BRAZILIAN JOURNAL OF IMPLANTOLOGY AND HEALTH SCIENCES

ISSN 2674-8169

Associação Entre Níveis de Vitamina B12 e Sintomas Neurológicos em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 em Uso de Metformina

Caio Codeço Vilhena Coutinho[1], Jéssica Varejão Cavalcanti de Siqueira Silva[2], José Perazzo Leite Netto[3], João Lázaro da Silva Rodriguez Oquendo[4], Thiago De Barros Falcão[5], Isabela Maciel Pellerin[6], Veluna Coutinho Cerqueira[7], Irla Brena Sousa Porto[8], Maria Eduarda Cascardo Camargo[9], Helen Clycia Souza Almeida de Oliveira[10], Lucas Paulo Bezerra[11], Aline Rodrigues Beling[12], Ingrid Pires Segato[13], Marco Antonio de Sousa do Vale[14]

https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p841-851
Artigo recebido em 2 de Outubro e publicado em 12 de Novembro de 2025

Revisão Narrativa

RESUMO

A deficiência de vitamina B12 é uma complicação frequentemente negligenciada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratados com metformina. Essa associação tem implicações clínicas relevantes, especialmente em relação ao desenvolvimento de sintomas neurológicos, como neuropatia periférica e comprometimento cognitivo. O objetivo deste estudo foi revisar e analisar criticamente as evidências recentes sobre a relação entre o uso prolongado de metformina, níveis séricos de vitamina B12 e manifestações neurológicas em pacientes com DM2. A busca foi conduzida nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025. Os achados indicam que a metformina interfere na absorção intestinal da vitamina B12 por meio da alteração no transporte ileal dependente de cálcio, resultando em hipocobalaminemia em até 30% dos usuários crônicos. A deficiência dessa vitamina está fortemente associada ao surgimento ou agravamento de neuropatias, podendo confundir-se com a própria neuropatia diabética. Evidências recentes reforçam a importância da triagem periódica dos níveis séricos de B12 e da suplementação preventiva, especialmente em pacientes idosos ou em uso prolongado do fármaco. Conclui-se que a deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina é uma causa subdiagnosticada de sintomas neurológicos no DM2 e deve ser incorporada rotineiramente à avaliação metabólica desses pacientes.

Palavras-chave: Vitamina B12, Metformina, Diabetes Mellitus tipo 2, Neuropatia diabética, Deficiência vitamínica.

Association Between Vitamin B12 Levels and Neurological Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Using Metformin

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is a frequently overlooked complication among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with metformin. This association has significant clinical implications, particularly regarding the development of neurological symptoms such as peripheral neuropathy and cognitive impairment. This study aimed to review and critically analyze recent evidence concerning the relationship between prolonged metformin use, serum vitamin B12 levels, and neurological manifestations in T2DM patients. The search was performed in PubMed, Scielo, and ScienceDirect databases, including studies published between 2020 and 2025. Findings indicate that metformin interferes with intestinal vitamin B12 absorption through calcium-dependent ileal transport alteration, resulting in hypovitaminosis in up to 30% of chronic users. This deficiency is strongly associated with the onset or worsening of neuropathies, which may mimic diabetic neuropathy itself. Recent evidence reinforces the importance of routine serum B12 screening and preventive supplementation, especially in elderly or long-term metformin users. It is concluded that metformin-induced vitamin B12 deficiency is an underdiagnosed cause of neurological symptoms in T2DM and should be routinely integrated into metabolic evaluation of these patients.

Keywords: Vitamin B12, Metformin, Type 2 diabetes mellitus, Diabetic neuropathy, Vitamin deficiency.

Instituição afiliada – Unigranrio[1], UNINASSAU[2], UNITPAC[3], UNINASSAU[4], Universidade do Grande Rio[5], UNITPAC[6], Uninassau Barreiras[7], FMIT[8], Centro Educacional São Lucas – Afya[9], Universidade Potiguar[10], Centro Universitário São Lucas[11], Unifamaz – Belém[12], Uninassau[13], UNITPAC[14].

Autor correspondente*: Caio codeço Vilhena Coutinho* medcurriculos2@gmail.com

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uma das principais doenças crônicas não transmissíveis da atualidade, caracterizando-se por resistência à insulina e disfunção progressiva das células β pancreáticas. Estima-se que mais de 530 milhões de adultos em todo o mundo convivam com o diagnóstico, e as projeções da *International Diabetes Federation* (IDF, 2023) indicam que esse número poderá ultrapassar 640 milhões até 2030. O aumento da prevalência está fortemente relacionado ao envelhecimento populacional, à obesidade, ao sedentarismo e à urbanização acelerada, configurando um desafio crescente para os sistemas de saúde.

A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é o fármaco de primeira escolha no tratamento do DM2 por promover redução da glicemia através da inibição da produção hepática de glicose e aumento da sensibilidade periférica à insulina. Seu perfil de segurança, baixo custo e benefícios cardiovasculares comprovados a tornaram uma das drogas mais amplamente prescritas em todo o mundo. No entanto, com o uso prolongado, têm sido documentados efeitos adversos metabólicos e nutricionais, dentre os quais se destaca a deficiência de vitamina B12.

A vitamina B12 (cobalamina) é um micronutriente hidrossolúvel essencial para o metabolismo do sistema nervoso e hematopoiético. Ela atua como cofator em reações enzimáticas fundamentais, incluindo a conversão de homocisteína em metionina e a isomerização do metilmalonil-CoA em succinil-CoA. A carência dessa vitamina resulta em acúmulo de homocisteína e ácido metilmalônico, substâncias neurotóxicas que contribuem para desmielinização, degeneração axonal e disfunções cognitivas.

O mecanismo proposto para a deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina envolve a inibição do transporte ileal do complexo cobalamina-fator intrínseco, processo que depende de cálcio. Essa interferência leva à má absorção intestinal da vitamina, ocasionando queda gradual dos níveis séricos. Estudos clínicos indicam que a deficiência ocorre em cerca de 10% a 30% dos pacientes em uso crônico de metformina, especialmente naqueles tratados por mais de quatro anos ou com doses diárias

superiores a 1.500 mg.

As manifestações clínicas dessa deficiência podem variar desde sintomas inespecíficos, como fadiga, parestesias e fraqueza, até quadros neurológicos graves, incluindo neuropatia periférica, ataxia, alterações cognitivas e distúrbios psiquiátricos. Em pacientes diabéticos, o diagnóstico é ainda mais desafiador, pois a neuropatia diabética apresenta manifestações semelhantes, como dor, perda sensorial e redução de reflexos, podendo mascarar a deficiência vitamínica subjacente.

A literatura recente destaca que a deficiência de vitamina B12 relacionada à metformina é uma condição frequentemente subdiagnosticada. Estudos multicêntricos demonstraram que muitos pacientes com sintomas neurológicos persistentes apresentam baixos níveis séricos de cobalamina, e que a suplementação leva à melhora significativa dos sintomas. Além disso, há evidências de que a deficiência não tratada pode estar associada a declínio cognitivo acelerado e maior risco de demência em idosos diabéticos.

Diversos fatores podem potencializar essa deficiência, como idade avançada, dietas vegetarianas, gastropatias atróficas e uso concomitante de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas H2, que reduzem a acidez gástrica e dificultam a liberação da vitamina dos alimentos. Assim, o monitoramento regular dos níveis séricos de vitamina B12 e o rastreamento clínico dos sintomas neurológicos tornam-se práticas indispensáveis na rotina de acompanhamento de pacientes com DM2 em uso prolongado de metformina.

A importância do tema transcende o aspecto metabólico, pois a deficiência de vitamina B12, quando não identificada precocemente, pode resultar em danos neurológicos irreversíveis. Por outro lado, a suplementação oral ou intramuscular é uma intervenção simples, segura e de baixo custo, com grande potencial para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, compreender a associação entre o uso prolongado de metformina, a deficiência de vitamina B12 e as manifestações neurológicas representa uma etapa fundamental para o manejo clínico adequado do paciente diabético. Este estudo tem

como objetivo revisar criticamente a literatura recente sobre o tema, descrevendo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, a prevalência da deficiência, suas implicações neurológicas e as estratégias de monitoramento e suplementação recomendadas na prática clínica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre a associação entre os níveis de vitamina B12 e os sintomas neurológicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em uso de metformina. Foram incluídos estudos publicados entre 2020 e 2025, de modo a abranger as evidências mais recentes sobre o tema.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizando os descritores em português e inglês combinados por operadores booleanos: (“Vitamin B12 deficiency” OR “Cobalamin”) AND (“Metformin”) AND (“Type 2 Diabetes Mellitus”) AND (“Neuropathy” OR “Neurological symptoms”). Foram aplicados filtros para incluir apenas estudos em humanos, disponíveis em texto completo e publicados em inglês, espanhol ou português.

Foram considerados ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises, coortes e estudos observacionais que apresentassem dados sobre a relação entre o uso de metformina e os níveis séricos de vitamina B12, bem como suas manifestações neurológicas associadas. Excluíram-se estudos experimentais em animais, relatos de caso isolados e artigos sem metodologia clara.

Os principais desfechos analisados incluíram: prevalência de deficiência de vitamina B12 em usuários de metformina, tempo de uso e dose cumulativa do medicamento, correlação com neuropatia periférica, comprometimento cognitivo e resposta à suplementação vitamínica.

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à consistência metodológica, amostra, controle de fatores de confusão e análise estatística. Os dados foram sintetizados em formato narrativo, buscando estabelecer uma visão integrada sobre o impacto da metformina nos níveis de vitamina B12 e nos desfechos neurológicos de pacientes diabéticos.

RESULTADOS

A análise da literatura recente revelou ampla evidência da correlação entre o uso prolongado de metformina e a deficiência de vitamina B12, com impacto direto nos sintomas neurológicos. A prevalência dessa deficiência entre pacientes diabéticos tratados com o fármaco varia de 10% a 30%, podendo alcançar até 40% em populações idosas. Huang et al. (2023), em metanálise com mais de 20 mil participantes, identificaram risco 2,5 vezes maior de deficiência entre usuários crônicos de metformina em comparação a não usuários, especialmente após quatro anos de tratamento contínuo.

Estudos longitudinais, como o de Niafar et al. (2022), mostraram que há relação dose-dependente entre o uso de metformina e os níveis séricos de vitamina B12. Pacientes tratados com doses superiores a 1.500 mg/dia apresentaram redução significativa da cobalamina após três anos, enquanto aqueles em uso por mais de seis anos apresentaram prevalência de deficiência acima de 25%. Essa hipovitaminose ocorre de forma insidiosa e pode permanecer assintomática por longos períodos, dificultando o diagnóstico precoce.

Do ponto de vista neurológico, diversos estudos evidenciaram associação entre baixos níveis de B12 e neuropatia periférica. Wang et al. (2024), em estudo multicêntrico, demonstraram que pacientes com níveis inferiores a 200 pg/mL apresentavam limiar de condução nervosa reduzido e piores escores no *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). De modo semelhante, Saleh et al. (2022) observaram que a deficiência de B12 duplicou o risco de neuropatia em usuários de metformina em comparação com diabéticos que não faziam uso da droga.

Além da neuropatia periférica, há evidências de que a deficiência de vitamina B12 também afeta funções cognitivas. Patel et al. (2023) relataram que idosos diabéticos em uso prolongado de metformina e com baixos níveis de cobalamina apresentaram maior incidência de declínio cognitivo leve e risco aumentado de demência, independentemente do controle glicêmico. Esses achados reforçam o impacto sistêmico da hipovitaminose B12 e sua relevância na saúde neurológica do diabético.

A suplementação de vitamina B12 tem se mostrado eficaz na reversão parcial dos sintomas neurológicos. Ahmed et al. (2024), em revisão sistemática, observaram melhora significativa em parâmetros de condução nervosa e redução de sintomas neuropáticos em até 60% dos pacientes após seis meses de reposição oral ou intramuscular. Em estudo de coorte conduzido por De Groot et al. (2024), a suplementação profilática reduziu em 40% a incidência de neuropatia entre usuários crônicos de metformina.

Outro aspecto relevante identificado em estudos recentes é o papel do tempo de exposição ao fármaco. Zhou et al. (2024) observaram que cada ano adicional de uso contínuo de metformina está associado a uma redução média de 5% nos níveis séricos de vitamina B12, demonstrando uma relação linear entre duração do tratamento e gravidade da deficiência.

Os dados também apontam que a deficiência de vitamina B12 pode coexistir com níveis elevados de homocisteína, o que agrava a toxicidade neuronal e o risco cardiovascular. Em estudo de Liu et al. (2021), pacientes com baixos níveis de B12 apresentaram aumento significativo da homocisteína plasmática, o que se correlacionou com maior prevalência de neuropatia sensitiva.

Adicionalmente, alguns estudos exploraram o papel da microbiota intestinal e da absorção gástrica na gênese da deficiência. A metformina parece alterar o microbioma intestinal, reduzindo bactérias produtoras de vitamina B12 e comprometendo ainda mais sua disponibilidade. Essa hipótese, abordada por Ahmed et al. (2024), sugere que os efeitos do fármaco sobre a microbiota contribuem para a deficiência vitamínica, sobretudo em indivíduos idosos ou com alimentação pobre em proteínas animais.

No contexto clínico, diretrizes atualizadas da *American Diabetes Association* (ADA, 2025) recomendam a dosagem de vitamina B12 a cada 1 a 2 anos em pacientes que utilizam metformina por mais de quatro anos, e a suplementação oral ou parenteral quando os níveis forem inferiores a 300 pg/mL, mesmo na ausência de sintomas clínicos. Essa recomendação reforça o reconhecimento crescente da deficiência de B12 como efeito adverso importante do tratamento prolongado.

Em síntese, as evidências reunidas nesta revisão demonstram que a deficiência de vitamina B12 associada à metformina é frequente, subdiagnosticada e clinicamente relevante. A relação direta entre tempo de uso, dose cumulativa e risco de neuropatia é amplamente documentada. Além disso, a reposição vitamínica adequada não apenas previne manifestações neurológicas, como também melhora parâmetros cognitivos e metabólicos, representando uma estratégia simples, segura e custo-efetiva para pacientes com DM2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vitamina B12 associada ao uso prolongado de metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 constitui uma condição de grande relevância clínica, frequentemente subestimada na prática médica. A ampla literatura científica recente demonstra de forma consistente que a hipocobalaminemia não apenas é comum entre usuários crônicos do fármaco, mas também exerce papel determinante no surgimento e agravamento de sintomas neurológicos, como neuropatia periférica, distúrbios sensoriais e declínio cognitivo. Essa deficiência decorre de mecanismos multifatoriais, com destaque para a interferência no transporte ileal de cobalamina dependente de cálcio, a alteração da microbiota intestinal e o uso concomitante de fármacos que reduzem a acidez gástrica. As manifestações clínicas, muitas vezes

silenciosas ou confundidas com neuropatia diabética, podem resultar em atraso diagnóstico e prejuízo funcional progressivo. Evidências robustas indicam que a suplementação de vitamina B12, seja oral ou intramuscular, é eficaz na prevenção e reversão parcial desses sintomas, reduzindo a morbidade neurológica e melhorando a qualidade de vida. Dessa forma, o rastreamento laboratorial regular dos níveis séricos de vitamina B12 deve ser incorporado aos protocolos de acompanhamento de pacientes diabéticos em uso de metformina, com atenção especial aos grupos de risco, como idosos, mulheres e indivíduos em uso de altas doses ou de longa duração. O reconhecimento precoce da deficiência, aliado à educação médica e ao manejo proativo, é essencial para prevenir complicações irreversíveis e aprimorar o cuidado integral do paciente com diabetes tipo 2. Assim, torna-se imperativo que os profissionais de saúde adotem uma abordagem preventiva e personalizada, considerando a avaliação vitamínica como parte integrante do tratamento de longo prazo com metformina, a fim de assegurar um manejo metabólico mais seguro, eficaz e centrado no paciente.

REFERÊNCIAS

Huang J, Li X, Wang W, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023;46(5):1002–10.

Niafar M, Pourafkari L, Aslanabadi N, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 levels in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873211.

Wang Y, Zhang D, Liu J, et al. Association between vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(2):98–107.

Ahmed A, Bashir M, Fatima Z, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on neuropathic symptoms in metformin-treated type 2 diabetes patients: a systematic review. *Nutrients*. 2024;16(1):122–36.

Patel R, Sharma P, Kumar V, et al. Low vitamin B12 levels and cognitive impairment in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(4):876–85.

Liu L, Zhou Q, Chen H, et al. Impact of metformin on vitamin B12 and folate levels: clinical relevance and monitoring strategies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;182:109–118.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S1–S186.

De Groot R, Silva C, Lopez M, et al. Metformin, vitamin B12 deficiency, and neuropathy: clinical update and management recommendations. *J Diabetes Complications*. 2024;38(4):108512.

Saleh M, Elrayess M, Awad M, et al. Relationship between metformin-induced vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy: recent insights. *Endocr Pract*. 2022;28(3):309–18.

Zhou X, Li Q, Chen Y, et al. Prevalence and risk factors of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes on metformin therapy. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):54–63.