Avaliação dos níveis séricos de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de Metformina de uma unidade de saúde do Vale do Rio Pardo

Evaluation of vitamin B12 serum levels in diabetic patients using Metmorfin from a local health center in Vale do Rio Pardo

Daniela Nieland Konzen[1], Clairton Edinei dos Santos[2], Danielly Joani Bulle[3], Jane Dagmar Pollo Renner[4]

RESUMO

Introdução: O *diabetes mellitus* é uma doença metabólica causada pela hiperglicemia, sendo atualmente um grave problema de saúde pública. O medicamento metformina é o de primeira opção para o tratamento de diabetes tipo 2, pois este age diminuindo a glicemia devido à melhora da sensibilidade à insulina no tecido hepático e muscular. O medicamento metformina possui uma desvantagem por diminuir os níveis de vitamina B12, pelo mecanismo dependente do cálcio. Em virtude da má absorção, ocorrem manifestações hematológicas e neurológicas, como anemia megaloblástica, desordens psiquiátricas, como demência, psicose, esquizofrenia, dependência de álcool, mania e transtorno obsessivo-compulsivo. **Objetivos:** O objetivo foi avaliar os riscos para o desenvolvimento de deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos que utilizavam metformina e que frequentavam o Posto de Saúde do Bairro Coronel Brito de Venâncio Aires/RS. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo transversal para analisar, através de um questionário e de dosagens de vitamina B12, a deficiência de vitamina B12 associada à metformina. **Resultados:** Foram incluídos 123 pacientes de ambos os sexos que realizaram suas dosagens de vitamina B12, significando que do total, 40,7% dos pacientes apresentaram a deficiência da vitamina (<180 pg/ml) e 59,3% não apresentaram a deficiência (> 914 pg/ml). **Conclusão:** O presente estudo mostrou uma significante relação entre o uso da metformina em pacientes diabéticos com a deficiência de vitamina B12, fazendo-se muito importantes o diagnóstico correto e o acompanhamento do médico, a fim de evitar anemia por deficiência de vitamina B12 e danos neurológicos.

UNITERMOS: Diabetes, Metformina, Vitamina B12.

ABSTRACT

Introduction: *Diabetes mellitus is a metabolic disorder caused by hyperglycemia and is currently a serious public health problem. The drug metformin is the first choice for the treatment of type 2 diabetes, as it works by decreasing blood glucose due to improved insulin sensitivity in liver and muscle tissue. Metformin has the disadvantage of lowering vitamin B12 levels, by the calcium-dependent mechanism. Because of poor absorption, there occur hematological and neurological manifestations such as megaloblastic anemia, and psychiatric disorders such as dementia, psychosis, schizophrenia, alcohol dependence, mania, and obsessive compulsive disorder.* ***Aim:*** *The aim was to evaluate the risk for developing vitamin B12 deficiency in diabetic patients taking metformin and attending the Health Center of Neighborhood Coronel Brito in Venâncio Aires, RS.* ***Materials and methods:*** *A cross-sectional study was conducted to assess metformin-related vitamin B12 deficiency by administering a questionnaire and measuring vitamin B12 levels.* ***Results:*** *123 patients of both sexes had their vitamin B12 levels measured. 40.7% of these patients had vitamin deficiency (<180 pg/ml) and 59.3% had no deficiency (> 914 pg/ml).* ***Conclusion:*** *This study showed a significant relationship between metformin use and vitamin B12 deficiency in diabetic patients, making it very important to properly diagnose and monitor the patient in order to prevent anemia due to vitamin B12 deficiency and neurological damage.*

KEYWORDS: *Diabetes, Metformin, Vitamin B12.*

[1] Farmacêutica.
[2] Graduando em Farmácia.
[3] Doutoranda em Microbiologia do Ambiente. Professora do curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc).
[4] Doutora. Professora do Mestrado em Promoção da Saúde.

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença crônica que transforma profundamente a vida das pessoas. Essas transformações estão relacionadas às atividades diárias, aos hábitos de vida, a relacionamentos, entre outros. É uma doença progressiva, ou seja, com o passar do tempo, os pacientes acabam agravando seu estado de saúde, aparecendo então as complicações derivadas do mau controle glicêmico. A hiperglicemia pode ser seguida de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial e, ao longo do tempo, o diabetes pode causar disfunções, lesões e insuficiências em vários órgãos, principalmente nos olhos, nos rins, nos nervos, no coração e nos vasos sanguíneos (2,5,7).

A doença é definida como um distúrbio do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas resultantes de defeitos na secreção da insulina, na eficácia de sua ação, ou ambos. O diabetes pode ser de três tipos: o *Diabetes mellitus* dependente de insulina, ou seja, a tipo 1; o diabetes não dependente de insulina, a tipo 2; o diabetes gestacional, que aparece pela primeira vez na gestação ou ainda o que causa uma insensibilidade à insulina pelos tecidos alvos. Atualmente, é considerado um grave problema de saúde pública, devido à alta prevalência e incidência. Para o ano de 2010, a estimativa era de 285 milhões de adultos e, já para o ano de 2030, estima-se que serão 439 milhões de adultos diabéticos (3,8,12).

Um dos medicamentos indicados para a diminuição da glicemia plasmática é a metformina, sendo recomendada como primeira opção para o tratamento do *Diabetes mellitus* tipo 2. A metformina é caracterizada por pertencer à classe das biguanidas, é muito efetiva em diminuir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada nos pacientes com DM2. Além de diminuir a resistência à insulina, também reduz os riscos cardiovasculares (5).

A deficiência de vitamina B12 associada a pacientes diabéticos que utilizam metformina ocorre devido ao fato de que o medicamento age diminuindo a absorção da vitamina pelo mecanismo dependente de cálcio, a metformina age repelindo este cálcio, ocorrendo a má absorção da vitamina B12. Em função do déficit de absorção, acontecem manifestações hematológicas e neurológicas, como anemia megaloblástica, desordens psiquiátricas como demência, psicose, esquizofrenia, dependência de álcool, mania e transtorno obsessivo-compulsivo. E, por outro lado, as doenças psiquiátricas também podem predispor os pacientes à deficiência de vitamina B12, por alterações no apetite, dieta ou exigências metabólicas (3,9,12).

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina B12, em pacientes diabéticos que utilizam e não utilizam metformina em uma unidade de saúde do município de Venâncio Aires.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado em uma unidade de saúde no município de Venâncio Aires, nos meses de agosto a setembro de 2014. A pesquisa foi feita com 80 pacientes diabéticos que utilizam o medicamento metformina e 40 pacientes diabéticos que não utilizam o medicamento, estes que realizaram suas dosagens de vitamina B12 em laboratórios associados ao Sistema Único de Saúde – SUS, e também foram aplicados questionários de hábitos alimentares e sociais do paciente e para aqueles pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As dosagens foram realizadas com o soro pelo método de Quimioluminescência (CLIA), tendo como valores de referência 180 – 914 pg/ml.

As variáveis obtidas foram analisadas no SPSS versão 20.0. As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de χ^2. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo.

O estudo foi aprovado sob n° 829.466 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), a fim de obedecer devidamente aos aspectos éticos da pesquisa executada, conforme a resolução 466/12.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Os pacientes foram entrevistados no período de setembro e outubro de 2014. Participou do estudo um total de 123 pacientes diabéticos tipo 2, parte destes é tratada com metformina e alguns que não utilizam o medicamento. Nesta entrevista, eram solicitados sexo, comorbidades, tabagismo, alcoolismo, hábitos alimentares, dosagem de vitamina B12, entre outros.

A Tabela 1 descreve as características sociodemográficas e de saúde dos pacientes estudados, não apresentando relação significativa com o uso do medicamento metformina.

Deficiência de Vitamina B12

Os níveis séricos de vitamina B12 dos pacientes variaram de 35 – 1024 pg/ml, sendo que do total, 40,7% dos pacientes apresentaram a deficiência da vitamina (<180 pg/ml) e 59,3% não apresentaram a deficiência (> 914 pg/ml).

Houve uma correlação muito significativa entre o uso do medicamento metformina e a deficiência de vitamina B12, conforme a Tabela 2, sendo que a deficiência está presente em 33,3% (41) dos pacientes usuários de metformina, e apenas 19,5% (24) dos pacientes não apresentaram a deficiência, mostrando uma significância de p=0,000.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e de saúde dos pacientes

Variáveis	Uso de metformina			
	Não (%)	Sim (%)	Total (%)	Chi- Quadrado de Pearson *p**
Zona				0,699
Rural	13	16,3	29,3	
Urbana	34,1	36,6	70,7	
Gênero				0,775
Masculino	11,4	12,2	23,6	
Feminino	35,7	40,6	76,4	
Cor da pele				0,478
Preta	7,3	4,1	11,4	
Branca	34,1	42,3	76,4	
Amarela	1,6	0,8	2,4	
Parda	4,1	5,7	9,8	
Vermelha	0,0	0,0	0,0	
Tabagismo				0,146
Não	41,5	44,7	86,2	
Fumante	5,7	4,9	10,6	
Ex-fumante	0,0	3,3	3,3	
Neoplasia				0,343
Sim	0,0	0,8	0,8	
Não	47,2	52	99,2	
Insuficiência renal				0,487
Sim	1,6	3,3	4,9	
Não	45,5	49,6	95,1	
Anemia				0,140
Sim	24,4	20,3	44,7	
Não	22,8	32,5	55,3	
Osteoporose				0,255
Sim	8,9	14,6	23,6	
Não	38,2	38,2	76,4	
Dor de cabeça				0,794
Sim	7,3	7,3	14,6	
Não	39,8	45,5	85,4	
Insônia				0,230
Sim	13,8	10,6	24,4	
Não	33,3	42,3	75,6	
Alcoolismo				0,600
Sim	4,1	3,3	7,3	
Não	43,1	49,6	92,7	

* Teste comparativo de Person, p< 0,05 foi considerado significante.

Associação com outros hipoglicemiantes

Em relação ao uso de outros medicamentos hipoglicemiantes pelos pacientes, aqueles que utilizam a metformina foram os que apresentaram menores níveis de vitamina B12. Como mostra a Tabela 3, onde os pacientes que utilizam a metformina e apresentam a deficiência de vitamina B12 foram 35 (28,5%) dos pacientes, isso representa uma significância de p= 0,000.

Tabela 2 – Relação do uso de Metformina e os resultados de deficiência de Vitamina B12

Variáveis	Uso de Metformina			
	Não (%)	Sim (%)	Total (%)	Chi- Quadrado de Pearson *p**
Deficiência de Vitamina B12				0,000
Sim	7,3	33,3	40,7	
Não	39,8	19,5	59,3	

* Teste comparativo de Person, p< 0,05 foi considerado significante.

Tabela 3 – Relação do uso com outros hipoglicemiantes e a deficiência de vitamina B12

	Deficiência de vitamina B12		Total (%)	P*
	Não (%)	Sim (%)		
Metformina	15,4	28,5	43,9	0,000
Glibenclamida	8,1	2,4	10,6	
Insulina	13,0	2,4	15,4	
Glimepirida	14,6	2,4	17,1	
Clorpropamida	1,6	2,4	4,1	
Metformina e Glimepirida	2,4	2,4	4,9	
Metformina e Insulina	4,1	0,0	4,1	

* Teste comparativo de Person, p< 0,05 foi considerado significante.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostram que pacientes diabéticos tipo 2 que fazem uso do medicamento metformina apresentam deficiência de vitamina B12, independentemente do sexo, da cor da pele, de hábitos alimentares, tabagismo e alcoolismo.

A metformina é um dos hipoglicemiantes mais amplamente utilizados, sendo que grande parte de seus efeitos adversos é leve e geralmente inclui apenas sintomas gastrointestinais como desconforto abdominal, fezes moles e diarreia. Normalmente, esses efeitos aparecem logo após o início do tratamento com metformina e costumam desaparecer após a suspensão. Mas o tratamento a longo prazo pode acabar causando efeitos assintomáticos, como a deficiência de vitamina B12 (9).

Apesar de que a deficiência de vitamina B12 possa demorar até cinco anos para se manifestar, ela é clinicamente importante devido às consequências graves que pode causar, como danos neurológicos aos pacientes, incluindo demência, psicose, esquizofrenia. Além disso, os baixos níveis de vitamina B12 têm sido relatados para ser associado com

piores velocidades de condução nervosa e respostas mais pobres ao toque leve por detecção de monofilamento, podendo levar ao uso desnecessário de antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes (13). Outra consequência seria a anemia megaloblástica, que é uma anemia macrocítica, em que as células vermelhas têm um tamanho maior do que o normal. A vitamina B12 é essencial para o desenvolvimento de células vermelhas do sangue para a medula óssea e também na formação da mielina e do tubo neural, durante o período embrionário. As primeiras manifestações clínicas da deficiência são dormência e parestesias nos pés, podendo ser seguida por fraqueza, ataxia, distúrbio do esfíncter, e mudanças no estado mental. Entretanto, quando diagnosticada e tratada a tempo, essa causa reversível de danos irreversíveis ao sistema nervoso central e periférico pode ser prevenida (5).

Alguns estudos semelhantes ao nosso relataram que os pacientes obtiveram uma média de 10 a 30% de má absorção de vitamina B12, portanto, foi recomendado que se fizesse o monitoramento da vitamina, especialmente para aqueles que fazem tratamento com metformina a longo prazo. Esse estudo mostrou a prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes coreanos com diabetes tipo 2 e que foram tratados com metformina (1,14).

Pelo fato da vitamina B12 não ser sintetizada pelo organismo e apenas adquirida na alimentação, a dieta tem bastante importância na prevenção da sua deficiência. É encontrada nos alimentos de origem animal, como carne, ovos e leite. Apesar de o Rio Grande do Sul ser um estado onde as pessoas consomem muita carne vermelha, ainda podemos ver que temos uma deficiência de vitamina B12 bastante significativa nos pacientes estudados.

No presente estudo, os níveis séricos de vitamina B12 não foram associados com a dose da metformina e nem ao tempo de utilização do medicamento, apenas ao uso do medicamento e posterior deficiência da vitamina. Mas em um estudo realizado no Chile em 2012, foi utilizada uma amostra de pacientes com 60 anos ou mais, onde, entre os pacientes estudados, a deficiência alcançou 25% (95% IC). Mostrou também que altas doses de metformina se associam de forma muito significativa com níveis plasmáticos diminuídos de vitamina B12, independentemente do sexo, da idade, do consumo de álcool e do uso de medicamentos bloqueadores da bomba de prótons (9).

Em um estudo realizado no Brasil em 2010, foram incluídos 144 pacientes e, destes, 10 pacientes (6,9 %) apresentaram níveis diminuídos de vitamina B12 (<125 pmol/L) e 53 pacientes (36,8%) apresentaram-se com níveis provavelmente baixos (125 – 250 pmol/L). Os níveis diminuídos de vitamina B12 foram associados de forma negativa à idade (p=0,037) e ao tempo de tratamento com o medicamento metformina (p= 0,048) (4).

Em relação ao uso da metformina e a outros hipoglicemiantes com a deficiência de vitamina B12, houve uma grande significância (p = 0,000), mostrando que a metformina realmente acaba por diminuir a absorção da vitamina. Como mostra uma pesquisa feita em 2010, com pacientes diabéticos tipo 2, onde 196 pacientes receberam metformina durante 4 anos e 3 meses e 194 pacientes receberam um placebo. No início do estudo, a deficiência de vitamina B12 para os pacientes utilizando metformina foi de 1,6% e para os do grupo do placebo foi de 2,2%, sendo que a dose média diária de metformina foi de 2.050 mg. No final do estudo, os pacientes tratados com metformina apresentaram uma deficiência de vitamina B12 de 9,9% (<150 pmol/L), enquanto que os que receberam o placebo apresentaram apenas 2,7% (p=0,004) (2).

CONCLUSÃO

Atualmente, temos um grande número de diabéticos tipo 2, tratados com metformina e com risco de deficiência de vitamina B12, tornando muito importante um diagnóstico precoce da deficiência de vitamina B12, a fim de evitar desordens psiquiátricas e hematológicas. Embora nosso estudo não relacionou a deficiência de vitamina B12 com a dose e o tempo de tratamento com a metformina, obtivemos uma correlação muito significativa entre o uso do medicamento e a deficiência de vitamina B12. Por isso, acreditamos que seja muito importante o acompanhamento do médico da comunidade para que, assim, possa-se evitar este problema comum, mas nem sempre diagnosticado corretamente.

REFERÊNCIAS

1. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23: 1227-31.
2. De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformina in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010; 340: c2181.
3. Faria, H. T. G. et al. Qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus antes e após participação em programa educativo. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 47, p. 348-354, 2013. ISSN 0080-6234.
4. KO S-H, et al., Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes. The Korean Academy of Medical Sciences, p. 965-972, 2014.
5. Morado, M.; De Paz, R.; Madrid, U. L. P. Anemia megaloblástica y gastritis atrófica. Revista Española de Enfermedades Digestivas, v. 103, n. 6, p. 332-332, 2011. ISSN 1130-0108.
6. Nervo, M. et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. Revista Associação de Medicina Brasileira, 57(1), p. 46-49, 2011.
7. Oliveira, K. C. S.; Zanetti, M. L. Conhecimento e atitude de usuários com diabetes mellitus em um Serviço de Atenção Básica à Saúde. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 45, n. 4, p. 862-868, 2011. ISSN 1980-220X.
8. Paniz, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab, v. 41, n. 5, p. 323-34, 2005.
9. Pereira, D. A. et al. The effect of educational intervention on the disease knowledge of diabetes mellitus patients. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 20, p. 478-485, 2012. ISSN 0104-1169.
10. Pinto, a. B.; Moretto, m. B. Diabetes Mellitus e Fatores de Risco em Pacientes Ambulatoriais: NewsLab 2004.
11. Sanchez, H. et al., Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Hospital de Nutrição, p. 1394 – 1400, 2014. ISSN 0212 – 1611.

12. Sato, Y. et al. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Jornal de Endocrinologia, p. 1275 – 1280, 2013.
13. Shaw, J.; Sicree, R.; Zimmet, P. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice, v. 87, n. 1, p. 4-14, 2010. ISSN 0168-8227.
14. Ssonko, M.; Ddungu, H.; Musisi, S. Low serum vitamin B12 levels among psychiatric patients admitted in Butabika mental hospital in Uganda. BMC research notes, v. 7, n. 1, p. 90, 2014. ISSN 1756-0500.
15. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin--B12 status of patients on long-term metformin therapy. Br Med J 1971; 2: 685-7.
16. Weeratunga, P. et al. Per capita sugar consumption and prevalence of diabetes mellitus-global and regional associations. BMC public health, v. 14, n. 1, p. 186, 2014. ISSN 1471-2458

✉ Endereço para correspondência
Clairton Edinei dos Santos
Rua Conselheiro Silva Branco, 162
96.820-130 – Santa Cruz do Sul, RS – Brasil
☎ (51) 3717-7399
clairton03@hotmail.com
Recebido: 15/9/2015 – Aprovado: 6/12/2015