

O USO DE METFORMINA EM PACIENTES DIABÉTICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL. É TEMPO DE MUDANÇA
METFORMIN USE IN DIABETIC PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE. IT IS TIME FOR CHANGE

Fernando Antonio de Almeida*

RESUMO

O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) está entre as principais causas de doença renal crônica (DRC) em todo o mundo. Aproximadamente um quarto dos pacientes com DM2 tem DRC [(ritmo de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73m² ou creatinina ≥ 1,4 mg/dL (mulheres) e ≥ 1,5 mg/dL (homens)], aos quais seria contraindicado o uso de metformina pelo "maior risco" de acidose láctica. Na realidade, a acidose láctica é uma complicação rara em pacientes com DM2 em uso de metformina (1 caso a cada 25.000 a 30.000 pacientes/ano) e não é mais comum em pacientes com DRC, embora o medicamento se acumule nesta condição clínica. Em contrapartida, há evidências de que em diabéticos com doença cardiovascular, o uso da metformina reduz a mortalidade geral e, em particular, nos pacientes com DRC. Esta atualização faz uma revisão da farmacocinética do medicamento, suas indicações preferenciais, benefícios e propõe as doses e as condições de uso da metformina em pacientes com DRC.

Descritores: *Diabetes mellitus*; insuficiência renal crônica; metformina; hipoglicemiantes.

ABSTRACT

Introduction: cardiovascular complications are the leading causes of death in patients with chronic kidney disease from stages 2 or 3 to stage 5 (end stage renal disease), accounting for about 50% of deaths in this group of patients. The disease in stage 5 is characterized by glomerular filtration rate lower than 15 mL/min/1.73m² and its main causes are hypertension and *Diabetes mellitus* type 2. Objective: to describe the changes in the electrocardiogram of patients with chronic kidney disease stage 5 at the moment they start dialysis and correlate them with the underlying disease that caused chronic kidney disease. Results: the electrocardiograms of 199 patients from a single dialysis center in a 4-year period were evaluated. Most patients have chronic kidney disease caused by *Diabetes mellitus* type 2 (36.5%), hypertension (30%) and glomerulopathies (12%). We observed only 12% of electrocardiograph exams with normal tracing. The most common changes were the left atrial enlargement (31%), left ventricular hypertrophy (30%), altered ventricular depolarization by hyperkalemia (26%) and QTc prolonged interval. Left ventricular hypertrophy was more prevalent in patients with hypertension as a cause of chronic kidney disease and the strain fairly common pattern (47% of cases with left ventricular hypertrophy). Conclusion: the electrocardiograph changes are very prevalent in patients with stage 5 chronic kidney disease and must be known by the professionals who take care of them.

Key-words: *Diabetes mellitus*; chronic renal insufficiency; metformin; hypoglycemic agents.

Há algum tempo, foi-me encaminhado um paciente para acompanhamento nefrológico com vistas a tratamento dialítico. Trata-se de um indivíduo de 70 anos, masculino, obeso (IMC = 4,5 Kg/m² e circunferência abdominal de 118 cm), portador de hipertensão arterial e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) há trinta anos, com nefropatia diabética e doença renal crônica (DRC) estágio 4 a 5, ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado de 15 mL/min/1,73m², antecedentes de gota há vinte anos e de infarto do miocárdio há oito anos. Teve uma irmã já falecida que necessitou de hemodiálise por nefropatia diabética.

O paciente vinha sendo bem acompanhado, com ótimo controle glicêmico (HbA1C = 6,4%), mas queixava-se de sudorese profusa contínua no último mês e, mesmo fazendo controle glicêmico quatro vezes ao dia, tinha raros registros de hipoglicemia (glicemia capilar < 70mg/dL).

Estava em uso de metformina 500 mg no almoço e jantar, glimepirida 0,5mg de manhã, insulina NPH 22U de manhã, 4 U às 20 horas e insulina regular 6 U no almoço.

A medicação anti-hipertensiva e complementar era hidroclorotiazida 25 mg, furosemide 40 mg de manhã e às 14 horas; losartana 100 mg de manhã; atenolol 100 mg, amlodipina 10 mg, alopurinol 300 mg, AAS 100 mg e ciprofibrato 100 mg todos de manhã.

Tinha ótimo controle pressórico e episódios de hipotensão ortostática documentada, mas assintomática. Como não tinha outros elementos clínicos que pudessem ser responsáveis pela sudorese, esta foi interpretada como secundária à hipoglicemia e que fosse induzida pelo uso de hipoglicemiantes de excreção renal. Foram, então, retiradas a glimepirida e a metformina (mantido apenas com insulina), com melhora progressiva da sudorese que desapareceu depois de duas semanas. Entretanto, seu controle glicêmico piorou muito, chegando a valores glicêmicos frequentemente superiores a 400 mg/dL, apesar do aumento da dose de insulina. Foi associado vildagliptina 50 mg/dia, sem melhora do controle glicêmico, e a HbA1C elevou-se para 9,3% em um mês. Com o controle do ácido láctico sanguíneo e da gasometria venosa (ambos normais) foi reintroduzida a metformina 500 mg no almoço e no jantar.

Depois de um mês, o adequado controle glicêmico foi restabelecido e sua HbA1C está sendo mantida em valores próximos a 6,5%, sem apresentar elevação do ácido láctico, queda do pH sanguíneo (7,42) ou do bicarbonato (26 - 28 mEq/L), que foram acompanhados regularmente nos primeiros meses.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 17, n. 1, p. 1 - 4, 2015

*Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 23/2/2015. Aceito para publicação em 26/2/2015.

Contato: faalmeida@globo.com

A boa resposta à reintrodução da metformina atesta que a resistência à insulina, própria de indivíduos com obesidade central, é o principal mecanismo fisiopatológico da doença em casos como este. Boa parte dos indivíduos com DM2 e DRC pode ter este perfil e, por serem portadores de DRC, estão "privados" do medicamento mais efetivo para combater a resistência insulínica, a metformina, pois esta recomendação está expressa em bulas do medicamento e em diretrizes nacionais e internacionais.

Nos Estados Unidos, o *Food and Drug Administration*, órgão que regulamenta o uso de medicamentos, ainda mantém esta orientação, contraindicando o seu uso em homens com valores de creatinina $\geq 1,5$ mg/dL, e mulheres com creatinina $\geq 1,4$ mg/dL.¹ A mesma orientação está presente nas informações técnicas nas bulas brasileiras mais completas do medicamento.² Sabemos que o controle pressórico e glicêmico são os pontos-chave para reduzir a progressão da doença renal e das complicações cardiovasculares, principais causas de morte dessas pessoas.^{3,4,5}

O DM2 acomete de 8% a 10% da população adulta em todo o mundo, sendo, ao lado da hipertensão arterial, as principais causas de DRC terminal com necessidade de terapia renal substitutiva.³ Aproximadamente um quarto dos pacientes com DM2 tem redução da função renal (ritmo de filtração glomerular estimado inferior a 60 mL/min/ $1,73$ m²), aos quais seria contraindicado o uso de metformina.

O tratamento da hiperglicemia pode ser feito com muitas classes de drogas e, mais habitualmente, pela combinação destes medicamentos, cada um com seu mecanismo de ação e perfil de efeitos adversos. Entre os agentes hipoglicemiantes, a metformina é a que mais reduz a HBA1C (cerca de 2%) e o medicamento que demonstrou em estudos comparativos o melhor perfil de redução de morbidade e de mortalidade cardiovascular quando comparada com os outros hipoglicemiantes.^{3,6} Porém, desde seu lançamento nos Estados Unidos, em 1994, veio acompanhada pelo mito de que, por ser um medicamento da classe das biguanidas, poderia provocar acidose láctica, como aconteceu pouco antes com a sua antecessora, a fenformina, retirada do mercado por causa da alta frequência deste efeito adverso.¹

A excreção intacta por via renal justifica a preocupação do uso da metformina na DRC. O FDA proíbe o uso em diabéticos com "disfunção renal, ou seja, níveis de creatinina $> 1,5$ mg/dL [homens], $> 1,4$ mg/dL [mulheres] ou clearance de creatinina anormal", assim como para diabéticos "com mais de 80 anos, exceto se o clearance de creatinina dosado seja normal".¹ Entretanto, este posicionamento do FDA tem sido questionado, inclusive por petições públicas, e isso nos EUA é importante, pois quando não se segue as orientações do FDA há maior risco do médico ser questionado judicialmente em processos envolvendo somas vultuosas.

Independente deste aspecto jurídico-social, o verdadeiro questionamento é se não estamos deixando de beneficiar pacientes com diabetes tipo 2 e com diferentes graus de insuficiência renal ao cercar ou evitar o uso de metformina de forma indiscriminada. Uma revisão sistemática publicada no final de 2014 veio trazer mais evidências a esta saudável discussão e tornar mais amistosa a prescrição de metformina em pacientes com DRC.⁷

Sabemos que é complexa a prescrição de agentes hipoglicemiantes em pacientes com DRC e o efeito adverso mais comum e menos tolerado nesta subpopulação é a hipoglicemia.⁸

A metformina dificilmente associa-se à hipoglicemia, mesmo sendo acumulada em pessoas com déficit de função

renal.^{7,8} Os efeitos adversos mais comuns da metformina são náuseas e diarreia e podem ser minimizados iniciando-se o tratamento com doses baixas e aumentando-as progressivamente, recomendando-se a tomada da medicação com a alimentação.¹²

A metformina é absorvida nas porções proximais do trato digestivo e atinge o pico de concentração plasmática após duas horas, sendo retirada da circulação na forma intacta ativa por via renal (90%) com meia vida plasmática média de seis horas.⁸ Quando a função renal está comprometida, ocorre acumulação proporcional à redução do RFG e a meia vida plasmática prolonga-se, necessitando da redução da dose (ver Tabela 1).^{7,9}

Os principais efeitos hipoglicemiantes da metformina são reduzir a produção hepática de glicose (gliconeogênese), de ácidos graxos e de colesterol (inibição das enzimas Acetil-CoA carboxilase e HMG-CoA reductase) e estimular a captação de glicose muscular.^{1,2,7-9} Pode causar acidose láctica por inibir a captação de substratos glicogênicos (lactato e alanina), bloqueando a respiração mitocondrial.^{7,8} Entretanto, a acidose láctica em diabéticos em uso de metformina é muito rara, cerca de 1 caso a cada 25.000 a 30.000 usuários por ano.⁷⁻¹¹

Há estudos mostrando que mesmo em renais crônicos, apesar de níveis séricos mais elevados, a frequência de acidose láctica é muito semelhante àquela dos pacientes com função renal normal e, na maioria das vezes, não está relacionada ao uso de metformina, mas a condições clínicas agudas concomitantes, como o infarto do miocárdio, insuficiência renal, insuficiência hepática, infecções graves, todas possíveis causas de acidose láctica *per se*.^{7,8,10,12,13} Além disso, o grau de acidose não se correlaciona com a concentração sanguínea de metformina.¹⁴

Dois estudos recentes mostraram maior incidência de acidose láctica associada à metformina em indivíduos diabéticos com DRC do que em diabéticos com função renal normal, entretanto, em um dos estudos a diferença não atinge significância estatística, pois o número de casos com acidose é muito pequeno, e no outro o aumento do risco é clinicamente irrelevante e associado a doses de metformina não ajustadas para o nível de insuficiência renal.^{15,16}

O outro lado importante desta discussão refere-se aos potenciais efeitos benéficos da metformina, particularmente nos indivíduos com DRC.

Em estudo recente, foram avaliados aproximadamente 20 mil pacientes diabéticos com doença vascular manifesta, oriundos de um grande registro internacional (REACH) com pacientes das Américas, Europa, Oriente Médio e Oriente, nos quais se comparou a mortalidade geral e cardiovascular entre aqueles que receberam metformina e os que não a receberam em seu tratamento com hipoglicemiantes.⁶ Como esperado, a população estudada tinha em média 68 anos, 80% com sobrepeso ou obesidade, 87% com hipertensão arterial e a maioria também dislipidemia. Depois de ajustado para todos os fatores potenciais confundidores, o estudo mostrou, em um seguimento de apenas dois anos, que os pacientes que receberam metformina tiveram redução do risco de mortalidade de 24%.⁶

Ainda mais interessante, os pacientes com déficit de função renal (RFG estimado entre 30 e 60 mL/min/ $1,73$ m²) tiveram redução de eventos fatais ainda maior (36%), e naqueles com RGF entre 30 e 45 mL/min/ $1,73$ m² a redução de mortalidade foi de 43%, todos com alta significância estatística.⁶

Um outro estudo realizado na Suécia, avaliando uma base de dados de mais de 51 mil pacientes com diabetes tipo 2, observaram-se benefícios cardiovasculares semelhantes da metformina mesmo naqueles com RFG < 60 mL/min/ $1,73$ m².¹⁷

Por estas razões, algumas diretrizes recentes como a

Australiana de Diabetes e de entidades como a Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Diabetes têm sido mais liberais ao não proibir ou contraindicar, mas recomendar o uso de metformina com cautela em diabéticos com RFG entre 30 e 60 mL/min/1,73m² e suspender a medicação quando o RFG for inferior a 30 mL/min/1,73m² ou quando houver intercorrências clínicas com potencial risco de piora da função renal ou de acidose metabólica, tais como infecções graves, complicações cardiovasculares, insuficiência renal, insuficiência hepática e outras.^{3,18,19}

Uma proposta que tem sido feita para utilizar a metformina em pessoas com diabetes e insuficiência renal é reduzir as doses de metformina de forma proporcional ao déficit de função renal, como expresso na Tabela 1.

Acrescento ainda que, levando-se em conta que o principal mecanismo de ação do medicamento é reduzir a resistência insulínica, podemos eleger os pacientes com perfis mais favoráveis para a utilização da metformina, que seriam aqueles com obesidade central e síndrome metabólica. Desta forma, não faz sentido utilizar metformina em diabéticos com falência pancreática (habitualmente indivíduos sem sobrepeso ou obesidade) e com necessidade absoluta de insulina.

O uso da metformina em pacientes com RFG < 30 mL/min/1,73m², como no caso que apresentamos no início, poderá ser feito excepcionalmente por profissionais experientes e sob estrito controle metabólico, incluindo a dosagem de ácido láctico e acidemia (gasometria venosa).

Tabela 1. Proposta de Adequação das Doses de Metformina em Relação ao Estágio da Doença Renal Crônica

Estágio da DRC	Filtração Glomerular mL/min/1,73m ²	Dose Máxima Diária de Metformina
0 -1 Lesão com RFG normal	> 90	2.550 mg
2 Insuficiência renal (IR) leve	60 – 89	2.550 mg
3a IR moderada	45 – 59	1.500 mg
3b IR Moderada a Severa	30 - 45	1.000 mg
4 IR Severa	15 – 29	Evitar uso (850 mg)
5 IR Terminal	< 15	Não usar

Adaptado das referências 7, 8 e 19.

REFERÊNCIAS

- U. S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 20-357/S019: final printed labeling: Glucophage (metformin hydrochloride) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [acesso em 19 fev. 2015]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20357S019_Glucophage_prntlbl.pdf.
- Clodridrato de Metformina: 500/850 mg [bula de remédio na Internet]. Xavier MAL, farmacêutico responsável. Montes Claros (MG): Biobrás; 2015 [acesso em 19 fev. 2105]. Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/media/bulas/metformina.pdf>.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014 [Internet]. São Paulo: AC Farmacêutica; c2014 [acesso em 19 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:1892-9.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668-75.
- Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1284-300.
- Frid A, Sterner GN, Löndahl M, Wiklander C, Cato A, Vinge E, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care*. 2010;33:1291-3.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD002967.
- Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:2086-91.
- Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization: a national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(suppl 1):45-9.
- Kajbaf F, Lalau JD. The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabet Med*. 2013;30:345-8.
- van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36:376-82.

15. Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37:2291-5.
16. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37:2218-24.
17. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, Eeg-Olofsson K, Miao Jonasson J, Zethelius B et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;pii: e001076.
18. General practice management of type 2 diabetes - 2014-15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia; 2014 [acesso em 20 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.diabetesaustralia.com.au/PageFiles/763/RACP%20Guidelines%20PDF.pdf>
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2015. *Diabetes Care*. 2015;38(suppl 1):S1-S94.