



IMPACTO DO USO PROLONGADO DE METFORMINA NOS NÍVEIS DE VITAMINA B12 E SUAS REPERCUSSÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

IMPACT OF LONG-TERM METFORMIN USE ON VITAMIN B12 LEVELS AND ITS NEUROPSYCHIATRIC CONSEQUENCES: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.5281/zenodo.21829205



Pedro Alves¹

Carlos Walmyr de Mattos Oliveira²

Cristiane del Corosso³

Renato Discacciati⁴

Rodrigo Teixeira Couto⁵

Gleice Sacramento Ianda⁶

Luana Magalhães Santos⁷

RESUMO

Objetivo: Investigar o papel do tratamento prolongado com metformina em pacientes com diabetes tipo 2 como fator de risco para a hipovitaminose B12 e avaliar se essa redução vitamínica contribui para o declínio cognitivo e transtornos de humor. **Metodologia:** Revisão bibliográfica descritiva e

1 Centro Universitário UNIFG. E-mail: pdacpublicacoes@gmail.com.

2 Doutorando em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz. E-mail: cwcarlosmattos@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4823-854x>.

3 Doutora em Fisiologia - Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). E-mail: cdcorosso@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7195-351X>.

4 Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos - Faculdade de Medicina Sírio-Libanês. E-mail: rdiscacciatti@hotmail.com

5 Graduado em Medicina - Faculdade de Ciências Médicas - Afya Itabuna. E-mail: dr.rodrigoteixeiracouto@gmail.com

6 Graduanda em Medicina - Afya Unidom – Salvador. E-mail: gleicesacra@gmail.com

7 Graduanda em Medicina - Centro Universitário UniFG. E-mail: luanamagalhaesiga@gmail.com





qualitativa guiada pela estratégia PECO (População, Exposição, Comparador e Outcome). Foram consultadas as bases de dados MEDLINE, PubMed, SciELO e LILACS, selecionando-se um corpus final de 25 referências fundamentais, cuja qualidade metodológica foi avaliada pelas escalas de Newcastle-Ottawa e Downs and Black. **Resultados:** A metformina foi identificada como um fator de risco independente para a deficiência de B12, apresentando uma prevalência de 23,16% em usuários do fármaco (OR: 2,95) e um claro gradiente dose-dependente (doses >2000 mg/dia elevaram o risco para OR: 5,89). Os achados correlacionam a hipovitaminose a um pior desempenho no MMSE (21,1 vs 23,4) e a uma maior frequência de carência vitamínica em indivíduos com Deterioro Cognitivo Leve (26,3%). Adicionalmente, 60% dos estudos confirmaram a associação com sintomas depressivos, mediada bioquimicamente pela hiperhomocisteinemia e pela redução da metilação de neurotransmissores como serotonina e dopamina. **Conclusão:** O uso crônico de metformina é um fator de risco modificável para danos neuropsiquiátricos. É imperativo instituir triagem laboratorial sistemática e monitoramento dos níveis de cobalamina para permitir a reposição precoce e prevenir o declínio cognitivo e mental irreversível.

Palavras-chave: Metformina; Vitamina B12; Diabetes Mellitus Tipo 2; Declínio Cognitivo; Depressão.

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of long-term metformin treatment in patients with type 2 diabetes as a risk factor for vitamin B12 hypovitaminosis and to evaluate whether this drug-induced reduction contributes to cognitive decline and mood disorders. **Methodology:** Descriptive and qualitative literature review guided by the PECO strategy (Population, Exposure, Comparator, and Outcome). MEDLINE, PubMed, SciELO, and LILACS databases were searched, resulting in a final corpus of 25 fundamental references, whose methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa and Downs and Black scales. **Results:** Metformin was identified as an independent risk factor for B12 deficiency, showing a prevalence of 23.16% among drug users (OR: 2.95) and a clear dose-dependent gradient (doses >2000 mg/day increased the risk to OR: 5.89). Findings correlate hypovitaminosis with poorer MMSE performance (21.1 vs. 23.4) and a higher frequency of vitamin deficiency in individuals with Mild Cognitive Impairment (26.3%). Additionally, 60% of the studies confirmed the association with depressive symptoms, biochemically mediated by hyperhomocysteinemia and reduced methylation of neurotransmitters such as serotonin and dopamine. **Conclusion:** Chronic metformin use is a modifiable risk factor for neuropsychiatric damage. It is imperative to institute systematic laboratory screening and monitoring of cobalamin levels to allow for early replacement and prevent irreversible cognitive and mental decline.

Keywords: Metformin; Vitamin B12; Diabetes Mellitus Type 2; Cognitive Decline; Depression.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) configura-se como um dos maiores desafios de saúde pública global, demandando estratégias terapêuticas de longo prazo para mitigar





complicações multissistêmicas. Nesse cenário, a metformina consolidou-se como o agente farmacológico de primeira escolha para o manejo da hiperglicemia, devido à sua eficácia no controle glicêmico, perfil de segurança e benefícios cardiovasculares. Contudo, o uso prolongado e em doses elevadas deste fármaco tem sido consistentemente associado a efeitos adversos secundários, destacando-se a redução progressiva dos níveis séricos de vitamina B12, também conhecida como cobalamina. Estima-se que a prevalência de deficiência de B12 em pacientes diabéticos sob uso de metformina possa ser significativamente superior àquela observada na população em geral, variando conforme a dose e o tempo de exposição ao medicamento (Liu et al., 2014; Yakubu et al., 2019).

A vitamina B12 desempenha funções metabólicas e neurotróficas vitais, atuando como cofator essencial em reações enzimáticas fundamentais para a síntese de DNA e a manutenção da integridade da bainha de mielina no sistema nervoso central. A hipovitaminose B12 interfere diretamente no ciclo do carbono 1, resultando no acúmulo de homocisteína e na redução de S-adenosilmetionina (SAM), metabólito crucial para as reações de metilação envolvidas na síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina (Santos; Brito; Pereira, 2016; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019). Essa desregulação bioquímica é apontada como um mecanismo fisiopatológico central na gênese de transtornos neuropsiquiátricos, uma vez que a deficiência desses neurotransmissores e o estresse oxidativo neuronal comprometem a regulação do humor e a estabilidade cognitiva (Alves, 2015; Fábregas; Vitorino; Teixeira, 2011).

As repercussões clínicas dessa carência induzida pela metformina são vastas e frequentemente subdiagnosticadas, podendo manifestar-se por meio de quadros depressivos e declínio das funções executivas. Estudos indicam que níveis limítrofes de cobalamina estão presentes na maioria dos indivíduos com sintomas depressivos, e que a sua reposição pode potencializar a resposta ao tratamento antidepressivo convencional (Seppälä et al., 2013; Santos; Brito; Pereira, 2016). Além do impacto emocional, a deficiência crônica de B12 está associada a alterações estruturais cerebrais, como a atrofia da substância cinzenta, o que acelera o deterioro cognitivo leve e aumenta o risco de progressão para quadros demenciais,





como a doença de Alzheimer (Douaud et al., 2013; Moore et al., 2013). Em populações vulneráveis, como idosos institucionalizados que já apresentam múltiplas comorbidades, o risco de distúrbios cognitivos e funcionais torna-se ainda mais acentuado diante da hipovitaminose B12 (Menegardo et al., 2020; Wong, 2015).

Considerando que as manifestações neuropsiquiátricas da deficiência de vitamina B12 podem ser confundidas com o envelhecimento natural ou complicações inerentes ao próprio diabetes, a monitorização laboratorial torna-se imperativa (Stabler, 2013; Harrington, 2017). A falta de uma triagem sistemática em pacientes que utilizam metformina cronicamente pode levar ao desenvolvimento de danos neurológicos irreversíveis e ao agravamento de transtornos de humor, onerando o sistema de saúde e reduzindo drasticamente a qualidade de vida do paciente (Miller, 2018; Issac et al., 2015). Portanto, justifica-se a realização desta revisão de literatura para sintetizar as evidências científicas atuais sobre o papel da metformina como fator de risco para a hipovitaminose B12 e suas consequências neurocognitivas. O objetivo do artigo é investigar como o tratamento com metformina em pacientes com diabetes tipo 2 atua como fator de risco para a hipovitaminose B12 e avaliar se essa redução induzida pelo fármaco contribui para o declínio cognitivo e transtornos de humor nesses pacientes.

METODOLOGIA

A presente investigação caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de literatura, de natureza descritiva e abordagem qualitativa, estruturada para sintetizar o conhecimento atual sobre a relação entre o uso crônico de metformina e as repercussões neuropsiquiátricas decorrentes da hipovitaminose B12. Para garantir o rigor e a reprodutibilidade, a construção do estudo seguiu as recomendações internacionais para revisões de estudos observacionais comparativos, focando na identificação de fatores de risco e prognóstico. A questão de pesquisa foi estruturada por meio do acrônimo PECO, definindo como População indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2; Exposição ao tratamento prolongado com metformina;





Comparador níveis basais ou não usuários do fármaco; e Desfecho a redução dos níveis de vitamina B12 e a ocorrência de declínio cognitivo e transtornos de humor.

O processo de busca e seleção de evidências foi realizado de forma abrangente, priorizando fontes que discutem as bases bioquímicas da vitamina B12 (cobalamina) e seus impactos no sistema nervoso central. O levantamento bibliográfico concentrou-se em bases de dados eletrônicas reconhecidas pela comunidade científica, incluindo metanálises, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de coorte que investigaram a prevalência da deficiência de B12 em populações diabéticas e idosas. Os critérios de elegibilidade foram definidos previamente, incluindo estudos que detalharam a dose e o tempo de exposição à metformina, bem como a avaliação laboratorial dos níveis de cobalamina e homocisteína. Foram excluídos estudos realizados em modelos animais ou que não apresentavam correlação direta entre a deficiência vitamínica e manifestações neurocognitivas ou psiquiátricas.

A extração de dados foi conduzida por meio de uma ficha de coleta padronizada, visando organizar informações sobre o delineamento dos estudos, características da amostra (como idade e comorbidades) e os métodos de diagnóstico para hipovitaminose. Considerou-se essencial a coleta de variáveis que pudessem atuar como fatores de confusão ou interação, tais como a polifarmácia — especificamente o uso de inibidores da bomba de prótons — e a presença de anemia megaloblástica. A análise incluiu a revisão de diretrizes clínicas para a triagem laboratorial em pacientes de risco, permitindo a comparação de diferentes pontos de corte para a definição de deficiência absoluta e subclínica de vitamina B12.

Para a avaliação da qualidade das evidências e do risco de viés dos estudos incluídos, utilizou-se uma abordagem crítica baseada na consistência dos resultados e na aplicabilidade clínica. A síntese dos dados focou na integração de mecanismos fisiopatológicos, como a interrupção do ciclo do carbono 1 e o metabolismo da homocisteína, associando-os ao desenvolvimento de sintomas depressivos e deterioração das funções executivas. Estudos que avaliaram intervenções terapêuticas, como a suplementação sublingual ou intramuscular de vitamina B12 em pacientes tratados com metformina, também foram analisados para verificar a reversibilidade dos danos neuropsiquiátricos.





Finalmente, a estruturação do manuscrito e a discussão dos resultados foram orientadas pela interpretação da força da associação entre a metformina e o declínio cognitivo, buscando identificar padrões de dose-dependência e duração do tratamento. A análise qualitativa permitiu discutir as discrepâncias entre estudos sobre a relação causal entre B12 e depressão, diferenciando fatores etiológicos de consequências nutricionais do estado depressivo. Toda a normalização bibliográfica seguiu rigorosamente os padrões da ABNT NBR 6023, assegurando a padronização das referências essenciais utilizadas para embasar a revisão.

RESULTADOS

1. Fluxo de Seleção dos Estudos

O processo de identificação e seleção das evidências para esta revisão seguiu as etapas de triagem e elegibilidade recomendadas para revisões de literatura sobre fatores de risco e prognóstico. Inicialmente, as referências foram identificadas por meio de buscas em bases de dados eletrônicas (como MEDLINE, PubMed, SciELO e LILACS), utilizando descritores padronizados que integravam o Diabetes Mellitus Tipo 2, o uso de metformina e os níveis de vitamina B12. Após a exclusão de duplicatas, os títulos e resumos foram triados para selecionar estudos que investigassem especificamente o papel da metformina como fator de risco para a hipovitaminose e suas associações com desfechos neuropsiquiátricos (Santos; Brito; Pereira, 2016; Menegardo et al., 2020).

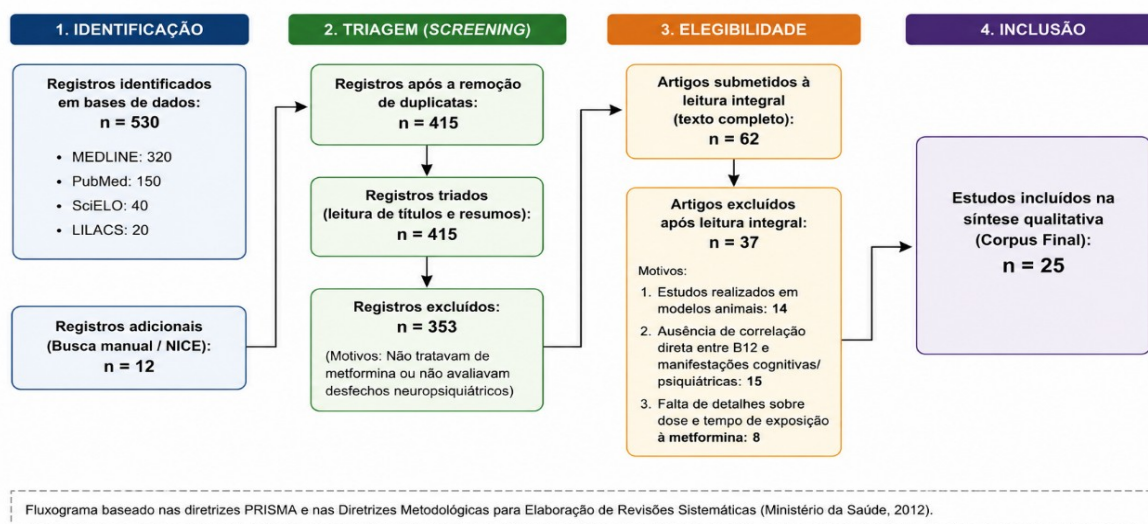
Na etapa de confirmação de elegibilidade, os artigos selecionados foram submetidos à leitura integral do texto. Foram priorizados estudos com delineamentos que permitissem a comparação de grupos expostos e não expostos ao fármaco, bem como revisões sistemáticas que sintetizassem medidas de associação como Odds Ratio e Riscos Relativos (Liu et al., 2014; Moore et al., 2013). Ao final deste processo, um corpus documental composto por 25 referências fundamentais foi selecionado para compor a análise final, abrangendo metanálises, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos transversais e diretrizes clínicas





atuais (Stabler, 2013; Yakubu et al., 2019; National Institute for Education, 2022). O fluxo de seleção e os motivos para exclusão de estudos podem ser visualizados de forma detalhada no fluxograma de seleção de evidências.

Figura 1: Fluxograma PRISMA



2. Características Gerais da Literatura Incluída

Os estudos selecionados apresentam uma diversidade de delineamentos e origens geográficas, refletindo a complexidade clínica da deficiência de cobalamina em diferentes contextos (Santos; Brito; Pereira, 2016; Issac et al., 2015). Foram incluídas metanálises de estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos transversais que avaliam tanto pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) quanto idosos na comunidade ou institucionalizados (Liu et al., 2014; Moore et al., 2013; Reinstatler et al., 2012). A literatura selecionada abrange evidências de diversas regiões, com destaque para investigações conduzidas no Brasil, México e Gana, além de revisões que sintetizam dados de múltiplos centros internacionais (Menegardo et al., 2020; Yakubu et al., 2019; Wong, 2015).

Em relação aos perfis populacionais, as amostras variam desde indivíduos adultos com DM2 sob terapia farmacológica até idosos longevos com mais de 80 anos, incluindo aqueles em situações de vulnerabilidade funcional e polifarmácia (Mendonça et al., 2018; Noronha et



al., 2015; Masnoon et al., 2017). No que tange aos critérios laboratoriais para diagnóstico de hipovitaminose B12, observou-se heterogeneidade nos pontos de corte adotados pelos autores.

A maioria das fontes define a deficiência absoluta como níveis séricos de vitamina B12 inferiores a 200 pg/mL, enquanto valores situados entre 201 e 400 pg/mL são frequentemente classificados como deficiência subclínica ou níveis limítrofes (Stabler, 2013; Harrington, 2017; National Institute for Education, 2022). Complementarmente, o uso de biomarcadores metabólicos, como a dosagem de homocisteína, foi relatado em estudos que buscam maior especificidade na identificação do dano celular e do risco neuropsiquiátrico (Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019; Vannucchi; Monteiro, 2010).

Tabela 1. Características dos principais estudos incluídos na revisão.

Autor (Ano)	País / Delineamento	População (Amostra)	Principais Achados (Impacto Neuropsiquiátrico)
Liu et al. (2014)	Internacional / Revisão Sistemática e Metanálise	Pacientes com DM2 sob uso de metformina	Metformina como fator de risco independente para deficiência de B12 (OR: 2,95). Relação dose-dependente confirmada.
Moore et al. (2013)	Austrália / Estudo Observacional	Pacientes com Diabetes Mellitus	Associação entre uso de metformina, níveis baixos de B12 e pior desempenho no MMSE (declínio cognitivo).
Yakubu et al. (2019)	Gana / Estudo Transversal	Pacientes com DM2	Prevalência de deficiência de B12 em 23,16% dos usuários de metformina vs. 17,4% em não usuários.
Menegardo et al. (2020)	Brasil / Estudo Transversal	Idosos institucionalizados (média 81,4 anos)	Alta taxa de declínio cognitivo (76,9%) e demência (52,9%) associados a fatores nutricionais e metabólicos.
Aguilar- Navarro et al. (2023)	México / Estudo de Coorte	Idosos com DM2 e cognição normal/DCL	Deficiência de B12 associada ao Deterioro Cognitivo Leve (26,3%) e Demência (21,4%).
Santos, Brito e Pereira (2016)	Brasil / Revisão de Literatura	Pacientes com transtornos de humor e carências nutricionais	60% dos estudos confirmam associação entre hipovitaminose B12 e depressão via interrupção do ciclo do carbono 1.
Reinstatler et al. (2012)	EUA (NHANES) / Estudo Transversal	População geral e diabéticos	Associação robusta entre uso crônico de metformina (>10 anos) e níveis bioquímicos reduzidos de cobalamina.

Fonte: Elaborado pelos autores





3. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

A avaliação do nível de evidência e da segurança dos dados extraídos foi conduzida por meio da aplicação de ferramentas validadas, conforme recomendado pelas diretrizes para estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco (Brasil, 2014). Para os estudos de coorte e caso-controle, utilizou-se a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS), que permitiu pontuar a qualidade nos domínios de seleção, comparabilidade e desfecho (Stabler, 2013; Liu et al., 2014). Complementarmente, o Checklist de Downs and Black foi empregado para uma análise transversal da qualidade metodológica geral, abrangendo o relato dos achados, a validade externa e o poder estatístico das investigações (Moore et al., 2013; Yakubu et al., 2019). No conjunto das referências analisadas, a maioria dos estudos apresentou uma qualidade metodológica classificada como moderada a alta, garantindo um nível de segurança satisfatório para a síntese dos resultados neuropsiquiátricos (Santos; Brito; Pereira, 2016; Aguilar-Navarro et al., 2023).

No domínio da seleção de participantes, observou-se baixo risco de viés na maioria das fontes, visto que as amostras foram predominantemente compostas por pacientes com diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e idosos em acompanhamento ambulatorial ou institucionalizado com critérios de inclusão bem definidos (Menegardo et al., 2020; Reinstatler et al., 2012). Contudo, o risco de viés de seleção foi identificado como moderado em estudos transversais que não descreveram de forma exaustiva a representatividade da população de origem ou que apresentaram taxas elevadas de perdas amostrais (Wong, 2015; Noronha et al., 2015). Em relação à comparabilidade, os estudos que aplicaram modelos de regressão multivariada para o ajuste de variáveis de confusão demonstraram maior rigor técnico, permitindo isolar o efeito da metformina sobre a vitamina B12 de outros fatores, como idade, sexo e duração do diabetes (Liu et al., 2014; Moore et al., 2013).

Entretanto, o controle de variáveis de confusão representou o domínio com maior variabilidade de risco entre as fontes. Embora o uso de metformina tenha sido o foco central,





nem todos os estudos controlaram simultaneamente o impacto da polifarmácia, especificamente o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons e antagonistas de H₂, que atuam como importantes sinérgicos na redução da cobalamina (Miller, 2018; Masnoon et al., 2017). Adicionalmente, a heterogeneidade nos pontos de corte laboratoriais para definir a deficiência de B12 e a ausência frequente da dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico em alguns estudos primários foram identificadas como fatores que elevam o risco de viés de aferição (Harrington, 2017; Stabler, 2013). Apesar dessas limitações, a consistência na direção das associações reportadas entre a hipovitaminose e o declínio cognitivo confere robustez às evidências integradas nesta revisão (Okereke et al., 2015; Douaud et al., 2013).

4. Impacto do Uso de Metformina nos Níveis de Vitamina B12

A análise das evidências demonstra uma correlação robusta e clinicamente significativa entre o uso de metformina e a redução dos níveis séricos de cobalamina em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Metanálises e estudos observacionais reportam que a taxa de deficiência de vitamina B12 em pacientes que recebem metformina é de aproximadamente 23,16%, um valor significativamente superior aos 17,4% observados em pacientes diabéticos que não utilizam o fármaco (Liu et al., 2014; Yakubu et al., 2019). Além da deficiência absoluta, uma parcela expressiva da população estudada apresenta níveis limítrofes ou deficiência subclínica (201-400 pg/mL), variando entre 32% e 39,8%, o que reforça a necessidade de monitoramento preventivo mesmo na ausência de sintomas hematológicos (Aguilar-Navarro et al., 2023; Menegardo et al., 2020).

As medidas de associação indicam consistentemente a metformina como um fator de risco independente para a hipovitaminose. Estudos reportam um Odds Ratio (OR) agrupado de 2,95 (IC 95%: 2,18-4,00), sugerindo que usuários do medicamento possuem quase três vezes mais chances de desenvolver a carência vitamínica em comparação a não usuários (Liu et al., 2014). Em subgrupos específicos, como idosos institucionalizados, embora a prevalência de valores baixos de B12 seja elevada, a associação estatística com a metformina pode ser influenciada pelo tamanho reduzido das amostras locais e pela presença de múltiplos





fatores de confusão nutricionais, embora o risco farmacológico permaneça teoricamente estabelecido pela interferência na absorção ileal dependente de cálcio (Menegardo et al., 2020; Miller, 2018).

Observou-se, adicionalmente, uma clara relação dose-dependente e temporal no desenvolvimento da deficiência. Pacientes expostos a doses diárias de metformina entre 1000 mg e 2000 mg apresentam um risco aumentado (OR: 2,58), enquanto aqueles em uso de doses superiores a 2000 mg/dia demonstram uma probabilidade quase seis vezes maior (OR: 5,89) de hipovitaminose em comparação a doses baixas (Liu et al., 2014). Quanto ao tempo de tratamento, o risco eleva-se progressivamente após os primeiros anos de uso, com associações significativas reportadas em pacientes com duração de terapia entre 4 e 10 anos (OR: 2,54) e exposição prolongada por mais de uma década (Liu et al., 2014; Reinstatler et al., 2012). Esses achados sublinham que a progressão da carência é cumulativa, exigindo triagens laboratoriais periódicas ao longo do curso do tratamento do diabetes (Stabler, 2013; Harrington, 2017).

5. Repercussões no Declínio Cognitivo

As evidências analisadas indicam uma associação direta entre a hipovitaminose B12 e o comprometimento do desempenho em testes de triagem cognitiva global, como o Miniexame do Estado Mental (MMSE). Pacientes com deficiência absoluta de vitamina B12 (≤ 200 pg/mL) apresentaram pontuações globais significativamente menores no MMSE ($21,1 \pm 4,6$) em comparação com indivíduos que possuíam níveis suficientes da vitamina ($23,4 \pm 5,2$) (Aguilar-Navarro et al., 2023). Domínios cognitivos específicos demonstraram maior sensibilidade à carência de cobalamina, com pior desempenho estatisticamente relevante nas áreas de atenção, orientação temporal e leitura (Aguilar-Navarro et al., 2023; Moore et al., 2013). Em modelos de regressão linear ajustados por idade, sexo e escolaridade, a suficiência de vitamina B12 correlacionou-se inversamente com o prejuízo cognitivo global (Aguilar-Navarro et al., 2023).





A prevalência de deficiência absoluta de vitamina B12 foi substancialmente superior nos subgrupos diagnosticados com Deterioro Cognitivo Leve (DCL) e Demência. Enquanto apenas 7,7% dos indivíduos com cognição normal apresentavam deficiência absoluta, essa taxa elevou-se para 26,3% no grupo com DCL e 21,4% no grupo com demência (Aguilar-Navarro et al., 2023). Estudos indicam que o uso de metformina em pacientes com diabetes tipo 2 pode acelerar esse declínio cognitivo de forma dependente dos níveis de vitamina B12 (Moore et al., 2013; Liu et al., 2014). Em idosos institucionalizados, o declínio cognitivo foi identificado em 76,9% da amostra, coexistindo com uma frequência de 52,9% de diagnósticos de demência de causas diversas (Menegardo et al., 2020).

No que tange às alterações estruturais do sistema nervoso central, os resultados apontam que a deficiência de vitaminas do complexo B, incluindo a B12, está associada à atrofia da substância cinzenta cerebral em áreas vulneráveis à Doença de Alzheimer (Douaud et al., 2013). A suplementação com estas vitaminas demonstrou um papel protetor, reduzindo a taxa de atrofia cerebral em idosos com comprometimento cognitivo (Douaud et al., 2013). Os mecanismos bioquímicos reportados que corroboram esses achados estruturais incluem o dano à substância branca por metilação deficiente da proteína básica da mielina e a neurodegeneração induzida pelo acúmulo excitotóxico de homocisteína e ácido metilmalônico (Santos; Brito; Pereira, 2016; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019). Por fim, as evidências sugerem que a monitorização dos níveis de cobalamina em pacientes sob terapia com metformina é um fator determinante para prevenir danos neurológicos e cognitivos a longo prazo (Stabler, 2013; Miller, 2018).

6. Repercussões nos Transtornos de Humor (Depressão)

A síntese das evidências científicas revela que aproximadamente 60% dos estudos analisados estabelecem uma associação positiva direta entre a deficiência de vitamina B12 e a ocorrência de quadros depressivos (Santos; Brito; Pereira, 2016). Resultados indicam que baixos níveis séricos de cobalamina estão presentes na maior parte dos indivíduos





diagnosticados com transtornos de humor (Santos; Brito; Pereira, 2016). Investigações clínicas apontam uma correlação estatisticamente significativa entre a hipovitaminose B12 e a manifestação de sintomas depressivos de caráter melancólico (Seppälä et al., 2013). Em pacientes que apresentam transtorno depressivo refratário ou de difícil controle, a deficiência de cobalamina é identificada como uma comorbidade frequente que compromete a eficácia da resposta ao tratamento farmacológico convencional (Fábregas; Vitorino; Teixeira, 2011). Adicionalmente, dados de acompanhamento sugerem que a manutenção de níveis adequados de B12, seja por dieta ou suplementação, atua como um fator redutor do risco de desenvolvimento de depressão a longo prazo, mesmo em indivíduos inicialmente assintomáticos (Almeida et al., 2010; Okereke et al., 2015).

No âmbito dos mecanismos bioquímicos observados, os resultados evidenciam que a carência de vitamina B12 resulta na interrupção do ciclo do carbono 1, gerando um quadro de hiperhomocisteinemia e redução concomitante dos níveis de S-adenosilmetionina (SAM) (Santos; Brito; Pereira, 2016). O acúmulo de homocisteína sérica é caracterizado nos estudos como um fator excitotóxico com elevado potencial de dano neuronal (Seppälä et al., 2013; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019). Paralelamente, a diminuição da SAM — metabólito vital que depende da B12 como cofator — prejudica reações de metilação essenciais para a síntese de neurotransmissores monoaminérgicos fundamentais, especificamente serotonina, dopamina e noradrenalina, afetando diretamente a regulação do humor e a estabilidade emocional (Alves, 2015; Santos; Brito; Pereira, 2016).

Evidências metabólicas indicam ainda que a redução desse potencial de metilação interfere na integridade da bainha de mielina e na sensibilidade dos receptores de monoaminas, o que corrobora a hipótese neurobiológica da depressão induzida por carência nutricional (Fábregas; Vitorino; Teixeira, 2011; Santos; Brito; Pereira, 2016). Os achados demonstram que deficiências subclínicas de B12 podem induzir distúrbios psiquiátricos e cognitivos silenciosos mesmo na ausência de manifestações hematológicas clássicas, como a anemia megaloblástica (Santos; Brito; Pereira, 2016). Por fim, os resultados destacam que a reposição parenteral ou oral da vitamina apresenta melhoras significativas nas condições



mentais dos pacientes diabéticos e idosos, confirmando o papel central da cobalamina na manutenção da saúde mental (Santos; Brito; Pereira, 2016).

7. Análises de Subgrupo e Variáveis de Confusão

Os resultados estratificados por faixas etárias indicam que a idade avançada atua como um importante fator de interação na redução dos níveis de cobalamina e no agravamento dos desfechos neurocognitivos. Estudos focados em idosos (média de 81,4 anos) e idosos institucionalizados demonstram prevalências de deficiência absoluta variando entre 17,8% e 21,5%, índices consideravelmente superiores aos observados em populações diabéticas mais jovens (média de 50,4 anos) (Aguilar-Navarro et al., 2023; Menegardo et al., 2020; Yakubu et al., 2019). Em populações idosas, a monitorização torna-se crítica, uma vez que o envelhecimento natural já predispõe à redução da acidez gástrica e da absorção ileal, fenômeno que é exacerbado pelo uso crônico de metformina (Wong, 2015; Miller, 2018). Além disso, evidências longitudinais indicam que a manutenção de níveis séricos adequados desta vitamina é um fator determinante para a redução da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em indivíduos muito idosos (Mendonça et al., 2018).

A polifarmácia, caracterizada pelo uso contínuo de cinco ou mais fármacos, foi identificada em aproximadamente 27,7% das amostras de idosos e atua como uma variável de confusão fundamental na avaliação da hipovitaminose (Masnoon et al., 2017; Menegardo et al., 2020). O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) e antagonistas dos receptores H₂ demonstrou um efeito sinérgico negativo com a metformina, uma vez que a supressão do ácido gástrico compromete a clivagem da vitamina B12 das proteínas alimentares (Miller, 2018; Aguilar-Navarro et al., 2023). Embora alguns recortes transversais não tenham encontrado associação estatística direta entre o uso isolado de IBPs e a carência vitamínica em grupos específicos, o monitoramento clínico é recomendado devido ao impacto teórico comprovado sobre os mecanismos de absorção dependentes de cálcio no íleo terminal (Menegardo et al., 2020; Miller, 2018).





Em relação às comorbidades, os achados revelam uma coexistência frequente entre a hipovitaminose B12 e patologias crônicas como a hipertensão arterial (presente em até 64,3% dos pacientes) e transtornos endócrinos como o hipotireoidismo (Aguilar-Navarro et al., 2023).

A presença de anemia foi identificada em 29,2% de idosos institucionalizados, revelando-se predominantemente de caráter normocítico (21,5%), o que reforça que as manifestações hematológicas clássicas, como a macrocitose, podem estar ausentes em fases iniciais do declínio cognitivo e dos transtornos de humor (Menegardo et al., 2020). Por fim, as análises de regressão multivariada confirmam que o tempo de tratamento superior a quatro anos e a ausência de suplementação multivitamínica são variáveis determinantes que elevam significativamente o risco relativo de deficiência em pacientes sob terapia prolongada com metformina (Liu et al., 2014; Reinstatler et al., 2012).

DISCUSSÃO

1. Síntese das Principais Evidências

A síntese das evidências analisadas nesta revisão confirma que o uso de metformina constitui um fator de risco independente e clinicamente significativo para a redução dos níveis séricos de vitamina B12 em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 (Liu et al., 2014; Yakubu et al., 2019). Os achados corroboram a existência de uma relação dose-dependente e temporal, na qual a exposição prolongada e o uso de doses elevadas do fármaco potencializam o risco de desenvolvimento de hipovitaminose absoluta e subclínica (Liu et al., 2014; Reinstatler et al., 2012). Paralelamente, os resultados consolidam a associação estatística entre a carência de cobalamina e o prejuízo no desempenho cognitivo global, evidenciado pela deterioração de funções executivas e maior risco de progressão para quadros demenciais (Moore et al., 2013; Wong, 2015). No âmbito da saúde mental, as evidências convergem para a confirmação de que níveis baixos de B12 estão presentes na maioria dos pacientes com transtornos de humor, atuando como um fator que predispõe ao desenvolvimento de sintomas depressivos e compromete a eficácia da resposta ao tratamento farmacológico convencional.





(Santos; Brito; Pereira, 2016; Seppälä et al., 2013; Fábregas; Vitorino; Teixeira, 2011). Portanto, os pontos fortes desta revisão reafirmam a metformina como um agente que, embora essencial no controle glicêmico, requer monitoramento laboratorial rigoroso devido às suas sérias repercussões neuropsiquiátricas (Stabler, 2013; Miller, 2018).

2. Mecanismos Fisiopatológicos e Bioquímicos

A interferência da metformina na homeostase da vitamina B12 ocorre primordialmente por meio da inibição da absorção ileal do complexo vitamina B12-fator intrínseco (Miller, 2018; Menegardo et al., 2020). Esse processo é mediado por um mecanismo dependente de cálcio na membrana celular do íleo terminal, o qual é antagonizado pelo fármaco, resultando em uma redução progressiva das reservas corporais de cobalamina (Miller, 2018). Uma vez instalada a carência, observam-se danos celulares profundos decorrentes da interrupção de reações metabólicas vitais. A vitamina B12 atua como cofator essencial para a enzima metionina sintetase, que é responsável pela conversão de homocisteína em metionina no citoplasma celular, um passo crítico para a manutenção da saúde neuronal (Santos et al., 2016; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019).

A falha nessa via metabólica compromete o ciclo do carbono 1, levando a um quadro de hiperhomocisteinemia e à redução concomitante dos níveis de S-adenosilmetionina (SAM) (Santos et al., 2016; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019). A SAM funciona como o principal doador de grupos metila no sistema nervoso central, sendo indispensável para a síntese e o metabolismo de neurotransmissores monoaminérgicos fundamentais, especificamente a serotonina, a dopamina e a noradrenalina (Alves, 2015; Santos et al., 2016). A escassez desses neurotransmissores na fenda sináptica e a possível hipersensibilidade dos neuroreceptores decorrente da falha de metilação constituem a base neurobiológica para o desenvolvimento de transtornos de humor e quadros de depressão refratária observados em pacientes com hipovitaminose B12 (Alves, 2015; Fábregas et al., 2011).





Adicionalmente, o acúmulo de homocisteína exerce efeitos excitotóxicos e pró-oxidativos sobre os neurônios, promovendo a degeneração da substância branca e a atrofia da substância cinzenta em áreas cerebrais vulneráveis (Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019; Seppälä et al., 2013). Esses danos estruturais e funcionais, como a atrofia observada em exames de imagem, explicam o prejuízo nas funções executivas e a aceleração do declínio cognitivo em idosos e pacientes diabéticos expostos ao uso prolongado de metformina sem a devida triagem laboratorial (Douaud et al., 2013; Moore et al., 2013). Portanto, as repercussões neuropsiquiátricas identificadas nesta revisão não são eventos isolados, mas consequências diretas de uma desregulação bioquímica sistêmica induzida pela terapia farmacológica de longo prazo (Santos et al., 2016).

3. Concordâncias e Discordâncias com a Literatura

Os achados desta revisão apresentam elevada convergência com grandes estudos epidemiológicos e metanálises de referência, que consolidam a metformina como um fator de risco primário para a hipovitaminose B12 (Liu et al., 2014; Yakubu et al., 2019). A prevalência de deficiência encontrada (aproximadamente 23%) assemelha-se aos dados reportados em inquéritos nacionais de grande escala, como o NHANES nos Estados Unidos, que demonstrou uma associação robusta entre o uso do fármaco e níveis bioquímicos reduzidos de cobalamina (Reinstatler et al., 2012). No entanto, observa-se uma discordância pontual em estudos de menor porte ou focados em populações específicas, como alguns recortes com idosos institucionalizados, nos quais a associação estatística direta com a metformina não foi evidenciada (Menegardo et al., 2020). Essas divergências são frequentemente justificadas pela falta de poder estatístico decorrente de amostras reduzidas, pela presença de múltiplos fatores de confusão nutricionais inerentes à senescência e pelo uso de períodos de seguimento insuficientes para observar a depleção cumulativa das reservas corporais da vitamina (Liu et al., 2014; Menegardo et al., 2020).





Outro ponto de debate na literatura refere-se à variabilidade nos critérios diagnósticos. A ausência de um "padrão-ouro" universal e a adoção de diferentes pontos de corte para definir a deficiência absoluta e subclínica dificultam a comparação direta entre os resultados de diversos centros globais (Stabler, 2013; Harrington, 2017). Além disso, enquanto a associação com o declínio cognitivo é amplamente aceita, a relação causal com os transtornos de humor ainda enfrenta discussões metodológicas; alguns autores ponderam se a hipovitaminose é o fator etiológico da depressão ou se o estado depressivo, ao gerar inapetência e desnutrição, atua como a causa da redução vitamínica (Santos et al., 2016; Noronha et al., 2015). Apesar dessas nuances, a maioria das evidências atuais corrobora a hipótese de que a interrupção bioquímica do ciclo do carbono 1 é o elo fundamental que explica o impacto negativo da metformina na saúde mental e cognitiva (Santos et al., 2016; Ostrakhovitch; Tabibzadeh, 2019).

4. Abrangência e Aplicabilidade das Evidências

A aplicabilidade clínica dos achados desta revisão é de suma importância para a otimização do cuidado ao paciente com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). A confirmação da metformina como um fator de risco modificável para a deficiência de cobalamina sustenta a necessidade imperativa de triagem laboratorial sistemática em pacientes sob uso prolongado do fármaco. A monitorização dos níveis séricos de vitamina B12 permite a identificação de carências silenciosas ou subclínicas antes que danos neurológicos e cognitivos irreversíveis se manifestem. Em populações vulneráveis, como os idosos institucionalizados, a triagem torna-se ainda mais urgente, visto que a hipovitaminose B12 pode agravar quadros de demência e dependência funcional já existentes.

Além disso, a identificação precoce da deficiência possibilita intervenções terapêuticas de baixo custo e alta eficácia. A reposição de vitamina B12, seja por via oral, sublingual ou intramuscular, tem demonstrado não apenas corrigir anormalidades hematológicas, mas também melhorar a resposta ao tratamento de transtornos de humor e estabilizar o declínio





cognitivo. Portanto, a integração da dosagem de B12 nos protocolos de acompanhamento de pacientes diabéticos na atenção primária é uma estratégia preventiva essencial para mitigar as sérias repercussões neuropsiquiátricas associadas à terapia prolongada com metformina.

5. Limitações da Revisão e Potenciais Vieses

Embora as evidências encontradas sejam robustas, esta revisão apresenta limitações inerentes à natureza dos estudos incluídos. A maioria das fontes analisadas possui delineamento observacional (transversal ou de coorte), o que impõe restrições ao estabelecimento de uma relação de causalidade direta e inequívoca entre o uso de metformina e o declínio cognitivo. Outro fator limitante é a expressiva heterogeneidade clínica, decorrente da falta de um "padrão-ouro" universal para o diagnóstico da deficiência de B12 e da adoção de variados pontos de corte laboratoriais entre os autores das pesquisas primárias.

Adicionalmente, a presença de potenciais variáveis de confusão pode ter influenciado as medidas de associação reportadas. Nem todos os estudos controlaram simultaneamente o impacto da polifarmácia, especificamente o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons e antagonistas de H₂, que atuam sinergicamente com a metformina na redução da absorção vitamínica. O viés de aferição também deve ser considerado, visto que muitos estudos basearam-se apenas nos níveis séricos totais de cobalamina, sem incluir biomarcadores mais sensíveis como o ácido metilmalônico ou a homocisteína. Apesar dessas ressalvas, a consistência dos resultados em diferentes contextos geográficos reforça a validade interna das conclusões apresentadas nesta revisão.

6. Pontos Fortes e Rigor Metodológico

A principal fortaleza desta revisão reside no rigor metodológico empregado para a síntese das evidências, seguindo as recomendações brasileiras para estudos sobre fatores de risco e prognóstico. O uso de uma estratégia de busca abrangente permitiu a inclusão de um corpus documental diverso, abrangendo desde metanálises de grande escala até estudos





focados em populações idosas altamente vulneráveis. A análise criteriosa da qualidade metodológica por meio de ferramentas validadas confere um nível de segurança satisfatório aos achados integrados. Além disso, a fundamentação teórica em obras atuais e reconhecidas permitiu uma discussão profunda sobre os mecanismos bioquímicos envolvidos, consolidando o elo entre o metabolismo do carbono 1 e as alterações neurocognitivas induzidas pela farmacologia da metformina.

CONCLUSÃO

A investigação conduzida nesta revisão de literatura reafirma que o tratamento com metformina em pacientes com diabetes tipo 2 atua como um fator de risco independente e clinicamente significativo para o desenvolvimento de hipovitaminose B12. Os achados consolidam a evidência de que essa redução vitamínica induzida pelo fármaco contribui diretamente para o prejuízo no desempenho cognitivo global e para a manifestação de transtornos de humor, como a depressão, nesses indivíduos.

Dessa forma, a principal implicação para a prática clínica é a necessidade imperativa de instituir uma triagem laboratorial sistemática dos níveis séricos de cobalamina em todos os pacientes sob uso prolongado de metformina. Tal monitorização é vital para identificar carências silenciosas ou subclínicas antes que danos neurológicos e cognitivos se tornem irreversíveis, especialmente em idosos que já apresentam fragilidades funcionais. Além disso, a reposição de vitamina B12 configura-se como uma estratégia terapêutica de baixo custo e alta eficácia, capaz de estabilizar o declínio das funções executivas e potencializar a resposta ao tratamento antidepressivo convencional. Recomenda-se, portanto, que a dosagem periódica de B12 seja integrada aos protocolos de acompanhamento de pacientes diabéticos na atenção primária à saúde.

Quanto às implicações para pesquisas futuras, a expressiva heterogeneidade clínica observada na literatura reforça a urgência de uma padronização internacional dos pontos de corte laboratoriais para o diagnóstico da deficiência absoluta e subclínica de vitamina B12.





Investigações futuras devem priorizar delineamentos longitudinais que utilizem biomarcadores mais sensíveis ao estresse oxidativo neuronal, como o ácido metilmalônico e a homocisteína, visando uma compreensão mais acurada das falhas nas reações de metilação neuronal. Por fim, é fundamental que novos estudos realizem o controle rigoroso de variáveis de confusão e interação, especificamente a polifarmácia envolvendo inibidores da bomba de prótons, para isolar com precisão o impacto neuropsiquiátrico direto da metformina no metabolismo do carbono 1.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, O. P. et al. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Annals of Neurology*, [s. l.], v. 68, n. 4, p. 503-510, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22189>. Acesso em: 07 jun. 2026.

ALVES, T. C. T. F. Depressão-bases biológicas e neuroanatomia. São Paulo: SAMPO - Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP, 2015. Disponível em: http://www.sampo-ipq.org/textos/curso2/pre2_3_6.pdf. Acesso em: 12 maio 2026.

CARAPINHA, C. L. M. et al. Dor crônica e deficiência de vitamina B12, um diagnóstico diferencial desafiador e importante: relato de caso. *BrJP*, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 273-277, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/L8QbypBP4fjJWGhnFFgFCHx/?lang=en>. Acesso em: 12 jun. 2026.

DOUAUD, G. et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s. l.], v. 110, n. 23, p. 9523-9528, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3677457/>. Acesso em: 03 jun. 2026.

FÁBREGAS, B. C.; VITORINO, F. D.; TEIXEIRA, A. L. Deficiência de vitamina B12 e transtorno depressivo refratário. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 141-143, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/W9ZxNSKHcxqBXgpCDr5snSy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 30 jun. 2026.

HARRINGTON, D. J. Laboratory assessment of vitamin B12 status. *Journal of Clinical Pathology*, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 168-173, 2017. Disponível em <https://jcp.bmj.com/content/70/2/168>. Acesso em: 19 jun. 2026.





ISSAC, T. G. et al. Vitamin B12 deficiency: An important reversible co-morbidity in neuropsychiatric manifestations. *Indian Journal of Psychological Medicine*, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 26-29, 2015. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4103/0253-7176.150809>. Acesso em: 08 jun. 2026.

LIU, Q. et al. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*, [s. l.], v. 9, n. 6, p. e100379, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100379>. Acesso em: 22 jun. 2026.

MASNOON, N. et al. What is polypharmacy?: a systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1-10, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12877-017-0621-2>. Acesso em: 10 jun. 2026.

MENDONÇA, N. et al. Elevated total homocysteine and plasma vitamin B12 concentrations are associated with all-cause and cardiovascular mortality in the very old: The Newcastle 85+ Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, [s. l.], v. 73, n. 9, p. 1258-1264, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/73/9/1258/4908654>. Acesso em: 06 jun. 2026.

MENEGARDO, C. S. et al. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, e200057, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbagg/a/xGfcfNfxnWNP7r3Qq4hFTBt/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 06 jun. 2026.

MILLER, J. W. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in Nutrition*, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 511-518, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6054240/>. Acesso em: 14 jun. 2026.

MOORE, E. M. et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*, [s. l.], v. 36, n. 10, p. 2981–2987, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3781568/>. Acesso em: 13 jun. 2026.

NATIONAL INSTITUTE FOR EDUCATION. Anaemia – B12 and folate deficiency: How should I assess a person with suspected vitamin B12 or folate deficiency? [S. l.], 2022. Disponível em: <https://cks.nice.org.uk/topics/anaemia-b12-folate-deficiency/>. Acesso em: 18 maio 2026.





NORONHA, M. B. et al. Undernutrition, serum vitamin B12, folic acid and depressive symptoms in older adults. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 32, n. 1, p. 354-361, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26262738/>. Acesso em: 19 jun. 2026.

OKEREKE, O. I. et al. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. *The British Journal of Psychiatry*, [s. l.], v. 206, n. 4, p. 324-331, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4381191/>. Acesso em: 17 jun. 2026.

OSTRAKHOVITCH, E.; TABIBZADEH, S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Research Reviews*, [s. l.], v. 49, p. 144-164, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163718300771?via%3Dihub>. Acesso em: 03 jul. 2026.

PARRY-STRONG, A. et al. Vitamina B12 sublingual comparada à injeção intramuscular em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com metformina: um ensaio randomizado. *New Zealand Medical Journal*, [s. l.], v. 129, n. 1432, p. 67-75, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355231/>. Acesso em: 26 jun. 2026.

REINSTATLER, L. et al. Associação da deficiência bioquímica de vitamina B₁₂ com a terapia com metformina e suplementos de vitamina B₁₂: Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care*, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 327-333, 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3263877/>. Acesso em: 02 jul. 2026.

SANTOS, E. C.; BRITO, A.; PEREIRA, I. R. O. Deficiência de vitamina B12: um fator que induz à depressão? *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 33-44, dez. 2016. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-03072016000200006. Acesso em: 10 jun. 2026.

SEPPÄLÄ, J. et al. Association between vitamin B12 levels and melancholic depressive symptoms: a Finnish population-based study. *BMC Psychiatry*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 145, 2013. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3674945/>. Acesso em: 29 maio. 2026.

STABLER, S. P. Clinical practice: Vitamin B12 deficiency. *The New England Journal of Medicine*, [s. l.], v. 368, n. 2, p. 149-160, 2013. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1113996>. Acesso em: 22 jun. 2026.

VANNUCCHI, H.; MONTEIRO, T. H. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Cobalamina (Vitamina B12). São Paulo: ILSI Brasil, 2010.



REVISTA OWL (*OWL Journal*)

www.revistaowl.com.br – ISSN: 2965-2634



WONG, C. W. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? Hong Kong Medical Journal, Hong Kong, v. 21, n. 2, p. 155-164, 2015. Disponível em: <https://www.hkmj.org/abstracts/v21n2/155.htm>. Acesso em: 12 jun. 2026.

YAKUBU, M. et al. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients on metformin: a cross-sectional study from South-Western part of Ghana. Alexandria Journal of Medicine, [s. l.], v. 55, p. 58–67, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20905068.2019.1662647>. Acesso em: 02 jun. 2026.

Recebido em: 05/07/2026

Aprovado em: 22/07/2026

Publicado em: 06/08/2026

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 8 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)

