

Eficácia da cobalamina no tratamento da neuropatia diabética: revisão de escopo

Efficacy of cobalamin in the treatment of diabetic neuropathy: a scope review

Eficacia de la cobalamina en el tratamiento de la neuropatía diabética: revisión de alcance

Lara Mendonça Santos¹, Ana Carolina da Silva Carneiro Albuquerque²,
Clara Elis Vilar Lira³, Júlia Leal Ribeiro⁴, Lucas Maciel e Silva⁵,
Paulo Araújo Maranhão Câmara⁶, Sophia de Araújo Bourbon⁷,
Ludmila Belo Ramos da Silva⁸, Paulo Gabriel Soares da Silva⁹,
Hugo Rafael de Souza e Silva¹⁰

1. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0009-6059-9143> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
2. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0008-9611-2467> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
3. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0001-9883-5748> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
4. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0001-0930-513X> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
5. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0005-6373-1438> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
6. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0001-1849-0015> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
7. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0007-4568-8311> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
8. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0000-0002-7744-8706> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
9. Medicina, Estudante de Medicina, <https://orcid.org/0009-0006-2318-4529> Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid:
10. Enfermeiro, Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica pela (EPM/UNIFESP), Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Introdução. Diante da crescente prevalência da diabetes nas últimas décadas, faz-se necessário desenvolver terapias capazes de reduzir suas complicações. **Objetivo.** Averiguar, através de uma revisão de escopo, a eficácia da vitamina B12 no tratamento da neuropatia diabética. **Método.** Para a formulação da pergunta norteadora do estudo, utilizou-se a estratégia PCC (População, Conceito, Contexto), a qual orientou a busca por artigos nas bases de dados BVS, Embase, Scopus e *Web of Science*. Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sendo posteriormente encaminhados para o processo de extração. **Resultados.** Foram selecionados cinco artigos, caracterizados como ensaios clínicos prospectivos, sendo três *open-label* e dois *double-blind*, visando investigar os benefícios e a eficácia isolada da metilcobalamina (vitamina B12) no tratamento e na melhora dos sintomas atrelados à neuropatia diabética. Todos evidenciaram seus efeitos benéficos para esse fim, mas houve divergência quanto aos parâmetros empregados para a determinação desses impactos. Uma melhoria na velocidade de condução dos nervos avaliados foi demonstrada por dois artigos, enquanto a diminuição da dor também foi atestada por dois artigos, apesar de um ter classificado tal redução como pouco expressiva. Ademais, dois artigos verificaram melhorias nos sintomas autonômicos pela administração da metilcobalamina. Por fim, houve discrepância entre os estudos quanto aos efeitos dessa terapia sobre o nervo sural. **Conclusão.** A suplementação de vitamina B12 é benéfica para o

tratamento da neuropatia diabética, destacando-se, ainda, como uma alternativa segura, sem registros de efeitos adversos decorrentes dessa abordagem terapêutica.

Unitermos. Neuropatia Diabética; Vitamina B12; Tratamento; Eficácia; Complicações do Diabetes; Suplementos Nutricionais

Abstract

Introduction. Given the increasing prevalence of diabetes in recent decades, it is necessary to develop therapies capable of reducing its complications. **Objective.** To investigate, through a scoping review, the efficacy of vitamin B12 in the treatment of diabetic neuropathy. **Method.** The study's guiding question was formulated using the PCC (Population, Concept, Context) strategy, which guided the search for articles in the BVS, Embase, Scopus, and Web of Science databases. Articles were selected based on inclusion and exclusion criteria and subsequently subjected to the extraction process. **Results.** Five articles were selected, characterized as prospective clinical trials, including three open-label and two double-blind studies. These studies aimed to investigate the benefits and isolated efficacy of methylcobalamin (vitamin B12) in treating and improving symptoms associated with diabetic neuropathy. All articles demonstrated beneficial effects for this purpose, but there was divergence regarding the parameters used to determine these impacts. Two articles showed improvement in nerve conduction velocity, while pain reduction was also confirmed by two articles, although one classified this reduction as minimal. Additionally, two articles reported improvements in autonomic symptoms with methylcobalamin administration. Finally, there was discrepancy among studies regarding the effects of this therapy on the sural nerve. **Conclusion.** This review concludes that supplementing with vitamin B12 is beneficial for the treatment of diabetic neuropathy, highlighting it as a safe alternative without adverse effects resulting from this therapeutic approach.

Keywords. Diabetic Neuropathy; Vitamin B12; Treatment; Efficacy; Diabetes Complications; Nutritional Supplements

Resumen

Introducción. Ante la creciente prevalencia de la diabetes en las últimas décadas, es necesario desarrollar terapias capaces de reducir sus complicaciones. **Objetivo:** Investigar, a través de una revisión de alcance, la eficacia de la vitamina B12 en el tratamiento de la neuropatía diabética. **Método.** Para formular la pregunta orientadora del estudio, se utilizó la estrategia PCC (Población, Concepto, Contexto), que guió la búsqueda de artículos en las bases de datos BVS, Embase, Scopus y Web of Science. Los artículos se seleccionaron según criterios de inclusión y exclusión, y posteriormente se sometieron al proceso de extracción.

Resultados. Se seleccionaron cinco artículos, caracterizados como ensayos clínicos prospectivos, incluyendo tres estudios abiertos y dos doble ciego. Estos estudios tenían como objetivo investigar los beneficios y la eficacia aislada de la metilcobalamina (vitamina B12) en el tratamiento y la mejora de los síntomas asociados con la neuropatía diabética. Todos los artículos demostraron efectos beneficiosos para este propósito, pero hubo divergencias en cuanto a los parámetros utilizados para determinar estos impactos. Dos artículos mostraron mejoría en la velocidad de conducción nerviosa, mientras que la reducción del dolor también fue confirmada por dos artículos, aunque uno clasificó esta reducción como poco expresiva. Además, dos artículos informaron mejoras en los síntomas autonómicos con la administración de metilcobalamina. Finalmente, hubo discrepancia entre los estudios en cuanto a los efectos de esta terapia sobre el nervio sural. **Conclusión.** Esta revisión concluye que la suplementación de vitamina B12 es beneficiosa para el tratamiento de la neuropatía diabética, destacándose como una alternativa segura sin efectos adversos derivados de este enfoque terapéutico.

Palabras clave. Neuropatía Diabética; Vitamina B12; Tratamiento; Eficacia; Complicaciones de la Diabetes; Suplementos Nutricionales

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 19/03/2024

Aceito em: 14/06/2024

Endereço de correspondência: Hugo RS Silva. Recife-PE, Brasil. Email: hugo.silva@upe.br

INTRODUÇÃO

A diabetes é uma doença que teve um aumento expressivo em sua prevalência desde a década de 1980¹, passando de 108 milhões de adultos afetados no mundo para 529 milhões em 2021². Atualmente, é estimado que, entre esses indivíduos afetados, cerca de 50% sejam acometidos pela neuropatia diabética (ND)³, uma complicação debilitante decorrente da hiperglicemia crônica que causa degeneração prolongada das fibras sensoriais nos axônios⁴.

A neuropatia manifesta-se por meio de uma variedade de sintomas clínicos, incluindo parestesia, queimação, sensação de pontada e até mesmo a sensação de choque elétrico⁵. Isso pode resultar no aumento do risco de úlceras nos pés e pernas, chegando à necessidade de amputação dos membros. Ademais, a dor neuropática e a diminuição da sensibilidade podem contribuir para o favorecimento de quedas e restrições às atividades da vida diária⁶, comprometendo a qualidade de vida e o bem-estar dos indivíduos afetados⁷. Dessa forma, surge a necessidade de serem procurados tratamentos para a melhora dos sintomas apresentados e, consequentemente, fazer o resgate da qualidade de vida das pessoas afetadas.

Apesar dos avanços científicos recentes investigarem diversas farmacoterapias para neuropatia diabética periférica (NPD), o número de evidências constatadas ainda é limitado na área⁸. Existem dois principais tipos de tratamentos: os que visam atuar nos mecanismos patogênicos e aqueles com o intuito de aliviar os sintomas;

dentre os patogênicos, há apenas um método atualmente disponível comprovado: o controle glicêmico⁹. Porém, em relação aos tratamentos sintomáticos para ND, há uma variedade considerável de possibilidades, destacando-se aqui a descoberta inovadora e promissora da suplementação da vitamina B12.

Também conhecida como cobalamina, a vitamina B12 trata-se de uma substância essencial para diversas funções biológicas, entre elas a atividade nos tecidos nervosos, promovendo o alívio da dor através de mecanismos como o estímulo à mielinização, amplificação da regeneração nervosa e diminuição do disparo do nervo ectópico, explicando o alívio dos sintomas dolorosos apresentados pelos pacientes com NPD¹⁰. Nesse sentido, a cobalamina desencadeia tais efeitos através do seu importante papel na síntese de mielina que auxilia no desenvolvimento das células de Schwann¹¹, contribuindo para amplificar a remielinização dos neurônios danificados pela NPD e consequentemente uma melhora da função nervosa e da sintomatologia¹².

Sendo assim, dado o crescente destaque do tema, faz-se necessária esta revisão para averiguar detalhadamente as evidências disponíveis na comunidade científica acerca da eficácia da suplementação de vitamina B12 no tratamento da ND. No estudo, objetivou-se estabelecer as possíveis vantagens e desvantagens dessa possibilidade terapêutica, a fim de contribuir com a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos pela NPD.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão de escopo, realizada com o objetivo de identificar lacunas de conhecimento sobre um determinado assunto e, com isso, possivelmente ser a precursora de uma revisão sistemática¹³. Para orientar a escrita desta revisão, foram aplicados os critérios sugeridos no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)¹⁴, protocolo adaptado no qual são listados 22 itens que devem estar presentes nesse tipo de revisão, além de dois itens opcionais. Tal protocolo pode ser acessado na rede EQUATOR (*Enhancing the QUAlity and Transparency Of health Research*), a qual, como o próprio nome sugere, tem por objetivo melhorar a qualidade das pesquisas em saúde e das suas publicações¹⁵.

Estratégia de busca

Para a formulação da questão norteadora da pesquisa, utilizou-se a estratégia PCC, um acrônimo para *Population/Participants, Concept e Context*. Com base nela, foi elaborada a seguinte pergunta: Quais as evidências acerca da eficácia da suplementação de vitamina B12 no tratamento da ND? Em seguida, foram desenvolvidas estratégias de busca para quatro bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Embase, Scopus e *Web of Science*. Para isso, verificaram-se os termos de busca nos MeSH *Terms*, para a BVS e para o *Web of Science*, e no Emtree, para o Embase e para o Scopus, conforme consta no Quadro

1. Vale ressaltar, ainda, que a escolha dessas bases para a coleta de dados baseou-se no fato de serem referências para a realização de pesquisas na área da saúde — e, em relação ao Embase, especialmente importante para as considerações no âmbito farmacológico, recorte temático deste estudo —, contando com uma vasta literatura de ampla notoriedade internacional.

Critérios de seleção

Foram aplicados como critérios de inclusão: ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos, gratuitos, escritos em português ou em inglês e que abordaram, no título, no resumo ou nas palavras chaves, a eficácia da vitamina B12 no tratamento da NPD, em diferentes dosagens e associada a diferentes técnicas de suplementação. Além disso, foram excluídos artigos que envolviam estudos em animais, tendo em vista os dilemas bioéticos de proteção animal e a baixa confiabilidade dessas pesquisas no que tange à fidedignidade dos resultados obtidos em outras espécies animais em comparação com o que se espera no organismo humano¹⁶. Ademais, artigos que avaliavam a ação da vitamina B12 somente quando aliada a outros fármacos também foram excluídos, com o intuito de investigar, com precisão, o papel individual da vitamina B12, sem a influência potencial de outros agentes terapêuticos, permitindo uma análise mais específica de seus efeitos na ND.

Quadro 1. Estratégia de busca em cada base de dados e número de resultados.

| BASE DE DADOS | ESTRATÉGIA DE BUSCA | NÚMERO DE RESULTADOS |
|---------------|--|----------------------|
| BVS | ("Treatment Outcome" OR "Outcome, Treatment" OR "Patient-Relevant Outcome" OR "Outcome, Patient-Relevant" OR "Outcomes, Patient-Relevant" OR "Patient Relevant Outcome*" OR "Clinical Effectiveness" OR "Effectiveness, Clinical" OR "Treatment Effectiveness" OR "Effectiveness, Treatment" OR "Rehabilitation Outcome" OR "Outcome, Rehabilitation" OR "Treatment Efficacy" OR "Efficacy, Treatment" OR "Treatment" OR "Efficacy" OR "Clinical Efficacy" OR "Efficacy, Clinical") AND ("Vitamin B 12" OR "B 12, Vitamin" OR "Vitamin B12" OR "B12, Vitamin" OR "Cyanocobalamin" OR "Cobalamin*" OR "Eritron") AND ("Diabetic Neuropathy" OR "Neuropathies, Diabetic" OR "Neuropathy, Diabetic" OR "Diabetic Autonomic Neuropathy" OR "Diabetic Autonomic Neuropathies" OR "Autonomic Neuropathies, Diabetic" OR "Autonomic Neuropathy, Diabetic" OR "Neuropathies, Diabetic Autonomic" OR "Neuropathy, Diabetic Autonomic" OR "Diabetic Neuralgia" OR "Diabetic Neuralgias" OR "Neuralgias, Diabetic" OR "Diabetic Neuropathy, Painful" OR "Diabetic Neuropathies, Painful" OR "Neuropathies, Painful Diabetic" OR "Neuropathy, Painful Diabetic" OR "Painful Diabetic Neuropathy" OR "Painful Diabetic Neuropathies" OR "Neuralgia, Diabetic" OR "Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy" OR "Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy" OR "Diabetic Asymmetric Polyneuropathy" OR "Diabetic Asymmetric Polyneuropathies" OR "Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic" OR "Asymmetric Polyneuropathy, Diabetic" OR "Polyneuropathies, Diabetic Asymmetric" OR "Polyneuropathy, Diabetic Asymmetric" OR "Diabetic Mononeuropathy" OR "Diabetic Mononeuropathies" OR "Mononeuropathies, Diabetic" OR "Mononeuropathy, Diabetic" OR "Diabetic Mononeuropathy Simplex" OR "Diabetic Mononeuropathy Simplices" OR "Mononeuropathy Simplex, Diabetic" OR "Mononeuropathy Simplices, Diabetic" OR "Simplex, Diabetic Mononeuropathy" OR "Simplices, Diabetic Mononeuropathy" OR "Diabetic Amyotrophy" OR "Diabetic Amyotrophies" OR "Amyotrophies, Diabetic" OR "Amyotrophy, Diabetic" OR "Diabetic Polyneuropathy" OR "Diabetic Polyneuropathies" OR "Polyneuropathies, Diabetic" OR "Polyneuropathy, Diabetic") | 91 |
| Embase | ("combination therapy" OR "disease therapy" OR "disease treatment" OR "diseases treatment" OR "disorder treatment" OR "disorders treatment" OR "efficacy, therapeutic" OR "illness treatment" OR "medical therapy" OR "medical treatment" OR "multiple therapy" OR "polytherapy" OR "somatotherapy" OR "therapeutic action" OR "therapeutic efficacy" OR "therapeutic trial" OR "therapeutic trials" OR "therapeutics" OR "therapy, medical" OR "treatment effectiveness" OR "treatment efficacy" OR "treatment, medical" OR "therapy") AND ("12 oral" OR "5, 6 dimethylbenzimidazole b12 coenzyme" OR "acravit b12" OR "almeret" OR "alpha (5, 6 dimethylbenzimidazolyl) cobamylcyanid" OR "anacobin" OR "anacobine" OR "antipernicin" OR "antipernicine" OR "apavit b12" OR "aquo cobinamide cyanide" OR "arcored" OR "b docin" OR "b12" OR "b12 delagrange" OR "b12 flavin" OR "b12 galto" OR "b12 horfervit" OR "b12 mille" OR "b12 monovit" OR "b12 pierrel" OR "b12 siegfried" OR "b12 vicotrat" OR "b12 vitamin" OR "b12 weber" OR "bagovit b12" OR "bedoc" OR "bedoce" OR "bedodec" OR "bedodeka" OR "bedoxyl" OR "bedoz" OR "bedozane" OR "bedumil" OR "behapan" OR "behepane" OR "beniform" OR "benol" OR "bentavit b12" OR "berubi" OR "berubigen" OR "berubigene" OR "berubin" OR "berubine" OR "betally 12" OR "betalin 12" OR "betaline 12" OR "betamine b12" OR "beterapion 12" OR "betolvex" OR "betolvidon" OR "bevatine" OR "bevatine 12" OR "bevidoral" OR "bevidox" OR "bevitex" OR "bex" OR "bexii" OR "bexitab" OR "bimil" OR "biocres" OR "biopar" OR "bitevan" OR "bivetan" OR "byladoce" OR "cabadon m" OR "calomist" OR "catavin" OR "catavine" OR "clarentin 12" OR "clarentine 12" OR "cn cobalamin" OR "cn cobalamine" OR "cobadoco forte" OR "cobal-1000" OR "cobalamide" OR "cobalin" OR "cobaline" OR "coballamine" OR "cobaltron" OR "cobaltrone" OR "cobamin" OR "cobamin ophth soln" OR "cobamine" OR "cobastab" OR "cobavite" OR "cobeminum" OR "cobione" OR "cobolin-m" OR "cobrumin" OR "cobrumine" OR "cohemin" OR "cohemine" OR "compensal 25, 000" OR "covit" OR "creliverol-12" OR "cresiro" OR "cresiro" OR "crodabion b12" OR "cromatonbic b12" OR "crystal b-12" OR "crystamin" OR "crystamine" OR "crystimin 1000" OR "crystwel" OR "cyanacobalamin" OR "cyanaton" OR "cyanatone" OR "cyanocabalamin" OR "cyano 5, 6 dimethylbenzimidazolylcobamide" OR "cyano cobalamin" OR "cyano cobalamine" OR "cyanocabalamin" OR "cyanocobal" OR "cyanocobalamine" OR "cyanocobalomin" OR "cycobemin" OR "cycobeminet" OR "cycolamin" OR "cycolamine" OR "cycoplex" OR "cyomin" OR "cyredin" OR "cytacon" OR "cytacone" OR "cytagon" OR "cytamen" OR "cytamene" OR "cytaton" OR "cytatone" OR "cytobex" OR "cytobion" OR "cytobione" OR "davitamon b12" OR "depo-cobolin" OR "dicibin" OR "dicopac" OR "distivit" OR "dobetin" OR "dobetine" OR "doce oral" OR "docecrisina" OR "docemine" OR "doceoral" OR "docibin" OR "docibine" OR "docigram" OR "docivit" OR "dodecabee" OR "dodecavite" OR "dodevitina" OR "dodox" OR "douzoral b12" OR "dozefull" OR "ducobee" OR "ducobee depot" OR "dumovit b12" OR "duodebex" OR "duodecibin" OR "duodecibine" OR "embiol" OR "emobione" OR "endoglobin" OR "energamma" OR "erftamin 12" OR "erftamine 12" OR "eritron" OR "eritrosir" OR "eritrovit b12" OR "eruhaemon" OR "erycytol" OR "erythrotin" OR "erythrotine" OR "examen" OR "examene" OR "extrinsic factor" OR "fermin" OR "fresmin" OR "godabione b12" OR "griseovit" OR "grisevit" OR "grisovit" OR "hematolamin" OR "hemo b doze" OR "hemoergene" OR "hemomin" OR "hemomine" OR "hemosalus b12" OR "hepagon" OR "hepagon" OR "hepavis" OR "hepavit" OR "hepcovite" OR "heptenyl 12" OR "ido b12" OR "intrinase" OR "intrindon" OR "intrinolone" OR "isopto b12" OR "kaybovite" OR "la-12" OR "lactobacillus lactis dorner factor" OR "lagavit b12" OR "lifaton b12" OR "livonal schering" OR "lld factor" OR "lophakomp-b12" OR "macrabin" OR "mavena B12" OR "megabione" OR "megalovel" OR "mepharnbin" OR "mepharubine" OR "milbedoce" OR "millevit" OR "nascobal" OR "nascobal intranasal gel" OR "navagron" OR "navagrone" OR "neurobaltina" OR "neurobaltine" OR "neuroforte-r" OR "norivite-12" OR "normocytin" OR "optovite b12" OR "orobalin" OR "osfavit b12" OR "palvite" OR "parentosol b12" OR "pernaevit" OR "pernical" OR "pernicipur" OR "pernipuvon" OR "pernoral" OR "pharmatovit b12" OR "pinkamin" OR "pinkamine" OR "plecyamin" OR "plecyamine" OR "poyamin" OR "poyamine" OR "rametine" OR "rectocenga" OR "recytomin" OR "recytomine" OR "redamin" OR "redamine" OR "redisol" OR "regividerm" OR "reticulogen" OR "reticulogene" OR "rhodacryst" OR "robelvit" OR "rojamin" OR "rotamin" OR "rotamine" OR "rubavit" OR "rubavint" OR "rubentin" OR "rubentine" OR "rubesol" OR "rubion" OR "rubione" OR "rubivitan" OR "rubivite" OR "rubramin" OR "rubramin pc" OR "rubranova" OR "rubrine" OR "rubripca" OR "rubrocitol" OR "rubrovit" OR "rubyvan" OR "rubyyit" OR "ruvitve" OR "s.p. cycolamin" OR "s.p. cycolamine" OR "sytobex" OR "transcyanocobalamin" OR "twel be" OR "twelbe" OR "twelton" OR "twelve oral" OR "twelveoral" OR "ucemine b12" OR "vi-twel" OR "vibalt" OR "vibecon" OR "vibecone" OR "vibicon" OR "vibicone" OR "vibisone" OR "vicapan n" OR "viemin 12" OR "virubra" OR "vita no. 12" OR "vitabee 12" OR "vitadom" OR "vitamin b 12" OR "vitamin b-12" OR "vitamin B12" OR "vitamin b12 r" OR "vitamina b12-ecar" OR "vitapur b 12" OR "vitarubin" OR "cyanocobalamin") AND ("diabetes neuropathy" OR "diabetic mononeuritis" OR "diabetic mononeuropathy" OR "diabetic neuritis" OR "diabetic neuropathies" OR "diabetic peripheral neuropathy" OR "diabetic polyneuritis" OR "diabetic polyneuropathy" OR "diabetic neuropathy") | 389 |

Quadro 1 (cont.). Estratégia de busca em cada base de dados e número de resultados.

| BASE DE DADOS | ESTRATÉGIA DE BUSCA | NÚMERO DE RESULTADOS |
|----------------|---|----------------------|
| Scopus | (("combination therapy" OR "disease therapy" OR "disease treatment" OR "diseases treatment" OR "disorder treatment" OR "disorders treatment" OR "efficacy, therapeutic" OR "illness treatment" OR "medical therapy" OR "medical treatment" OR "multiple therapy" OR "polytherapy" OR "somatotherapy" OR "therapeutic action" OR "therapeutic efficacy" OR "therapeutic trial" OR "therapeutic trials" OR "therapeutics" OR "therapy, medical" OR "treatment effectiveness" OR "treatment efficacy" OR "treatment, medical" OR "therapy") AND ("12 oral" OR "5, 6 dimethylbenzimidazole b12 coenzyme" OR "acravit b12" OR "almeret" OR "alpha (5, 6 dimethylbenzimidazolyl) cobamylcyanid" OR "anacobin" OR "anacobine" OR "antiperenicin" OR "antiperenicine" OR "apavit b12" OR "aquocobinamide cyanide" OR "arcored" OR "b docin" OR "b12" OR "b12 delagrange" OR "b12 flavin" OR "b12 galto" OR "b12 horfervit" OR "b12 mille" OR "b12 monovit" OR "b12 pierrel" OR "b12 siegfried" OR "b12 vicotrat" OR "b12 vitamin" OR "b12 weber" OR "bagovit b12" OR "bedoc" OR "bedoce" OR "bedodec" OR "bedodeka" OR "bedoxyl" OR "bedoz" OR "bedozane" OR "bedumil" OR "behepan" OR "behepane" OR "beniform" OR "benol" OR "bentavit b12" OR "berubi" OR "berubigen" OR "berubigene" OR "berubin" OR "berubine" OR "betalily 12" OR "betalin 12" OR "betaline 12" OR "betamine b12" OR "beterapion 12" OR "betolvex" OR "betolvidon" OR "bevatine" OR "bevantine 12" OR "bevidoral" OR "bevidox" OR "bevitex" OR "bex" OR "bexil" OR "bexitab" OR "bimil" OR "biocres" OR "biopar" OR "bitevan" OR "bivetan" OR "byladoce" OR "cabadon m" OR "calomist" OR "catavin" OR "catavine" OR "clarentin 12" OR "clarentine 12" OR "cn cobalamin" OR "cn cobalamine" OR "cobadoco forte" OR "cobal-1000" OR "cobalamide" OR "cobalin" OR "cobaline" OR "cobalamine" OR "cobalmed" OR "cobaltron" OR "cobaltrone" OR "cobamin" OR "cobamin ophth soln" OR "cobamine" OR "cobastab" OR "cobavite" OR "cobeminum" OR "cobicone" OR "cobolin-m" OR "cobrumin" OR "cobrumine" OR "cohemin" OR "cohemine" OR "compensal 25, 000" OR "covit" OR "creliverol-12" OR "cresiro" OR "cresiro" OR "crodabion b12" OR "cromatonicb b12" OR "crystal b-12" OR "crystamin" OR "crystamine" OR "crystimin 1000" OR "crystwel" OR "cyanocobalamin" OR "cyanaton" OR "cyanatone" OR "cyanocabalamin" OR "cyano 5, 6 dimethylbenzimidazolylcobamide" OR "cyano cobalamin" OR "cyano cobalamine" OR "cyanocabalamin" OR "cyanocobal" OR "cyanocobalamine" OR "cyanocobalomin" OR "cycobemin" OR "cycobemine" OR "cycobeminet" OR "cycolamin" OR "cycolamine" OR "cycoplex" OR "cyomin" OR "cyredin" OR "cytacone" OR "cytagon" OR "cytamen" OR "cytamene" OR "cytaton" OR "cytatone" OR "cytobex" OR "cytobion" OR "cytobione" OR "davitamon b12" OR "depcobolin" OR "dicibin" OR "dicopac" OR "distivit" OR "dobetin" OR "dobetine" OR "doce oral" OR "docecrisina" OR "docemine" OR "doceoral" OR "docibin" OR "docibine" OR "docigram" OR "docivit" OR "dodecabee" OR "dodecavite" OR "dodevitina" OR "dodox" OR "douzoral b12" OR "dozefull" OR "ducobee" OR "ducobee depot" OR "dumovit b12" OR "duodebex" OR "duodecibin" OR "duodecibile" OR "embiol" OR "emobione" OR "endoglobin" OR "energamma" OR "erftamin 12" OR "erftamine 12" OR "eritron" OR "eritrosir" OR "eritrovit b12" OR "eruhaemon" OR "erycytol" OR "erythrotin" OR "erythrotine" OR "examen" OR "examene" OR "extrinsic factor" OR "fermin" OR "fresmin" OR "godabione b12" OR "griseovit" OR "grisevit" OR "hematolamin" OR "hemo b doze" OR "hemoergene" OR "hemomin" OR "hemomine" OR "hemosalus b12" OR "hepagone" OR "hepagon" OR "hepavis" OR "hepavit" OR "hepcovite" OR "heptenyl 12" OR "ido b12" OR "intrinase" OR "intrindon" OR "intrinolone" OR "isopto b12" OR "kaybovite" OR "la-12" OR "lactobacillus lactis dorner factor" OR "lagavit b12" OR "lifaton b12" OR "livonal schering" OR "lld factor" OR "lophakomp-b12" OR "macrabin" OR "mavena B12" OR "megabione" OR "megalovel" OR "mepharnbin" OR "mepharubine" OR "milbedoce" OR "millevit" OR "nascobal" OR "nascobal intransal gel" OR "navagron" OR "navagrone" OR "neurobaltina" OR "neurobaltine" OR "neuroforte-r" OR "norivite-12" OR "normocytin" OR "optovite b12" OR "orobalin" OR "osfavit b12" OR "palvite" OR "parentosol b12" OR "pernaevit" OR "pernical" OR "pernicipur" OR "pernipuvon" OR "pernoral" OR "pharmatovit b12" OR "pinkamin" OR "pinkamine" OR "plecyamin" OR "plecyamine" OR "poyamin" OR "poyamine" OR "rametine" OR "rectocenga" OR "recytomin" OR "recytomine" OR "redamin" OR "redamine" OR "redisol" OR "regividerm" OR "reticulogen" OR "reticulogene" OR "rhodacryst" OR "robelvit" OR "rojamin" OR "rotamin" OR "rotamine" OR "rubavit" OR "rubentin" OR "rubentine" OR "rubesol" OR "rubion" OR "rubione" OR "rubivitan" OR "rubivite" OR "rubramin" OR "rubramin pc" OR "rubranova" OR "rubrine" OR "rubripca" OR "rubrocitol" OR "rubrovit" OR "rubyyvan" OR "rubyyvit" OR "ruvit" OR "s.p. cycolamin" OR "s.p. cycolamine" OR "sytobex" OR "transcyanocabalamin" OR "twel be" OR "twelbe" OR "twelton" OR "twelve oral" OR "twelveoral" OR "ucemine b12" OR "vi-twel" OR "vibalt" OR "vibecon" OR "vibecone" OR "vibicon" OR "vibicone" OR "vibisone" OR "vicapan n" OR "viemin 12" OR "virubra" OR "vita no. 12" OR "vitabee 12" OR "vitadom" OR "vitamin b 12" OR "vitamin b-12" OR "vitamin B12" OR "vitamin b12 r" OR "vitamina b12-ecar" OR "vitapur b 12" OR "vitarubin" OR "cyanocobalamin") AND ("diabetes neuropathy" OR "diabetic mononeuritis" OR "diabetic mononeuropathy" OR "diabetic neuritis" OR "diabetic neuropathies" OR "diabetic peripheral neuropathy" OR "diabetic polyneuritis" OR "diabetic polyneuropathy" OR "diabetic neuropathy") | 1.623 |
| Web of Science | ("Treatment Outcome" OR "Outcome, Treatment" OR "Patient-Relevant Outcome" OR "Outcome, Patient-Relevant" OR "Outcomes, Patient-Relevant" OR "Patient Relevant Outcome*" OR "Clinical Effectiveness" OR "Effectiveness, Clinical" OR "Treatment Effectiveness" OR "Effectiveness, Treatment" OR "Rehabilitation Outcome" OR "Outcome, Rehabilitation" OR "Treatment Efficacy" OR "Efficacy, Treatment" OR "Treatment" OR "Efficacy" OR "Clinical Efficacy" OR "Efficacy, Clinical") AND ("Vitamin B 12" OR "B 12, Vitamin" OR "Vitamin B12" OR "B12, Vitamin" OR "Cyanocobalamin" OR "Cobalamin*" OR "Eritron") AND ("Diabetic Neuropathy" OR "Neuropathies, Diabetic" OR "Neuropathy, Diabetic" OR "Diabetic Autonomic Neuropathy" OR "Diabetic Autonomic Neuropathies" OR "Autonomic Neuropathies, Diabetic" OR "Autonomic Neuropathy, Diabetic" OR "Neuropathies, Diabetic Autonomic" OR "Neuropathy, Diabetic Autonomic" OR "Diabetic Neuralgia" OR "Diabetic Neuralgias" OR "Neuralgias, Diabetic" OR "Diabetic Neuropathy, Painful" OR "Diabetic Neuropathies, Painful" OR "Neuropathies, Painful Diabetic" OR "Neuropathy, Painful Diabetic" OR "Painful Diabetic Neuropathy" OR "Painful Diabetic Neuropathies" OR "Neuralgia, Diabetic" OR "Symmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy" OR "Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy" OR "Diabetic Asymmetric Polyneuropathy" OR "Diabetic Asymmetric Polyneuropathies" OR "Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic" OR "Asymmetric Polyneuropathy, Diabetic" OR "Polyneuropathies, Diabetic Asymmetric" OR "Polyneuropathy, Diabetic Asymmetric" OR "Diabetic Mononeuropathy" OR "Diabetic Mononeuropathies" OR "Mononeuropathies, Diabetic" OR "Mononeuropathy, Diabetic" OR "Diabetic Mononeuropathy Simplex" OR "Diabetic Mononeuropathy Simplices" OR "Mononeuropathy Simplex, Diabetic" OR "Mononeuropathy Simplices, Diabetic" OR "Simplex, Diabetic Mononeuropathy" OR "Simplices, Diabetic Mononeuropathy" OR "Diabetic Amyotrophy" OR "Diabetic Amyotrophies" OR "Amyotrophies, Diabetic" OR "Amyotrophy, Diabetic" OR "Diabetic Polyneuropathy" OR "Diabetic Polyneuropathies" OR "Polyneuropathies, Diabetic" OR "Polyneuropathy, Diabetic") | 47 |

Por fim, determinou-se a supressão de um artigo o qual havia sido removido da sua revista de publicação, mesmo constando em uma base de dados, bem como a exclusão de artigos que, apesar de apresentarem, em sua estrutura, alguns descritores previamente selecionados, não correspondiam ao objetivo desta revisão.

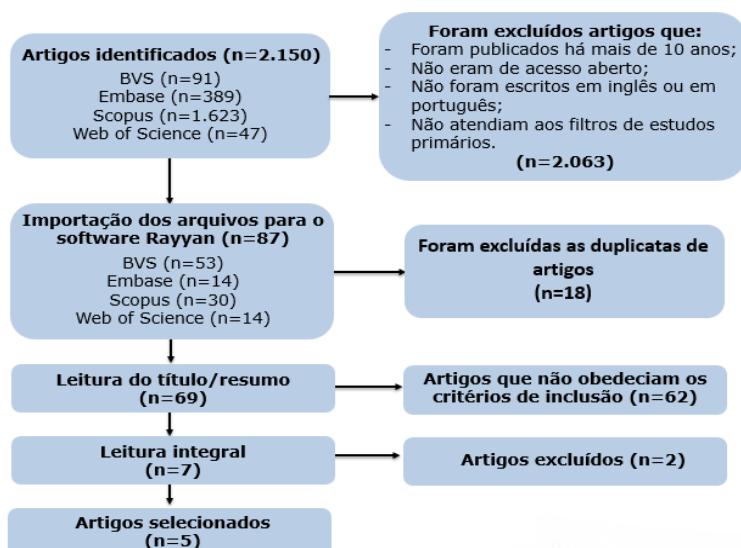
Procedimentos para a seleção dos artigos

Para a escolha dos artigos, houve, inicialmente, a aplicação dos seguintes filtros disponíveis nas bases de dados anteriormente citadas, com algumas variações entre elas: “articles”, que exclui artigos de revisão e editoriais; “english” ou “portuguese”, o qual exclui artigos em outras línguas; “full text” e “open text”, que revelam quais artigos estão disponibilizados gratuitamente e integralmente; “title, abstract and keyword” ou “topic”, para a seleção de artigos que continham as palavras da estratégia de busca no título, no resumo ou nas palavras chaves; e o filtro de tempo de publicação, para a inclusão somente de artigos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, de 2014 a 2024. Com isso, dos 2.150 artigos identificados, apenas 87 se enquadram nos filtros (53 da BVS, 14 do Embase, 30 do Scopus e 14 do *Web of Science*).

Em seguida, dois revisores independentes, por meio do software Rayyan, um gerenciador de referências bibliográficas, realizaram a seleção desses 87 artigos, no mês de janeiro de 2024, eliminando duplicatas e filtrando artigos com base nos critérios anteriormente citados. Esse

processo foi realizado em duas etapas: na primeira etapa, foram analisados os títulos e os resumos; na segunda etapa, os artigos selecionados foram lidos integralmente, a fim de assegurar que eram coerentes com o objetivo da pesquisa, e, por fim, encaminhados para a extração de dados, conforme ilustrado na Figura 1. Nesse ínterim, vale destacar, ainda, que, dos 7 artigos lidos integralmente, um deles foi extraído do Embase, enquanto os outros seis, da BVS. Consequentemente, todos os artigos oriundos do Scopus e do *Web of Science* foram excluídos já na primeira etapa. Por outro lado, na segunda etapa, foram excluídos dois artigos oriundos da BVS, já que um deles não respondia à pergunta de pesquisa e o outro, embora respondesse, havia sido removido de sua revista de publicação. Ao final, restaram quatro artigos da BVS e um artigo do Embase, encaminhados, finalmente, para a extração.

Figura 1. Fluxograma indicando a seleção dos artigos que foram incluídos e excluídos.



Procedimentos para a extração dos dados

Para concluir, três revisores independentes desenvolveram a fase de coleta de dados dos artigos selecionados. Nessa etapa, os autores utilizaram um arquivo compartilhado no formato de tabela, criado na plataforma Planilhas Google, parte do pacote gratuito de Editores de Documentos Google, por meio do acesso institucional @upe.br, no site <https://docs.google.com/spreadsheets/>. Nessa tabela, foram adicionados os seguintes dados extraídos: títulos dos artigos, nomes dos autores, anos de publicação, objetivos, metodologias, resultados e conclusões.

RESULTADOS

A partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na seção de metodologia, cinco artigos¹⁷⁻²¹ foram incluídos nesta revisão, conforme demonstra a Figura 1. Todos os artigos analisados são caracterizados como ensaios clínicos prospectivos, sendo três *open-label* e dois *double-blind*, e as demais características de cada estudo podem ser encontradas no Quadro 2.

Os artigos selecionados buscam, com diferentes metodologias, investigar os benefícios e a eficácia isolada da metilcobalamina no tratamento e na melhora dos sintomas da ND. Dos ensaios clínicos utilizados, Didangelos 2021¹⁷ incluiu um grupo de controle no qual os efeitos da vitamina B12 foram comparados entre um grupo de intervenção ativa e um grupo placebo.

Quadro 2 - Características dos artigos incluídos.

| Autor e ano de publicação | Tamanho amostral (n) | Tipo de Artigo | Objetivo | Resultados |
|--|----------------------|--|---|---|
| Didangelos <i>et al</i> , 2021 ¹⁷ | 90 | Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego | Investigar os efeitos da normalização dos níveis de vitamina b12 com a suplementação oral de B12 (metilcobalamina) 1000 μ g/dia por um ano em pacientes com neuropatia diabética. | No grupo ativo, houve aumento substancial ($p<0,001$) nos níveis de vitamina B12 de $232,0\pm71,8$ pmol/L para $776,7\pm242,3$ pmol/L, enquanto o grupo do placebo não apresentou mudanças relevantes. Durante a avaliação final, a VPT, o MNSIQ, a qualidade de vida, o escore de dor, SVCN, PANS e ESCF, além de ter sido notável a diferença entre os grupos ativo e placebo, melhoraram significantemente no primeiro. No entanto, os CARTs e o exame MNSIE não mostraram melhorias relevantes. Nenhum dos parâmetros investigados melhorou no grupo placebo e alguns índices pioraram, como o score de dor. |
| Zhang <i>et al</i> , 2021 ¹⁸ | 35 | Ensaio Clínico Randomizado Controlado | Comparar a eficácia da administração intramuscular e oral de Mecobalamina no tratamento de Neuropatia Periférica Diabética leve a moderada ao detectar a reparação de fibras nervosas | Ao final de 8 semanas de tratamento, os pacientes do grupo das injeções de Mecobalamina apresentaram melhora significante em relação à baseline de IWL ($4,00\pm3,09$ mm/mm ² ; $p<0,01$), CFNC ($3,26\pm4,01$ mm/mm ² ; $p=0,01$), DRNC ($11,49\pm20,09$ n/mm ² ; $p=0,044$), SAS ($-2,13\pm1,85$; $p<0,01$) e da Amplitude de RCS das extremidades superiores ($0,76\pm1,08$ mV; $p<0,05$). Ao passo que os pacientes do grupo dos comprimidos de Mecobalimina apresentaram melhora significante em relação à baseline, apenas, do score SPCT ($-0,53\pm0,72$; $p=0,01$). Nenhum dos tratamentos conduziu a uma melhora significante do DFNC ou do PANS esquerdo, nem da Latência RCS nas extremidades superiores ou da Latência e Amplitude RCS nas extremidades inferiores. |
| Sharma <i>et al</i> , 2021 ¹⁹ | 84 | Ensaio clínico controlado | Estudar a eficácia, segurança e tolerabilidade da metilcobalamina, metilcobalamina mais pregabalina e metilcobalamina mais duloxetina em paciente com dores de neuropatia diabética. | Os pacientes foram distribuídos em grupos A, B e C para a administração de metilcobalamina, metilcobalamina + pregabalina e metilcobalamina + duloxetina, respectivamente. Houve melhorias significativas na percepção de vibração no grupo C (41,4%), seguido pelo grupo B (37,9%), enquanto o grupo A teve uma resposta menos expressiva (11,6%). No teste de sensibilidade ao toque e baixa pressão, o grupo C (737,9%) apresentou a maior melhoria, seguido pelo grupo B (37,9%) e pelo grupo A (7,6%). Todos os grupos mostraram melhorias na sensibilidade térmica, sem diferenças significantes entre eles. Quanto à dor, o grupo C teve a maior redução ($4,17\pm0,48$; $p<0,0001$), seguido pelo grupo B ($3,82\pm0,05$; $p<0,001$) e depois pelo grupo A ($0,58\pm0,14$; $p=0,092$). Efeitos adversos foram mais comuns nos grupos B (6,9%) e C (10,3%). |
| Li <i>et al</i> , 2016 ²⁰ | 204 | Ensaio Clínico Controlado | Avaliar a eficácia e segurança da acetil-L-carnitina (ALC) na neuropatia periférica diabética em comparação com a metilcobalamina (MC). | Na 24 ^a semana, pacientes de ambos os grupos apresentaram reduções significantes tanto no ESN, quanto no ECN, sem diferença significante entre os dois grupos. No primeiro, a redução do ALC foi de $2,35\pm2,23$ ($p<0,0001$), enquanto a do MC foi de $2,11\pm2,48$ ($p<0,0001$), com p intergrupos =0,38. Já no segundo, a redução do ALC foi de $1,66\pm1,90$ ($p<0,0001$), enquanto a do MC foi de $1,35\pm1,65$ ($p<0,0001$), com p intergrupos =0,23. Parâmetros neurofisiológicos de VCN e ARN também apresentaram melhora em ambos os grupos. Não foi encontrada diferença significante entre os grupos na ocorrência de eventos adversos. |
| Chauhan <i>et al</i> , 2018 ²¹ | 32 | <i>Open labeled study</i> | Avaliar a ocorrência de polineuropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo I e tipo II e avaliar o efeito da administração de vitamina B12 no curso da polineuropatia | A pontuação média do score do DNS era de $1,63\pm0,75$, a qual melhorou significantemente ($p=0,032$) para $1,41\pm0,80$ depois de 3 meses de tratamento com metilcobalamina. A pontuação média do score do SAS era de $4,95\pm2,60$, enquanto após a terapia com metilcobalamina ficou em $4,59\pm2,39$, sugerindo uma melhora significante ($p=0,009$). A velocidade da condução nervosa do nervo ulnar estava normal em todos os pacientes antes e depois da terapia com metilcobalamina. A pontuação média do score DNE ($3,34\pm1,73$) melhorou significantemente ($p=0,027$) para $3,06\pm1,54$ após os 3 meses de tratamento. |

Zhang 2021¹⁸ buscou analisar a eficiência da metilcobalamina por vias distintas de administração (oral e intramuscular); Sharma 2021¹⁹ e Li 2016²⁰ empregaram grupos de controle nos quais a administração isolada de metilcobalamina foi utilizada para comparação com a administração de fármacos, seja de forma isolada ou combinada com a própria metilcobalamina; e Chauhan 2018²¹ avaliou os efeitos da metilcobalamina em todos os pacientes envolvidos na amostra, sem grupo controle.

Chauhan 2018²¹ administrou diariamente 1,5mg de metilcobalamina durante três meses nos 32 participantes da amostra e avaliou o efeito da administração de vitamina B12 no curso da polineuropatia diabética. Como parâmetro de análise, além de terem sido empregados estudos padronizados de condução nervosa do nervo ulnar, também foram utilizados três testes, aplicados antes e depois dos três meses de observação: Questionário de Sintomas da Neuropatia Diabética (DNS), Questionário de Sintomas Autonômicos (SAS) e Escore de Exame de Neuropatia Diabética (DNE). O primeiro avalia a presença ou a ausência de instabilidade ao andar, dormência, dor ardente ou sensibilidade nas pernas ou pés e sensações de formigamento. Na DNS, a ausência pontuou 0, enquanto a presença pontuou 1. Já o segundo é uma ferramenta sensível para a detecção de manifestações precoces de disautonomia, levando em consideração, ainda, os seus impactos. Por meio do SAS, sintomas como tontura e boca seca foram avaliados quanto à presença e à gravidade manifestada, em um escore

de 1 a 5. Por fim, o terceiro teste (pontuado de 0 a 16 pontos) analisa a força muscular (quadríceps femoral e tibial anterior), o reflexo do tornozelo e a sensibilidade do dedo indicador e do dedão do pé.

A partir disso, melhorias significantes foram observadas na pontuação média do escore de DNS (indo de $1,63 \pm 0,75$ para $1,41 \pm 0,80$), na pontuação média do score de SAS ($4,95 \pm 2,60$ para $4,59 \pm 2,39$) e na pontuação média do score de DNE ($3,34 \pm 1,73$ para $3,06 \pm 1,54$). A Velocidade de Condução Nervosa (VCN) estava normal antes e depois do tratamento. Esse ensaio clínico prospectivo *open label* sugeriu que o tratamento leva a uma melhora significante nos sintomas da neuropatia independentemente do nível de vitamina B12 administrado, embora enfatize a necessidade da realização de estudos maiores, com amostras mais abrangentes e devidamente cegos para análise minuciosa da eficácia da metilcobalamina²¹.

Em consonância com o estudo supracitado, um outro ensaio clínico de Zhang 2021¹⁸ recrutou 32 pacientes com NPD para um acompanhamento na administração diária de metilcobalamina por oito semanas. A população FAS (*Full Analysis Set*) foi dividida aleatoriamente em dois grupos: um de 15 pessoas, que recebeu o fármaco por injeções intramusculares (0,5mg/dia, 3x/semana) e outro de 17 pessoas, que o recebeu por comprimidos orais (0,5mg/dose, 3x/dia). Além de utilizar parâmetros mais convencionais à ND, a análise também se deu por meio da Microscopia Confocal de Córnea (MCC), apesar de serem necessários

mais estudos para avaliar precisamente a viabilidade do uso da MCC como um biomarcador de eficácia substituto para a reparação de fibras nervosas no tratamento da NPD. Ainda assim, a técnica de microscopia é implementada no estudo com o objetivo de avaliar precisamente pequenas fibras nervosas, danificadas ainda no início do processo de agravamento da doença, incluindo a coleta de dados do comprimento do espiral inferior (IWL), do comprimento de fibras nervosas corneanas (CFNC), da densidade de fibras nervosas corneanas (DFNC) e da densidade de ramos nervosos corneanos (DRNC).

Isso posto, nenhuma dessas formas de administração conduziu a uma melhora significativa do DFNC e do Potencial de Ação do Nervo Sensitivo (PANS) sural esquerdo, tendo, no tratamento intramuscular, uma melhora da Resposta Cutânea Simpática (RCS) limitada à amplitude detectada nos membros superiores quando comparada à baseline ($2,28 \pm 1,77$ mV vs $1,43 \pm 1,20$ mV; $P < 0,05$) - sendo não significante a melhora do RCS, tanto da amplitude quanto da latência, nos membros inferiores. Não obstante, a administração intramuscular do fármaco apresentou melhoras significantes tanto nos demais parâmetros corneanos - IWL, CFNC, DRNC, quanto na SAS em comparação à baseline ($-2,13 \pm 1,85$; $p > 0,01$), enquanto os pacientes do grupo dos comprimidos de metilcobalamina apresentaram melhora significativa, apenas, do Sistema de Pontuação Clínica de Toronto (SPCT). Tal questionário inclui a avaliação neurológica de sintomas, testes sensoriais e

reflexos. Os sintomas avaliados incluem dor, dormência, formigamento e fraqueza nos pés, bem como ataxia e sintomas nos membros superiores. Os testes sensoriais incluem avaliações de sensibilidade ao toque, vibração, temperatura e posição, atribuindo-lhe, tanto nesse quanto no último parâmetro, um número se ausente (0) ou presente (1). Além disso, os reflexos do joelho e do tornozelo são testados, com pontuações atribuídas com base na ausência (2), redução (1) ou normalidade (0) dos reflexos. Pontuações são atribuídas com base na presença de anormalidades sensoriais, com a pontuação total do SPCT variando de 0 (normal) a 19 (máximo).

Sob outro viés, um ensaio clínico de Sharma 2021¹⁹ comparou a metilcobalamina isolada em um grupo específico com um grupo que recebeu pregabalina combinada com metilcobalamina (150mg/dia) e outro que recebeu duloxetina combinada com metilcobalamina (60mg/dia). O objetivo foi analisar a eficácia na melhora da percepção de vibração, pressão, sensibilidade térmica e dor em pacientes nos três casos. O grupo de 26 pacientes que só foi submetido a administração de 1500mcg de metilcobalamina por dia apresentou melhorias não tão significantes quando comparados com os grupos que obtiveram a administração combinada. No grupo com metilcobalamina isolada após as 12 semanas, o teste da percepção de vibração mostrou uma melhora em 11,6% dos pacientes; o aumento da sensibilidade para baixa pressão e toque foi aumentado em 7,6% dos pacientes; o teste de sensibilidade térmica

apresentou aumento em 15,4% dos pacientes e o da escala visual analógica obteve uma redução no escore de dor de $0,58 \pm 0,14$. O ensaio clínico sugere, portanto, que a metilcobalamina mostrou uma eficácia (nem sempre tão expressiva) em melhorar a percepção de vibração, sensação de toque e sensibilidade térmica, mas não mostrou um efeito significativo em tratar a dor na ND.

Sob uma perspectiva semelhante, a pesquisa clínica de fase II de Li 2016²⁰ utilizou a mecobalamina como tratamento de controle positivo em comparação com outro fármaco, a acetil-L-carnitina. O estudo empregou como parâmetros clínicos o Escore de Sintomas de Neuropáticos (ESN), o Escore de Comprometimento Neuropático (ECN), a VCN e o Potencial de Ação tanto em nervos sensoriais (PANS) quanto motores (PAMC), como o mediano (sensorial e motor), ulnar (sensorial e motor), peroneal (motor), tibial (sensorial) e sural (sensorial). O total de 204 pacientes diagnosticados com ND e que apresentavam VCN e/ou ARN anormais, encontradas em pelo menos um nervo das extremidades, foram recrutados. Após um período de 24 semanas, foi notado uma melhora significante no ESN ($-2,11 \pm 2,48$; $p < 0,0001$) e ECN ($-1,35 \pm 1,65$; $p < 0,0001$) nos 101 pacientes que completaram o estudo com o consumo de 0,5mg/dia, 3x/dia, de mecobalamina. Além disso, houve melhora na maioria das VCNs, PANSs e PAMCs analisadas, exceto na PANSs surais e PAMCs peroneais. Dessa forma, o ensaio clínico sugere que tanto a acetil-L-carnitina quanto a metilcobalamina são eficazes na melhoria dos sintomas

clínicos e nos parâmetros neurofisiológicos em pacientes com ND ao longo de um período de 24 semanas.

Por fim, o ensaio clínico duplo-cego de Chauhan 2018²¹ que incluiu 90 pacientes (divididos em grupos ativos e de controle) com níveis glicêmicos controlados a mais de um ano e em tratamento com metformina há pelo menos quatro anos - tempo mínimo acreditado para o desenvolvimento de deficiência de vitamina b12 associada a essa medicação - teve como objetivo investigar os efeitos da normalização dos níveis de vitamina b12 com a suplementação oral de 1000 μ g por um ano em pacientes com ND. Durante a avaliação final, o limiar de percepção de vibração, o Instrumento de Questionário de Triagem de Neuropatia de Michigan (MNSIQ), a qualidade de vida, escore de dor, PANS e VCN do nervo sural e condutância eletroquímica da pele nos pés apresentaram melhorias significativas no grupo ativo, já os índices do teste de Reflexo Autonômico Cardiovascular (CARTs) - o qual o grupo placebo apresentou uma piora, podendo indicar um potencial efeito positivo da suplementação - e o Exame do Instrumento de Triagem de Neuropatia de Michigan (MNSIE) não apresentaram um efeito benéfico significante. Nenhum dos parâmetros investigados melhorou no grupo placebo e alguns índices pioraram, como o escore de dor e outros. O ensaio clínico, então, sugeriu que a administração isolada de metilcobalamina na dose diária de 1000 μ g em pacientes com ND exerceu efeito benéfico em parâmetros neurofisiológicos, função sudomotora, nível de dor e qualidade de vida.

Em síntese, os cinco artigos evidenciaram que a administração da metilcobalamina possui um efeito benéfico no tratamento de sintomas associados com a ND, diferenciando-se, apenas, nos parâmetros que foram utilizados para avaliar esse efeito¹⁷⁻²¹. A condução nervosa foi avaliada em três^{17,20,21} dos cinco artigos e, enquanto em um ela se mostrou dentro da normalidade antes e depois do tratamento²¹, em dois artigos constatou-se uma melhoria na velocidade de condução dos nervos avaliados^{17,20}. Outrossim, o escore da dor foi analisado em dois dos cinco artigos; neles, a administração da metilcobalamina se mostrou eficiente na diminuição da dor^{17,19}, embora um tenha caracterizado essa melhoria como pouco expressiva¹⁹. Melhorias nos sintomas autonômicos foram avaliadas em dois artigos, e em ambos existiu uma melhora significante na pontuação média desse escore pela administração da metilcobalamina pela via oral, em um artigo, e pela via intramuscular, no outro^{18,21}. Ademais, dois estudos indicaram que a suplementação de vitamina B12 não é eficiente na restauração do potencial de ação do nervo sural^{18,20}, embora um terceiro ensaio enfatize a sua melhoria junto à velocidade de condução nervosa¹⁷. Efeitos adversos da administração da metilcobalamina não foram observados em nenhum dos estudos analisados, caracterizando-a, então, como uma forma de tratamento segura¹⁷⁻²¹.

DISCUSSÃO

Considerando os impactos severos trazidos pela ND à qualidade de vida dos portadores de diabetes, surge a necessidade de se buscar novas formas eficazes de tratamento para essa complicação além do controle da glicemia, que é atualmente a única alternativa tida como plenamente comprovada pela literatura científica⁹. Assim, essa revisão busca mostrar as atuais evidências e lacunas na literatura quanto à eficácia e segurança da suplementação de vitamina B12 no controle dessa complicação.

Nesse sentido, verificou-se que a suplementação de metilcobalamina no tratamento da neuropatia diabética apresentou eficácia significativa¹⁷⁻²¹. É provável que tal efeito esteja relacionado ao papel da metilcobalamina no funcionamento das células de Schwann e, mais especificamente, dentro do processo de síntese de mielina. Isso se explica pelo fato de essa substância agir como coenzima necessária para a conversão de homocisteína em metionina por ação da metionina sintase, uma reação que antecede a conversão da metionina em S-adenosilmetionina¹², a qual, por sua vez, age como doador de grupos metil durante a síntese de mielina nos oligodendróцитos²². Sendo assim, a suplementação de vitamina B12 culminaria em uma maior disponibilidade dessa coenzima para participar na síntese de mielina nos oligodendróцитos, o que contribuiria para amplificar sua capacidade de remielinização dos neurônios danificados pela neuropatia diabética, proporcionando uma melhor evolução

dos indicadores de função nervosa e dos sintomas nos pacientes que receberam o tratamento, quando comparados a grupos controle.

Paralelamente, é possível também justificar esses melhores resultados quando se considera o agravamento dos danos ao sistema nervoso periférico (SNP) causado pela deficiência de B12 nos grupos que não receberam a suplementação. Em primeiro plano, a ausência de metilcobalamina impede a conversão suficiente de homocisteína em metionina, reduzindo a disponibilidade desta última para a síntese de mielina nas células de Schwann²². Em segundo plano, a ausência de vitamina B12 torna menor a disponibilidade de adenosilcobalamina para atuar como cofator na conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA nas mitocôndrias das células de Schwann, gerando um acúmulo progressivo de ácido metilmalônico nessas células, o que resulta na formação de ácidos graxos anormais que prejudicam a integridade da mielina sintetizada¹². Dessa forma, os grupos que não receberam o tratamento por meio da vitamina B12 estavam sujeitos, simultaneamente, a uma menor integridade e a uma menor capacidade de regeneração da bainha mielínica de seus neurônios. Com isso, há um agravamento dos danos causados pela NPD, o que se relaciona, comparativamente, com a melhor progressão observada nos pacientes que foram submetidos à suplementação de metilcobalamina.

Tal explicação se torna ainda mais plausível ao se considerar que o uso da metformina, um dos principais

medicamentos utilizados na atualidade para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 — a forma mais prevalente de diabetes, correspondendo a mais de 90% dos casos da doença mundialmente²³ —, está associado a um maior risco de hipocobalaminemia devido a uma redução na absorção intestinal da cobalamina^{24,25}. Nessa lógica, a deficiência de vitamina B12 induzida por uso de metformina seria parte da razão pela qual pacientes que receberam a suplementação de B12 tiveram melhores evoluções do que aqueles que não receberam o tratamento.

Não obstante, foram encontradas divergências nos desfechos apresentados pelos cinco estudos, principalmente relacionados ao alívio da dor e ao efeito sobre o nervo sural. Em relação ao primeiro, um estudo encontrou melhora no escore de dor¹⁷, com a dose diária de 1000 μ g, enquanto em um outro estudo não houve melhora significante no mesmo escore, com a dose de 150 μ g/dia¹⁹. Assim, pode-se inferir que doses superiores de metilcobalamina acarretam resultados mais benéficos para a qualidade de vida do paciente, indo ao encontro de achados que evidenciaram estatisticamente a melhora da dor com administração de doses a partir de 1500 μ g diárias²⁶.

No que tange ao efeito da terapia sobre o nervo sural, apenas um estudo apresentou alguma melhora em relação ao potencial de ação ou à velocidade de condução nervosa no nervo supracitado, sendo esse o único a avaliar a condição durante um ano completo¹⁷. Tal resultado vai de encontro aos achados de outros dois estudos que buscaram investigar

esse efeito, os quais não evidenciaram melhora significativa nesses parâmetros com uma avaliação de apenas 24 semanas^{18,20}. Logo, é factível interpretar que há uma relação a longo prazo entre a administração de metilcobalamina e seu efeito benéfico sobre o nervo sural, pois as alterações neurofisiológicas podem precisar de mais tempo para se tornarem aparentes²⁷.

Embora o estudo tenha apresentado resultados significativos, é importante reconhecer as limitações desta revisão de escopo. A análise foi restrita a um número limitado de artigos, pois foram considerados artigos escritos em inglês ou em português. Essa restrição linguística pode ter impedido a inclusão de artigos que acrescentariam informações relevantes aos resultados obtidos.

Ademais, a ampla heterogeneidade dos parâmetros utilizados para avaliar a evolução da função nervosa periférica dos indivíduos que fizeram ou não a suplementação de B12 nos estudos limitou as comparações entre os resultados. Além disso, apenas um estudo¹⁷ esclareceu qual tratamento de controle glicêmico estava sendo realizado com os pacientes previamente, bem como foi o único a avaliar o nível sérico de vitamina B12 inicialmente, não sendo possível analisar a influência desses parâmetros nos demais estudos.

É importante também considerar o baixo espaço amostral apresentado pelos estudos analisados nesta revisão. Isso pode potencialmente aumentar a ocorrência de vieses, comprometendo a clareza e a relevância dos

achados. Portanto, esses fatores devem ser levados em conta ao interpretar os resultados do estudo.

Sendo assim, apesar da existência dessas limitações, entende-se que a administração de metilcobalamina como tratamento da NPD mostrou-se promissora. Com isso, fica evidente a necessidade de elaboração de novos estudos que abordem melhor a relação entre a suplementação de B12 e a melhora clínica de pacientes com ND, a fim de comprovar os resultados documentados nesta revisão.

CONCLUSÃO

O presente artigo se propôs a analisar, através de uma revisão de escopo, as evidências existentes acerca da eficácia da suplementação de vitamina B12 no tratamento da neuropatia diabética. À luz do exposto, ratificam-se os efeitos benéficos dessa administração, verificados segundo parâmetros como percepção de vibração, sensação de toque, sensibilidade térmica, tontura e nível de dor — este último, contudo, podendo ser menos expressivo. Não há registros de efeitos adversos relacionados a essa alternativa terapêutica, configurando-a como segura.

REFERÊNCIAS

1. Mekala KC, Bertoni AG. Epidemiology of diabetes mellitus. *Transpl Bioeng Regener Endocr Pancr* 2020;1:49-58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814833-4.00004-6>
2. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Stein Emil Vollset, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023;402:203-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)0130//1-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)0130//1-6)

3. Posso IP, Palmeira CCA, Vieira ÉBM. Epidemiology of neuropathic pain. *Revista Dor* 2016;17:11-4. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160039>
4. Oggiam DS, Kusahara DM, Gamba MA. Neuropathic pain screening for diabetes mellitus: a conceptual analysis. *Braz J Pain* 2021;4:77-86. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210002>
5. Schreiber AK. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:432. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.432>
6. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2019;19:1-8. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1212-8>
7. Didangelos T, Doupis J, Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handbook Clin Neurol* 2014;126:53-61. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9>
8. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;40:136-54. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
9. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Therap* 2008;120:1-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
10. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients* 2020;12:2221. <https://doi.org/10.3390/nu12082221>
11. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci* 2015;9:1-13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00298>
12. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Progr Neurobiol* 2009;88:203-20. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.004>
13. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* 2018;169:467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
14. Groves T. Enhancing the quality and transparency of health research. *BMJ* 2008;337:a718-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.a718>
15. Pollock D, Peters MDJ, Khalil H, McInerney P, Alexander L, Tricco AC, et al. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. *JBI Evid Synt* 2023;21:520-32. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00123>
16. Guimarães MV, Freire JEC, Menezes LMB. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. *Rev Bioét* 2016;24:217-24. <https://doi.org/10.1590/1983-80422016242121>
17. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy:

- A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Nutrients 2021;13:395. <https://doi.org/10.3390/nu13020395>
- 18.Zhang Y, Fan D, Zhang Y, Zhang S, Wang H, Liu Z, *et al.* Using corneal confocal microscopy to compare Mecobalamin intramuscular injections vs oral tablets in treating diabetic peripheral neuropathy: a RCT. Sci Rep 2021;11:14697. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94284-4>
- 19.Sharma C, Kaur I, Singh H, Grover IS, Singh J. A randomized comparative study of methylcobalamin, methylcobalamin plus pregabalin and methylcobalamin plus duloxetine in patients of painful diabetic neuropathy. Ind J Pharmacol 2021;53:358-63. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_1159_20
- 20.Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y, *et al.* Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. J Diabetes Invest 2016;7:777-85. <https://doi.org/10.1111/jdi.12493>
- 21.Chauhan A, Patil A, Bhosale U, Bhat S. Screening and Assessment of Polyneuropathy in Diabetic Patients and the Effect of Vitamin B12 Administration on the Course of Neuropathy. J Clin Diag Res 2018;12:FC10-3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36126.11943>
- 22.Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS Neurosci Therap 2019;26:5-13. <https://doi.org/10.1111/cns.13207>
- 23.Magliano D, Boyko E, Balkau B, Barengo N, Barr E, Basit A, *et al.* IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation 2021; 135p. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- 24.Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. World J Diabetes 2023;14:585-93. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i5.585>
- 25.Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. World J Diabetes 2021;12:916-31. <https://doi.org/10.4239%2Fwjd.v12.i7.916>
- 26.Farah S, Yammie K. A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy. Nutr Rev 2022;80:1340-55. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab116>
- 27.Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. Singapore Med J 2016;57:55-9. <https://doi.org/10.11622/smedj.2016027>