

# Polineuropatia diabética assintomática induzida pelo uso crônico de metformina e correlação com Vitamina B12

*Asymptomatic diabetic polyneuropathy induced by chronic metformin use and correlation with vitamin B12*

<https://doi.org/10.5335/rbceh.?????.?????>

Liliane de Jesus Mattos<sup>1</sup>, Júlia Breitenbach Diniz<sup>2</sup> e Luciano de Oliveira Siqueira<sup>3</sup>

### Resumo

Diabetes Mellitus é uma doença metabólica, caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina, que acomete cerca de 382 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo como uma das complicações mais comuns a polineuropatia. A Metformina, medicamento amplamente utilizado como tratamento do Diabetes, foi descrita como responsável, em algumas literaturas, por causar ou agravar a deficiência de vitamina B12, que está similarmente relacionada ao desenvolvimento de polineuropatia. Nesse sentido, foi conduzido um estudo no município de Soledade – RS, objetivando verificar se essa relação é condizente com a realidade da localidade. Foram escolhidos 58 pacientes, dos quais 30 responderam questionários adaptados baseados na literatura e Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil), então colhidos 5 ml de sangue venoso da fossa antecubital, preparado soro do qual uma alíquota foi separada para determinação bioquímica da vitamina B12. Resultados apontam que, a maioria dos pacientes analisados, apresentou sintomas de polineuropatia, e, 10% destes, deficiência vitamínica. Porém, nenhuma variável explicou a correlação do uso crônico da Metformina, independente de dose ou gênero, à deficiência da vitamina B12, indicando que não há evidências fortes o suficiente que sustentem esse fato, conforme as particularidades da localidade analisada.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Metformina. Vitamina B12.



**RBCEH**

Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano



**CIEEH2022**

Congresso Internacional de Estudos do Envelhecimento Humano



**REPRINTE**

Rede de Programas Interdisciplinares em Envelhecimento

V SIMPÓSIO REPRINTE

<sup>1</sup> Universidade de Passo Fundo, Soledade, Brasil. <sup>2</sup> Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil. <sup>3</sup> Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil.

## Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é doença caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina, cujos distúrbios metabólicos de diferentes etiologias conduzem ao aumento da glicemia, resultando em complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e macrovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>1,2</sup>, relacionadas à hiperglicemia e ao seu controle de longo prazo. Dentre as complicações tardias, polineuropatia diabética é a mais comum, afetando a nutrição neural, fibras motoras, sensoriais e autonômicas<sup>8</sup>. Inicialmente assintomática, sinais e sintomas nas extremidades dos membros inferiores e superiores são frequentes, como parestesia, dor, dificuldade de locomoção e mudança estrutural do pé<sup>4</sup>. É complicação grave, associada com hiperglicemia sustentada, inflamação, hereditariedade e tabagismo<sup>3,4</sup>.

A metformina é um hipoglicemiante oral amplamente utilizado por apresentar vantagens comparado aos demais: baixo custo, fácil acesso, redução de peso e efeito cardioprotetor<sup>9,10,11</sup> sendo uma das primeiras escolhas no tratamento do DM<sup>9,10</sup>. Contudo, pesquisas associam seu uso crônico com depleção da vitamina B12, podendo predispor e/ou acelerar a polineuropatia. O mecanismo de interferência entre ambos ainda não está totalmente esclarecido, mas estudos demonstram correlação da hipovitaminose com a dose de metformina<sup>5-8</sup>. Sua deficiência está correlacionada a lesões irreversíveis nos nervos, culminando em neuropatia, que pode ser agravada pelo diabetes.

Baseado no exposto, o presente estudo objetivou determinar sinais de polineuropatia de depleção de vitamina B12 em um grupo de pacientes portadores de diabetes mellitus usuários de metformina na cidade de Soledade – RS, visando desenvolver políticas públicas de prevenção de polineuropatia.

## Materiais e métodos

A pesquisa é um estudo observacional, descritivo, prospectivo de corte transversal para determinação de hipovitaminose B12 e de sinais de neuropatia em pacientes portadores de diabetes mellitus de Soledade – RS.

Foram selecionados 30 pacientes portadores de diabetes mellitus com idade superior a 30 anos conforme os critérios da Figura 1.

Inicialmente, os participantes foram submetidos à avaliação clínica, anamnese e coleta dos dados pessoais, sendo esclarecido o intuito da pesquisa. 30 pacientes elegíveis aceitaram participar livremente do estudo e responderam questionários adaptados, baseados na literatura e Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil)<sup>20</sup>. Posteriormente, foram colhidos 5 ml de sangue venoso da fossa antecubital para obtenção de soro para determinação bioquímica de vitamina B12. Após, amostras foram analisadas para determinação da concentração de vitamina B12 no laboratório de análises clínicas que atende o SUS de Soledade.

Inicialmente foi aplicado teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade das variáveis, através do qual verificou-se que estas (com exceção da idade) não apresentaram distribuição normal ( $p < 0,05$ ).

## Resultados e discussão

A seleção dos pacientes baseou-se no fluxograma abaixo:

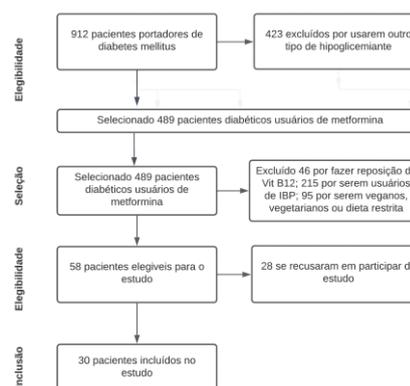


Figura 1 | Critérios de seleção e elegibilidade dos participantes do estudo. Fonte: autoria própria.

Dentre os 30 pacientes coletados do estudo, 21 eram do sexo feminino (70%) e 9 do sexo masculino (30%). A média de idade de  $65,6 \pm 12,1$  anos, tendo o mais jovem 31 e o mais idoso 86 anos.

Considerando tempo de uso de metformina, a média foi de  $7,7 \pm 5,9$  anos, sendo o tempo mínimo 2 e o máximo 25 anos. A dose média de metformina utilizada foi de  $1770 \pm 655,6$  mg/dia, e os pacientes apresentaram uma faixa de dose diária que varia de 500mg/dia até 2550 mg/dia.

Os pacientes foram questionados sobre sinais e sintomas, respondendo sobre sua presença ou ausência. Nesse parâmetro, foram analisados alguns dos principais sintomas relatados por pacientes com polineuropatia diabética, e avaliados no questionário de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil): dor, parestesia em membros, ulceração, pé diabético e calosidades nos pés. Os resultados estão representados a seguir.

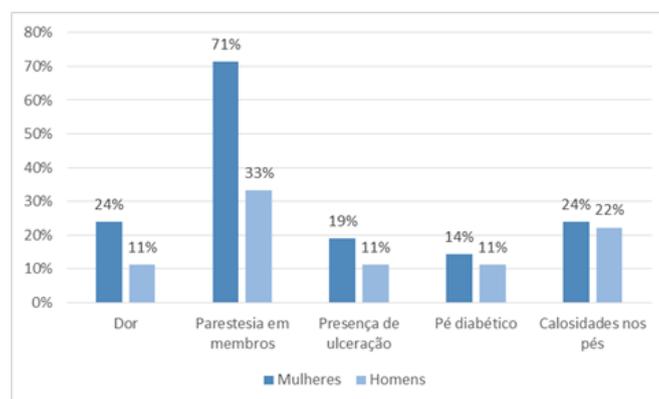


Figura 2 | Análise do questionário de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil). Fonte: autoria própria.

Os sinais e sintomas acometeram em sua maioria mulheres, com percentuais maiores em todas as categorias analisadas.

A análise quantitativa de vitamina B12 demonstrou que 10% dos pacientes apresentaram déficit, sendo detectado em 2 (66,6%) dos homens e em 1 (33,3%) das mulheres. A análise da concentração média de vitamina B12 em homens foi de  $191,56 \pm 81,61$  pg/mL e, em mulheres, de  $244,6 \pm 109,34$  pg/mL.

A deficiência de vitamina B12 em diabéticos e usuários de metformina há mais de 2 anos foi de 10%. Estudos prévios

apontam que incidência varia desse resultado foi entre 8,6% e 32,8%<sup>12-16</sup>.

A dose de metformina contrariou estudos nacionais<sup>8,17</sup> ao encontrar correlação fraca, mas tempo de uso e gênero apresentaram correlações fracas ou nulas, em acordo com estes<sup>8,17,18,19</sup>. O estudo limita-se pelo número amostral baixo em razão dos rígidos critérios de exclusão e da baixa adesão dos pacientes. Durante execução da pesquisa, verificou-se que inclusão de dosagem de Homocisteína auxiliaria na interpretação da dosagem de B12, reduzindo chance de falsos-negativos. Além disso, dosagem de Hemoglobina Glicada (HbA1c) também auxiliaria a esclarecer a origem dos sintomas.

Todos pacientes com deficiência apresentaram sinais e sintomas de polineuropatia, que pode ser explicado tanto pelo uso de longa data da metformina, indicando pacientes diabéticos há tempo e que já podem ter desenvolvido complicações de neuropatia diabética, quanto pela relação entre uso de metformina e deficiência da vitamina.

Considerando que a vitamina B12 é de fácil acesso e baixo custo, a suplementação pela dieta ou pela administração regular deste nutriente tornam-se importante adjuvante no manejo das complicações crônicas do diabetes.

O acompanhamento dos pacientes diabéticos, especialmente usuários de altas doses metformina e de idade mais avançada, por equipe multidisciplinar de saúde pode reduzir sintomas causados pela deficiência, conduzindo à diminuição de complicações e agravo da polineuropatia. A dosagem de vitamina B12 pode ser adicionada aos exames de rotina de diabéticos usuários de metformina, racionalizando investimentos públicos devido ao custo do exame laboratorial ser significativamente menor que o manejo farmacológico e cirúrgico das complicações tardias do diabetes.

## Conclusão

Segundo o estudo conduzido, os índices de hipovitaminose B12 foram baixos e sua correlação com uso de metformina foi positivamente fraca, enquanto analisados outros critérios, como tempo de uso do medicamento e sexo, a correlação não foi significativa, como apontaram algumas literaturas. Porém, devido ao encontro de sinais de polineuropatia na população estudada, a hipovitaminose B12 deve ser acompanhada, independentemente de sua origem, especialmente em pacientes diabéticos.

## Agradecimentos

Em agradecimento à Secretaria de Saúde da Cidade de Soledade – RS.

## Referências

1. Rossaneis, M. A. et al. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2019.
2. Bandeira, F. Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes. Acesso em: 29 Mar 2020. Francisco Bandeira. Protocolos clínicos em endocrinologia e diabetes. 3. Rio de Janeiro Guanabara Koogan 2019 1 ISBN 9788527735452.
3. Botas Velasco, M. et al. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*, 2017.
4. Lade, C. et al. Nível de atividade física habitual em portadores e não portadores de neuropatia diabética. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, 2016.
5. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B<sub>12</sub> deficiency with metformin therapy and vitamin B<sub>12</sub> supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-333.
6. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Uso de metformina em longo prazo e deficiência de vitamina B12 no estudo de resultados do Programa de Prevenção de Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (4): 1754-1761.
7. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1975-1979.
8. Nervo, M. et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 57, n. 1, p. 46-49, 2011.
9. Inzucchi, SE, Bergenstal, RM, Buse, JB et al. Manejo da hiperglicemia em diabetes tipo 2, 2015: uma abordagem centrada no paciente. Atualização de uma declaração de posição da American Diabetes Association e da European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 58, 429-442 (2015).
10. Sanchez-Rangel, E., Inzucchi, SE Metformina: uso clínico em diabetes tipo 2. *Diabetologia* 60, 1586-1593 (2017).
11. Rena, G., Hardie, D.G. & Pearson, E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 60, 1577-1585 (2017).
12. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Rashed AMB, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018;13(10):1-15.
13. Hugo Sánchez R, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1394-400.
14. Curriá M, Gómez J, Bejarano A, Rovira M, Franco H, Sabán M, et al. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency and Associated Factors in Type 2 Diabetes Patients Using Metformin. *Rev Argentina Med*. 2019;(October):168-73.
15. Arauz E, Cardoze D, Salehji A, Liguas A. Deficiencia de Vitamina B12 relacionada al Uso de Metformina. *Rev Médico Científica*. 2020;33:52-63.
16. Haeusler S, Parry-Strong A, Krebs JD. The prevalence of low vitamin B12 status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand—a clinical audit. *NZ Med J*. 2014;127(1404): 8-16.
17. Damião CP. Avaliação da frequência da deficiência de vitamina B12 nos pacientes diabéticos do tipo 2 em uso de metformina acompanhados no ambulatório de endocrinologia da HUAP – UFF. 2015; (2):54-67.
18. Nazário AR, Brittes KU, Haliski LB, Mizobuchi LS, Polonio RR. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. 2018;16(2):99-103.
19. Cassimiro JMM, Aguiar GPCG de, Oliveira OJN de, Barreto Junior CA. Deficiência de vitamina B12 em pacientes de uma enfermagem de clínica médica em Fortaleza/CE. *Rev Med da UFC*. 2016;56(1):18.
20. De Oliveira FB, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo

---

DI de O, dos Santos-Couto-Paz CC, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(8):653-8