

OS EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE ÁCIDO FÓLICO NA NEUROPATIA DIABÉTICA

THE EFFECTS OF FOLIC ACID SUPPLEMENTATION ON DIABETIC NEUROPATHY

Kenji Rocha Nakahara*¹, João Vytor Pagnussat¹, Layane Sanches Fernandes¹, Sara Naomi Shimabukuro¹, Marise Vilas Boas Pescador²

¹Acadêmico de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. ²Médica docente do curso de medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

*Autor correspondente: kenjirocha@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Estudos recentes demonstram que a deficiência de ácido fólico (AF) tem sido associada ao diabetes mellitus (DM). Ademais, sugere-se que a suplementação dessa substância opera como efeito neuroprotetor em diversas condições neurológicas, contribuindo inclusive para o reparo de danos a nervos periféricos, essa descoberta vislumbra a possibilidade do desenvolvimento de novas abordagens para a prevenção e tratamento da neuropatia diabética ND. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo realizar uma revisão sobre o papel da suplementação do AF na ND através da análise dos resultados de exames de eletroneuromiografia (ENMG), histopatológicos, laboratoriais e da avaliação clínica realizada em modelos humanos e animais. **Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura o qual utilizou bases de dados como PubMed, MEDLINE e LILACS para selecionar artigos entre 2000 e 2019. Foram incluídos os trabalhos com a combinação dos descritores: “folic acid” e “diabetic neuropathy”. **Resultados:** O estudo com modelos animais avaliou a resposta ao teste do plano inclinado, o qual verifica o desempenho clínico motor dos ratos. Após um mês de ensaio observou-se que o ângulo máximo atingido pelas cobaias que utilizaram placebo foi menor se comparado ao grupo controle, já aquelas em uso do AF apresentaram um ângulo máximo significativamente maior. No mesmo trabalho, a ENMG indicou que a cobaias em tratamento com AF apresentaram maior amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC) no nervo isquiático, enquanto a latência e a duração desse potencial foram menores quando comparadas à amostra que utilizou placebo. O resultado do exame histopatológico demonstrou que espessura da fibrose epineural foi significativamente menor no grupo com a suplementação, à medida que o fator de crescimento neural estava aumentado nas células de Schwann. Outro trabalho, pioneiro em humanos, avaliou a velocidade de condução nervosa (VCN) em pacientes já portadores de ND, sendo encontrada uma diferença significativa entre os grupos. Verificou-se um acréscimo na amplitude do componente sensorial do nervo sural, assim como amplitude e velocidade do componente motor dos nervos tibial e peroneal. A latência inicial apresentou valor reduzido em ambos os nervos. **Conclusão:** Nos ensaios citados a maioria dos valores de ENMG, exames laboratoriais,

Recebido: 25/08/2019
Revisado: 12/09/2019
Aceito: 02/10/2019

histopatológicos e clínicos expressaram benefícios nos grupos suplementados com AF verificando um possível efeito protetor e de melhora na progressão da doença com o uso da substância. Portanto, estudos com maior número de amostras são necessários para confirmação e extrapolação desses resultados, possibilitando a indicação do AF como medida terapêutica.

Palavras Chave: Ácido fólico; Neuropatia diabética, Eletroneuromiografia.

ABSTRACT

Introduction: Recent studies show that folic acid deficiency (FA) has been associated with diabetes mellitus (DM). Furthermore, it is suggested that supplementation of this substance acts as a neuroprotective effect in various neurological conditions, including contributing to the repair of damage to peripheral nerves. This finding envisions the possibility of developing new approaches for the prevention and treatment of diabetic neuropathy. **Objective:** The objective of this study is to review the role of PA supplementation in ND by analyzing the results of electroneuromyography (ENMG), histopathological, laboratory and clinical evaluation performed in human and animal models. **Methods:** This is a literature review study that used databases such as PubMed, MEDLINE and LILACS to select articles between 2000 and 2019. We included the works with the combination of the descriptors: "folic acid" and "diabetic neuropathy". **Results:** The animal model study evaluated the response to the inclined plane test, which verifies the motor clinical performance of the rats. After a month of rehearsal, it was observed that the maximum angle reached by the guinea pigs that used placebo was smaller compared to the control group, whereas those using AF had a significantly higher maximum angle. In the same study, the ENMG indicated that guinea pigs treated with AF had a higher amplitude of compound muscle action potential (PAMC) in the sciatic nerve, while latency and duration of this potential were lower when compared to the placebo sample. The result of the histopathological examination showed that epineural fibrosis thickness was significantly smaller in the supplementation group as the neural growth factor was increased in Schwann cells. Another study, pioneering in humans, evaluated the nerve conduction velocity (CNV) in patients already with ND, and found a significant difference between the groups. There was an increase in the amplitude of the sensory component of the sural nerve, as well as the amplitude and speed of the motor component of the tibial and peroneal nerves. The initial latency presented reduced value in both nerves. **Conclusion:** In the mentioned studies, the majority of the ENMG values, laboratory, histopathological and clinical exams expressed benefits in the groups supplemented with AF verifying a possible protective effect and improvement in disease progression with the use of the substance. Therefore, studies with larger number of samples are necessary to confirm and extrapolate these results, allowing the indication of PA as a therapeutic measure.

Keywords: Folic acid; Diabetic neuropathy, Electroneuromyography.

1.INTRODUÇÃO

O aumento exponencial no número de indivíduos acometidos pelo DM nos últimos anos fez com que a doença se tornasse uma pandemia. O relatório

mais recente publicado pela International Diabetes Federation avalia que a prevalência dessa doença em 2017 era de 425 milhões de diabéticos com idade entre 20-79 anos em todo mundo e as estimativas apontam que esse número aumentará em aproximadamente 48% até 2045, ou seja, haverá cerca 204 milhões de novos diagnósticos. Ademais, a taxas de mortalidade nesse mesmo ano alcançarão valores de 10,7% de todas as causas de morte sendo que 46,1% ocorrerão na população ainda em idade produtiva com menos de 60 anos. (International Diabetes Federation, 2017).

A regulação dos níveis da glicemia em valores adequados demanda uma resposta e quantidade satisfatórias de células β pancreáticas. Assim, no DM há um estado de hiperglicemia crônica decorrente de uma série de condições genéticas e ambientais que resultam em disfunção da secreção de insulina e destruição progressiva da massa de células β do pâncreas (FERRANNINI *et al*, 2004; MATVEYENKO *et al*, 2008). Os efeitos dessa hiperglicemia no DM são deletérios, sendo que os riscos para o desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares se iniciam com os níveis elevados e persistentes da glicemia. Esse acometimento difuso aos vasos associado às alterações metabólicas da doença são os maiores causadores de morbidade e mortalidade da doença (SKYLER *et al*, 2017).

A neuropatia diabética (ND), uma das complicações mais comumente relacionadas ao DM, é definida como um grupo de síndromes clínicas caracterizada por dano difuso ou focal das fibras nervosas periféricas somáticas ou autonômicas em diabéticos após a exclusão de outras causas. A ND demonstra múltiplas formas de apresentação clínica e possui inúmeros esquemas de classificação descritos (DIAS e CARNEIRO, 2000). A polineuropatia periférica simétrica (PPS) é a forma mais comum dessas apresentações e revela uma prevalência estimada de 50% durante o curso da doença, atingindo principalmente pacientes com controle glicêmico (SINQH *et al*, 2014).

Os sintomas sensoriais da PPS incluem queimação, “agulhadas ou choques”, parestesias, alodinia ou hiperalgesia que geralmente iniciam nos dedos dos pés e com passar do tempo ascendem em direção aos membros. Quando já estabelecido nos membros inferiores a doença pode acometer os membros superiores gerando o clássico padrão bota-luva, sendo que o envolvimento motor ocorre apenas em uma fase mais tardia da doença (TESFAYE, 2011; DAVIES *et al*, 2006). Os sintomas dolorosos costumam ser mais frequentes e intensos no período da noite e influenciam negativamente na qualidade de vida desses pacientes (QUATTRINI e TEFAYE, 2003). Além disso, infecções nos pés, úlceras, amputações e alterações ortopédicas como pé de Charcot, são consequências comuns relacionadas à doença (EDWARDS *et al*, 2008).

As anormalidades nos testes de condução nervosa são os primeiros indicativos qualitativos dessa condição, as quais são frequentemente detectadas em estágios subclínicos da PPS (JIN e PARK, 2015). As modificações detectadas no estudo da condução sensitiva são achados condizentes com perda axonal e mielínica. Essa degeneração axonal e progressiva perda de fibras são identificadas através de redução nos números da amplitude dos potenciais de ação do nervo sensitivo, além de uma

diminuição de 15% a 30% nas velocidades de condução em relação a valores normais. As alterações ocorrem inicialmente nos membros inferiores, principalmente em regiões mais distais dos nervos. Em relação ao estudo motor, os resultados são semelhantes ao sensitivo, entretanto, essa modificação de valores ocorre mais tardiamente. Há um aumento leve a moderado nas latências distais e redução na amplitude do PAMC e na velocidade de condução. (DIAS e CARNEIRO, 2000; DUNNIGAN *et al*, 2013). Estudos demonstram que pacientes com DM apresentam uma associação a deficiência de AF, ao passo que a suplementação de AF pode reduzir o risco de inúmeras doenças neurológicas relacionadas ao sistema nervoso central (MASTROIACOVO e LEONCINI 2011; MOTTAGHI *et al*, 2019). Além disso, o AF ainda apresenta um papel essencial em promover a recuperação de danos a nervos periféricos por um provável aumento na proliferação e migração das células de Schwann e secreção de fator de crescimento neural (KANG *et al*, 2019). A deficiência de AF, por outro lado, aumenta a probabilidade de isquemia cerebral, doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, incluindo a doença de Alzheimer, depressão e esquizofrenia (HO *et al*, 2003). Essas novas descobertas, portanto, refletem a possibilidade de desenvolvimento de abordagens para a prevenção e tratamento de doenças neurológicas como a ND.

2. OBJETIVO

Esse estudo teve como objetivo fazer uma revisão sobre o papel da suplementação do AF na ND por meio de análise dos resultados de exames de ENMG, assim como exames histopatológicos, laboratoriais e avaliação clínica em estudos com modelos humanos e animais.

3. METODOLOGIA

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados MEDLINE, PubMed e LILACS no período entre 2000 e 2019. As palavras-chave utilizadas foram a combinação dos descritores “ácido fólico” e “neuropatia diabética” e seus correspondentes em inglês “folic acid” e “diabetic neuropathy”. Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 40 artigos entre os anos de 1963 e 2019. Foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 2000 e os que apresentavam associação de qualquer outra substância ao ácido fólico. Assim, após a leitura dos títulos dos artigos e aplicação dos critérios de exclusão apenas 7 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Desse total de artigos avaliados, apenas 2 preencheram os critérios para inclusão nesse estudo e foram selecionados para análise dos resultados.

4. RESULTADOS

O estudo de Yilmaz *et al*. (2016) avaliou os efeitos neuroprotetores do AF na neuropatia periférica diabética em ratos. Em sua metodologia foram selecionados 21 animais com características semelhantes. Desse total, 14 foram induzidos quimicamente ao DM através da administração de uma única

dose de estreptozotocina intraperitoneal. Após 24h do procedimento a doença nas cobaias foi confirmada através dos níveis de glicemia (valores maiores ou iguais a 250mg/dl). Os 14 animais foram randomizados e divididos em dois grupos dos quais um realizou a suplementação durante 4 semanas com AF 10mg/kg/dia e o outro com soro fisiológico 1ml/kg. Havia, portanto, 3 grupos distintos: grupo 1 (grupo controle), grupo 2 (grupo diabético em uso de placebo) e grupo 3 (grupo suplementado com AF).

Ao final da pesquisa foram realizados os estudos de ENMG e avaliados parâmetros de amplitude, latência e duração do PAMC no nervo isquiático. Os resultados demonstraram que o grupo diabético apresentou amplitude do PAMC de $7,69 \pm 0,16$ mV, redução significativa se comparada ao grupo controle ($11,28 \pm 1,12$ mV; $p < 0,001$). No entanto, esse mesmo parâmetro quando examinado no grupo em uso de AF apontou um aumento significativo de $10,14 \pm 1,27$ mV se comparado ao grupo placebo ($p < 0,05$). A duração e latência do PAMC apresentaram valores significativamente prolongados se comparados ao grupo controle ($3,18 \pm 0,01$ ms vs. $2,25 \pm 0,08$ ms; $p < 0,05$ para duração e $1,85 \pm 0,14$ ms vs. $1,16 \pm 0,06$; $p < 0,05$ para latência). Já o grupo suplementado com AF essas medidas foram significativamente menores se comparado ao grupo placebo ($2,59 \pm 0,18$ ms vs. $3,18 \pm 0,01$ ms; $p < 0,05$ para duração e $1,56 \pm 0,02$ ms vs. $1,85 \pm 0,14$ ms; $p < 0,05$ para latência) (YILMAZ *et al*, 2016).

Com o mesmo objetivo de demonstrar os efeitos da suplementação do AF na ND, Mottaghi *et al.* (2019), em um estudo pioneiro em humanos, analisou a velocidade de condução nervosa em pacientes portadores de polineuropatia diabética. Em seu ensaio, 80 pacientes foram randomizados em dois grupos contendo 40 indivíduos em cada um deles. Ambos os grupos foram suplementados durante 16 semanas, um deles recebeu 1 mg de AF enquanto o outro placebo. Durante o estudo 5 pacientes foram excluídos por não aderirem ao protocolo. Após esse período foi realizado ENMG dos nervos sural, peroneal e tibial.

As alterações eletroneuromiográficas observadas ao final do estudo foram significativas no componente sensorial do nervo sural e nos componentes motores dos nervos tibial e peroneal. Em relação ao nervo sural foi observada diferença significativa em sua amplitude se comparada ao grupo placebo ($3,3 \pm 1,0$ μ V vs. $2,4 \pm 1,0$ μ V; $p < 0,001$). Já nos nervos tibial e peroneal todos os parâmetros dos pacientes em uso de AF apresentaram alterações significativas em amplitude ($0,5 \pm 0,2$ mV vs. $0,2 \pm 0,2$ mV; $p = 0,001$ para o nervo tibial e $1,5 \pm 0,8$ mV vs. $0,9 \pm 0,6$ mV; $p = 0,001$ para o nervo peroneal), velocidade ($26,0 \pm 13,3$ ms vs. $23,1 \pm 12,0$ ms; $p < 0,001$ para o nervo tibial e $30,2 \pm 7,3$ ms vs. $29,9 \pm 7,3$ ms; $p = 0,002$ para o nervo peroneal) e latência inicial ($5,1 \pm 2,8$ vs. $4,6 \pm 3,2$; $p = 0,011$ para o nervo tibial e $5,2 \pm 1,7$; $p = 0,019$ para o nervo peroneal) quando comparado ao outro grupo (MOTTAGHI *et al*, 2019).

Os resultados encontrados em ambos os estudos se complementam, visto que Yilmaz *et al.* (2016) sugere um possível efeito protetor da suplementação de AF na polineuropatia diabética demonstrados em ENMG. Ao passo que o trabalho de Mottaghi *et al.* (2019) expõe que a utilização de AF em pacientes já diabéticos pode apresentar melhora nos resultados de condução nervosa de nervos sensoriais e motores.

Na avaliação de exames laboratoriais o estudo de Yilmaz *et al.* (2016) demonstrou por meio de exame histopatológico do nervo isquiático uma fibrose perineural mais expressiva no grupo diabético se comparado ao grupo controle (128.5 ± 13.25 vs. 100 ; $p < 0,001$). Entretanto, os resultados do grupo suplementado com AF foram significativamente menores que o grupo diabético em uso de placebo (107.3 ± 4.32 vs 128.5 ± 13.25 ; $p < 0,05$), apesar de maiores que o grupo controle. Os resultados de expressão do fator de crescimento neural nesse mesmo nervo evidenciaram menores concentrações nas células de Schwann das amostras pertencentes ao grupo placebo se comparado ao grupo controle (15.8 ± 1.2 vs 86.4 ± 4.6 ; $p < 0,001$) ao passo que, aqueles em uso de AF apresentaram uma maior expressão do mesmo na comparação ao grupo placebo (69.5 ± 5.7 vs. 15.8 ± 1.2 ; $p < 0,01$).

Quanto à realização de testes clínicos, o estudo em animais realizou o teste do plano inclinado, no qual se avaliava o ângulo máximo atingido antes que um dos membros dos ratos escorregasse. Nele pôde-se observar que o desempenho clínico motor atingiu ângulo máximo nas cobaias diabéticas em uso de placebo de $63.2 \pm 1.15^\circ$, resultado significativamente menor se comparado ao grupo controle ($74.5 \pm 2.12^\circ$; $p < 0,001$). Já no grupo com suplementação de AF, o desempenho apresentou alterações pequenas se comparadas ao grupo controle ($71.6 \pm 2.04^\circ$ vs. $74.5 \pm 2.12^\circ$; $p < 0,05$) (YILMAZ *et al*, 2016).

Nenhum dos estudos apresentou desfechos desfavoráveis relacionados ao uso do AF ao final do seguimento (YILMAZ *et al*, 2016) (MOTTAGHI *et al*, 2019).

5. CONCLUSÃO

Os ensaios revisados sugerem que a suplementação de AF na ND tenha efeito benéfico para prevenção da doença em modelos animais e de melhora nos componentes da VCN em humanos com resultados significativos. Nos estudos citados a maioria dos valores encontrados nos exames de ENMG, exames laboratoriais, histopatológicos e avaliação clínica manifestaram benefícios nos grupos suplementados com AF verificando um provável efeito protetor e desfechos favoráveis nas complicações relacionadas à história natural da doença.

Assim, o potencial sucesso dessa terapia segura, simples e pouco onerosa para uma doença com prevalência elevada em todo o mundo devem ser encorajadores para que novas pesquisas nessa vertente se desenvolvam. Portanto, estudos com maior número de amostras são necessários para confirmação e extrapolação desses resultados, possibilitando a indicação do AF como medida terapêutica.

6. REFERÊNCIAS

DAVIES, M. et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 7, p. 1518-1522, jul. 2006. <https://doi.org/10.2337/dc05-2228>

DIAS, R.; CARNEIRO, A. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, v. 7, n. 1, p. 35-44, 9 abr. 2000. Disponível em:<<http://www.periodicos.usp.br/actafisiatrica/article/view/102254>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

DUNNIGAN, S. K. et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. **Diabetes Care**, v. 36, n. 11, p. 3684-3690, nov. 2013. <https://doi.org/10.2337/dc13-0746>

EDWARDS, J. L. et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 120, n. 1, p. 1-34, jun. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>

FERRANNINI, E. et al. Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, p.493-500, out. 2005. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1133>

HO, P. I. et al. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. **Neurobiology of Disease**, v. 14, n. 1, p. 32-42, jul. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0969-9961\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S0969-9961(03)00070-6)

International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas, 8th edn**. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: <<http://www.diabetesatlas.org>> Acesso em: 15 jun. 2019.

JIN, H. Y.; PARK, T. S. Can nerve conduction studies detect earlier and predict clinical diabetic neuropathy?. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 6, n. 1, p. 18-20, maio 2015. <https://doi.org/10.1111/jdi.12236>

KANG, W. B. et al. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 1, p. 132-139, jan. 2019. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243718>

MASTROIACOVO, P.; LEONCINI, E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. **Biofactors**, v. 37, n. 4, p. 272-279, jun. 2011. <https://doi.org/10.1002/biof.172>

MATVEYENKO, A. V.; BUTLER, P. C. Relationship between beta-cell mass and diabetes onset. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v.10, p. 23-31, out. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00939.x>

MOTTAGHI, T et al. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. **Neurological Research**, v. 41, n. 4, p. 364-368, fev. 2019. <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1565180>

QUATTRINI, C.; TESFAYE, S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 19, n. S1, p. S2-S8, fev. 2003. <https://doi.org/10.1002/dmrr.360>

SINGH, R.; KISHORE, L.; KAUR, N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. **Pharmacological Research**, v. 80, p. 21-35, dez. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.12.005>

SKYLER, J.S. et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**. v. 66, p.241-255, fev. 2017. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>

TESFAYE, S. Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 2, n. 1, p. 33-42, jan. 2011. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00083.x>

YILMAZ, M et al. Neuroprotective effects of folic acid on experimental diabetic peripheral neuropathy. **Toxicology and Industrial Health**, v. 32, n. 5, p. 832-840, maio 2016. <https://doi.org/10.1177/0748233713511513>