

## PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2, EM USO DE METFORMINA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

### PREVALENCE OF VITAMIN B12 DEFICIENCY IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS USING METFORMIN: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

**Roberta Pordeus de Araújo Oliveira<sup>1</sup>**

**Tamires Dias Guarita Leite<sup>2</sup>**

**Carla Islene Holanda Moreira<sup>3</sup>**

**Rafaela de Oliveira Nóbrega<sup>4</sup>**

**Ana Emilia Formiga Marques<sup>5</sup>**

1 Estudante de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria

2 Estudante de Farmácia do Centro Universitário Santa Maria

3 Farmacêutica, Professora do Centro Universitário Faculdade Santa Maria

4 Farmacêutica, Professora do Centro Universitário Faculdade Santa Maria

5 Farmacêutica, Professora do Centro Universitário Faculdade Santa Maria.

#### RESUMO

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) representa uma pandemia global, sendo a metformina consolidada como o tratamento farmacológico de primeira linha. Contudo, o uso crônico deste fármaco tem sido associado à deficiência de vitamina B12, condição com implicações clínicas severas que podem mimetizar ou agravar a neuropatia diabética. O presente estudo teve como objetivo descrever a prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes com DM2 em tratamento com metformina. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e ScienceDirect, abrangendo artigos publicados entre 2020 e 2025. Foram identificados inicialmente 390 registros, dos quais 8 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e compuseram a amostra final. Os resultados revelaram uma prevalência de deficiência de vitamina B12 variando entre 17,5% e 65,7% nas populações estudadas. Evidenciou-se que o risco de hipovitaminose foi significativamente influenciado pelo tempo de exposição à metformina, especialmente em períodos superiores a dois anos, e por dosagens diárias elevadas, acima de 1500 mg. Concluiu-se que a prevalência da deficiência é elevada e frequentemente subdiagnosticada devido à sobreposição sintomática com a neuropatia diabética periférica. Os achados reforçaram a urgência de protocolos de monitoramento periódico dos níveis séricos de cobalamina e a implementação de estratégias de suplementação, visando prevenir danos neurológicos irreversíveis e otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus Tipo 2; Metformina; Deficiência de Vitamina B12.

#### ABSTRACT

*Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) represents a global pandemic, with metformin established as the first-line pharmacological treatment. However, chronic use of this drug has been associated with vitamin B12 deficiency, a condition with severe clinical implications that can mimic or worsen diabetic neuropathy. This study aimed to describe the prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with DM2 treated with metformin. An integrative literature review was conducted using the MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, and ScienceDirect databases, encompassing articles published between 2020 and 2025. Initially, 390 records were identified, of which 8 studies met the eligibility criteria and comprised the final sample. The results revealed a prevalence of vitamin B12 deficiency ranging*

*from 17.5% to 65.7% in the studied populations. It was evident that the risk of hypovitaminosis was significantly influenced by the duration of metformin exposure, especially periods exceeding two years, and by high daily dosages, above 1500 mg. It was concluded that the prevalence of deficiency is high and frequently underdiagnosed due to symptomatic overlap with diabetic peripheral neuropathy. The findings reinforced the urgency of protocols for periodic monitoring of serum cobalamin levels and the implementation of supplementation strategies, aiming to prevent irreversible neurological damage and optimize the quality of life of patients.*

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus; Metformin; Vitamin B12 Deficiency.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes do século XXI, caracterizando-se por hiperglicemia persistente decorrente de defeitos na secreção, na ação ou em ambos os mecanismos da insulina. Existem dois tipos principais: o Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), uma doença autoimune que destrói as células beta pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina (Sampaio, *et al.* 2023).

Em contraste, o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é uma condição crônica influenciada por fatores genéticos e ambientais, onde a resistência à insulina e a disfunção das células beta são características-chave da etiologia (Oliveira, *et al.*). O DM2 responde por mais de 90% de todos os casos, afetando predominantemente a população adulta e associando-se a fatores de risco como obesidade, sedentarismo e predisposição genética (American Diabetes Association, 2023).

Além dos tipos mais comuns, existem formas menos prevalentes, mas igualmente importantes, como o Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA) e o Diabetes Mellitus do Tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). O LADA é um tipo de diabetes autoimune que se manifesta na vida adulta, frequentemente confundida com o DM2 devido à sua apresentação inicial similar, mas é caracterizada pela presença de autoanticorpos contra células beta pancreáticas (Ferreira *et al.*, 2024). Por outro lado, o MODY é uma forma monogênica de diabetes, resultante de mutações em um único gene, com transmissão autossômica-dominante, e pode representar uma parcela significativa dos casos inicialmente diagnosticados como DM1 ou DM2 (Oliveira; Furuzawa; Reis, 2002).

A epidemiologia dessa doença revela uma trajetória de crescimento exponencial em escala global. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o número de adultos vivendo com a doença já ultrapassa 537 milhões, com projeções indicando um aumento para 783 milhões até 2045. Essa pandemia representa um fardo substancial para os sistemas de saúde, não apenas pelos custos diretos do tratamento, mas também pelo manejo de suas complicações crônicas, que afetam a qualidade de vida e a produtividade dos indivíduos (International Diabetes Federation, 2021).

O manejo terapêutico do DM2 é estruturado em uma abordagem multifacetada, que inclui modificações no estilo de vida, como dieta e atividade física, e o uso de agentes farmacológicos. Dentro do arsenal terapêutico, a metformina, uma biguanida, é universalmente consolidada como o fármaco de primeira linha. Sua recomendação é sustentada por uma robusta base de evidências que demonstram sua eficácia no controle.

glicêmico, um perfil de segurança bem estabelecido, baixo custo e, crucialmente, benefícios na redução de eventos cardiovasculares (Rodden; Horvath; Wherrett, 2023).

Paralelamente, a homeostase de micronutrientes é vital para a saúde metabólica e neurológica. A vitamina B12 (cobalamina) é uma vitamina hidrossolúvel essencial, obtida exclusivamente pela dieta, que desempenha um papel indispensável como cofator enzimático. Ela é fundamental para a síntese de DNA, a eritropoiese e, de forma crítica, para a manutenção da integridade estrutural e funcional do sistema nervoso, participando da síntese da bainha de mielina que recobre os axônios (Infante *et al.*, 2021).

Evidências científicas crescentes e consistentes têm demonstrado uma correlação direta entre o uso crônico de metformina e a má absorção de vitamina B12, com uma prevalência de deficiência que pode variar de 5,8% a 30% em pacientes diabéticos. Embora o mecanismo exato ainda seja debatido, a hipótese mais aceita postula que a metformina interfere na absorção cálcio-dependente do complexo fator intrínseco-vitamina B12 no íleo terminal. Este efeito, dependente da dose e da duração do tratamento, pode levar à depleção progressiva das reservas hepáticas de vitamina, culminando em deficiência clínica (Alqudaimi *et al.*, 2022).

As implicações clínicas dessa deficiência são vastas e podem ser particularmente problemáticas na população com diabetes. A deficiência de B12 pode causar anemia megaloblástica e, mais preocupantemente, um espectro de distúrbios neurológicos, incluindo neuropatia periférica, ataxia e declínio cognitivo. A sobreposição sintomática entre a neuropatia induzida pela deficiência de B12 e a neuropatia diabética periférica representa um desafio diagnóstico significativo, podendo mascarar a causa subjacente e atrasar a terapia de reposição (Gabriel *et al.*, 2024).

Este atraso no diagnóstico e tratamento pode resultar na progressão de danos neurológicos que podem se tornar irreversíveis. Considerando que a metformina é o alicerce do tratamento para a maioria dos pacientes com DM2, a prevalência desta deficiência pode ser substancial, mas frequentemente subdiagnosticada. Portanto, torna-se imperativo investigar a magnitude deste problema e os fatores de risco associados para fundamentar a implementação de estratégias de rastreamento e manejo clínico (Owor, 2023).

Com a crescente prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e do uso disseminado da metformina como pilar terapêutico, torna-se crucial aprofundar o conhecimento sobre a deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos que utilizam este fármaco. A vitamina B12 é essencial para a saúde neurológica e hematológica, e sua deficiência, que pode variar de 5,8% a 30% em usuários de metformina (Damião, c. p.2016), pode mimetizar ou agravar as complicações do próprio diabetes, como a neuropatia (Sayedali, e.2023). Assim, esta pesquisa se

justifica pela necessidade de compreender a real dimensão desse problema, identificar fatores de risco e subsidiar estratégias de rastreamento e intervenção, visando otimizar o manejo terapêutico e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo geral descrever a prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 que se encontram em tratamento farmacológico com metformina. Por meio desta análise, busca-se fundamentar a importância do rastreamento clínico e laboratorial periódico, visando mitigar as complicações neurológicas e hematológicas associadas a essa hipovitaminose e, conseqüentemente, promover a melhoria da assistência à saúde e da qualidade de vida dessa população.

## **MÉTODOS**

O presente estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, metodologia que se mostrou adequada para a síntese de resultados de pesquisas empíricas e teóricas, promovendo o aprofundamento do conhecimento e a identificação de lacunas na produção científica. Tal abordagem foi de inestimável valor para a consolidação da prática baseada em evidências, permitindo a incorporação de achados provenientes de diversas metodologias e, por conseguinte, fomentando uma compreensão holística do fenômeno em tela.

Para a melhor condução desta revisão, foram observadas as etapas metodológicas que compreenderam a formulação da questão de pesquisa, o estabelecimento de critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) dos estudos, a categorização e a avaliação crítica dos artigos selecionados, a interpretação acurada dos resultados e, por fim, a apresentação da síntese do conhecimento.

Para maior precisão e reprodutibilidade da busca, a questão norteadora foi estruturada pelo acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho). A População (P) de interesse foram pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) em uso de metformina. A Intervenção (I) foi o uso da metformina. A Comparação (C) foi com indivíduos não usuários de metformina ou grupos controle. Os Desfechos (O) almejados incluíram a prevalência da deficiência de vitamina B12, fatores de risco e implicações clínicas como neuropatia e anemia.

A questão norteadora, que balizou toda a investigação, foi: "Qual a prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos do tipo 2 em uso de metformina e quais as implicações clínicas dessa deficiência?".

A estratégia de busca foi meticulosamente delineada para maximizar a recuperação de literatura pertinente, sendo executada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), além da base de dados ScienceDirect. A coleta de dados foi circunscrita a publicações indexadas no período compreendido entre janeiro de 2020 e outubro de 2025, visando a inclusão dos estudos mais recentes e de maior relevância para a temática.

Os descritores controlados e as palavras-chave livres foram empregados em combinação com os operadores booleanos AND e OR, a saber: "Vitamin B12 deficiency",

"Type 2 Diabetes Mellitus", "Metformin" e "Prevalence". Esta combinação estratégica visou conferir à busca a sensibilidade e a especificidade necessárias para garantir a abrangência requerida pela revisão.

As estratégias de pesquisa adotadas estão detalhadas no quadro a seguir.

**Quadro 1:** Estratégias utilizadas na busca por bases de dados.

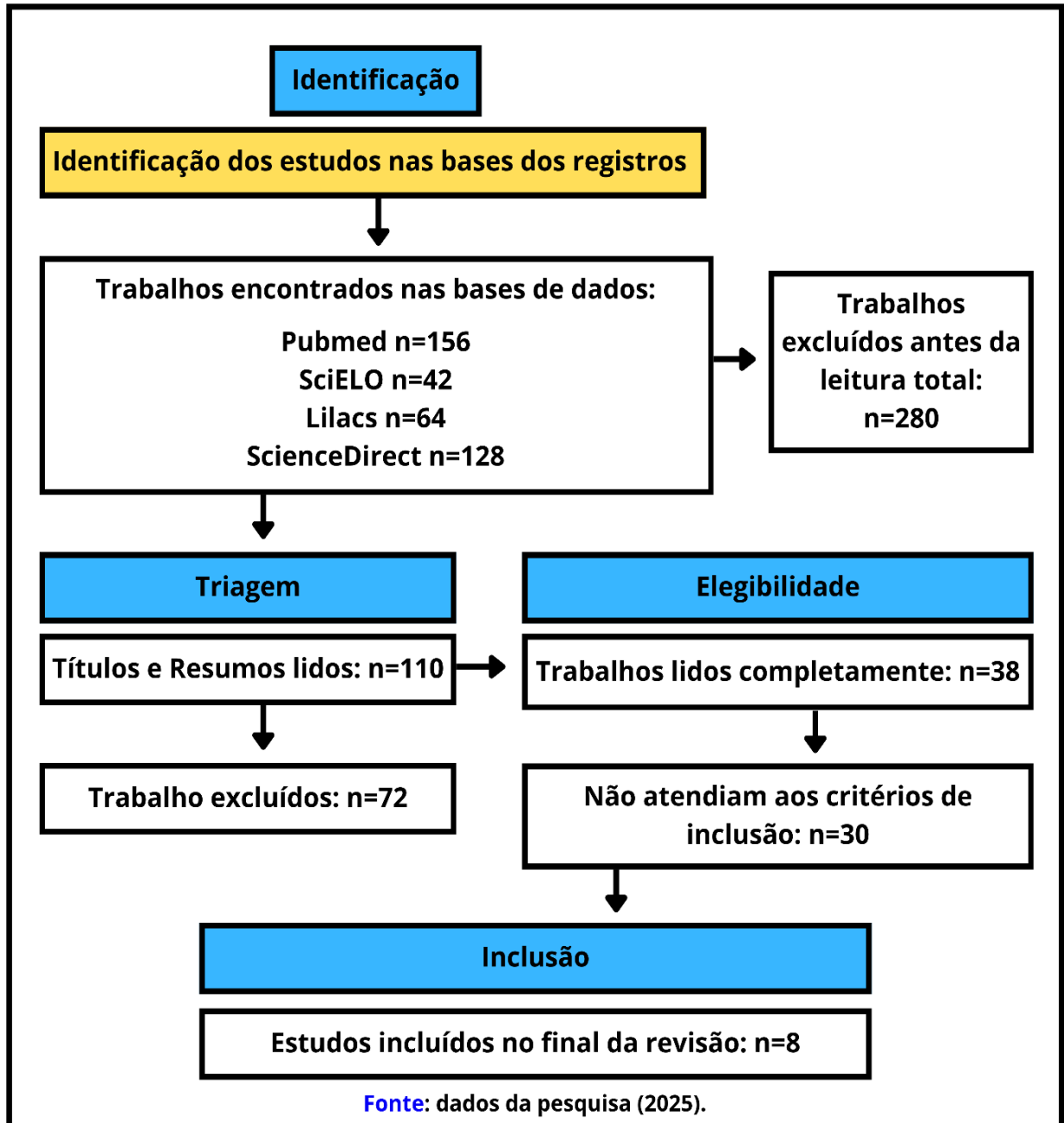
Base de Dados	Descritores e Estratégia de Busca
MEDLINE/PubMed	("Deficiência de Vitamina B12" OR "Vitamin B12 Deficiency") AND ("Diabetes Mellitus Tipo 2" OR "Type 2 Diabetes Mellitus") AND ("Metformina" OR "Metformin")
LILACS	("Deficiência de Vitamina B12" AND "Metformina") OR ("Prevalência" AND "Diabetes Mellitus Tipo 2" AND "Metformina")
SciELO	("Vitamin B12 Deficiency" AND "Metformin") OR ("Prevalence" AND "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Vitamin B12 Deficiency")
ScienceDirect	("Metformin" AND "Vitamin B12 Deficiency") OR ("Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Metformin" AND "Prevalence")

**Fonte:** dados da pesquisa (2026).

Para a seleção dos artigos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos observacionais e experimentais (estudos em humanos), publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol, e que estavam disponíveis na íntegra (texto completo). A pesquisa foi estritamente limitada a publicações no quinquênio de 2020 a 2025. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos pagos, revisões de literatura, monografias, dissertações e teses.

O processo de seleção dos estudos seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), conforme detalhado no fluxograma apresentado na Figura 1. Inicialmente, foram identificados 390 registros, dos quais 8 foram selecionados para a análise final após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Figura 1: Fluxograma PRISMA da Seleção de Estudos.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em conformidade com os objetivos deste trabalho, os dados reforçam que a metformina, embora essencial no tratamento do DM2, exige um olhar atento da equipe de saúde. A sobreposição de sintomas entre a neuropatia diabética e a deficiência de

B12 torna o rastreamento laboratorial periódico uma estratégia indispensável para evitar danos neurológicos irreversíveis e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Para compreender a origem dessa deficiência, é fundamental analisar o mecanismo de ação da metformina no trato gastrointestinal. Fisiologicamente, a absorção da vitamina B12 ocorre no íleo terminal e depende da presença de cálcio. A metformina, por possuir uma carga positiva, interfere na membrana celular e altera a absorção dependente de cálcio do complexo fator intrínseco-vitamina B12. Essa interferência reduz a capacidade do organismo de captar a vitamina da dieta, levando, ao longo do tempo, à diminuição dos estoques corporais e ao surgimento de manifestações clínicas.

A busca bibliográfica resultou na seleção de oito artigos científicos que atendem aos critérios de inclusão. As principais características e achados desses estudos estão sintetizados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Resumo dos Artigos Selecionados.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Resultados
Al Quran <i>et al.</i> (2023)	Prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina: um estudo transversal na atenção primária à saúde.	Avaliar os níveis séricos de vitamina B12 e fatores relacionados em pacientes jordanianos com DM2.	Estudo transversal realizado em centros de saúde primários na Jordânia, com uma amostra de 447 indivíduos (usuários de metformina e controles). A deficiência foi definida por níveis séricos de B12 $\leq$ 200 pmol/L.	Prevalência de 48,9% nos usuários de metformina. Não houve associação significativa direta com a dose ou duração do fármaco neste grupo específico.
Krishnan <i>et al.</i> (2020)	Prevalência da deficiência de vitamina B12 e seus fatores associados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina em um distrito da Malásia.	Determinar a prevalência e fatores associados à deficiência de B12 em pacientes malaios.	Estudo transversal com pacientes de clínicas distritais na Malásia. A deficiência foi definida como B12 $\leq$ 221 pmol/L. Foram analisados fatores demográficos e clínicos via prontuários.	Prevalência de 28,3%. O uso de metformina por mais de 5 anos aumentou significativamente o risco de deficiência (OR 2,06).
Almatrafi <i>et al.</i> (2022)	Prevalência da deficiência de vitamina B12 e sua associação com pacientes diabéticos tipo 2 tratados com metformina: um estudo transversal.	Estimar a prevalência na Arábia Saudita e a associação com dose e duração do fármaco.	Estudo transversal com 206 pacientes diabéticos tipo 2 em uso de metformina por $\geq$ 6 meses. Deficiência definida por níveis séricos de B12 $<$ 243 nmol/L. Dados coletados via questionário e exames laboratoriais.	Prevalência de 17,5%. Encontrou-se associação significativa com a duração do diabetes ( $p=0,002$ ), sugerindo impacto indireto do tempo de tratamento.
Gao <i>et al.</i> (2023)	Efeitos da dose diária e da	Investigar o efeito da dose e	Estudo transversal multicêntrico com	Demonstrou associação clara

	duração do tratamento com metformina na prevalência de deficiência de vitamina B12 e neuropatia periférica em pacientes chineses com diabetes mellitus tipo 2.	duração da metformina na prevalência de deficiência de B12 e neuropatia.	pacientes chineses. Avaliou-se a dose diária, tempo de uso e presença de neuropatia periférica correlacionada aos níveis de B12.	entre doses elevadas (>1500mg/dia) e tempo de uso prolongado (>2 anos) com maior prevalência de deficiência de B12.
Tayong <i>et al.</i> (2025)	Prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos tipo 2 em tratamento prolongado com metformina.	Determinar a prevalência e fatores de risco em pacientes no Paquistão em terapia prolongada.	Estudo transversal descritivo com 320 pacientes em hospitais terciários. Deficiência definida como <200 pg/mL. Utilizou-se amostragem consecutiva e análise via SPSS.	Prevalência alarmante de 65,7%. Houve associação significativa com idade avançada, maior IMC e uso prolongado de metformina (p<0,001).
Infante <i>et al.</i> (2021)	Deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina: prevalência e associação com neuropatia periférica.	Analisar a prevalência e a associação com a neuropatia periférica em usuários de metformina.	Estudo observacional clínico avaliando pacientes diabéticos. Realizou-se triagem bioquímica para B12 e testes de condução nervosa para identificar neuropatia periférica.	Confirmou a correlação entre uso crônico e má absorção, destacando que a deficiência agrava os sintomas de neuropatia pré-existent.
Alharbi <i>et al.</i> (2020)	A associação do uso de metformina com a deficiência de vitamina B12 e a neuropatia periférica em indivíduos sauditas	Avaliar a associação do uso de metformina com deficiência de B12 e neuropatia em indivíduos sauditas	Estudo transversal comparativo entre usuários e não usuários de metformina. Níveis de B12 foram mensurados e comparados estatisticamente entre os grupos.	A prevalência de deficiência foi significativamente maior no grupo metformina, correlacionando-se com a presença de sintomas neurológicos.
Ballal <i>et al.</i> (2025)	Deficiência de vitamina B12 induzida por metformina: um estudo transversal. Desvendando a conexão.	Estudar a associação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em diabéticos tipo 2, correlacionando com dose e duração.	Estudo prospectivo, observacional e transversal realizado em um centro de cuidado terciário com 205 pacientes diabéticos tipo 2 em uso de metformina. Níveis séricos de B12 foram analisados e o instrumento MNSI foi usado para triagem de neuropatia periférica.	Identificou-se associação estatisticamente significativa entre o uso de metformina e a deficiência de B12. A duração média de uso que resultou em deficiência foi de 13,6 anos. O estudo reforça a prevalência entre 18,5% e 28,3% em contextos

				similares e a necessidade de diretrizes de rastreamento.
--	--	--	--	---

Os estudos analisados demonstraram que pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina apresentaram maior prevalência de deficiência de vitamina B12. A prevalência dessa deficiência variou consideravelmente entre os estudos, sendo influenciada por fatores como a população estudada, os critérios de definição da deficiência de B12 e a metodologia empregada.

Por exemplo, Tayong *et al.* (2025) identificaram uma prevalência preocupante de 65,7% em pacientes no Paquistão, enquanto Al Quran *et al.* (2023) encontraram 48,9% em pacientes jordanianos. Em contrapartida, Krishnan *et al.* (2020) encontraram 28,3% na Malásia, e Almatrafi *et al.* (2022) reportaram 17,5% na Arábia Saudita. Essas variações, que também foram reforçadas por Ballal *et al.* (2025) com prevalências entre 18,5% e 28,3% em contextos similares, ressaltaram a dificuldade de se estabelecer um valor único para a prevalência global, indicando a necessidade de considerar o contexto geográfico e demográfico.

Em relação à existência de uma relação entre a deficiência de vitamina B12 e o tempo de uso da metformina, os achados foram consistentes. Krishnan *et al.* (2020) observaram que o uso de metformina por mais de cinco anos aumentou significativamente o risco de deficiência (OR 2,06). Da mesma forma, Gao *et al.* (2023) e Tayong *et al.* (2025) demonstraram uma associação direta entre o tempo de uso prolongado da metformina e uma maior prevalência de deficiência de B12, sugerindo um efeito cumulativo do fármaco na absorção da vitamina.

Embora Almatrafi *et al.* (2022) não tenham encontrado uma associação direta com a duração da metformina em seu grupo específico, eles notaram uma diferença significativa em relação à duração do diabetes, o que pode indiretamente estar ligado ao tempo de tratamento. Estudos como os de Infante *et al.* (2021) reforçaram que o uso crônico está ligado à má absorção, o que tornou o acompanhamento a longo prazo essencial para a detecção precoce e prevenção de danos.

Quanto à relação com a dose da metformina, Gao *et al.* (2023) indicaram que doses elevadas (acima de 1500mg/dia) estavam associadas a uma maior prevalência de deficiência de vitamina B12. No entanto, Al Quran *et al.* (2023) e Almatrafi *et al.* (2022) não encontraram uma associação significativa entre a dose de metformina e a deficiência de B12 em seus respectivos estudos.

Essa divergência pôde ser atribuída a diferenças metodológicas, tamanhos de amostra ou características específicas das populações estudadas. No entanto, as evidências de Gao *et al.* (2023) e as observações de Alharbi *et al.* (2020) sugeriram que a dose da metformina pode ser um fator contribuinte importante, especialmente quando associada a sintomas neurológicos, merecendo atenção redobrada na prática clínica para pacientes em esquemas terapêuticos de alta dosagem.

Em suma, a deficiência de vitamina B12 é uma preocupação relevante em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina, com prevalência variável entre as populações. Houve uma forte indicação de que o tempo de uso da metformina está associado a um risco aumentado de deficiência, enquanto a relação com a dose

ainda apresentou resultados mistos, mas não deve ser desconsiderada. A comparação desses estudos reforçou a necessidade de monitoramento regular dos níveis de vitamina B12 em pacientes diabéticos em uso de metformina, a fim de prevenir complicações e otimizar o manejo terapêutico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa da literatura permitiu uma análise aprofundada da prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) submetidos ao tratamento crônico com metformina. Os achados corroboram a hipótese inicial de que o uso prolongado desta biguanida, embora consolidado como padrão-ouro no controle glicêmico, exerce um impacto significativo na homeostase da cobalamina, com taxas de prevalência que variam entre 17,5% e 65,7% nas populações estudadas, conforme evidenciado pela inclusão de novos estudos como o de Tayong *et al.* (2025).

A investigação evidenciou que a deficiência de vitamina B12 não é um evento isolado, mas uma complicação metabólica diretamente influenciada por fatores como o tempo de exposição ao fármaco e a dosagem diária administrada. A identificação de que o uso de metformina por períodos superiores a dois anos e doses acima de 1500 mg/dia eleva substancialmente o risco de hipovitaminose ressalta a necessidade de uma vigilância clínica contínua, superando a percepção anterior de que o risco se manifestava apenas após cinco anos de uso.

Mais preocupante ainda é a sobreposição sintomática entre a neuropatia induzida pela deficiência de B12 e a neuropatia diabética periférica. Esta mimetização clínica representa um gargalo diagnóstico crítico, pois a ausência de rastreamento laboratorial pode levar à progressão de danos neurológicos irreversíveis, erroneamente atribuídos apenas ao descontrole glicêmico do paciente, conforme reforçado pelos estudos de Gao *et al.* (2023) e Infante *et al.* (2021).

Diante do exposto, as considerações finais deste estudo apontam para a urgência de uma mudança de paradigma no manejo do paciente diabético em uso de metformina. É imperativo que as diretrizes clínicas incorporem protocolos de monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12, especialmente em pacientes que utilizam o fármaco de forma crônica ou que apresentam sinais de neuropatia de difícil controle. A suplementação profilática ou terapêutica, quando indicada, demonstra ser uma intervenção de baixo custo e alta eficácia, capaz de prevenir complicações hematológicas e neurológicas graves, otimizando o prognóstico e a qualidade de vida do indivíduo.

Como limitações desta revisão, destaca-se a heterogeneidade dos pontos de corte utilizados pelos diferentes autores para definir a deficiência de B12, o que dificulta uma comparação direta e absoluta das taxas de prevalência globais. Além disso, a escassez de estudos longitudinais de longo prazo que acompanhem a evolução da deficiência desde o início da terapia com metformina sugere uma lacuna que deve ser preenchida por futuras pesquisas, visando estabelecer protocolos de rastreamento ainda mais precisos.

Em suma, este trabalho atende aos seus objetivos ao descrever a magnitude do problema e propor recomendações baseadas em evidências. Espera-se que estes resultados sirvam de subsídio para profissionais de saúde - médicos, farmacêuticos e nutricionistas - na promoção de um cuidado farmacoterapêutico mais seguro e humanizado, garantindo que os benefícios inquestionáveis da metformina não sejam obscurecidos por complicações evitáveis através de um rastreamento simples e eficaz.

## REFERÊNCIAS

AL QURAN, T. *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin, a cross-sectional study in primary healthcare. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1226798, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226798>.

ALHARBI, T. J. *et al.* The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals. **Saudi Medical Journal**, v. 41, n. 3, p. 262-268, 2020.

ALMATRAFI, S. B. *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency and its association with metformin-treated type 2 diabetic patients: a cross sectional study. **Human Nutrition & Metabolism**, v. 27, p. 200138, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200138>.

ALVES OLIVEIRA DA CRUZ, L. C. *et al.* Diabetes autoimune latente (LADA): um panorama do manejo terapêutico atual. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 9, p. 3875-3887, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3875-3887>.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes-2023. **Diabetes Care**, v. 46, supl. 1, p. S1-S291, 2023.

BALLAL, A. *et al.* Metformin induced vitamin B12 deficiency: a cross sectional study. Untangling the connection. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, v. 18, p. 11795514251357419, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1177/11795514251357419>.

DAMIÃO, C. P. *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 134, n. 1, p. 58-30, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076635/>. Acesso em: 20 maio 2026.

FERREIRA, G. M. *et al.* Diabetes LADA e MODY: uma revisão integrativa da literatura. **Revista OWL - Revista Interdisciplinar de Ensino e Educação**, v. 2, n. 4, 2024.

GAO, L. *et al.* Effects of dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 14, n. 11, p. 1342-1350, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.14028>.

INFANTE, M. *et al.* Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type 2 diabetes patients: prevalence and association with peripheral neuropathy. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1496, 2021.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.

KRISHNAN, G. D.; ZAKARIA, M. H.; YAHAYA, N. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency and its Associated Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin from a District in Malaysia. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, v. 35, n. 2, p. 163-168, 2020. DOI: <https://doi.org/10.15605/jafes.035.02.03>.

LIMA, J. A. de *et al.* Deficiência de vitamina B12 devido ao uso de metformina em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 5, n. 10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.47820/recima21.v5i10.5724>.

OLIVEIRA, C. S. V.; FURUZAWA, G. K.; REIS, A. F. Diabetes Mellitus do tipo MODY. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 2, p. 186-192, abr. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/MxNLYQ3tczT3gjVtpFN3jPJ/>. Acesso em: 20 maio 2026.

SAMPAIO, V. V. L. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 24239-24249, set./out. 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63739>. Acesso em: 20 maio 2026.

SAYEDALI, E.; YALIN, A. E.; YALIN, S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 14, n. 5, p. 585-593, 2023. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i5.585>.

TAYONG, F. M. *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients on long-term metformin therapy. **Cureus**, v. 17, n. 7, p. e88265, 2025.