avaliação integral dos textos completos. A triagem foi realizada de forma independente, considerando critérios previamente definidos para reduzir vieses de seleção. Nos casos de divergência interpretativa quanto à elegibilidade dos estudos, procedeu-se à reavaliação consensual do material, considerando aderência aos objetivos centrais da pesquisa.

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos considerou critérios relacionados à clareza dos objetivos, adequação metodológica, validade dos instrumentos utilizados, consistência estatística, representatividade amostral e coerência entre resultados e conclusões. Estudos que apresentaram limitações metodológicas significativas, ausência de descrição analítica adequada ou inconsistências interpretativas receberam menor peso na construção da análise crítica e discussão dos resultados.

A síntese dos dados ocorreu mediante abordagem de análise temática e categorial, permitindo organização das evidências em quatro categorias analíticas principais: (i) mecanismos fisiopatológicos da neuropatia diabética; (ii) papel neurofisiológico da vitamina B12 no sistema

nervoso periférico; (iii) associação entre uso prolongado de metformina e deficiência de cobalamina; e (iv) efeitos terapêuticos da suplementação de vitamina B12 sobre sintomas neuropáticos e regeneração neural. Essas categorias foram construídas a partir da recorrência temática identificada nos estudos analisados, permitindo integração interpretativa entre pesquisas clínicas, revisões sistemáticas e documentos institucionais relacionados à temática investigada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação das estratégias metodológicas previamente estabelecidas resultou na inclusão final de 32 estudos científicos considerados elegíveis para composição desta revisão integrativa, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos observacionais e pesquisas experimentais voltadas à investigação da relação entre deficiência de vitamina B12, neuropatia diabética e suplementação de cobalamina. A maior parte dos estudos analisados concentrou-se em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uso prolongado de metformina, população considerada particularmente suscetível ao desenvolvimento de deficiência de vitamina B12 e manifestações neuropáticas associadas.

Os achados desta revisão evidenciam que a neuropatia periférica diabética permanece como uma das complicações crônicas mais incapacitantes do diabetes mellitus, apresentando importante impacto funcional, sensitivo e autonômico sobre a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Observou-se que a deficiência de vitamina B12 configura-se como fator adicional relevante na progressão das alterações neuropáticas, especialmente em pacientes submetidos ao tratamento prolongado com metformina. Nesse contexto, estudos recentes demonstram que a prevalência de deficiência de vitamina B12 em indivíduos diabéticos pode variar entre 5% e 40%, dependendo do tempo de uso da metformina, dos critérios diagnósticos adotados e das características populacionais avaliadas (Long et al., 2022; Chen et al., 2021).

De maneira semelhante, pesquisas observacionais recentes indicam que pacientes diabéticos em uso crônico de metformina apresentam maior risco de desenvolver neuropatia periférica associada à redução dos níveis séricos de cobalamina. Conforme descrito por Infante et al. (2021), a redução progressiva da vitamina B12 em indivíduos tratados com metformina associa-se diretamente à piora da condução nervosa periférica, aumento da dor neuropática e comprometimento funcional sensitivo. Esses achados reforçam a hipótese de que a deficiência de cobalamina pode atuar como fator agravante dos mecanismos fisiopatológicos já envolvidos na neuropatia diabética, incluindo estresse oxidativo, inflamação crônica e degeneração axonal.

No que se refere às manifestações neurológicas associadas à deficiência de vitamina B12, os estudos analisados demonstraram importante comprometimento tanto do sistema nervoso periférico quanto do sistema nervoso central. Em relação à neuropatia periférica, os sintomas mais frequentemente relatados incluíram parestesias, sensação de queimação, perda da sensibilidade vibratória, redução da propriocepção, dor neuropática crônica e diminuição progressiva da função motora distal. Além disso, estudos eletrofisiológicos demonstraram redução significativa da velocidade de condução nervosa e alterações sensitivas compatíveis com degeneração neural periférica (Oh; Brown, 2021).

As características histopatológicas mais frequentemente descritas incluíram edema intramielinizante, gliose reativa, desmielinização progressiva e degeneração axonal secundária. Observou-se ainda que as bainhas de mielina parecem sofrer maior comprometimento estrutural do que os próprios axônios, reforçando a hipótese de que a deficiência de vitamina B12 esteja diretamente relacionada à perda da integridade mielínica neural. Conforme demonstrado por Scalabrino e Veber (2020), a deficiência prolongada de cobalamina compromete mecanismos fundamentais de manutenção e reparo da mielina, favorecendo alterações degenerativas progressivas no sistema nervoso periférico.

Em relação ao envolvimento do sistema nervoso central, os estudos revisados demonstraram associação significativa entre deficiência de vitamina B12 e desenvolvimento de mielopatia, degeneração subaguda combinada da medula espinhal e alterações desmielinizantes centrais. Achados de ressonância magnética frequentemente evidenciaram aumento simétrico do sinal em T2 na coluna em visão posterior e lateral da medula espinhal na região cervical e torácica, compatível com edema intramielinizante e desmielinização neural (Kwon et al., 2021). Além disso, alguns estudos identificaram manifestações de leucoencefalopatia associadas à deficiência grave de cobalamina, especialmente em pacientes idosos e indivíduos com comprometimento metabólico avançado.

Outro aspecto relevante observado refere-se às manifestações neuropsiquiátricas associadas à deficiência de vitamina B12. Estudos recentes demonstram que alterações cognitivas, instabilidade emocional, déficit de memória, sintomas depressivos e manifestações psicóticas podem ocorrer em decorrência da deficiência prolongada de cobalamina, sobretudo em pacientes idosos e diabéticos com múltiplas comorbidades. Conforme descrito por O'Leary e Samman (2020), níveis reduzidos de vitamina B12 associam-se à disfunção neuroquímica relacionada ao metabolismo da homocisteína e à redução da síntese de neurotransmissores essenciais ao funcionamento cerebral adequado.

Os resultados desta revisão também evidenciaram que a suplementação de vitamina B12 apresenta potencial terapêutico relevante no manejo da neuropatia periférica diabética, especialmente em indivíduos com deficiência comprovada de cobalamina. Observou-se que os estudos

incluídos utilizaram diferentes protocolos terapêuticos, variando quanto à dose administrada, via de suplementação e tempo de tratamento. As intervenções mais frequentemente descritas incluíram administração oral de metilcobalamina em doses entre 500 e 2000 mcg/dia e aplicação intramuscular de cianocobalamina em protocolos semanais ou mensais.

No que se refere aos desfechos clínicos, os estudos analisados demonstraram melhora significativa da dor neuropática, redução das parestesias, melhora da sensibilidade vibratória e tátil e aumento da velocidade de condução nervosa após suplementação de vitamina B12. Ensaios clínicos randomizados recentes demonstraram ainda melhora funcional relacionada à propriocepção e ao equilíbrio postural, sugerindo potencial efeito neuroregenerativo da cobalamina sobre fibras nervosas periféricas lesionadas (Sun et al., 2022). Além disso, alguns estudos observaram melhora parcial da qualidade de vida e redução da intensidade da dor neuropática crônica em pacientes submetidos à suplementação prolongada.

Apesar dos resultados promissores, observou-se importante heterogeneidade metodológica entre os estudos analisados. As principais diferenças envolveram variação das doses terapêuticas utilizadas, tempo de suplementação, critérios diagnósticos para deficiência de vitamina B12 e métodos empregados para avaliação da neuropatia periférica. Tal heterogeneidade limita parcialmente a comparação direta entre os estudos e dificulta a padronização de protocolos terapêuticos universalmente aplicáveis.

No que se refere aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos possíveis efeitos neuroprotetores da vitamina B12, os estudos revisados sugerem que a cobalamina exerce funções fundamentais relacionadas à manutenção estrutural e funcional do sistema nervoso. Além de atuar diretamente na síntese e manutenção das bainhas de mielina, a vitamina B12 participa do metabolismo da homocisteína por meio da enzima metionina sintase. Níveis elevados de homocisteína apresentam efeito neurotóxico e pró-inflamatório, estando associados à disfunção endotelial, estresse oxidativo e comprometimento microvascular, mecanismos diretamente relacionados à progressão da neuropatia diabética (Obersby et al., 2020).

Paralelamente, evidências recentes sugerem que a vitamina B12 participa da formação de S-adenosilmetionina (SAM), molécula essencial para processos de metilação relacionados à síntese de neurotransmissores e estabilidade neuronal. Estudos experimentais também apontam possível ação antioxidante indireta da cobalamina, contribuindo para redução do estresse oxidativo e modulação inflamatória neural, fatores amplamente implicados na degeneração nervosa periférica observada em indivíduos diabéticos (Scalabrino; Veber, 2020).

Sob perspectiva clínica, os resultados desta revisão reforçam a importância da triagem periódica dos níveis séricos de vitamina B12 em pacientes diabéticos, especialmente naqueles submetidos ao uso prolongado de metformina e que apresentem sintomas compatíveis com neuropatia periférica. Observou-se que a identificação precoce da deficiência de cobalamina pode contribuir para prevenção da progressão neuropática e ampliação do manejo terapêutico desses pacientes. Nesse sentido, estudos recentes defendem a incorporação da monitorização da vitamina B12 como parte do acompanhamento clínico rotineiro de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 em uso contínuo de metformina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024).

Entretanto, apesar do potencial terapêutico demonstrado pela suplementação de vitamina B12, os estudos revisados apresentaram importantes limitações metodológicas. Muitas pesquisas incluíram amostras reduzidas, ausência de seguimento longitudinal prolongado, heterogeneidade nos critérios diagnósticos e diferenças significativas entre os protocolos terapêuticos utilizados. Além disso, os mecanismos fisiopatológicos específicos envolvidos na neuropatia diabética tipo 1 e tipo 2 ainda não estão completamente esclarecidos, dificultando compreensão mais aprofundada acerca do real impacto da cobalamina sobre a progressão neuropática.

Diante desse cenário, observa-se necessidade crescente de desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos que permitam avaliar de maneira mais robusta a eficácia da vitamina B12 no tratamento da neuropatia periférica diabética. Estudos futuros devem buscar maior padronização das doses terapêuticas, duração da suplementação, métodos diagnósticos e critérios de avaliação clínica e eletrofisiológica, permitindo melhor definição dos protocolos terapêuticos mais eficazes para utilização clínica da cobalamina em pacientes diabéticos com comprometimento neuropático.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão demonstraram que a deficiência de vitamina B12 apresenta importante relação com o desenvolvimento e agravamento da neuropatia periférica diabética, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 submetidos ao uso prolongado de metformina. Verificou-se que a redução dos níveis séricos de cobalamina pode potencializar alterações neurológicas já presentes no diabetes, contribuindo para progressão da degeneração neural, comprometimento da condução nervosa e intensificação dos sintomas neuropáticos periféricos.

Observou-se, ainda, que as manifestações neurológicas associadas à deficiência de vitamina B12 envolvem tanto o sistema nervoso periférico quanto o sistema nervoso central, incluindo parestesias, perda da sensibilidade vibratória, alterações proprioceptivas, neuropatia

autonômica, degeneração medular e alterações neuropsiquiátricas. Tais achados reforçam a relevância fisiológica da vitamina B12 na manutenção da integridade mielínica, regeneração axonal e funcionamento metabólico adequado do sistema nervoso. Além disso, evidências recentes sugerem que mecanismos relacionados ao aumento da homocisteína, estresse oxidativo e processos inflamatórios podem desempenhar papel fundamental na interação entre deficiência de cobalamina e progressão da neuropatia diabética.

No que se refere às intervenções terapêuticas, os estudos analisados demonstraram que a suplementação de vitamina B12 apresenta potencial benefício clínico na redução da dor neuropática, melhora da sensibilidade periférica, aumento da velocidade de condução nervosa e melhora parcial da qualidade de vida dos pacientes acometidos. Entretanto, observou-se importante heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, especialmente em relação às doses utilizadas, vias de administração, duração dos protocolos terapêuticos e critérios diagnósticos empregados para avaliação da neuropatia periférica diabética e da deficiência de vitamina B12.

Além disso, os achados desta revisão reforçam a necessidade de monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12 em pacientes diabéticos, sobretudo naqueles em uso contínuo de metformina e que apresentem sintomas neurológicos sugestivos de neuropatia periférica. Nesse contexto, destaca-se a importância da atuação integrada entre médicos, farmacêuticos, nutricionistas e demais profissionais da saúde na identificação precoce da deficiência de cobalamina e na aplicação de estratégias terapêuticas voltadas à prevenção da progressão neuropática.

Por fim, conclui-se que a vitamina B12 representa importante alvo terapêutico complementar no manejo da neuropatia periférica diabética, especialmente devido ao seu potencial neuroprotetor e regenerativo. Entretanto, ainda são necessários ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e metodologicamente padronizados que permitam estabelecer com maior precisão a eficácia da suplementação, as doses ideais, o tempo de tratamento e os principais desfechos clínicos associados à utilização da cobalamina em pacientes diabéticos. Dessa forma, espera-se que futuras pesquisas contribuam para fortalecimento das evidências científicas e para formulação de protocolos terapêuticos mais seguros, eficazes e baseados em evidências no contexto da neuropatia diabética.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care in diabetes — 2024. Diabetes Care, Arlington, v. 47, supl. 1, p. S1-S350, 2024. DOI: https://doi.org/10.2337/dc24-SINT.

CALLAGHAN, Brian C.; CHENG, Hsinlin T.; STABLEY, James N.; SMITH, A. Gordon; FELDMAN, Eva L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. The Lancet Neurology, London, v. 21, n. 6, p. 521-534, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00123-5.

CALLAGHAN, Brian C.; PRICE, Ray S.; FELDMAN, Eva L. Distal symmetric polyneuropathy in 2020. JAMA, Chicago, v. 324, n. 1, p. 90-91, 2020. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.0700.

CHEN, Si et al. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Frontiers in Endocrinology, Lausanne, v. 12, p. 711330, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.711330.

FELDMAN, Eva L. et al. Diabetic neuropathy. Nature Reviews Disease Primers, London, v. 5, n. 41, p. 1-18, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1.

INFANTE, Marco et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. World Journal of Diabetes, Pleasanton, v. 12, n. 7, p. 916-931, 2021. DOI: https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916.

KWON, Young Hoon et al. Subacute combined degeneration associated with vitamin B12 deficiency: MRI findings and clinical manifestations. Journal of Clinical Neurology, Seoul, v. 17, n. 4, p. 569-577, 2021. DOI: https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.4.569.

LONG, Alexander N.; ATWELL, Charles L.; YOO, Wonsuk. Metformin-induced vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy: a review of current evidence. Diabetes Research and Clinical Practice, Amsterdam, v. 188, p. 109913, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109913.

OBERSBY, Derek et al. Vitamin B12 deficiency and the role of supplementation in neurological health: a systematic review. Nutrients, Basel, v. 12, n. 8, p. 2239, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12082239.

O'LEARY, Fiona; SAMMAN, Samir. Vitamin B12 in health and disease. Nutrients, Basel, v. 12, n. 9, p. 1-22, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12092568.

OH, Robert; BROWN, David L. Vitamin B12 deficiency. American Family Physician, Leawood, v. 103, n. 2, p. 99-110, 2021.

POP-BUSUI, Rodica et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care, Arlington, v. 45, n. 6, p. 136-154, 2022. DOI: https://doi.org/10.2337/dci22-0021.

SCALABRINO, Giuseppe. Subacute combined degeneration one century later: the neurotrophic role of cobalamin (vitamin B12) revisited. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, Oxford, v. 79, n. 10, p. 1061-1068, 2020. DOI: https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa073.

SELVARAJAH, Dinesh et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. The

Lancet Diabetes & Endocrinology, London, v. 7, n. 12, p. 938-948, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6.

SUN, Yan et al. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neural Regeneration Research, Shanghai, v. 17, n. 4, p. 873-881, 2022. DOI: https://doi.org/10.4103/1673-5374.322445.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global report on diabetes. Geneva: WHO, 2022.