



**UNESP Centro Universitário  
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

**MILLENA LUCIANA GOMES DA SILVA**

**INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE EM DIABÉTICOS QUE FAZEM USO DE  
METFORMINA**

**CABEDELO – PB  
NOVEMBRO – 2020**

**MILLENA LUCIANA GOMES DA SILVA**

**INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE EM DIABÉTICOS QUE FAZEM USO DE  
METFORMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC,  
apresentado à Coordenação do Curso de  
Nutrição do UNIESP – Centro Universitário,  
como exigência complementar para  
obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador(a): Prof MSC Márcio Vinícius Cahino  
Terto

CABEDELO -PB  
NOVEMBRO – 2020

## **INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE EM DIABÉTICOS QUE FAZEM USO DE METFORMINA**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, apresentado à Coordenação do Curso de Nutrição do UNIESP – Centro Universitário, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Data da Aprovação: Cabedelo, \_\_\_ de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof.<sup>a</sup> Msc Márcio Vinícius Cahino Terto

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Priscilla Maria Pereira Maciel

---

Prof.<sup>a</sup> Msc Zianne Farias Barros Barbosa

CABEDELLO – PB  
NOVEMBRO – 2020

## **INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE EM DIABÉTICOS QUE FAZEM USO DE METFORMINA**

Nome Millena Luciana Gomes da Silva (millenaluciana26@gmail.com), Nome Márcio Vinícius Cahino Terto (viniciuscahino@hotmail.com)

### **RESUMO**

A associação entre os fármacos e nutrientes proporciona a ocorrência de interações, permitindo um aumento ou diminuição da eficácia do fármaco, bem como do nutriente. O fenômeno de interação fármaco-nutriente pode surgir antes ou durante a absorção gastrointestinal, durante a distribuição e armazenamento nos tecidos, no processo de biotransformação ou mesmo durante a excreção. O objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão sobre interação entre o fármaco metformina e a baixa/ déficit de Vitamina B12. Foi realizada uma revisão da literatura, nas bases de dados Medline, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos 10 (dez) anos, abordando fármacos, nutrientes e suas interações. Os seguintes termos de pesquisa, foram utilizados em várias combinações: 1) Interações; 2) Nutriente; 3) Fármaco; 4) Medicamento; 5) Alimento; 6) Vitamina B12; 7) Diabetes Mellitus. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Estudos selecionados apresentaram uma alta prevalência de deficiência ou possível hipovitaminose em usuários de metformina. Contudo, é necessária a realização de novos estudos sobre os impactos clínicos dessa hipovitaminose para elucidar a necessidade da suplementação.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Metformina, Deficiência de vitamina B12.

### **ABSTRACT**

The association between drugs and nutrients allows interactions to occur, allowing an increase or decrease in the effectiveness of the drug, as well as the nutrient. The phenomenon of drug-nutrient interaction can appear before or during gastrointestinal absorption, during tissue distribution and storage, in the biotransformation process or even during excretion. The aim of this study was to review the interaction between the drug metformin and the low / deficit of Vitamin B12. A literature review was carried out in the Medline, Pubmed, Scielo and Google Scholar databases of national and international health committees, of articles published in the last 10 (ten) years, addressing drugs, nutrients and their interactions. The following search terms were used in various combinations: 1) Interactions; 2) Nutrient; 3) Drug; 4) Medication; 5) Food; 6) Vitamin B12; 7) Diabetes Mellitus. The bibliographic search included original articles, review articles, editorials and guidelines written in English, Spanish and Portuguese. Selected studies showed a high prevalence of disability or possible hypovitaminosis in metformin users. However, further studies on the clinical impacts of this hypovitaminosis are necessary to elucidate the need for supplementation.

Keywords: Diabetes Mellitus, Metformin, Vitamin B12 deficiency.

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos é significativo e necessário e pode ter finalidade preventiva, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico em caso de alguma enfermidade. A alimentação é indispensável para que o indivíduo tenha saúde, para que consiga prover ao organismo nutrientes necessários para a manutenção do corpo. É essencial o um equilíbrio entre ambos, para que se tenha uma absorção e o efeito desejado de cada um deles. Entretanto, pode ocorrer a interação fármaco nutriente entre eles, ocasionando assim efeitos adversos (DANTAS, 2015).

A interação do medicamento/ com o alimento, também é conhecida como interação fármaco-nutriente ou droga-nutriente, acontece quando um nutriente encontrado em um determinado alimento interfere nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do fármaco que foi administrado simultaneamente ou, quando um fármaco altera a função do nutriente no organismo. Acredita-se que a interação clinicamente significativa nos casos em que ocorrem reações adversas e/ou ineficácia da farmacoterapia e/ou prejuízos no estado nutricional (LIMA et al, 2017).

As interações droga nutriente mais frequentes são aquelas que afetam a taxa de absorção de fármacos, principalmente devido a proteínas, gorduras e fibras da dieta. Os aminoácidos provenientes de uma dieta rica em proteínas podem dificultar a absorção de fármacos, como ocorre com os fármacos antiparkinsonianos levodopa e metildopa, ao mesmo tempo que o consumo excessivo de fibras pode reduzir a absorção de fármacos, como é o caso do cardiotônico digoxina. Refeições hiperlipídicas podem aumentar a absorção de fármacos e trazer riscos, a exemplo da carbamazepina (anticonvulsivante) ou mesmo ser requerida para favorecer a absorção de fármacos, como a griseofulvina (antifúngico), também ocorre com o medicamento metformina que tem com efeito adverso a diminuição na absorção da vitamina B12 em diabéticos (LOMBARDO, ESERIAN, 2014).

Segundo CORRALO et al, (2018) a diabetes mellitus tipo 2 advém de um distúrbio na ação ou secreção de insulina, resultando em desequilíbrio no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Está doença crônica e silenciosa que acomete a população brasileira entre 30 a 69 anos e está associada a maior prevalência de patologias crônicas. O Diabetes Mellitus Tipo 2 há dois efeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora, que para saúde e regulação da glicose do paciente se da por meio de medicamentos intitulados hipoglicemiantes, dentre eles está a Metformina medicamento mais indicado para essa patologia (SILVA et al, 2017).

Estudo realizado por CARLOS et al. (2017) analisou que o hipoglicemiante oral que apresentou interação significativa foi a Metformina (9,5%), sendo o único hipoglicemiante oral que apresentou possíveis interação com alimentos. No qual o estudo foi mostrado que a interação entre o medicamento citado com o alimento/nutriente houve a diminuição de vitamina B12, assim como o aumento da sensibilidade de receptores de insulina no fígado e no músculo esquelético.

A deficiência de vitamina B12 tem sido associada à neuropatia em pacientes diabéticos tratados com metformina. Dada a importância da deficiência de vitamina B12, estima-se sua prevalência e avalia fatores associados aos níveis de vitamina B12 do soro em pacientes com DM2 tratados com metformina, no ambiente ambulatorial (Rev. Ass. Médica Brasileira, 2011).

Essas interações, além de serem bidirecional, pode ser de leve a muito grave e até fatal, então isso não deve ser subestimado. Com a devida coordenação entre o médico e o nutricionista, desenvolver uma intervenção nutricional oportuna para otimizar os efeitos de medicamentos e minimizar as possíveis consequências destes sobre o estado valor nutricional do paciente, diretamente relacionado à qualidade de vida, bem como os nutricionistas

responsáveis pela aplicação da prescrição da dieta do paciente com base em seu diagnóstico (RODRÍGUEZ, 2016).

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE**

Existem inúmeras interações entre nutrientes e fármacos, no entanto, nem todas acarretam complicações clínicas significativas. Uma interação torna-se significativa se determinado nutriente modificar a resposta terapêutica do fármaco ou se o fármaco alterar o estado nutricional de um indivíduo. Sendo assim, podem desencadear-se efeitos negativos associados ao fármaco como a diminuição da eficácia terapêutica e o aumento do risco de toxicidade. Todavia, também poderão desencadear-se efeitos positivos, como a otimização do efeito terapêutico. Além do mais, estas interações poderão provocar alterações de apetite, má absorção, depleção vitamínica e mineral, que provocam alterações no estado nutricional (ALMEIDA, 2018).

Existem inúmeros tipos de interação fármaco-nutriente. As mais comuns são:

- o nutriente influencia a absorção de elementos químicos do medicamento;
- o nutriente altera a transformação de certas substâncias presentes no medicamento;
- alteração na eliminação do medicamento por interferência de algum nutriente;
- o medicamento altera o estado nutricional;
- o estado nutricional altera a metabolização de alguns medicamentos.

Conforme interação, ela poderá levar a alguma consequência indesejável, como a deterioração do estado nutricional e aumento ou diminuição do efeito de toxicidade do elemento (MARTINS, 2018).

Contudo, a classificação das interações fármaco-nutriente também podem ser indicada por tipos, as quais, são agrupadas de acordo com a natureza e os mecanismos envolvidos: A tipo I engloba as interações que inativam o fármaco ou o nutriente por reações de hidrólise, oxidação, neutralização, precipitação ou complexação; a tipo II diz respeito as interações que afetam a absorção, alterando a biodisponibilidade do fármaco ou do nutriente; a tipo III representa as interações que alteram a distribuição, o transporte e a penetração no tecido alvo; e a tipo IV concerne as interações que alteram a eliminação ou o clearance de fármacos ou de nutrientes por antagonismo, aumento da modulação renal e/ou da eliminação enterohepática (PEREIRA, 2018).

Algumas interações fármaco nutriente que podem ocorrer estão: antibióticos de via oral, como as tetraciclínas, podem ter efeito anulado se consumidas com leite, maçã pode atrasar a absorção de fármacos à base de paracetamol em função da pectina, antidepressivos com o consumo de suco de toranja pode potencializar o medicamento, e hiperglicemiantes interfere na absorção de vitamina B12 (MARTINS, 2018).

### **2.2 DIABETES MELLITUS**

A Organização Mundial de Saúde, (2016) define a DM (Diabetes Mellitus) como uma patologia crônica, metabólica, que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não pode utilizar efetivamente a insulina produzida. Hiperglicemia ou aumento de glicose no sangue é o efeito mais comum do diabete descompensado. A diabetes atualmente é uma das principais causas de mortalidade, amputação de membros inferiores, insuficiência renal, doença cardiovascular e cegueira e a hipertensão.

A classificação atual do DM se deve à causa da doença, não sendo correto classificar o tipo de diabetes baseando-se no tipo de tratamento utilizado. Desta forma, os termos DM

insulinodependente e DM insulinodependente estão em desuso e devem ser eliminados dos critérios classificatórios (MILECH, et al. 2016).

Dessa maneira, a atual classificação inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional, e outros tipos específicos de DM. Além dessas, são incluídas duas categorias, intitulado como pré-diabetes, que representam a tolerância à glicose diminuída e a glicemia de jejum alterada. Contudo, vale salientar que essas categorias não são consideradas entidades clínicas, mas sim, fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (SILVA et al. 2017).

O DM tipo 1, é causada por uma reação autoimune, que provoca a destruição das células beta pancreáticas, produtoras de insulina. Consequentemente, o organismo não produz insulina, ou produz em quantidades muito reduzidas, resultando na deficiência relativa ou absoluta desta hormona. Esta condição crônica é caracterizada pela elevação dos níveis de glicose no sangue, a hiperglicemia, que se não for controlada a longo prazo, pode culminar em lesões em diversos órgãos e no desenvolvimento de complicações, como doença cardiovascular, neuropatia, nefropatia e retinopatia (TEIXEIRA, 2019).

Já o DM tipo 2 é uma doença crônica, silenciosa, caracterizada por hiperglicemia causada pela produção insuficiente, ou resistência a ação da insulina. O DM2 há dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora (SILVA et al, 2017).

A DM gestacional, é uma síndrome de etiologia múltiplas, decorrente da falta de insulina e/ou incapacidade de insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e distúrbios do endotélio. Sendo assim, a diabetes gestacional é a intolerância aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, e que pode ou não persistir após o parto (DUARTE, 2019).

De acordo os fatores de risco que predisõem o desenvolvimento do DM, acrescenta que estes podem estar associados aos fatores genéticos, principalmente no caso de DM tipo 1; ao diagnóstico de pré-diabetes, pressão alta, colesterol elevado ou triglicérides alteradas, sobrepeso com acúmulo de gordura especialmente abdominal, síndrome do ovário policístico, depressão ou medicamentos glicocorticoides, que estão mais ligados ao DM tipo 2 (DONATO, 2018).

Diante ponto de vista epidemiológico, de acordo com a International Diabetes Federation, no ano de 2015 a prevalência de DM no Brasil era de 14,3 milhões de brasileiros diabéticos, com estimativa de acréscimo para 23,2 milhões em 2040, o que corresponde a 9,4% da população nacional. Ademais, a Sociedade Brasileira de Diabetes (2016) acrescenta que no ano de 2014, o diabetes apresentou associação com a morte de mais de 48 mil pessoas entre 20 e 60 anos de idade.

### 2.3 TIPOS DE MEDICAMENTOS HIPOGLICEMIANTES

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Obesidade, os hipoglicemiantes orais, são a primeira escolha de tratamento de DM2, tendo em vista a redução na incidência de complicações, controle estrito da glicemia, e tem uma boa aceitação pelos pacientes pelas formas de administração. Os hipoglicemiantes orais, são substâncias, que quando ingeridas tem a finalidade de baixar a glicemia, e mantê-la estabilizada (jejum <100 mg/dl e pós-prandial <140 mg/dl).

Sob esse conceito, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: medicamentos que incrementam a secreção pancreática de insulina

(sulfoniluréias e glinidas); reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); diminuem a produção hepática de glicose (Biguanidas); e/ou aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (MILECH, et al., 2016).

Exemplo de opções de tratamento disponíveis para o tratamento da diabetes tipo 2: Inibidores de DPP-4 e GLP 1: Induzem a diminuição da glicemia aumentando a quantidade de insulina produzida no pâncreas e diminuindo a quantidade de açúcar produzido no fígado:

- Insulina: Um hormônio injetável que substitui a insulina normalmente produzida pelo organismo para ajudar a controlar os níveis de glicemia;
- Inibidores da alfa glucosidase: após as refeições, abrandam a decomposição e a absorção dos hidratos de carbono;
- Sulfoniluréias e meglitinidas: Estimulam diretamente o pâncreas para libertar insulina;
- Glitazonas (também designadas por TZDs ou Tiazolidinedionas): Essencialmente ajudam o organismo a utilizar a insulina e a transportar a glicose para o interior das células;
- Biguanidas: Essencialmente, reduzem a quantidade de glicose produzida pelo fígado. (PALHAS, 2017).

As sulfoniluréias atuam inibindo canais de potássio sensíveis ao ATP, despolarizando a célula  $\beta$  pancreática e conduzindo o influxo de íons cálcio e, conseqüentemente, a liberação de insulina a partir dos grânulos de secreção. Já as meglitinidas apresentam reduzido tempo de meia vida e efeito de curta duração, estão associadas a um menor risco de indução de hipoglicemia entre as refeições quando comparadas às sulfoniluréias (CONCEIÇÃO et al, 2017).

As glitazonas atuam na resistência à insulina periférica, agindo nos músculos, adipócitos e hepatócitos e sensibiliza a ação da insulina que é produzida pelo próprio paciente. Os inibidores da alfa glucosidase reduzem a velocidade com que o intestino absorve os carboidratos, retardando a passagem de glicose para o sangue, ou seja, atuam em uma fase mais precoce, predominantemente na glicemia pós-prandial, diminuindo de 0,5% a 1% de hemoglobina glicada (COSTA, 2017).

A Metformina que faz parte do grupo Biguanidas, é o principal antidiabético recomendado para diabéticos obesos, porque auxilia a perda de peso, e mortes cardiovasculares. Esse fármaco é utilizado em paciente com síndrome metabólica para retardar o início da diabetes, e também usado em crianças com diabetes tipo 2. (CURRENT, 2014).

## 2.4 INTERAÇÃO FÁRMACO X NUTRIENTE METFORMINA

A metformina é um dos medicamentos utilizados como terapia de primeira escolha no tratamento do diabetes mellitus em todo o mundo, entretanto, a terapia com esse fármaco merece uma atenção especial, tendo em vista que este possui efeito supressor sobre a absorção da vitamina B12. O mecanismo que explica tal fato está ligado à ação inibitória que a metformina impõe sobre canais dependentes de cálcio no íleo, que é a porção absorptiva da vitamina e está localizado no intestino delgado (CHAPMAN; DARLING; BROW, 2016).

A associação da Metformina com a deficiência de vitamina B12 vem sendo estudada há algum tempo, contudo, o mecanismo que leva a essa deficiência não é totalmente compreendido. Recentemente, a deficiência de vitamina B12 tem sido associada à neuropatia em pacientes diabéticos tratados com metformina. Dada a importância da deficiência de vitamina B12, estima-se sua prevalência e avalia fatores associados aos níveis de vitamina B12 do soro em pacientes com DM2 tratados com metformina, no ambiente ambulatorial (NAZÁRIO et al. 2018).

SILVA et al. 2019 ainda relata que, a metformina teve sua segurança comprovada na gravidez, visto que foi utilizada para tratamentos de fertilidade em pacientes com síndrome do ovário policístico; essas pacientes continuaram usando a medicação durante toda a gravidez. Assim, por ser um fármaco seguro, mais econômico e mais fácil de usar em comparação com a



insulina, é recomendado em casos de DM Gestacional porque é metabolicamente semelhante ao DM Tipo 2.

Dentre dos mecanismos apresentados para explicar a atuação da metformina na deficiência da vitamina B12 foi a possível redução do trânsito intestinal e/ou crescimento bacteriano, contudo a motilidade intestinal não é alterada pela metformina e a deficiência da vitamina B12 pode haver mesmo na ausência de crescimento bacteriano. O segundo mecanismo seria o efeito da metformina que permite uma carga positiva na superfície da membrana que transformaria o seu potencial agindo nos canais de cálcio. Os receptores transcobalamina II na superfície células de síntese de DNA são cálcio dependentes e a metformina poderia interferir na doação de vitamina B12 para essas células, no entanto com a suplementação de cálcio aos pacientes com deficiência de vitamina B12 não houve alteração dos níveis séricos dessa vitamina (SHINZATO, 2015).

Pesquisa realizada, pelo International Journal of Nutrology (2018), indivíduos portadores de DM2 expostos ao tratamento com metformina (até 30%) possuem um risco aumentado de déficit de vitamina B12, porém esta problemática é proporcional ao tempo de exposição e dose do medicamento. Ainda não se tem um consenso sobre a fisiopatologia dessa associação entre o tratamento com metformina e o déficit de vitamina B12, porém cogita-se que o devido medicamento prejudica o funcionamento normal do receptor/transportador do complexo fator intrínseco-vitamina B12 por mecanismos dependentes de cálcio. Essa deficiência pode ser suprida com doses supra fisiológicas de vitamina B12 e/ou com suplementos de cálcio.

Além disso, a suspensão da metformina também poderá ser indicada buscando a reversão desse quadro, porém não é uma atitude terapêutica comum uma vez que as Biguanidas são altamente eficazes no controle da DM Tipo 2 e na diminuição das complicações associadas, e pela possibilidade do tratamento através de suplementação com vitamina B12 (SILVA; OLIVEIRA e MOURA, 2018).

### **3 METODOLOGIA**

O estudo proposto foi realizado através de pesquisa bibliográfica do tipo exploratória, alcançado por consultas em diversas bases de dados, como: Scielo, PubMed e Science Direct, Google Acadêmico, nos quais obteve-se artigos e periódicos de nível nacional e internacional que discorrem sobre o presente trabalho.

As fontes utilizadas para tal pesquisa:

- Fontes primárias: artigos científicos
- Fontes secundárias: livros e revistas
- Fontes alternativas: via internet

Para responder ao objetivo da pesquisa que é apresentar uma revisão dos diversos aspectos envolvidos na interação fármaco-nutriente pontuando os fatores de mais relevância para o profissional nutricionista assim, como descrever as interações entre fármacos e nutriente, e as recomendações que minimizam os efeitos. Buscou-se, os seguintes autores: “interação fármaco e alimento”, “interação medicamento-alimento”, “interação alimento-droga”, “interação droga-fármaco”, “food-drug interaction,” “supplement-drug interaction”. A busca limitou-se aos artigos publicados nos 10 anos precedentes (2010-2020) publicados em inglês, português e espanhol.

### **4 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

#### 4.1 RESULTADOS

A correlação do uso da metformina no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 e da deficiência de vitamina B12 é observada em 7 artigos que abordam estudos clínicos realizados. Diante disso, foi efetuada uma análise desses artigos, evidenciando o foco da pesquisa assim como, amostra, dose do medicamento, tempo do estudo e seus resultados.

Bello et al. (2017), o presente estudo relata sobre a déficit de vitamina B12 associada ao fármaco metformina, considera-se que esse fármaco afeta o normal funcionamento do receptor/transportador do complexo fator intrínseco - vitamina B12 por mecanismos dependentes do cálcio. O déficit de vitamina B12 pode ser tratada a partir de diagnóstico clínico e laboratorial, pelo doseamento dos níveis de vitamina B12, constitui a única forma de detectá-lo e corrigi-lo.

Artigos encontrados sugerem alta prevalência de deficiência e possível deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de metformina. Tendo em vista a gravidade das possíveis micro e macrocomplicações resultantes da deficiência, seriam ideais o rastreamento da deficiência e a suplementação vitamínica em pacientes diabéticos usuários de metformina. Ainda, quando diagnosticada e tratada a tempo, esta deficiência, que pode causar danos irreversíveis ao organismo, já que seu tratamento é geralmente fácil, barato, seguro e eficaz (NÁZARIO et al., 2017).

Palhas, (2018), o objetivo principal é evidenciar as possíveis interações ligadas ao tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 e questões variáveis que estão ligadas ao tratamento, como aspectos emocionais, sociais e culturais.

Pesquisa realiza por Pereira, 2018 expôs possíveis interações farmacológicas de pacientes com Diabetes Mellitus e Hipertensão arterial sistêmica (HAS) em um hospital universitário, com o intuito de auxiliar o conhecimento interdisciplinar e prevenir possíveis interações entre fármacos e nutrientes.

O presente estudo que como objetivo caracterizar a situação clínicas e comportamentais com relação ao processo de tratamento do paciente com diagnóstico de Diabetes mellitus tipo2, assim como avaliar o tempo de progressão para tratamento e adoção de insulino terapia. Mostrando que o uso da metformina associada a alimentação pode trazer benefícios para o Diabético (COSTA, 2017).

Segundo Carlos et al, 2015 o estudo proposto foi identificar um número significativo de interações fármacos-nutrientes. Podendo-se pressupor que as interações podem estar ocorrendo devido ao horário de administração dos fármacos e o horário em que foram servidas as refeições. Sendo assim, é de fundamental importância destacar a necessidade de uma abordagem interdisciplinar para que se evitem essas interações, visando dessa forma o bem-estar do paciente Diabético.

Dentre os estudos selecionados foi apresentado uma alta prevalência de deficiência ou possível hipovitaminose em pacientes que usaram metformina. Tendo como objetivo de observar a persistência de baixas concentrações séricas de vitamina B12 em portadores de DM2 usuários de metformina (PEREIRA et al., 2020).

AUTOR	TEMA	OBJETIVOS	RESULTADOS
BELLO et al., (2017)	Défice de vitamina B12 na Diabetes Mellitus Tipo 2 Vitamin B12 Deficiency um	O presente estudo teve como principal objetivo, evidenciar a déficit de vitamina B12 em diabéticos que fazem uso do medicamento	Foram estudados 1007 doentes com uma idade média de $66,4 \pm 12,2$ anos e $11 \pm 10,4$ anos de evolução da diabetes Mellitus tipo 2, das quais 58% eram mulheres. Apresentavam uma elevada prevalência de complicações: doença renal diabética

	Type 2 Diabetes Mellitus	metformina, com foco na população idosa Diabética e com hipotireoidismo.	47,7%, neuropatia 9,2%, retinopatia 14,9%, doença coronária 8,4%, doença vascular cerebral 10,9% e doença arterial periférica 5,5%. O déficit de B12 (< 174 ng/dL) foi documentado em 21,4% da população e neste subgrupo constatou-se uma idade mais avançada (68,4 vs 65,8 anos; p = 0,006), maior duração da diabetes (13,35 vs 10,36 anos; p = 0,001), maior prevalência de retinopatia (20,9% vs 13,3%; p = 0,005) e disfunção tiroideia (34% vs 23,7%; p = 0,002). O déficit de B12 foi mais frequente nos doentes expostos à metformina (24,7% vs 15,8%; p = 0,017), antiagregantes (25,4% vs 16,2%; p < 0,001) e bloqueadores dos canais de cálcio (26,8% vs 18,2%; p = 0,001). Após ajuste para fatores de confundimento, a metformina, hipotireoidismo, idade e anos de evolução da diabetes mellitus tipo 2 mantiveram uma associação estatisticamente significativa, o que não se verificou com a retinopatia e os bloqueadores dos canais de cálcio.
NAZÁRIO et al., (2017)	Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes Mellitus tipo 2 em uso de metformina.	Observar a prevalência de baixas concentrações Séricas de vitamina B12 em pacientes portadores de diabetes Mellitus tipo 2 usuários de metformina e analisar eventual correlação dos níveis plasmáticos de vitamina B12 com sexo, idade, Dose de Metformina, tempo de uso, comorbidades e valores de Hemoglobina Glicada	Foram incluídos na amostra 290 pacientes, com predomínio na faixa etária de 50 a 70 Anos (58,3%). Na amostra, 32,8% dos pacientes apresentaram Deficiência nos níveis séricos de vitamina B12 (<200pg/mL) e 36,9% possível deficiência (200 a 300pg/mL), sendo que apenas 30,3% não apresentaram esta déficit. A maioria dos pacientes Utilizou Metformina por 5 a 15 anos e, destes, 31,7% apresentaram deficiência ou possível deficiência de vitamina B12.
PALHAS, (2017)	ADESÃO E PRESERVAÇÃO DO TRATAMENTO DE DIABETES TIPO II A relação das pessoas com o diabetes tipo II e os medicamentos	Estudo proposto é identificar as variáveis que estão Presentes na adesão à terapêutica medicamentosa para o controle do Diabetes Mellitus Tipo II, verificar as questões que envolvem a pessoa	Participaram do estudo quatorze pessoas diagnosticadas com diabetes Mellitus tipo II. A seleção dos sujeitos atendeu aos seguintes critérios: ter mais de 35 Anos; desejar participar do estudo; ter o diagnóstico estabelecido há, no mínimo, três Anos. Os participantes selecionados tinham ocupam a faixa etária entre 35 e 70 Anos de idade, sendo oito do sexo feminino e seis do sexo masculino, todos Diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo II há mais de três anos.

		diabética, aspectos emocionais, sociais e Culturais, a relação médico/paciente, e os esquemas terapêuticos. Tendo como foco diabéticos sua qualidade de vida, e ao tratamento medicamentoso.	
PEREIRA, (2018)	INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE DE ANTIHIPERTENSIVOS E ANTIDIABÉTICOS PRESCRITOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO	Investigar todas as possíveis interações entre alimentos/nutrientes e os medicamentos Prescritos para o tratamento da HAS e do DM no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), localizado no município de Campina Grande-PB.	Trata-se de um estudo do tipo exploratório descritivo em abordagem quantitativa, com Emprego da técnica de observação direta. Com o objetivo de permitir que profissionais (especialmente, os do HUAC) e estudantes da área da saúde, portadores de hipertensão arterial e diabetes mellitus, e demais interessados, tenham acesso a um banco de dados online com informações sobre as interações dos medicamentos e nutrientes desta pesquisa.
COSTA, (2017)	AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2	O presente estudo que como objetivo caracterizar a situação clínicas e comportamentais com relação ao processo de tratamento do paciente com diagnóstico de Diabetes mellitus tipo2, assim como avaliar o tempo de progressão para tratamento e adoção de insulino terapia. Mostrar que o uso da metformina associada a alimentação traz benefícios para o Diabético.	Houve prevalência do sexo feminino com 106 diabéticos (79,7%) e 27 (20,3%) do sexo masculino, 92 dos participantes (69,2%) também tinham diagnóstico de HAS, 78 diabéticos (58,6%) apresentaram dislipidemia, 106 dos diabéticos (79,7%) não faz uso de tabaco e 127 (95,5%) não faz uso de álcool e apenas 21 (15,8%) faz atividade física e 21 (15,8%) aderiram a dieta. As principais classes terapêuticas encontradas foram Biguanidas (71,7%) e sulfoniluréia (28,3%). A pesquisa mostra ainda o tempo de adoção para insulino terapia que se dá em média de 152 meses e que as principais comorbidades associadas ao DM2 que influenciam nesse tempo são as doenças renais e cardíacas. Conclui-se que há diferenças estatísticas importantes frente as diferentes variáveis estudadas.
CARLOS, et al., (2015)	Análise das possíveis interações fármaco-alimento/nutriente em uma instituição asilar no sul de Minas Gerais	Analisar as possíveis interações entre os alimentos e fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM),	Segundo dados evidenciaram 28 idosos hipertensos, 14 hipertensos e diabéticos e 6 diabéticos, de uma população total de 75 idosos residentes no asilo. Em relação às classes dos medicamentos e o número total de possíveis interações entre fármaco e alimento/nutriente encontradas neste estudo (53 interações), foram encontradas

		administrados para os idosos em uma instituição asilar de uma cidade do sul de Minas Gerais.	28 interações (53% do total) com sete diferentes medicamentos anti-hipertensivos 14 (26%) com diuréticos, 6 (11%) com antiagregante plaquetário e 5 (10%) com hipoglicemiantes orais (Metformina)
PEREIRA et al., (2020)	Relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2	Analisar a prevalência de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e hipovitaminose e compreender os impactos clínicos dessa correlação.	Foram incluídos no estudo pacientes em uso de metformina por pelo menos 12 meses e que possuíam resultado de coleta sérica de B12. Além disso, foram excluídos pacientes que realizaram gastrectomia ou que fizeram suplementação de vitamina B12. Com isso, foram analisados 290 prontuários, sendo que 32,8% apresentaram níveis séricos da vitamina <200 pg/ml (significado: deficiência) e 36,9% entre 200 e 300 pg/ml (significado: possível deficiência).

#### 4.2 DISCUSSÕES

Com o objetivo de identificar a diminuição de vitamina B12 em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 que fazem uso do fármaco Metformina, evidenciando as formas de como tratar tal déficit, dentre os artigos, indicaram que não houvesse a suspensão do fármaco, pois o mesmo é o mais indicado para o tratamento da DM Tipo 2.

Pesquisa realizada por Bello et al., (2017), relata que o tratamento com metformina encontra-se comprovadamente associado a um risco aumentado de déficit de vitamina B12 de uma forma dose e tempo-dependente. A justificativa fisiopatológica para a associação entre o tratamento com Metformina e o déficit de vitamina B12 não é consensual, no entanto, considera-se que a Metformina afeta o normal funcionamento do receptor/transportador do complexo fator intrínseco - vitamina B12 por mecanismos dependentes do cálcio. Essa deficiência é reversível com doses supra-fisiológicas de vitamina B12 e/ou com suplementos de cálcio. Para além dos suplementos de vitamina B12 e cálcio, a suspensão da Metformina também poderá atuar na gestão vitamínica, no entanto é uma atitude terapêutica incomum uma vez que as Biguanidas são altamente eficazes no controle da DM e na redução dos efeitos colaterais associadas ao medicamento e pela relativa simplicidade do tratamento com suplementos de vitamina B12.

Názario et al. (2017) e Costa (2017) ainda alegam que a prevalência da deficiência de vitamina B12 na população estudada, qual seja, portadores de diabetes Mellitus tipo 2 em uso de Metformina, por, no mínimo, 12 meses, foi alta, podendo haver relação do uso de tal medicamento ao quadro carencial em questão. Ainda, tendo em vista a gravidade das possíveis micro e macrocomplicações provenientes desta condição deficitária e, por outro lado, se descoberta precocemente, a fim de suplementar a falta de vitamina B12 em diabéticos do tipo 2 que usam metformina, será benéfico. A pesquisa relata resultados importantes como as principais comorbidades associadas ao DM2 e a relevância para a adoção da insulino-terapia, a pesquisa ainda mostra de pacientes que apresentam dificuldade de aderir às mudanças do estilo de vida. Acredita-se que a hiperglicemia poderia ser corrigida apenas com dieta adequada, exercícios físicos regulares e perda de peso, diminuindo também as complicações consequentes ao DM2.

Um terceiro estudo realizado por Carlos et al., (2017), descreveu que o hipoglicemiante oral que apresentou interação significativa foi a Metformina (9,5%), sendo o único

hipoglicemiante oral que apresentou interação com alimentos, o estudo relata que a Metformina diminui a absorção de vitamina B12. No asilo avaliado, o horário de administração da Metformina foi após o café da manhã, almoço, jantar, às 10h e às 19h. A metformina quando administrada após as refeições, ou até mesmo durante a alimentação, resulta na interação observada, para que não aja tal interação o fármaco de ser administrado de 15 a 20 minutos após as refeições.

A Prevalência de deficiência segundo a administração do medicamento mostrou que dentre os pacientes que usaram metformina de 500 a 999mg diariamente, 5,1% apresentaram deficiência de vitamina B12 e 10,3% apresentaram possível deficiência, enquanto os pacientes que utilizaram doses mais elevadas, entre 1500 e 2550mg, 22,4% apresentaram deficiência e 22% possível deficiência. Indicaram alta prevalência de deficiência ou possível deficiência de vitamina B12 em diabéticos usuários de metformina (NAZÁRIO, et al., 2017).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizada uma revisão, conclui-se que o uso de metformina para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 está diretamente relacionado à redução do nível sérico de vitamina B12. A maioria dos estudos apresentaram uma alta predominância de deficiência ou possível deficiência de B12 em pacientes que fazem uso desse fármaco. Sendo um fármaco de maior prevalência no tratamento da DM tipo 2, a suspensão não é indicada, não é uma atitude terapêutica comum uma vez que as Biguanidas são altamente eficazes no controle da DM Tipo 2 e na diminuição das complicações associadas, e pela possibilidade do tratamento através de suplementação com vitamina B12.

Com base em pesquisas realizadas e de grande importância os horários de administração do fármaco para que não ocorra tal interação. A presença de um profissional nutricionista, bem como de outros profissionais de saúde, é de suma importância para evitar que as interações ocorram.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Mariana Alexandra Guerreiro. Nutriente e Fármaco – Possíveis Interações. 2018. 56 f. Monografia (Graduação) – Curso de Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade de Porto, Porto 2018.

BELLO et al. Déficit de vitamina B12 na Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista Científica da Ordem dos Médicos v.30, n.10, p. 719-726, 2017.

C.; AGUIAR, A. C. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2015-2016: DIRETRIZES SBD | 2015-2016. 2016 ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2016. 348 p.

CARLOS, G. B. et al. Análise das possíveis interações fármaco-alimento/nutriente em uma instituição asilar no sul de Minas Gerais. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, v. 18, n. 3, p. 83-90, 2017.

CHAPMAN, L. E.; DARLING, A. L.; BROWN, J. E. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. Diabetes & metabolism, v. 42, n. 5, p. 316-327, 2016.

CORRALO, S. V. et al. Polifarmácia e fatores associados em idosos diabéticos. Revista de Salud Pública, v. 20, n. 3, p. 366-372,

COSTA, Yndrid Larissa Vitória Nascimento. Avaliação farmacológica de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2017. 50 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Nova Esperança, Móssoro/RN 2017.

CURRENT: Medicina de Família e Comunidade - Diagnóstico e Tratamento Jeannette South-Paul (Autor), Samuel C. Matheny (Autor), Evelyn L. Lewis (Autor)

DANTAS, N. M. F. INTERAÇÕES FÁRMACO X NUTRIENTE X FÁRMACO: UMA REVISÃO. 2015. UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE CAMPUS CUITÉ CUITÉ – PB

DONATO, N. R et al. Uso de Metformina e Déficit de Vitamina B12 em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. International Journal of Nutrology. 2018.

MILECH, A.; ANGELUCCI, A. P.; GOLBERT, A.; CARRILHO, A. J.; RAMALHO, A.

DUARTE, A. (2019). DIABETES MELLITUS NA GESTAÇÃO: UM ARTIGO DE REVISÃO. Revista Eletrônica Acervo Nutrição E Esporte, 1, 002. Recuperado de <https://www.acervomais.com.br/index.php/nutricao-esporte/article/view/1275> Acesso em: 30 de Abr. de 2020

LIMA, T.A. et al. Interações entre nutrientes e fármacos prescritos para idosos com síndrome coronariana aguda. Arq. Ciênc. Saúde.v. 24, n.4, p. 52-57,2017

LOMBARDO, M e ESERIAN. K. J. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica Infarma Ciências Farmacêuticas, 2014

MARTINS, CRISTINA <https://institutocristinamartins.com.br/interacoes-farmaco-nutrientes/> Interações fármaco-nutrientes 5 de nov. de 2018

MASCHIO L. et al. INTERAÇÕES ENTRE NUTRIENTES E FÁRMACOS PRESCRITOS PARA IDOSOS COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA. Arquivos de Ciências da Saúde, [S.l.], v. 24, n. 4, p. 52-57, dez. 2017. ISSN 2318-3691. Disponível em: <<http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/816>>. Acesso em: 31 mar. 2020. doi: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.24.4.2017.816>.

NAZÁRIO, A. R. et al. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. Rev. Soc. Bra. Clín. Med. 2018 abr-jun;16(2):99-103 PR, Brasil.

PALHAS, Sérgio Ricardo Duarte. ADESÃO E PRESERVAÇÃO DO TRATAMENTO DE DIABETES TIPO II: a relação das pessoas com o diabetes tipo II e os medicamentos. 2017. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Administração, Escola Superior de Propaganda e Marketing Mestrado Profissional Comportamento do Consumidor, São Paulo, 2017.

PEREIRA, Maria Tereza Lucena. Interação fármaco-nutriente de anti-hipertensivos e antidiabéticos prescritos no Hospital universitário Alcides Carneiro. 2018. 59 f. Monografia (Graduação) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité/PB 2018.

PEREIRA et al., Relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2020. P 1-12 DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e4469.2020>

Rev. da Ass. Médica Brasileira, Volume 57, Issue 1, January–February 2011, Pages 46-49 International Journal of Nutrology; Thieme Revinter Publicações Ltda Rio de Janeiro, Brazil

RODRÍGUEZ, VICTOR, 2016 UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA CARRERA DE NUTRICIÓN para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición Estudiante Adriana Bolaños Molina

SILVA, D.N.; TOSTO, M.C.; EVANGELISTA, M.T.; SILVA, J.N.O.; ABREU, T.; MONTEIRO, C.L.S.; MACEDO, A.C.; BOGHOSSIAN, C.M.S.; Protocolo de atendimento da clínica de periodontia Unigranrio: pacientes com Diabetes Mellitus. Revista Rede de Cuidados em Saúde, v. 10, n. 1, 2017.

SHINZATO, Maria Ilse. Deficiência de vitamina B12 em idosos: um estudo bibliográfico. 2015. 16 f. Monografia (Graduação) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2015.

TEIXEIRA, C. P. A., 2019 MONOGRAFIA Faculdade de ciência da nutrição e alimentação universidade do porto Diabetes Mellitus tipo 1 e Gravidez Type 1 Diabetes Mellitus and Pregnancy .



## **Agradecimento**

Agradeço primeiro a Deus por ter me mantido na trilha certa durante este projeto de pesquisa com saúde e forças para chegar até o final, sem sua permissão não estaria aqui, ao longo da minha vida não somente nesse momento, em todos os aspectos Ele é o melhor mestre que eu poderia ter.

Sou grato à minha família pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida. Principalmente a minha mãe Michelle pela força e determinação por ter me criado, sem essa garra como exemplo eu não seria quem sou hoje.

Deixo um agradecimento especial ao meu orientador Márcio pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao meu projeto de pesquisa, sou muito grata pela confiança depositada em mim nesse projeto.

Também quero agradecer à UNIESP e a todos os professores do curso de nutrição pela elevada qualidade do ensino oferecido. Tive ótimas experiências que levarei para vida, me sinto muito mais capacitada e uma profissional excelente por meio dessas instituições.

Sou muito grata aos meus amigos, que me incentivaram quando eu disse que meu sonho era ser uma nutricionista, obrigada por toda confiança e pela força que me fizeram conquistar meu objetivo e sonho de profissão.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.