

Uso da vitamina B12 no tratamento da neuropatia diabética

Use of vitamin B12 in the treatment of diabetic neuropathy

Uso de la vitamina B12 en el tratamiento de la neuropatía diabética

Recebido: 25/08/2024 | Revisado: 02/09/2024 | Aceitado: 03/09/2024 | Publicado: 07/09/2024

Marcos Gabriel Bastos Sereno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0501>
Centro Universitário Faminas, Brasil
E-mail: gabriel.extremer@hotmail.com

Hugo Almeida Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9054-089X>
Centro Universitário Faminas, Brasil
E-mail: hugoalmeidarezende@gmail.com

Polyana da Silva Caçador

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1552-5587>
Centro Universitário Faminas, Brasil
E-mail: polyana.cacador@gmail.com

João Pedro Alves Portilho Dornelas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8893-9783>
Centro Universitário Faminas, Brasil
E-mail: joao.pedro.dornelas3108@gmail.com

Resumo

Introdução: A Neuropatia Diabética (ND) é uma complicação da Diabetes Tipo 2 (DMT2), comumente associada à deficiência de vitamina B12, especialmente em usuários de metformina. A reposição de vitamina B12 pode aliviar sintomas neuropáticos, mas sua eficácia e o impacto no controle glicêmico ainda são incertos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da vitamina B12 no tratamento da ND em pacientes DMT2, focando na redução de sintomas, melhora da qualidade de vida e controle glicêmico, especialmente em usuários de metformina. **Metodologia:** Este estudo é uma revisão integrativa da literatura que investiga a eficácia da vitamina B12 no tratamento da ND. A pesquisa acessou as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, utilizando descritores como "Vitamina B12" e "Neuropatia Diabética". **Resultados:** Foram encontrados 21 artigos entre 2019 e 2024, dos quais 19 foram incluídos na amostra final (18 em inglês e 1 em alemão). A maioria dos artigos foi publicada em 2020. Os estudos incluíram 37% de revisões sistemáticas ou metanálises e 16% de ensaios clínicos randomizados. **Discussão:** A ND resulta em sintomas graves, como o pé diabético. O controle glicêmico é essencial, mas desafiador devido à eficácia limitada a longo prazo. A metformina pode levar à deficiência de vitamina B12 em cerca de 30% dos pacientes após 4 anos, e a suplementação dessa vitamina pode ajudar a aliviar sintomas neuropáticos. **Conclusão:** A vitamina B12 pode amenizar sintomas da ND e melhorar a função nervosa. Mais estudos são necessários para determinar a dosagem ideal, duração do tratamento e efeitos adversos.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*; Neuropatias Diabéticas; Vitamina B 12.

Abstract

Introduction: Diabetic Neuropathy (DN) is a complication of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) commonly associated with vitamin B12 deficiency, especially in metformin users. Vitamin B12 supplementation may alleviate neuropathic symptoms, but its effectiveness and impact on glycemic control are still uncertain. **Objective:** To evaluate the effectiveness of vitamin B12 in treating DN in T2DM patients, focusing on symptom reduction, quality of life improvement, and glycemic control, particularly in metformin users. **Methodology:** This study is an integrative literature review investigating the effectiveness of vitamin B12 in treating DN. The research accessed the Biblioteca Virtual em Saúde and PubMed databases, using descriptors such as "Vitamin B12" and "Diabetic Neuropathy." **Results:** A total of 21 articles were found between 2019 and 2024, with 19 included in the final sample (18 in English and 1 in German). Most articles were published in 2020. The studies included 37% systematic reviews or meta-analyses and 16% randomized clinical trials. **Discussion:** DN leads to severe symptoms, such as diabetic foot. Glycemic control is crucial but challenging due to limited long-term efficacy. Metformin can cause vitamin B12 deficiency in about 30% of patients after 4 years, and vitamin B12 supplementation may help alleviate neuropathic symptoms. **Conclusion:** Vitamin B12 may reduce DN symptoms and improve nerve function. Further studies are needed to determine the optimal dosage,

treatment duration, and potential adverse effects.

Keywords: *Diabetes Mellitus*; Diabetic Neuropathies; Vitamin B 12.

Resumen

Introducción: La Neuropatía Diabética (ND) es una complicación de la Diabetes Tipo 2 (DM2), comúnmente asociada con deficiencia de vitamina B12, especialmente en usuarios de metformina. La suplementación con vitamina B12 puede aliviar los síntomas neuropáticos, pero su efectividad y el impacto en el control glicémico aún son inciertos. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la vitamina B12 en el tratamiento de la ND en pacientes con DM2, centrándose en la reducción de síntomas, la mejora de la calidad de vida y el control glicémico, especialmente en aquellos que usan metformina. **Metodología:** Este estudio es una revisión integrativa de la literatura que investiga la eficacia de la vitamina B12 en el tratamiento de la ND. La investigación accedió a las bases de datos Biblioteca Virtual en Salud y PubMed, utilizando descriptores como "Vitamina B12" y "Neuropatía Diabética". **Resultados:** Se encontraron 21 artículos entre 2019 y 2024, de los cuales 19 se incluyeron en la muestra final (18 en inglés y 1 en alemán). La mayoría de los artículos fueron publicados en 2020. Los estudios incluyeron el 37% de revisiones sistemáticas o metanálisis y el 16% de ensayos clínicos aleatorizados. **Discusión:** La ND provoca síntomas graves, como el pie diabético. El control glicémico es esencial, pero desafiante debido a su eficacia limitada a largo plazo. La metformina puede causar deficiencia de vitamina B12 en aproximadamente el 30% de los pacientes después de 4 años, y la suplementación con esta vitamina puede ayudar a aliviar los síntomas neuropáticos. **Conclusión:** La vitamina B12 puede reducir los síntomas de la ND y mejorar la función nerviosa. Se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima, la duración del tratamiento y los posibles efectos adversos.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus*; Neuropatías Diabéticas; Vitamina B 12.

1. Introdução

A Neuropatia Diabética (ND) é uma complicação microvascular que ocorre na *Diabetes Mellitus* (DM) e, apesar de ser comum, ainda é frequentemente subdiagnosticada e subtratada. Essa doença é caracterizada pelo acometimento dos nervos periféricos e suas principais causas são hiperglicemia crônica, aumento do fluxo de polióis, acúmulo de produtos finais de glicação avançada, estresse oxidativo e distúrbios lipídicos, além disso a duração da DM e os fatores de risco cardiovascular como hiperlipidemia, uso de tabaco, hipertensão arterial e obesidade também têm um papel importante (Didangelos et al., 2020).

Um fator frequentemente negligenciado na indução de neuropatia é o consumo de álcool. O álcool pode causar estresse oxidativo, danos por radicais livres, ativação dos receptores mGlu5 na medula espinhal, além de provocar deficiências nutricionais, como de tiamina (vitamina B1), e a presença de acetaldeído. Esses fatores, em conjunto, contribuem para danos nos nervos periféricos (Bell et al., 2021).

As apresentações mais frequentes da ND são a Polineuropatia Sensório-Motora Distal, que afeta principalmente pés e pernas e seus sintomas incluem dor, formigamento, queimação e perda de sensibilidade; e a Neuropatia Autonômica, que pode causar problemas gastrointestinais, problemas cardíacos, disfunção da bexiga e disfunção sexual. Ademais, cerca de 30% dos indivíduos desenvolvem Neuropatia Diabética Dolorosa, e podem apresentar dor neuropática, queimação, câibras, fraqueza e alodínia (Didangelos et al., 2021).

O controle glicêmico desempenha um papel crucial na prevenção da progressão do DM, mas não é suficiente para tratar a ND. O controle rigoroso da glicemia pode retardar a progressão da ND em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), mas seus efeitos são modestos em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Embora alguns estudos mostrem melhora nas lesões microvasculares e nos parâmetros neuropáticos, não há consenso sobre o nível ideal de controle glicêmico necessário para prevenir a deterioração neurofisiológica no DMT2. Além disso, é necessário manter um controle glicêmico rigoroso por 3 a 5 anos para alcançar benefícios clínicos significativos (Didangelos et al., 2020).

A prevalência de deficiência de vitamina B12 em DMT2 pode ultrapassar 50% dos pacientes. Essa deficiência está majoritariamente relacionada ao uso de metformina e à idade avançada dos pacientes com DMT2, a maioria dos quais tem mais

de 60 anos, uma faixa etária em que a deficiência de B12 é prevalente (Didangelos et al., 2021).

A metformina, é um medicamento utilizado no tratamento de primeira linha da DM2 e além de ser antidiabético, apresenta vários benefícios como melhora do perfil metabólico, redução de complicações micro e macrovasculares do DM e redução da morbimortalidade cardiovascular. Contudo, ao comparar a concentração de vitamina B12 em pacientes com DM que utilizam metformina e que não utilizam metformina, um estudo evidenciou que os pacientes em uso de metformina tiveram maior deficiência vitamínica, e conseqüente maior aparição de sintomas, como anemia e ND (Rojbi et al., 2023).

Nesse contexto, Yadav et al. (2023) destacam que o uso contínuo de metformina está associado ao desenvolvimento de anemia. Isso pode ser explicado pelos baixos níveis de hemoglobina (Hb) combinados com um volume corpuscular médio elevado, observados em pacientes tratados com metformina que apresentam deficiência de vitamina B12. Esses achados reforçam a compreensão de que baixos níveis de vitamina B12 podem levar à anemia macrocítica.

O uso da metformina causa deficiência de vitamina B12 de forma dose-dependente do tratamento, geralmente ocorrendo após pelo menos 4 a 5 anos de uso. Os mecanismos precisos que levam à deficiência em pacientes submetidos a tratamento crônico ainda não são bem compreendidos, no entanto, estudos indicam que a metformina reduz a captação de vitamina B12 no íleo terminal em cerca de 30% dos pacientes (Didangelos et al., 2020). Portanto, é recomendado que pacientes DM em uso desse fármaco verifiquem de forma regular as concentrações de B12, pelo menos uma vez por ano (Didangelos et al., 2021).

Além disso, foram realizados estudos utilizando vitamina B12, juntamente com outros suplementos, para avaliar o controle glicêmico e os sintomas do DM. No final dos estudos, os pacientes mostraram uma melhora no controle glicêmico. Todavia, não foi possível determinar se essa melhora ocorreu exclusivamente devido à suplementação de B12 ou se os outros suplementos também contribuíram para os resultados observados (Didangelos et al., 2020). Em outro estudo, foi relatado que a utilização de metilcobalamina pura, uma forma ativa da vitamina B12, resultou em melhora significativa dos sintomas da ND, incluindo a redução de sintomas, como dor e parestesia. Esses resultados ressaltam a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre o tema, visando aprimorar o tratamento de pacientes com ND (Sun et al., 2005).

Dessa forma, o objetivo deste artigo é avaliar a eficácia da suplementação de vitamina B12 no tratamento da ND em pacientes com DM. O artigo visa explorar o impacto da vitamina B12 na redução dos sintomas neuropáticos e na melhora da qualidade de vida dos pacientes, abordando a deficiência comum de B12 em pacientes com DM2, muitas vezes associada ao uso prolongado de metformina. Ademais, busca-se investigar o papel da vitamina B12 na função nervosa e na redução da dor neuropática, considerando suas diversas formas, como a metilcobalamina. A revisão integrativa da literatura tem como intuito sintetizar conhecimentos existentes, avaliar o controle glicêmico e examinar o potencial da vitamina B12 como um adjuvante no

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, um método respeitado por sua capacidade de reunir e sintetizar conhecimento de outros estudos de revisão. Isso permite explorar diversas variáveis metodológicas, proporcionando uma compreensão abrangente dos delineamentos e objetivos tratados com base nas informações disponíveis na literatura, sejam elas de caráter observacional ou teórico (Souza et al., 2010).

Utilizou-se a estratégia PICO como uma ferramenta orientadora para a pesquisa, a qual se desdobra nos seguintes termos: população/pacientes, intervenção, controle e desfecho (Garcia et al., 2016). Dessa maneira, o elemento (P) refere-se aos pacientes com ND. O elemento (I), que representa a intervenção, não foi utilizado, pois este não é um estudo interventivo. O elemento (C) corresponde à comparação com outros métodos terapêuticos já empregados no tratamento da ND. Por fim, o elemento (O) se refere ao uso terapêutico da vitamina B12 e suas implicações clínicas. Dessa forma, a pergunta de pesquisa do estudo foi: “A suplementação da vitamina B12 é eficaz no tratamento da neuropatia diabética?”.

Com o objetivo de alcançar esse propósito, deu-se início à pesquisa de referências na plataforma de informações secundárias denominada Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e após obteve-se acesso a PubMed, classificada como base primária. Utilizaram-se três palavras-chave reconhecidas como descritores no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Vitamina B12, Cobalamina e Neuropatia Diabética. Os termos foram pesquisados nos idiomas inglês e português intercalados de forma simultânea com os operadores booleanos AND e OR conforme o Quadro 1 a seguir:

Quadro 1 - Combinação dos conectores booleanos em inglês e português.

DeCS na língua inglesa	DeCS na língua portuguesa
“Vitamin B12” OR “Cobalamin” AND “Diabetic Neuropathy”	“Vitamina B12” OR “Cobalamina” AND “Neuropatia Diabética”

Fonte: Magalhães *et al.* (2023).

A revisão da literatura foi conduzida em julho de 2024, utilizando acesso virtual às bases de dados. Os artigos foram selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão específicos. Foram incluídos apenas artigos completos, disponíveis gratuitamente online, publicados entre 2019 e 2024 e que abordassem o uso da Vitamina B12 no tratamento da ND. Por outro lado, artigos que não apresentavam relevância ao tema proposto foram excluídos, mesmo após a aplicação dos filtros.

Melnyk e Fineout-Overholt (2005) propuseram os níveis de evidência, tais foram empregados para a análise qualitativa dos resultados literários da amostra final. Os níveis são classificados em sete categorias, em ordem crescente. Para ilustrar, eles são representados por uma pirâmide, onde os estudos localizados no topo indicam um nível de evidência mais alto, enquanto os da base possuem um nível de evidência mais baixo.

Nesse sentido, à medida que o número da categoria diminui, a qualidade da fundamentação do estudo aumenta, e vice-versa. Assim, os patamares de respaldo englobam: I - Análise sistemática da literatura ou metanálise; II - No mínimo, um ensaio clínico randomizado controlado com uma estrutura bem delineada; III - No mínimo, um ensaio clínico bem delineado, porém não randomizado; IV - Investigação de caso-controle e estudo de coorte; V - Análise sistemática de estudos descritivos ou qualitativos; VI - Estudos descritivos ou qualitativos; VII - Artigo de opinião de especialista ou relatório de comitês de especialistas da área. Após a leitura dos artigos na íntegra os dados foram descritos em tabelas e organizados dentro dos níveis propostos por Melnyk e Fineout-Overholt (2005).

3. Resultados

Por meio da combinação dos descritores e booleanos, nos quais foram mencionados anteriormente, foram encontrados na base de dados 21 artigos ao restringir a busca ao período de 2019 a 2024 e aplicar o filtro de texto completo. Em seguida, procedemos à leitura integral dos artigos, identificando que 2 não estavam disponíveis gratuitamente, resultando em uma amostra final de 19 artigos. Quanto ao idioma, 18 foram publicados em inglês e 1 em alemão, conforme mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Artigos selecionados após busca no PubMed conforme os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autores (2024).

Todos os 19 artigos da amostra final do estudo foram publicados a partir de 2019, sendo que 2020 registrou o maior número de publicações, com 5 artigos. A Tabela 1 apresenta o número de artigos por ano de publicação, assim como suas respectivas porcentagens.

Tabela 1 - Amostra final de artigos de acordo com ano e porcentagens.

ANO DE PUBLICAÇÃO	N	%
2019	1	5,26
2020	5	26,31
2021	4	21,05
2022	4	21,05
2023	4	21,05
2024	1	5,26
TOTAL	19	100

Fonte: Autores (2024).

Em relação ao delineamento, observa-se a maior quantidade em revisão sistemática da literatura ou metanálise, como demonstrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Enquadramento dos artigos segundo o nível de evidência.

Delimitação	Nível de evidência	N	%
Revisão sistemática da literatura ou metanálise.	I	7	36,84
Pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado.	II	3	15,78
Pelo menos um ensaio clínico bem delineado não randomizado.	III	0	0
Estudo caso-controle e estudo coorte.	IV	2	10,52
Revisão sistemática de estudos descritivos ou qualitativos.	V	1	5,26
Estudos descritivos ou qualitativos.	VI	5	26,31
Artigo de opinião de especialista ou relatório de comitês de especialistas da área.	VII	2	5,26
Total	-	19	100

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

A DMT2 possui sérias complicações, sendo que uma delas é a ND. Essa doença pode desencadear graves sintomas, como dores que não cessam. Além disso, pode haver consequências graves, como pé diabético, o qual é vinculado a infecções, úlceras, artropatia de Charcot, amputações e disfunções cardiovasculares (Didangelos et al., 2021).

Destaca-se que, apesar dos grandes avanços, o controle rigoroso da glicemia continua sendo o único tratamento estabelecido para a ND. No entanto, esse tratamento enfrenta desafios devido à necessidade de manter o controle glicêmico ao longo dos anos e à sua eficácia questionável na redução dos sintomas. Embora a hiperglicemia desempenhe um papel importante no desenvolvimento da ND, a intervenção multifatorial, que inclui tratamento intensivo para DM, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antioxidantes, estatinas, aspirina e cessação do tabagismo, mostrou um efeito moderado sobre a neuropatia autonômica em 4 e 8 anos, mas nenhum efeito sobre a ND após 7 anos. O estudo destacou que o principal benefício do controle glicêmico rigoroso está em desfechos mais sensíveis, como na microscopia confocal da córnea. Por outro lado, no que se refere à melhora neurofisiológica e dos sintomas neuropáticos, há uma carência de estudos que comprovem esse benefício (Didangelos et al., 2020).

Entre os fatores de risco para neuropatia periférica, destacam-se as deficiências dos complexos vitamínicos B neurotrópicos, como B1 (tiamina), B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina), cujas funções e manifestações clínicas são cruciais para o desenvolvimento da condição. Além dessas deficiências vitamínicas, outros fatores de risco comuns em pessoas com DM ou alterações no metabolismo da glicose também podem contribuir para o surgimento da NP, conforme especificado por Prado et al. (2023). Nesse contexto, o estudo de Alvarez et al. observa uma correlação significativa entre baixos níveis de vitamina B12 e o diagnóstico de ND. Aproximadamente 17% dos pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentam ND, e essa porcentagem aumenta para 64% quando se considera apenas os pacientes com ND que têm níveis baixos ou limítrofes de vitamina B12.

A deficiência de vitamina B12 em pacientes com ND está associada a diversos fatores, como a duração do tratamento com metformina, o tempo desde o diagnóstico de DM, e o uso de bloqueadores H2 e inibidores de bomba de prótons (Rathis TS et al., 2023). Além desses fatores, características individuais como idade, sexo e dose da metformina também são relevantes para

o desenvolvimento dessa deficiência (Arauz et al., 2024). Estudos mostram que as mulheres apresentam uma maior prevalência de deficiência de vitamina B12 (Alharbi et al., 2018), enquanto ser negro pode funcionar como um fator de proteção (Ahmed MA et al., 2016). Esses dados indicam que uma combinação de fatores clínicos e demográficos influencia significativamente o risco de deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos.

A metformina, em particular, é identificada como um dos principais fatores associados a essa deficiência em pacientes com ND, conforme destacado por Didangelos et al. (2020). Nesse sentido, o uso prolongado de metformina pode levar à deficiência de vitamina B12 em aproximadamente 30% dos pacientes, especialmente após o quarto ano de tratamento.

Embora ainda não haja um consenso na literatura sobre o mecanismo fisiológico exato que leva à deficiência de vitamina B12, um estudo realizado por Wei et al. (2022) sugere que a metformina reduz apenas os níveis plasmáticos de vitamina B12 que não são funcionais, enquanto aumenta o acúmulo dessa vitamina no fígado. Além disso, a metformina não parece prejudicar diretamente o status geral da vitamina B12, mas sim alterar sua distribuição e metabolismo. Isso ocorre porque o fármaco melhora o metabolismo intracelular da vitamina B12, apesar dos baixos níveis plasmáticos observados. Recentemente, Rojbi et al. (2023) sugeriram que a metformina possa causar uma inibição competitiva na absorção da vitamina, afetar o fator intrínseco necessário para sua absorção, e/ou alterar a flora bacteriana intestinal, o que resultaria na ligação do complexo fator intrínseco-vitamina B12 às bactérias, comprometendo a absorção da vitamina. Por fim, o estudo aponta a possibilidade de que a metformina também possa inibir a ligação dependente de cálcio do complexo vitamina B12-fator intrínseco à membrana dos enterócitos, o que poderia contribuir para a deficiência observada.

A vitamina B12 desempenha um papel crucial como cofator no processo de metilação, auxiliando na conversão de homocisteína (Hcys) em metionina e, conseqüentemente, na formação de S-adenosilmetionina. A deficiência de vitamina B12 afeta essa via metabólica, resultando em um aumento de ácido metilmalônico (MMA) e prejudicando a formação de ácidos graxos essenciais para a integridade da membrana neuronal. Além disso, a vitamina B12 é fundamental para a produção de monoaminas, como dopamina e serotonina. Portanto, sua deficiência contribui para a desmielinização axonal e, eventualmente, para a morte celular (Batulwar & Anjankar, 2024).

É importante destacar que, de acordo com Sakyi et al. (2021), a avaliação dos níveis de vitamina B12 não é direta. Existem diferentes métodos para medir a vitamina B12, cada um com variações em precisão e especificidade. A deficiência de vitamina B12 é geralmente diagnosticada por meio da combinação de vários marcadores, como vitamina B12 sérica total (sB12), holo-transcobalamina (holoTC), Hcys e MMA. O uso de apenas um ou dois desses indicadores pode ser inadequado para determinar com precisão os níveis reais de vitamina B12. Contudo, muitos estudos tendem a utilizar apenas um ou dois desses marcadores, o que pode limitar a interpretação dos resultados.

Os diabéticos tratados com metformina apresentam níveis de vitamina B12 abaixo de 200 pg/ml (150 pmol/l) e entre 200-300 pg/ml (150-400 pmol/l) em 24,5% e 34,5%, respectivamente, dos casos, uma percentagem significativa. Valores baixos de vitamina B12 estão associados a níveis elevados de Hcys com diminuição da massa óssea e aumento da fragilidade óssea. Os idosos com este tipo de fraturas devem ser considerados grupo de risco para deficiência de vitamina B12 (Longa Lopez et al., 2024).

Nesse contexto, de acordo com o estudo de Schleicher et al. (2023), os idosos merecem atenção especial, pois apresentam certos distúrbios que são mais frequentes nessa faixa etária em comparação com os mais jovens. Entre esses distúrbios estão a má absorção de cobalamina alimentar, a gastrite atrófica autoimune clássica, o DMT2 e doenças cardiovasculares. Além disso, os sintomas clínicos em idosos costumam ser brandos ou assintomáticos, tornando necessário o uso de exames laboratoriais para apoiar o diagnóstico. Todavia, esses exames encontram obstáculos, já que é comum que os idosos apresentem alterações renais, como a diminuição da taxa de filtração glomerular, o que pode aumentar os níveis de Hcys

e MMA e mascarar a deficiência de vitamina B12.

Conforme Karedath et al. (2022), pacientes que receberam suplementação de vitamina B12 apresentaram uma redução significativa nos sintomas neuropáticos em comparação com o grupo controle, evidenciando o papel importante dessa vitamina no tratamento da ND. Estudos que avaliaram escores de dor em pacientes com ND confirmam que aqueles tratados com vitamina B12 experimentaram uma maior diminuição da dor em relação aos que receberam placebo. Essa melhora pode estar associada ao aumento na eficácia e disponibilidade de neurotransmissores como a 5-hidroxitriptamina e a noradrenalina.

Embora a vitamina B12 exista em diferentes formas, como a metilcobalamina, que atua como cofator para metiltransferases dependentes de B12, Karedath et al. (2022) apontam que essa suplementação não demonstrou impacto significativo em aspectos como o limiar de percepção de vibração ou nos níveis de HDL, LDL e colesterol total em pacientes com ND. Dessa forma, o uso de vitamina B12 no tratamento da ND não tem como objetivo modificar esses parâmetros.

A suplementação de vitamina B12 é eficaz para corrigir a deficiência induzida pela metformina, mesmo quando o tratamento com este hipoglicemiante é mantido. Entretanto, deve-se evitar a suplementação de ácido fólico antes do tratamento com vitamina B12, pois, embora o ácido fólico possa aliviar algumas anormalidades hematológicas causadas pela deficiência de B12, ele não oferece o mesmo benefício em relação aos sintomas neuropsiquiátricos associados à deficiência da vitamina (Wakeman & Archer, 2020).

5. Conclusão

A ND é uma complicação comum e debilitante do DM, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Para aliviar os sintomas dessa condição, o uso de vitamina B12 como tratamento adjuvante tem se mostrado eficaz. Estudos revisados indicam que a suplementação de vitamina B12 pode melhorar a função nervosa e reduzir a dor neuropática, especialmente em pacientes com deficiência dessa vitamina.

Apesar desses resultados promissores, a eficácia da vitamina B12 na ND ainda necessita de investigação mais aprofundada. Ensaio clínico de maior escala e estudos longitudinais são necessários para confirmar esses achados e determinar a dosagem ideal, a duração do tratamento e os possíveis efeitos adversos. Além disso, é de extrema importância entender melhor os mecanismos biológicos pelos quais a vitamina B12 exerce seus efeitos neuroprotetores. A pesquisa deve focar em identificar biomarcadores que possam prever quais pacientes se beneficiarão mais com a suplementação de vitamina B12. Futuras pesquisas sobre o uso de vitamina B12 no tratamento da neuropatia diabética podem focar em diversos aspectos. Estudos de longo prazo são necessários para avaliar a eficácia contínua e a segurança do uso da vitamina, além de compará-la com outros tratamentos disponíveis, como anticonvulsivantes e antidepressivos. A investigação dos mecanismos moleculares da vitamina B12 e sua combinação com outros nutrientes, como ácido fólico e vitamina D, também pode oferecer novos insights sobre sua atuação terapêutica.

Estudos que avaliem a suplementação em diferentes populações de pacientes diabéticos, com variações na idade, controle glicêmico e outras complicações, também são importantes, bem como a determinação da dosagem ideal para maximizar os benefícios terapêuticos. Essas abordagens podem contribuir significativamente para otimizar o uso da vitamina B12 no manejo da neuropatia diabética.

Em suma, enquanto a suplementação de vitamina B12 apresenta-se como uma opção terapêutica promissora para pacientes com ND, sua aplicação deve ser cuidadosamente considerada dentro de um contexto clínico abrangente. A integração de abordagens terapêuticas multimodais, aliada a um acompanhamento médico contínuo, é essencial para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição complexa e multifacetada. O avanço contínuo da pesquisa nesta área é fundamental para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e personalizadas, garantindo um cuidado de saúde mais

holístico e eficiente.

Conflito de Interesses

Os autores do artigo intitulado "Uso da Vitamina B12 no Tratamento da Neuropatia Diabética" gostariam de assegurar aos leitores que não há conflitos de interesse relacionados a esta pesquisa. Todos os envolvidos mantiveram uma postura imparcial e transparente ao conduzir o estudo e redigir o artigo, com o objetivo de contribuir de forma genuína para o avanço do conhecimento científico sobre a vitamina B12 e seu impacto no tratamento da neuropatia diabética. A integridade e a honestidade acadêmica são prioridades para os autores, que se dedicaram a apresentar resultados baseados em evidências e análises rigorosas, sem influências externas que pudessem comprometer a objetividade da pesquisa.

Referências

- Ahmed, M. A., Muntingh, G., & Rheeder, P. (2016). Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3>. <https://bmcpharmacology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-016-0088-3>.
- Alharbi, T. J., et al. (2018). The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 13(10), e0204420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204420>. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204420>.
- Álvarez, M., Sierra, O. R., Saavedra, G., & Moreno, S. (2019). Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: A cross-sectional study. *Endocrine Connections*, 8(10), 1324–1329. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0382>.
- Arauz, E., Cardoze, D., Salehji, A., & Liguas, A. (2021). Deficiencia de vitamina B12 relacionada al uso de metformina. *Revista Médico Científica*, 33(1), 52–63. <https://doi.org/10.37416/rmc.v33i1.585>.
- Batulwar, P. S., & Anjankar, A. (2024). Individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus and the status of vitamin B12 deficiency: A review. *Cureus*, 16(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.2024>.
- Bell, D. S., & Goncalves, E. (2021). Alcohol consumption as a causator and/or an accelerator of neuropathy in people with diabetes is regularly. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-021-01185-2>.
- Didangelos, T., et al. (2020). Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B12, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*, 12(11), 3254. <https://doi.org/10.3390/nu12113254>.
- Didangelos, T., et al. (2021). Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 13(2), 395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>.
- Karedath, J., et al. (2022). The impact of vitamin B12 supplementation on clinical outcomes in patients with diabetic neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*, 14(11). <https://doi.org/10.7759/cureus.126132>.
- Longa Lopez, J. C. M., et al. (2024). Vitaminas B1, B6, B12 y neuropatías periféricas: Consenso de expertos. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 24(1), 101–114. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v24i1.6413>.
- Prado, F. (2023). Neuropatía periférica y vitaminas del complejo B: Revisión y algoritmo terapéutico. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*, 10(3).
- Rathis, T. S., et al. (2023). Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetes mellitus patients on metformin therapy. *Cureus*, 15(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.24522>.
- Rojbi, I., et al. (2023). Statut en vitamine B12 chez les diabétiques type 2 traités par metformine par rapport à ceux sans metformine: Une étude transversale en Tunisie. *La Tunisie Médicale*, 101(4), 433–439.
- Sakyi, S. A., et al. (2021). Profiling immuno-metabolic mediators of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in Ghana. *PLoS One*, 16(3), e0249325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249325>.
- Schleicher, E., et al. (2023). Clinical pathobiochemistry of vitamin B12 deficiency: Improving our understanding by exploring novel mechanisms with a focus on diabetic neuropathy. *Nutrients*, 15(11), 2597. <https://doi.org/10.3390/nu15112597>.
- Sun, Y., Lai, M. S., & Lu, C. J. (2005). Effect of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Acta Neurologica Taiwanica*, 14(2), 48–54.
- Wakeman, M., & Archer, D. T. (2020). Metformin and micronutrient status in type 2 diabetes: Does polypharmacy involving acid-suppressing medications affect vitamin B12 levels?. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2093–2108.
- Wei, J., et al. (2022). Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy?. *Journal of Diabetes*, 14(10), 658–669. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13212>.
- Yadav, A., et al. (2023). Vitamin B12 deficiency among metformin treated type 2 diabetic mellitus patients visiting the Department of Medicine of a tertiary care centre. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*, 61(267), 861.