Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

ARTIGO

Tratamento da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos de vitamina B12: uma revisão sistemática

Treatment of peripheral neuropathy in patients with reduced vitamin B12 levels: a systematic review

Tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes con niveles bajos de vitamina B12: una revisión sistemática

Kaylane Lucena de Andrade[1], João Pedro Dantas Marinho[1], Andreza de Freitas Araújo[1], Camila Nunes Wanderley de Alencar[1], Alan Filho Virgolino Leite[1], & Milena Nunes Alves de Sousa[1]

1- Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente
Nome: João Pedro Dantas Marinho[1]
E-mail: joaomarinho@med.fiponline.edu.br.

Resumo
Introdução: A deficiência de vitamina B12 ou cobalamina pode ocasionar manifestações neurológicas, especialmente neuropatia periférica, comprometendo a sensibilidade, a função motora e a qualidade de vida. Objetivo: Analisar a eficácia do tratamento da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos de vitamina B12. Método: Trata-se de uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO (CRD420261540468), realizada nas bases *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cochrane Library* e *Google Scholar*, seguindo as recomendações PRISMA 2020. Foram utilizados os descritores *Polyneuropathies, Peripheral Nervous System Diseases* e *Vitamin B 12 Deficiency*, combinados pelos operadores AND e OR. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados publicados entre 2016 e 2026, em português, inglês ou espanhol. Resultados: Foram identificados 618 registros, dos quais 2 estudos foram selecionados, totalizando 114 pacientes. Os resultados demonstraram melhora da dor neuropática, da sensibilidade vibratória e da condução nervosa após a suplementação de metilcobalamina. A administração oral de 1.000 µg/dia durante 12 meses apresentou benefícios neurológicos, enquanto os esquemas intramusculares também promoveram melhora da dor, sem diferenças significativas entre os grupos. Os achados indicam benefícios da reposição, embora a heterogeneidade metodológica e o número reduzido de estudos limitem a comparação entre as intervenções. Conclusão: A suplementação de vitamina B12 apresenta resultados favoráveis, mas são necessários novos ensaios clínicos para estabelecer a eficácia comparativa das estratégias terapêuticas.

Palavras-chave Cobalamina; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Manifestações Neurológicas; Deficiências Nutricionais.

Abstract
Introducción: La deficiencia de vitamina B12 o cobalamina puede ocasionar manifestaciones neurológicas, especialmente neuropatía periférica, comprometiendo la sensibilidad, la función motora y la calidad de vida. Objetivo: Analizar la eficacia del tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes con niveles reducidos de vitamina B12. Método: Se trata de una revisión sistemática, registrada en PROSPERO (CRD420261540468), realizada en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane Library y Google Scholar, siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020. Se utilizaron los descriptores Polyneuropathies, Peripheral Nervous System Diseases y Vitamin B 12 Deficiency, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2016 y 2026, en portugués, inglés o español. Resultados: Se identificaron 618 registros, de los cuales se seleccionaron 2 estudios, con un total de 114 pacientes. Los resultados demostraron una mejoría del dolor neuropático, de la sensibilidad vibratoria y de la conducción nerviosa tras la suplementación con metilcobalamina. La administración oral de 1.000 µg/día durante 12 meses presentó beneficios neurológicos, mientras que los esquemas intramusculares también promovieron una mejoría del dolor, sin

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

diferencias significativas entre los grupos. Los hallazgos indican beneficios de la reposición de vitamina B12, aunque la heterogeneidad metodológica y el número reducido de estudios limitan la comparación entre las intervenciones. Conclusión: La suplementación con vitamina B12 presenta resultados favorables, pero se necesitan nuevos ensayos clínicos para establecer la eficacia comparativa de las estrategias terapéuticas.

Key words: Cobalamina; Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico; Manifestaciones Neurológicas; Deficiencias Nutricionales

Resumen
Introducción: La deficiencia de vitamina B12 o cobalamina puede provocar manifestaciones neurológicas, especialmente neuropatía periférica, lo que afecta a la sensibilidad, la función motora y la calidad de vida. Objetivo: Analizar la eficacia del tratamiento de la neuropatía periférica en pacientes con niveles reducidos de vitamina B12. Método: Se trata de una revisión sistemática, registrada en PROSPERO (CRD420261540468), realizada en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane Library y Google Scholar, siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020. Se utilizaron los descriptores «Polyneuropathies», «Peripheral Nervous System Diseases» y «Vitamin B 12 Deficiency», combinados mediante los operadores «AND» y «OR». Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2016 y 2026, en portugués, inglés o español. Resultados: Se identificaron 618 registros, de los cuales se seleccionaron 2 estudios, con un total de 114 pacientes. Los resultados demostraron una mejora del dolor neuropático, de la sensibilidad vibratoria y de la conducción nerviosa tras la suplementación con metilcobalamina. La administración oral de 1.000 µg/día durante 12 meses mostró beneficios neurológicos, mientras que los tratamientos intramusculares también contribuyeron a aliviar el dolor, sin diferencias significativas entre los grupos. Los resultados apuntan a los beneficios de la reposición, aunque la heterogeneidad metodológica y el reducido número de estudios limitan la comparación entre las intervenciones. Conclusión: La suplementación con vitamina B12 presenta resultados favorables, pero se necesitan nuevos ensayos clínicos para establecer la eficacia comparativa de las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Cobalamina; Enfermedades del sistema nervioso periférico; Manifestaciones neurológicas; Deficiencias nutricionales.

INTRODUÇÃO

A vitamina B12, também denominada cobalamina, é um micronutriente essencial para o funcionamento adequado do organismo, desempenhando funções fundamentais na síntese de DNA, no metabolismo celular e na manutenção da integridade do sistema nervoso. Sua participação em importantes processos metabólicos, especialmente na conversão da homocisteína em metionina e no metabolismo do ácido metilmalônico, contribui para a manutenção da bainha de mielina e para o funcionamento adequado das células nervosas. Nesse contexto, a deficiência de vitamina B12 representa uma condição de relevância clínica, uma vez que pode ocasionar alterações hematológicas, gastrointestinais e neurológicas, comprometendo diferentes sistemas do organismo (Obeid *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023).

Sua deficiência pode apresentar diferentes causas relacionadas, frequentemente, à ingestão alimentar insuficiente, especialmente em indivíduos com dietas restritivas, e a alterações nos mecanismos de absorção intestinal. Entre as condições associadas, destacam-se a gastrite autoimune, as doenças que comprometem a absorção gastrointestinal e os procedimentos cirúrgicos envolvendo

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

o estômago ou o íleo terminal. Além disso, determinados medicamentos, como a metformina e os inibidores da bomba de prótons, podem contribuir para a redução dos níveis dessa vitamina. A identificação desses fatores é importante para o reconhecimento precoce da deficiência e para a definição de estratégias terapêuticas adequadas (*National Institute for Health and Care Excellence* - NICE, 2024; Obeid *et al.*, 2024).

Entre as manifestações decorrentes da deficiência de vitamina B12, destacam-se as alterações neurológicas, que podem acometer tanto o sistema nervoso central quanto o periférico. Nesse cenário, a neuropatia periférica representa uma complicação relevante, caracterizada pelo comprometimento dos nervos periféricos, podendo manifestar-se por parestesias, dormência, dor neuropática, redução da sensibilidade vibratória e proprioceptiva, fraqueza muscular e alterações da marcha. Essas manifestações podem comprometer a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos, especialmente quando o diagnóstico é tardio e há progressão do comprometimento neurológico (Hamel; Logigian, 2023; Nice, 2024).

A deficiência de vitamina B12 pode comprometer o funcionamento do sistema nervoso periférico em decorrência de alterações metabólicas que afetam a manutenção da bainha de mielina e a integridade das estruturas nervosas. Essas alterações podem ocasionar manifestações sensitivas e motoras, como parestesias, dormência, redução da sensibilidade e fraqueza muscular, com diferentes intensidades entre os indivíduos. Além disso, o comprometimento neurológico pode ocorrer mesmo na ausência de alterações hematológicas evidentes, o que reforça a importância da investigação da deficiência de cobalamina em pacientes com manifestações neurológicas sugestivas (Obeid *et al.*, 2024; NICE, 2024).

O manejo da deficiência de vitamina B12 envolve a reposição da cobalamina e a identificação da causa responsável por sua redução no organismo. A definição da conduta terapêutica deve considerar fatores como a etiologia da deficiência, as condições de absorção intestinal e as manifestações clínicas apresentadas pelo paciente. Nesse contexto, a reposição pode ser realizada por diferentes vias de administração, conforme a avaliação clínica e as necessidades individuais. O reconhecimento e o tratamento precoces são importantes para evitar a progressão das alterações neurológicas e reduzir o risco de sequelas decorrentes da deficiência prolongada (NICE, 2024).

Nesse contexto, a avaliação da eficácia das diferentes estratégias de reposição de vitamina B12 torna-se relevante, especialmente quanto à melhora dos sintomas neuropáticos e à recuperação da função neurológica. Aspectos como a via de administração, a dosagem, a frequência das aplicações e o tempo de tratamento constituem variáveis importantes para a investigação dos resultados

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

terapêuticos. Além disso, a duração da deficiência antes do início do tratamento e a intensidade do comprometimento neurológico podem influenciar o grau de recuperação dos pacientes. Dessa forma, a análise das evidências científicas disponíveis pode contribuir para uma melhor compreensão das respostas terapêuticas e dos fatores relacionados à recuperação neurológica (Obeid *et al*., 2024).

Diante desse cenário, justifica-se a realização desta revisão sistemática pela necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos de vitamina B12. Considerando a relevância das manifestações neurológicas associadas à deficiência dessa vitamina e a importância da escolha de estratégias terapêuticas adequadas, torna-se necessário investigar os resultados clínicos relacionados à reposição de cobalamina, contribuindo para o aprimoramento das condutas terapêuticas e da assistência aos pacientes acometidos.

O presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia do tratamento da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos de vitamina B12, considerando os resultados relacionados à melhora dos sintomas neuropáticos, à recuperação da sensibilidade e da função motora, à redução da dor e às possíveis diferenças entre as estratégias de reposição utilizadas nos ensaios clínicos randomizados.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida para responder a uma questão de investigação específica mediante o rastreamento, a filtragem e a consolidação rigorosa das evidências científicas disponíveis. Por meio de procedimentos sistemáticos e critérios predefinidos, essa modalidade de estudo agrega e examina criticamente publicações prévias, visando oferecer sínteses confiáveis sobre o assunto investigado (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

A condução da revisão sistemática seguiu etapas metodológicas padronizadas, que incluem: (1) elaboração e registro do protocolo de pesquisa; (2) formulação de uma pergunta científica clara e específica; (3) definição dos critérios de elegibilidade; (4) busca e seleção dos estudos nas bases de dados; (5) extração dos dados; (6) avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos; e (7) análise e apresentação dos resultados (Brasil, 2014).

O estudo foi previamente registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sob o número CRD420261540468, em 14 de outubro de 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Dando seguimento às etapas, foi estruturada a estratégia PICO, que consiste em quatro elementos fundamentais: paciente ou população (P), intervenção (I), comparação (C) e desfechos/outcomes (O) (Richardson *et al.*, 1995). Assim, definiu-se, P: Pacientes com neuropatia periférica e níveis reduzidos de vitamina B12; I: Tratamento com suplementação de vitamina B12, isolada ou associada a outras intervenções terapêuticas; C: Placebo, ausência de tratamento, tratamento convencional ou diferentes esquemas terapêuticos; O: Melhora dos sintomas neuropáticos e normalização dos níveis séricos de vitamina B12. Desse modo, foi elaborada a seguinte questão de pesquisa: Qual é a eficácia da suplementação de vitamina B12, isolada ou combinada a outras intervenções, na melhora dos sintomas e da função neurológica de pacientes com neuropatia periférica e níveis reduzidos dessa vitamina?

Como critérios de elegibilidade, foram aceitos estudos que investiguem pacientes com neuropatia periférica e níveis reduzidos ou deficiência de vitamina B12; A vitamina B12 sendo utilizada isoladamente ou em associação com outras intervenções; Consideraram-se diferentes esquemas de administração, doses e duração do tratamento; Os estudos com pelo menos um desfecho clínico, neurológico ou laboratorial relacionado à intervenção; Somente ensaios clínicos randomizados publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol; e estudos publicados nos últimos dez anos (2016-2026). Foram excluídos artigos duplicados e estudos que não respondiam diretamente à pergunta de pesquisa.

A identificação dos estudos foi realizada por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas: *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Cochrane Library*. A literatura cinzenta foi consultada a partir do *Google Scholar*, a fim de ampliar o rastreamento das evidências. A estratégia de busca foi elaborada a partir dos correspondentes em inglês dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, sendo empregada: (*Polyneuropathies* OR "*Peripheral Nervous System Diseases*") AND "*Vitamin B12 Deficiency*".

A seleção dos estudos foi conduzida em conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* 2020 (PRISMA 2020), aos pares, por dois avaliadores independentes, e às cegas. Primeiramente, os registros encontrados nas bases de dados foram compilados, procedendo-se à identificação e exclusão das duplicatas. Na sequência, foi realizada a análise dos títulos e resumos, visando selecionar as publicações com potencial relevância para a questão de pesquisa. Os estudos pré-selecionados foram, então,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

submetidos à avaliação integral do texto, considerando sua adequação aos critérios de elegibilidade definidos previamente. Após a conclusão dessas etapas, foram incluídos na síntese final apenas os artigos que contemplaram todos os requisitos estabelecidos.

A extração e a análise dos dados dos estudos selecionados foram conduzidas por dois revisores independentes, às cegas, com o propósito de minimizar possíveis vieses durante as etapas de triagem e avaliação da elegibilidade. Dos estudos incluídos, foram organizadas informações sobre autores, ano, idioma, periódico e delineamento; amostra, intervenções, tempo de seguimento, método avaliativo, desfecho clínico e segurança; e principais resultados, apresentadas em quadros no tópico de resultados.

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi examinada por dois avaliadores independentes, utilizando a escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996). Eventuais discordâncias foram solucionadas por meio de discussões entre os revisores, até que fosse estabelecido um consenso. O instrumento permite avaliar ensaios clínicos em uma escala de 0 a 5 pontos, considerando três aspectos fundamentais: randomização, cegamento e descrição das perdas e exclusões dos participantes. Escores entre 0 e 2 indicam menor qualidade metodológica, enquanto pontuações de 3 a 5 sugerem melhor qualidade.

O risco de viés foi analisado pela ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), desenvolvida pela *Cochrane*, para uma avaliação mais abrangente do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados. O instrumento contempla cinco domínios: (1) processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) dados de desfechos ausentes; (4) mensuração dos desfechos; e (5) seleção dos resultados relatados. A classificação é apresentada por meio de um diagrama em formato de semáforo, no qual a cor verde representa baixo risco de viés, a amarela indica algumas preocupações e a vermelha corresponde a alto risco de viés (Sterne *et al.*, 2019). Ressalta-se que os julgamentos por domínio e o julgamento global de cada estudo foram apresentados em uma figura gerada com a ferramenta *RoB 2*, do RevisIA, disponível em https://revisia.es/tools/en/risk-of-bias-figure/rob-2/.

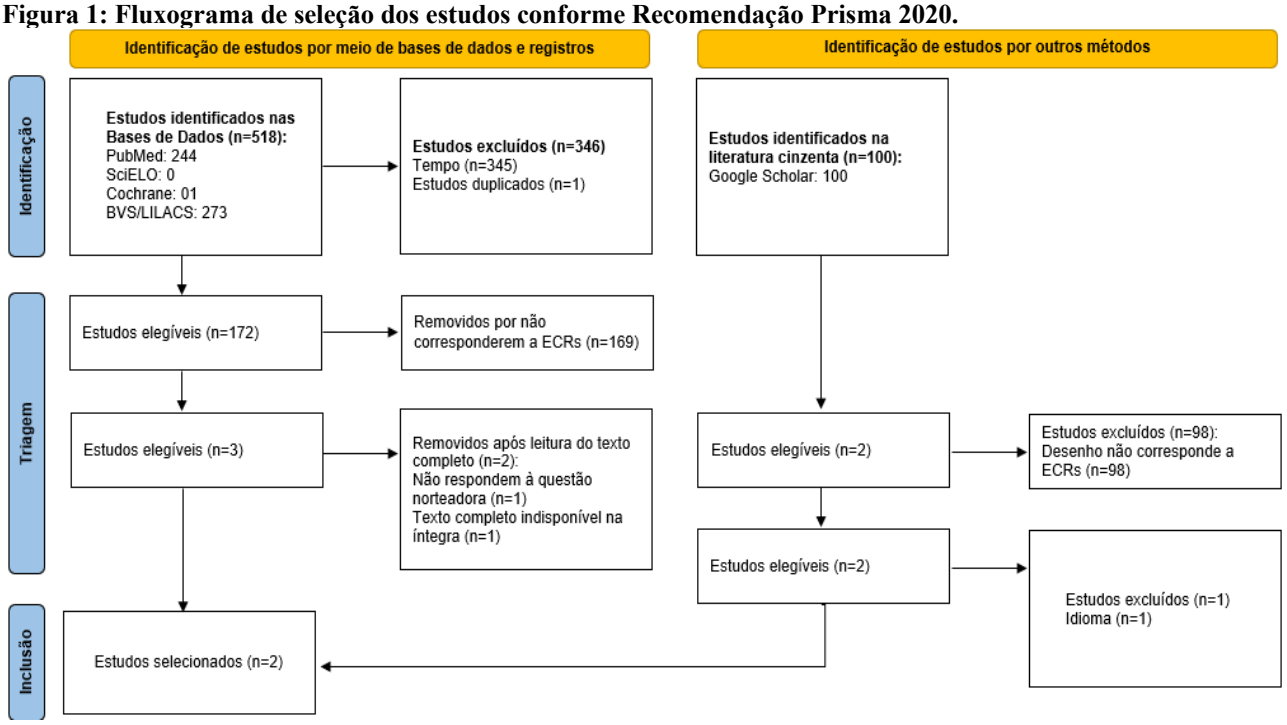
RESULTADOS

A busca inicial resultou em 618 registros, sendo 244 provenientes da PubMed, 0 da SciELO, 273 da BVS, 01 da Cochrane e os 100 primeiros estudos do Google Acadêmico. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 104 estudos foram selecionados para análise. Posteriormente, com a

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

aplicação dos critérios de exclusão, apenas 02 estudos responderam adequadamente à pergunta de pesquisa, compondo a amostra final da revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos conforme Recomendação Prisma 2020.



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

No Quadro 1, apresenta-se a caracterização geral dos dois estudos selecionados, publicados entre 2018 e 2021. Quanto aos periódicos, as publicações foram distribuídas entre *The Korean Journal of Pain* e *Nutrients*, com um artigo em cada periódico (50,0%). Em relação ao delineamento metodológico, os dois estudos (100,0%) são ensaios clínicos randomizados (ECR). As pesquisas abordam diferentes estratégias terapêuticas relacionadas à neuropatia periférica e à suplementação de vitamina B12, incluindo a avaliação dos efeitos da metilcobalamina em pacientes com neuropatia diabética e a comparação entre diferentes esquemas de administração da cobalamina em pacientes com neuropatia periférica.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a revisão sistemática

Autores (Ano)	Título	Periódico	Delineamento
Didangelos *et al.* (2021)	Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Nutrients	ECR
Sil *et al.* (2018)	A randomized, open labeled study comparing the serum levels of cobalamin after three doses of 500 mcg vs. a single dose methylcobalamin of 1500 mcg in patients with peripheral neuropathy	The Korean Journal of Pain	ECR

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Os estudos apresentados no Quadro 2 investigaram diferentes estratégias de reposição de vitamina B12 para o tratamento da neuropatia periférica, totalizando 114 pacientes, com amostras variando de 24 a 90 participantes. Um estudo (50,0%) comparou a suplementação oral de metilcobalamina com placebo, enquanto o outro (50,0%) avaliou diferentes esquemas de administração intramuscular da vitamina, considerando doses e frequências distintas.

Em relação ao acompanhamento, observou-se período de 12 meses em um estudo e de duas semanas no outro. Os principais métodos avaliativos envolveram dosagem sérica de vitamina B12, avaliação da velocidade de condução nervosa, sensibilidade vibratória, testes de função autonômica e aplicação de instrumentos específicos para mensuração da dor neuropática, como as escalas *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), *Douleur Neuropathique 4* (DN4) e *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI). Também foram investigados aspectos relacionados à qualidade de vida e à ocorrência de eventos adversos associados ao tratamento.

Quadro 2: Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (Ano)	**Amostra**	**Intervenções**	**Tempo de seguimento**	**Método avaliativo**	**Desfecho clínico e segurança**
Didangelos *et al.* (2021)	90 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, neuropatia periférica e autonômica, em uso de metformina há pelo menos quatro anos e níveis séricos de B12 inferiores a 400 pmol/L.	Metilcobalamina oral (1.000 µg/dia; n=44), comparada ao placebo (n=46).	12 meses.	Velocidade de condução do nervo sural (SNCV), amplitude do potencial de ação do nervo sural (SNAP), limiar de percepção vibratória (VPT), testes autonômicos cardiovasculares, SUDOSCAN, escalas MNSI, avaliação da dor e qualidade de vida.	A suplementação promoveu aumento dos níveis séricos de B12 e melhora significativa da condução nervosa, sensibilidade vibratória, dor, qualidade de vida e função sudomotora. Não foram relatados eventos adversos relacionados à suplementação.
Sil *et al.* (2018)	24 pacientes com neuropatia periférica, distribuídos em dois grupos (12 por grupo), além de 10 voluntários saudáveis.	Grupo A: metilcobalamina intramuscular (500 µg, três vezes por semana). Grupo B: metilcobalamina intramuscular (1.500 µg, uma vez por semana).	2 semanas de acompanhamento dos pacientes.	Dosagem sérica de cobalamina, escala LANSS e questionário DN4, além do registro de eventos adversos.	Ambos os esquemas promoveram melhora nas escalas de dor neuropática, sem diferença significativa entre os grupos. O esquema de 500 µg apresentou maior elevação dos níveis séricos de B12. Foram observados dor durante a aplicação, dor no local da injeção e cefaleia, sem diferenças significativas entre os grupos.

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Os estudos selecionados apresentaram resultados relacionados à eficácia da suplementação de vitamina B12 na melhora das manifestações da neuropatia periférica, considerando diferentes vias de administração, doses e períodos de tratamento. No estudo de Didangelos *et al.* (2021), a suplementação oral de metilcobalamina (1.000 µg/dia), durante 12 meses, promoveu aumento significativo dos níveis séricos de vitamina B12, acompanhado de melhora da condução nervosa periférica, da sensibilidade vibratória, da dor neuropática, da qualidade de vida e da função sudomotora. Entretanto, não foram observadas melhoras significativas nos testes autonômicos cardiovasculares e no exame físico do instrumento MNSI.

Em relação às diferentes estratégias de administração intramuscular, Sil *et al*. (2018) identificaram que o esquema de 500 µg, administrado três vezes por semana, proporcionou maior elevação dos níveis séricos de vitamina B12 em comparação à dose de 1.500 µg, administrada uma vez por semana. Apesar dessa diferença laboratorial, ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes nas escalas de avaliação da dor neuropática LANSS e DN4, sem diferenças significativas entre os esquemas terapêuticos.

Quanto à segurança, Didangelos *et al.* (2021) não relataram eventos adversos relacionados à suplementação. No estudo de Sil *et al.* (2018), foram observados episódios de dor durante a aplicação, dor no local da injeção e cefaleia, sem diferenças significativas entre os grupos. De modo geral, os estudos demonstraram benefícios da reposição de vitamina B12 sobre os níveis séricos da vitamina e diferentes manifestações da neuropatia periférica, embora as respostas clínicas tenham variado conforme a estratégia terapêutica utilizada, conforme apresentado no Quadro 3.

Quadro 3: Principais resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática

Autores (Ano)	**Principais resultados**
Didangelos *et al.* (2021)	A suplementação oral de metilcobalamina (1.000 µg/dia), durante 12 meses, promoveu aumento significativo dos níveis séricos de vitamina B12, acompanhado de melhora da condução nervosa periférica, da sensibilidade vibratória, da dor neuropática, da qualidade de vida e da função sudomotora. Entretanto, não foram observadas melhoras significativas nos testes autonômicos cardiovasculares e no exame físico do instrumento MNSI.
Sil *et al.* (2018)	O esquema de metilcobalamina intramuscular de 500 µg, administrado três vezes por semana, apresentou maior aumento dos níveis séricos de vitamina B12 em comparação à dose de 1.500 µg administrada uma vez por semana. Ao final do tratamento, os níveis foram significativamente superiores no primeiro grupo. As escalas LANSS e DN4 apresentaram resultados semelhantes entre os grupos.

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

A avaliação da qualidade metodológica pela escala de Jadad demonstrou que os estudos de Didangelos *et al.* (2021) e Sil *et al.* (2018) obtiveram 5 e 3 pontos, respectivamente, indicando qualidade metodológica satisfatória, considerando a classificação adotada no estudo. Didangelos *et al.* apresentou pontuação máxima, contemplando os critérios avaliados pelo instrumento. Já Sil *et al.* apresentou menor pontuação, principalmente pela ausência de descrição adequada das comparações e dos resultados. Apesar das diferenças entre as pontuações, ambos os estudos alcançaram escores correspondentes à melhor faixa de qualidade metodológica da escala, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: Análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Jadad

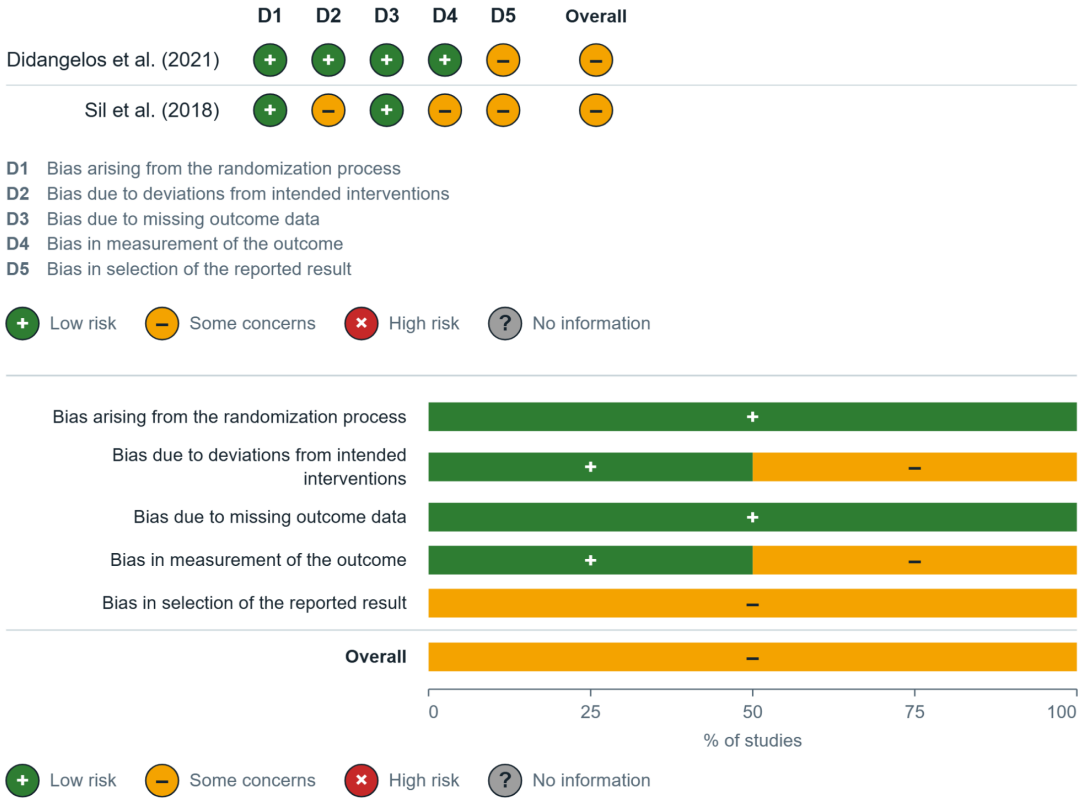
Autores (ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada?	Houve comparações e resultados?	As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	Foram descritas as perdas e exclusões?	Total
Didangelos *et al.* (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5/5
Sil *et al.* (2018)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3/5

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

A avaliação pelo RoB 2 utilizando a ferramenta *Revisia* demonstrou que ambos os estudos apresentaram algumas preocupações quanto ao risco global de viés. Didangelos *et al.* (2021) apresentou perfil metodológico mais favorável, com baixo risco em quatro dos cinco domínios, enquanto Sil *et al.* (2018) apresentou baixo risco em apenas dois domínios, com algumas preocupações relacionadas ao delineamento aberto, à mensuração dos desfechos clínicos e à seleção dos resultados relatados. Assim, embora os dois ensaios tenham apresentado algumas preocupações no julgamento global, Sil *et al.* demonstrou maior vulnerabilidade metodológica, especialmente pela ausência de cegamento e pelo curto período de acompanhamento.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão



Fonte: Elaboração própria com o RevisIA, a partir dos julgamentos da avaliação de risco de viés com o RoB 2 (2026).

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática analisou as evidências disponíveis acerca da eficácia da reposição de vitamina B12 no tratamento da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos dessa vitamina. Os resultados dos dois ensaios clínicos randomizados incluídos demonstraram benefícios associados à utilização da metilcobalamina, especialmente quanto à melhora da dor neuropática, da sensibilidade e de parâmetros relacionados à condução nervosa. Entretanto, foram observadas diferenças entre as estratégias terapêuticas investigadas, considerando a via de administração, a dosagem e o período de acompanhamento, aspectos que devem ser considerados na interpretação dos achados.

No estudo de Didangelos *et al.* (2021), a suplementação oral de metilcobalamina, na dose de 1.000 µg por dia durante 12 meses, promoveu melhora significativa da velocidade de condução nervosa, da amplitude do potencial de ação do nervo sural, da sensibilidade vibratória, da dor neuropática, da qualidade de vida e da função sudomotora. Esses resultados indicam que a reposição prolongada de vitamina B12 pode contribuir para a melhora de diferentes manifestações da neuropatia

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

periférica. Entretanto, não foram identificadas diferenças significativas nos testes autonômicos cardiovasculares e no exame físico do instrumento MNSI, demonstrando que a resposta terapêutica pode variar conforme o parâmetro neurológico avaliado.

Esses achados são relevantes quando considerados em conjunto com as recomendações do NICE (2024), que reconhece a deficiência de vitamina B12 como uma possível causa de manifestações neurológicas, incluindo parestesias, dormência, alterações do equilíbrio e dificuldades na marcha. A diretriz também destaca que a resposta à reposição pode variar de acordo com a causa da deficiência e que a melhora dos sintomas pode começar nas primeiras semanas, embora a resolução completa possa demandar um período mais prolongado. Dessa forma, os resultados observados por Didangelos *et al.* (2021) reforçam a importância do acompanhamento clínico durante o tratamento, considerando tanto a evolução dos sintomas quanto a recuperação funcional.

De maneira semelhante, Sil *et al.* (2018) observaram melhora da dor neuropática nos pacientes submetidos aos dois esquemas de administração intramuscular de metilcobalamina. Embora a dose de 500 µg, administrada três vezes por semana, tenha proporcionado maior elevação dos níveis séricos de vitamina B12 em comparação à dose de 1.500 µg administrada uma vez por semana, não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos nas escalas LANSS e DN4. Esse resultado demonstra que uma maior elevação dos níveis séricos da vitamina não representa, necessariamente, uma melhora clínica proporcional dos sintomas neuropáticos, sendo importante considerar os desfechos clínicos, além dos parâmetros laboratoriais, na avaliação da eficácia terapêutica.

A comparação entre as vias de administração também foi abordada por Wang *et al.* (2018), em uma revisão sistemática Cochrane que avaliou a reposição oral e intramuscular de vitamina B12 em indivíduos com deficiência dessa vitamina. Os autores identificaram evidências de baixa qualidade indicando efeitos semelhantes nas duas vias na normalização dos níveis séricos de cobalamina. Entretanto, os estudos incluídos não apresentaram dados suficientes sobre a evolução dos sinais e sintomas clínicos da deficiência, a qualidade de vida e a aceitação dos tratamentos. Dessa forma, embora esses resultados contribuam para a discussão sobre as diferentes formas de reposição, não permitem estabelecer equivalência entre as vias quanto à recuperação da neuropatia periférica. Essa limitação também reforça a necessidade de ensaios clínicos que avaliem diretamente os desfechos neurológicos.

No que se refere à recuperação das manifestações neurológicas, Obeid *et al.* (2024) destacam que a evolução após a reposição de vitamina B12 pode ser variável, dependendo da intensidade e da

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

duração dos sintomas antes do início do tratamento. Segundo os autores, a melhora das manifestações neurológicas pode ocorrer gradualmente, sendo possível a persistência de alterações residuais em determinados pacientes. Nesse sentido, os resultados dos estudos incluídos devem ser interpretados considerando os diferentes períodos de acompanhamento: enquanto Didangelos *et al.* (2021) avaliaram os participantes durante 12 meses, Sil *et al.* (2018) realizaram acompanhamento de apenas duas semanas. Assim, o período reduzido do segundo estudo limita a avaliação de possíveis mudanças neurológicas em médio e longo prazo.

Em relação à segurança terapêutica, Didangelos *et al.* (2021) não identificaram eventos adversos relacionados à suplementação oral de metilcobalamina durante o período investigado. Por sua vez, Sil *et al.* (2018) relataram episódios de dor durante a aplicação, dor no local da injeção e cefaleia, sem diferenças significativas entre os esquemas intramusculares avaliados. Esses resultados sugerem boa tolerabilidade da reposição de vitamina B12 nas condições investigadas, embora as manifestações associadas à administração intramuscular devam ser consideradas na escolha da estratégia terapêutica. Além disso, Wang *et al.* (2018) também identificaram baixa frequência de eventos adversos nos estudos que compararam a reposição oral e intramuscular, embora tenham ressaltado a baixa qualidade das evidências disponíveis.

A definição da via de administração deve considerar as características clínicas e a possível causa da deficiência. De acordo com o NICE (2024), a reposição intramuscular pode ser considerada em situações de comprometimento neurológico ou quando existem condições que dificultam a absorção intestinal, enquanto a via oral pode ser utilizada em situações específicas, conforme a avaliação clínica. Obeid *et al.* (2024) também ressaltam a importância de individualizar o tratamento de acordo com a gravidade das manifestações, a etiologia da deficiência e a resposta terapêutica. Portanto, os resultados desta revisão não permitem estabelecer a superioridade de uma via de administração sobre a outra, mas evidenciam que diferentes esquemas podem produzir respostas favoráveis em determinados desfechos.

Apesar dos resultados observados, algumas limitações devem ser consideradas. Inicialmente, destaca-se o número reduzido de estudos incluídos, totalizando apenas dois ensaios clínicos randomizados, com amostras relativamente pequenas e características distintas. Além disso, houve heterogeneidade quanto às intervenções, às doses administradas, às vias de administração, aos instrumentos de avaliação e ao tempo de acompanhamento, dificultando a comparação direta dos resultados. A diferença entre os períodos de seguimento, especialmente entre as duas semanas

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

avaliadas por Sil *et al.* (2018) e os 12 meses investigados por Didangelos *et al.* (2021), representa uma limitação importante para a análise da recuperação neurológica.

Quanto à qualidade metodológica, a avaliação pela escala de Jadad demonstrou que Didangelos *et al.* (2021) obtiveram pontuação de 5/5, enquanto Sil *et al.* (2018) alcançaram 3/5, indicando diferenças na qualidade dos relatos metodológicos dos ensaios. Embora os dois estudos tenham apresentado pontuações dentro da faixa considerada satisfatória pela classificação adotada nesta revisão, a avaliação pela escala de Jadad não substitui a análise detalhada do risco de viés. Nesse sentido, a ferramenta RoB 2 permite examinar aspectos relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções, aos dados ausentes, à mensuração dos desfechos e à seleção dos resultados relatados (Sterne *et al*., 2019).

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos demonstrou, de maneira geral, algumas preocupações metodológicas, especialmente relacionadas ao cegamento e à mensuração dos desfechos clínicos. No estudo de Didangelos *et al.* (2021), observou-se menor possibilidade de viés devido ao delineamento duplo-cego, à ausência de perdas durante o acompanhamento e à utilização de avaliações clínicas e neurofisiológicas. Entretanto, foram identificadas algumas preocupações quanto à seleção dos resultados relatados. Por sua vez, Sil *et al.* (2018) apresentou maior vulnerabilidade metodológica em razão do delineamento aberto, que poderia influenciar a avaliação dos sintomas neuropáticos, particularmente por meio dos instrumentos LANSS e DN4. Além disso, o curto período de acompanhamento, de apenas duas semanas, limitou a avaliação da evolução clínica e da recuperação neurológica. Dessa forma, embora ambos os estudos tenham contribuído para a compreensão das estratégias de reposição de vitamina B12, suas limitações metodológicas devem ser consideradas na interpretação dos resultados e na determinação da eficácia terapêutica.

Adicionalmente, a utilização do Google Acadêmico como fonte de busca deve ser considerada uma limitação metodológica, uma vez que a ordenação e a recuperação dos resultados podem variar, dificultando a reprodução integral da estratégia de pesquisa (Haddaway *et al.*, 2015). Dessa forma, embora a utilização de diferentes bases de dados tenha ampliado o rastreamento das publicações, essas características devem ser consideradas na interpretação da abrangência da busca e dos resultados obtidos.

Diante disso, os achados desta revisão indicam que a reposição de vitamina B12 pode contribuir para a melhora de manifestações da neuropatia periférica, incluindo dor, alterações sensitivas e parâmetros de condução nervosa. Entretanto, as diferenças entre os esquemas terapêuticos e o número limitado de ensaios clínicos disponíveis não permitem determinar a superioridade de uma

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

dose ou via de administração. Assim, a escolha do tratamento deve considerar a causa da deficiência, a gravidade do comprometimento neurológico, as condições de absorção e a resposta clínica do paciente. Ademais, são necessários novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, acompanhamento prolongado e avaliação padronizada dos desfechos neurológicos, a fim de produzir evidências mais consistentes sobre as estratégias de reposição de vitamina B12 no tratamento da neuropatia periférica.

CONCLUSÃO

A partir da análise das evidências reunidas nesta revisão sistemática, conclui-se que a reposição de vitamina B12, especificamente sob a forma de metilcobalamina, demonstra eficácia clínica e laboratorial no manejo da neuropatia periférica em pacientes com níveis reduzidos dessa vitamina, promovendo a elevação dos níveis séricos de cobalamina e a melhora de desfechos neurológicos relevantes, tais como a dor neuropática, a sensibilidade vibratória, a função sudomotora e os parâmetros eletrofisiológicos de condução nervosa. Além disso, a intervenção apresentou perfil de segurança favorável e boa tolerabilidade nas populações avaliadas.

Contudo, em virtude do número reduzido de ensaios clínicos randomizados elegíveis, da heterogeneidade metodológica entre os protocolos avaliados e das diferenças expressivas nos tempos de seguimento e nas vias de administração (oral e intramuscular), não é possível estabelecer a superioridade de um esquema posológico específico sobre outro. Dessa forma, na prática clínica, a definição da via, da dose e da duração da suplementação deve ser individualizada, considerando a etiologia da deficiência, a capacidade de absorção gastrointestinal e a gravidade do comprometimento neurológico. Recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos randomizados, com amostras mais amplas, maior rigor metodológico e acompanhamento prolongado, a fim de consolidar protocolos terapêuticos padronizados para essa condição.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas:** elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/. Acesso em: 19 nov. 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

DE SOUSA, M. M. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatório de la Economía Latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/374986883. Acesso em: 19 nov. 2026.

DIDANGELOS, T. *et al*. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients, Basel**, v. 13, n. 2, art. 395, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/395. Acesso em: 19 nov. 2026.

HADDAWAY, N. R. *et al.* The role of Google Scholar in evidence reviews and its applicability to grey literature searching. **PLOS ONE**, v. 10, n. 9, e0138237, 2015. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4574933/. Acesso em: 21 nov. 2026.

HAMEL, J. I.; LOGIGIAN, E. L. Clinical spectrum and prognosis in patients with acute nutritional axonal neuropathy. **Neurology**, v. 100, n. 20, p. e2134-e2140, 2023. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36973043/. Acesso em: 22 nov. 2026.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* (ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2. ed. **Chichester: John Wiley & Sons**, 2019. Disponível em: https://training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 19 nov. 2026.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Assessing+the+quality+of+reports+of+randomized+clinical+trials. Acesso em: 20 nov. 2026.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. **NICE guideline NG239**. London: NICE, 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng239. Acesso em: 19 nov. 2026.

OBEID, R. *et al.* Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults: a Delphi expert consensus. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 13, n. 8, art. 2176, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/13/8/2176. Acesso em: 19 nov. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, art. n71, 2021. Disponível em: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71. Acesso em: 20 nov. 2026.

RICHARDSON, W. S. *et al*. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. **ACP Journal Club**, v. 123, n. 3, p. A12-A13, 1995. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=The+well-built+clinical+question. Acesso em: 21 nov. 2026.

SIL, A. *et al.* A randomized, open labeled study comparing the serum levels of cobalamin after three doses of 500 mcg vs. a single dose methylcobalamin of 1500 mcg in patients with peripheral neuropathy. **The Korean Journal of Pain**, v. 31, n. 3, p. 183-190, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=A+randomized+open+labeled+study+comparing+the+serum+levels+of+cobalamin. Acesso em: 19 nov. 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 1097-1113, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v7i1.179
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, art. l4898, 2019. Disponível em: https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898. Acesso em: 20 nov. 2026.

WANG, H. *et al.* Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, art. CD004655, 2018. Disponível em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004655.pub3/full. Acesso em: 20 nov. 2026.