

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

Liliane de Jesus Mattos¹ , Júlia Breitenbach Diniz² ,
Luciano de Oliveira Siqueira³ 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2023;43(1):14-20

1 Instituto de Saúde, Universidade de Passo Fundo. Soledade, RS, Brasil.

2 Escola de Medicina, Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

3 Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Luciano de Oliveira Siqueira
luciano@upf.br
Instituto de Saúde, Universidade de Passo Fundo
Br 285 Km 171
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil.

Introdução: Diabetes Mellitus é doença metabólica, caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina, que acomete cerca de 382 milhões de pessoas em todo mundo, tendo 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 deficiência de vitamina B12, que está similarmente relacionada ao desenvolvimento de polineuropatia.

Métodos: Nesse sentido, foi conduzido um estudo no município de Soledade – RS, com objetivo de 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 na 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: Analisando os resultados, a maioria dos pacientes analisados apresentou sintomas de polineuropatia, e 10% deste, deficiência vitamínica.

Conclusão: nenhuma variável explicou a correlação do uso crônico da Metformina, dose e gênero com a deficiência da vitamina B12, o que indica que não há evidências fortes o suficiente que sustentem esse fato, de acordo com as particularidades da localidade analisada.

Palavras-chave: *diabetes mellitus; metformina; vitamina B12*

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a metabolic disease, characterized by absolute or relative insulin deficiency, which affects about 382 million people, with polyneuropathy being one of the most common complications. Metformin, a drug widely used as a treatment for diabetes, has been described as responsible, in some literature, for causing or aggravating vitamin B12 deficiency, which is similarly related to the development of polyneuropathy.

Methods: In this sense, a study was conducted in Soledade – RS, in order to verify whether this relationship is consistent with the reality of the locality. Fifty-eight patients were selected, of which 30 answered adapted questionnaires based on the literature and on the Michigan Neuropathy Classification (MNSS-Brazil), then 5 ml of venous blood was collected from the antecubital fossa, serum prepared from which an aliquot was separated for biochemical determination of the vitamin B12.

Results: Analyzing the results, most of these patients presented symptoms of polyneuropathy and, 10% of them, vitamin deficiency.

Conclusion: no variable explained the correlation of chronic use of Metformin, dose and gender with vitamin B12 deficiency, which indicates that there is not enough evidence to support this fact, according to the particularities of the analyzed locality.

Keywords: *diabetes mellitus; metformin; vitamin B12*

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, com infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão e doença arterial periférica^{1,2}.

Um agravante para o crescente número de diabéticos é o fato de que muitos pacientes desconhecem sua condição e o diagnóstico tardio pode agravar a manifestação clínica e suas complicações, dificultando o tratamento. Em decorrência disso, eleva-se a taxa de permanência hospitalar, decorrente da severidade das complicações, e o número de procedimentos de alta complexidade^{3,4}, onerando serviços de saúde.

As complicações do Diabetes estão diretamente relacionadas à hiperglicemia e seu controle de longo prazo, envolvendo algumas rotas bioquímicas⁴, sendo a polineuropatia diabética a mais comum. As complicações microvasculares podem comprometer a nutrição neural e afetar fibras motoras, sensoriais e autonômicas⁵. Inicialmente assintomática, sinais e manifestações nas extremidades dos membros inferiores e superiores são frequentes, bem como parestesia, dor, dificuldade de locomoção e mudança estrutural do pé, umas principais causas de amputações no Diabetes Mellitus⁶. A polineuropatia é uma complicação grave, que atinge mais de 50% dos pacientes, sendo associada com hiperglicemia sustentada, inflamação, hereditariedade e tabagismo^{5,6}. É responsável por alta morbidade, mortalidade e deterioração na qualidade de vida dos pacientes⁷.

A polineuropatia simétrica distal (PSD) é a manifestação clínica mais comum da Neuropatia Diabética e acomete a maioria dos diabéticos de longa evolução, de maneira lenta, progressiva e simétrica, com sintomas sensitivos e autonômicos e, na fase mais grave, atingindo as fibras motoras⁸.

A metformina é um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, amplamente utilizado por apresentar vantagens quando comparado aos demais fármacos como: baixo custo, fácil acesso, redução de peso, e até efeito cardioprotetor⁹⁻¹¹. A metformina é um dos medicamentos de primeira escolha no tratamento do Diabetes Mellitus^{9,10}; 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 metformina¹²⁻¹⁵.

A vitamina B12 faz parte do grupo das cobalaminas e apresenta duas formas mais ativas: cianocobalamina e hidroxicobalamina¹⁶. Sintomas da hipovitaminose de Vit B12 podem se manifestar hematológica e neurologicamente e incluem anemias, redução

da concentração, perda de memória, redução ou dificuldade de locomoção e parestesia em membros inferiores e superiores (inicialmente na periferia, progredindo em direção ao tronco), dor na língua, redução de apetite, flatulência e constipação¹⁷.

A deficiência da vitamina B12 está correlacionada a lesões irreversíveis nos nervos, culminando em neuropatia, que pode ser agravada pelo diabetes. Esta vitamina está presente em alimentos de origem animal, como leite e carne bovina, sendo que a ingestão destes alimentos é sua única fonte¹⁸.

Baseado no exposto, o presente estudo objetivou determinar sinais de polineuropatia de depleção de vitamina B12 em um grupo focal pacientes portadores de diabetes mellitus e usuários de metformina na cidade de Soledade – RS, com vistas a desenvolver políticas públicas de prevenção de polineuropatia e procedimentos de alta complexidade.

MÉTODOS

Desenho do estudo

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 (28° 49' 04" S 52° 30' 36" O).

Casuística

Soledade-RS tem 912 pacientes diabéticos cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS), dos quais 489 fazem uso regular de metformina. Foram selecionados, através de critérios de inclusão e exclusão, 30 pacientes portadores de diabetes mellitus com idade superior a 30 anos como amostra de conveniência. Foram incluídos usuários de metformina há mais de 2 anos. Foram excluídos do estudo pacientes utilizando qualquer tipo de hipogliceminante oral (exceto metformina), reposição de vitamina B12; submetidos à cirurgia bariátrica; veganos ou vegetarianos; usuários de Omeprazol ou outro Inibidor da Bomba de Prótons; e pacientes que apresentassem sinais de gripe, inflamação, pneumonia ou quaisquer sinais e sintomas descritos para a Covid-19.

Método proposto

Inicialmente, os participantes foram submetidos à avaliação clínica, com 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)¹⁹. Posteriormente, foram colhidos 5 ml de sangue venoso da fossa antecubital para obtenção de soro para determinação bioquímica de vitamina B12.

Após coleta, amostras foram analisadas para determinação da concentração de vitamina B12 pelo método de quimioluminescência, utilizando o kit de reativos Beckman, no equipamento DXI da Beckman Coulter, seguindo as recomendações do fabricante. Análises foram realizadas no laboratório de análises clínicas que atende a demanda de exames laboratoriais do SUS de Soledade – RS.

Aspectos éticos

O trabalho foi desenvolvido segundo declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque e resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde; bem como aprovado e regulamentado pelo Comitê de Ética da Universidade de Passo Fundo – RS – Brasil, aprovado sob nº de Parecer C.A.A.E. nº 31343320.5.0000.5342

Análise estatística

Inicialmente foi aplicado teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade das variáveis em

estudo, através do qual verificou-se que estas (com exceção da idade) não apresentaram distribuição normal ($p < 0,05$). Foi realizada transformação dos dados em logaritmo decimal para proceder análise estatística através do Coeficiente de correlação de Pearson (r) e Coeficiente de Determinação (R^2).

Resultados expressos em número absoluto em que:

- 0,9 positivo ou negativo indica correlação muito forte;
- 0,7 a 0,9 positivo ou negativo indica correlação forte;
- 0,5 a 0,7 positivo ou negativo indica correlação moderada;
- 0,3 a 0,5 positivo ou negativo indica correlação fraca;
- 0 a 0,3 positivo ou negativo indica correlação desprezível.

RESULTADOS

A seleção dos pacientes baseou-se no fluxograma abaixo:

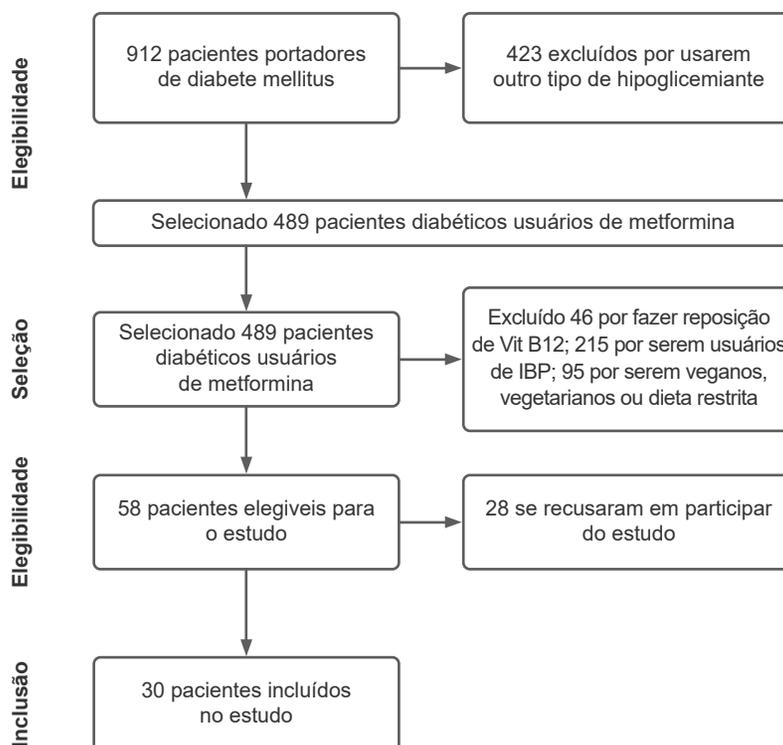


Figura 1: Critérios de seleção e elegibilidade dos participantes do estudo.

Dentre os 30 pacientes coletados do estudo, 21 eram do sexo feminino (70%) e 9 do sexo masculino (30%). Pacientes de diversas idades foram adicionados na pesquisa, obtendo-se uma 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 uso foi de $7,7 \pm 5,9$ anos, sendo o tempo mínimo de uso 2 e o máximo 25 anos. A dose média de metformina utilizada foi de $1.770 \pm 655,6$ mg dia, e os pacientes apresentaram uma faixa de dose diária que varia de 500 mg/dia até 2.550 mg/dia, ou seja,

1 comprimido de 500 mg/dia a 3 comprimidos de 850 mg/dia.

Os pacientes foram questionados sobre sinais e sintomas, respondendo sim ou não, para presença ou ausência do sintoma, respectivamente. 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). Foi analisada presença de dor, parestesia em membros, ulceração, pé diabético e calosidades nos pés. Os resultados estão representados a seguir.

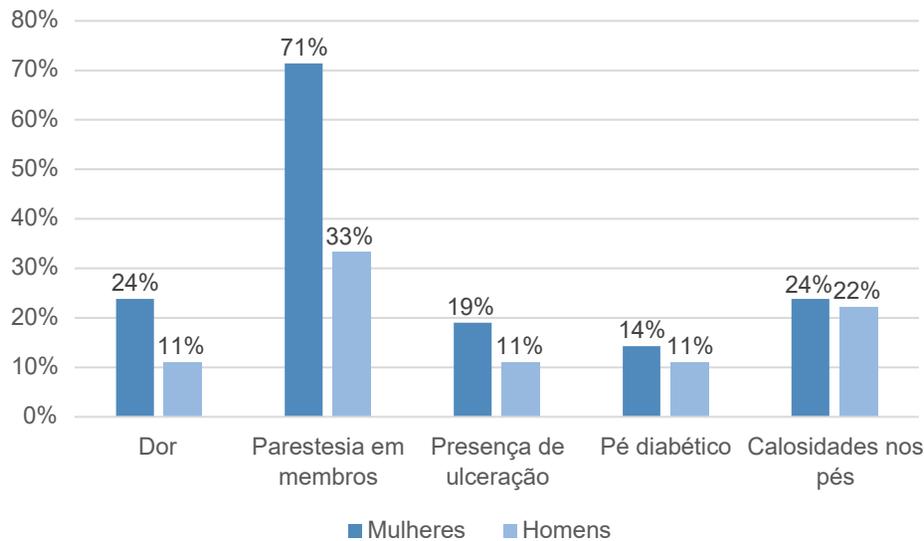


Figura 2: Análise do questionário de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil).

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 homens (66,6%) e em 1 das mulheres (33,3%). 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.

Para determinação da normalidade, aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk, seguido da análise de correlação ou dependência entre variáveis, mediante aplicação dos coeficientes de correlação de Pearson. O Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e níveis de vitamina B12 foi de $r = -0,145$ e indica correlação negativa desprezível, que poderia conduzir à conclusão de que, à medida que aumenta a idade, a concentração de vitamina B12 diminui. O Coeficiente de correlação de Pearson entre dose diária e níveis de vitamina B12 foi de $r = 0,333$ e indica correlação positiva muito fraca, demonstrando que, à medida que aumenta a dose diária de metformina, aumentam também os níveis de vitamina B12. O Coeficiente de correlação de Pearson entre tempo de uso e concentração de vitamina B12 foi nulo.

Para avaliar o quanto uma variável pode ser explicada pela outra, determinou-se o Coeficiente de Determinação (R^2), em que quanto maior o R^2 maior relação entre as variáveis, maior é a influência da

variável sobre a outra. Quando avaliada influência da idade sobre níveis de vitamina B12, somente 2,1% desses níveis é explicado pela idade. A mesma análise foi realizada para dose diária de metformina e sua influência sobre níveis de vitamina B12, em que somente 11,1% desses casos é explicado pela dose diária.

DISCUSSÃO

A análise de deficiência de vitamina B12 em pacientes portadores de diabetes 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%¹⁹⁻²⁴.

A diferença entre resultados apresentados na literatura mundial pode ser justificada pela diferença de hábitos alimentares e culturais das diferentes populações. O Brasil é um país continental com grande miscigenação e hábitos socioambientais. A região sul caracteriza-se por dieta rica em proteína animal de gado bovino. Por outro lado, na região amazônica, em razão de sua vasta natureza e bacia hidrográfica, proteína animal é obtida predominante pelo consumo de peixes. Proteína de animais ruminantes apresenta boas fontes de vitamina B12 (cerca de 0.7-5.2 $\mu\text{g}/100$ g), enquanto proteína animal proveniente de peixes entrega níveis mais altos, mas variáveis de acordo

com cada espécie, podendo alcançar até mesmo níveis superiores à recomendação diária¹². Porém, não houve questionário aplicado para estabelecer, de fato, esta correlação.

Estudo de Cassimiro et al.²⁵, realizado em Fortaleza – CE, abordou pacientes cuja dieta é rica em frutos do mar, encontrando uma deficiência de vitamina B12 de 18%. No estudo de Nervo et al.⁹, realizado em Porto Alegre-RS, o percentual de deficiência encontrado foi de 6,9%, e Nazário et al.²⁶, em Curitiba-PR, de 32,8%.

A associação entre dose de metformina utilizada nos pacientes com diabetes e concentração de vitamina B12 sérica mostrou correlação positiva fraca ($r = 0,333$). Este achado contraria estudo realizado na região de Porto Alegre-RS por Nervo et al.⁹, cuja associação da dose de metformina utilizada e níveis séricos de vitamina B12 foi de correlação desprezível ($r = -0,114$); bem como para Damião²⁷, cuja correlação entre dose e níveis séricos de vitamina B12 foi nula. Esse resultado pode ser proveniente de diferenças dietéticas de cada localidade, como citado acima.

Quanto à relação entre tempo de uso da metformina com dosagem de vitamina B12 mostrou resultados nulos. Similarmente, Damião²⁷ encontrou uma correlação negativa desprezível ($r = -0,180$), bem como Nervo et al.⁹ ($r = -0,128$). Isso pode ser explicado pelo achado de um estudo randomizado envolvendo 400 pacientes que demonstrou que uso de metformina por apenas 16 semanas já é suficiente para reduzir os níveis de vitamina B12 em 14%¹⁵. Do mesmo modo, os níveis séricos de vitamina B12 entre sexos mediante aplicação do teste de T de Student não mostrou diferença significativa ($p = 0,203$), assemelhando-se a resultado de Nervo et al.⁹, Nazário et al.²⁶ e Cassimiro et al.²⁵, seguindo as tendências de trabalhos globais.

A literatura aponta que o risco de deficiência de vitamina B12 pode aumentar com o avanço da idade, tornando idosos mais suscetíveis à hipovitaminose^{16,25,28-30}. Análise dos resultados mostra correlação negativa desprezível entre idade e dosagem de vitamina ($r = -0,145$), enquanto o estudo de Nazário et al.²⁶ encontrou que, à medida que a idade aumenta, níveis de vitamina B12 diminuem. Essa discrepância entre os dois estudos pode estar relacionada ao número amostral pequeno e variada faixa etária do primeiro estudo.

Os resultados encontrados para os sintomas de polineuropatia obtidos mediante aplicação do questionário de Michigan mostrou que todos os pacientes (100%) com hipovitaminose B12 apresentaram parestesias. A elevada incidência de parestesia na amostra avaliada com deficiência de vitamina B12 diverge dos resultados obtidos por Damião²⁷, cuja frequência dos sintomas de polineuropatia entre pacientes com deficiência de B12 foi de 31,8%.

O dado obtido pode ser explicado não somente pelo uso de longa data da metformina, que indica que os pacientes são diabéticos há tempo e já podem ter desenvolvido complicações de neuropatia diabética, mas também pela correlação encontrada entre uso de metformina e deficiência de vitamina B12, que, como já apresentado, também pode ter sintomas de neuropatia.

Através desses resultados, observa-se que pacientes com hipovitaminose apresentam pelo menos um sintoma de polineuropatia, estando mais suscetíveis a manifestações clínicas desse sintoma e suas complicações. Considerando baixa capacidade de regeneração neural e muitas vezes danos irreversíveis, reposição da vitamina B12 em pacientes diabéticos torna-se um importante adjuvante no manejo do diabetes e complicações, como o pé diabético e amputações^{6,8}.

Análise estatística dos resultados obtidos demonstra que a deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de metformina foi de 10% e que demais variáveis passíveis de influência como dose de metformina, tempo de uso e gênero apresentaram correlações fracas ou nulas. 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 no diagnóstico e interpretação da dosagem de B12, reduzindo chance de falsos-negativos. Além disso, dosagem de Hemoglobina Glicada (HbA_{1c}) também auxiliaria a esclarecer se sintomas relatados estão sendo causados pela hiperglicemia recorrente ou são provenientes da polineuropatia. Estudos futuros com estas determinações auxiliariam a desenvolver conhecimento sobre manejo e prevenção da polineuropatia em pacientes diabéticos.

O presente estudo mostra que pacientes portadores de diabetes e usuários de metformina há mais de 2 anos na cidade de Soledade, ao contrário da literatura, têm baixa incidência de deficiência de vitamina B12. Por outro lado, todos os pacientes com deficiência apresentaram sinais e sintomas de polineuropatia. 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 portadores de diabetes por profissionais de saúde de forma multi e interdisciplinar pode reduzir sintomas causados pela deficiência, conduzindo à diminuição de possíveis complicações e agravamento da polineuropatia. Pacientes usuários de altas doses metformina, de idade mais avançada, são aqueles que mais necessitam desta atenção. Recomenda-se manter exames laboratoriais em dia, para que, quando o paciente apresentar redução

dos níveis séricos de vitamina B12, haja reposição adequada, avaliando necessidades individuais. A dosagem de vitamina B12 pode ser adicionada nos 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.

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.

Financiamento

O projeto foi financiado pela Secretaria de Saúde do município de Soledade – Rio Grande do Sul.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Rossaneis MA, Andrade SM, Gvozdz R, Pissinati PSC, Haddad MCL. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Cienc Saude Colet*. 2019;24(3):997-1005.
- Bandeira F. *Protocolos clínicos em endocrinologia e diabetes*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução nº 275, de 21 de outubro de 2002: dispõe sobre o regulamento técnico de procedimentos operacionais padronizados aplicados aos estabelecimentos produtores/ industrializadores de alimentos e a lista de verificação das boas práticas de fabricação em estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
- Siqueira LO, organizador. *Bioquímica aplicada: volume 2*. Passo Fundo: EDIUPF; 2020.
- Forti AC, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al., organizadores. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad Editora; 2019.
- Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*. 2017;69(3):174-81.
- Lade C, Marins JC, Lima L, Albuquerque M, Teixeira R, Reis J, et al. Nível de atividade física habitual em portadores e não portadores de neuropatia diabética. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2016;21(4):324-33.
- BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. 491 p. ISBN: 978-85-93746-02-4
- Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GA, Leite C, Fischer LM, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011;57(1):46-9.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-42.
- Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586-93.
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(2):145-50.
- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-33.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.
- Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1975-9.
- Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev*. 2015;73(2):106-15.
- Streck EL, Martins JT, Carvalho-Silva M. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Inova Saude*. 2017; 6(1):192-206.
- Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Neuropatia diabética. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl):S46-51.
- Oliveira FB, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo DIO, 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.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rashed AM, 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):e0204420.
- Sánchez H, 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.

23. Curriá MI, Gómez JV, Bejarano López A, Rovira MG, Franco HC, Sabán M, et al. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento con metformina. *Revista Argentina de Medicina*. 2019;7(3):168-73.
24. Arauz E, Cardoze D, Salehji A, Liguas A. Deficiencia de vitamina B12 relacionada al uso de metformina. *Rev Med Cient (Panama)*. 2020;33:52-63.
25. Cassimiro JMM, Aguiar GPCG, Oliveira OJN, Barreto CA Jr. Deficiência de vitamina B12 em pacientes de uma enfermaria de clínica médica em Fortaleza/CE. *Revista de Medicina da UFC*. 2016;56(1):18-23.
26. 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. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018;16(2):99-103.
27. 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 do HUAP-UFF* [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2015;(2):54-67.
28. Barnabé A, Aléssio ACM, Bittar LF, de Moraes Mazetto B, Bicudo AM, de Paula EV, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. *Nutr J*. 2015;14:19.
29. Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Sci Med*. 200515(1):74-8.
30. Salutis, Acta Elit. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes de um laboratório de análises clínicas de francisco Beltrão, PR. *Acta Elit Salutis*. 2020;2(1):1-6.

Recebido: 4 abr, 2022
Aceito: 21 set, 2022