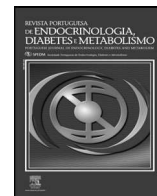




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Uso da metformina ajustada à função renal – Uma revisão baseada na evidência



Ana Rita Magalhães^a, Ana Vaz Ferreira^b e José Eduardo Mendes^{b,*}

^a USF Topázio, ACES Baixo Mondego, Coimbra, Portugal

^b USF Mondego, ACES Baixo Mondego, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 27 de julho de 2014

Aceite a 4 de março de 2015

On-line a 15 de abril de 2015

Palavras chave:

Metformina

Taxa de filtração glomerular

Doença renal crônica

R E S U M O

Introdução e objetivos: A metformina é um agente amplamente usado no tratamento oral da *diabetes mellitus* tipo 2, considerada como terapêutica de primeira linha e usada em monoterapia ou em associação com outros fármacos antidiabéticos e com a insulina. Pela sua excreção exclusivamente renal, existem dúvidas quanto à segurança de seu uso em diabéticos com comprometimento da função renal. Esta revisão baseada na evidência pretende esclarecer a existência de valores de TFG, a partir dos quais o uso de metformina deve ser reduzido e/ou suspenso.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas e estudos originais publicados em português ou inglês entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2014 com os termos MeSH “metformin”, “glomerular filtration rate” e “chronic kidney disease”. Foi usada a Strength of Recommendation Taxonomy (Sort) da American Family Physician para atribuição dos níveis de evidência e forças de recomendação.

Resultados e conclusões: Oito artigos cumpriam os critérios de inclusão (cinco normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas e um artigo original). Constatou-se maior consenso quanto aos valores a partir dos quais se deve suspender a metformina em relação aos indicativos para a redução da sua dose. As *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas indicam a suspensão da metformina quando a TFG é inferior a 30 ml/min (Sort A). Quanto à necessidade de ajuste da dose, em revisão sistemática, essa deve ser reduzida quando ocorre diminuição da TFG para valores inferiores a 60 ml/min e a função renal monitorada a cada três meses e não se deve iniciar terapêutica de novo com metformina nesse estágio (Sort A).

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Use of metformin according to the renal function – A review based on evidence

A B S T R A C T

Introduction and objectives: Metformin is widely used for the oral treatment of type 2 diabetes, considered first-line therapy and used as monotherapy or in combination with other antidiabetic drugs or insulin. Because of its exclusive renal excretion, there are doubts about the safety of its use in diabetic patients with impaired renal function. This evidence-based review aims to clarify the existence of values of GFR, from which the use of metformin should be reduced and/or suspended.

Methods: Search for clinical guidelines, systematic reviews and original studies published in English or Portuguese, between January 1, 2000 and March 31, 2014 using the MeSH terms “metformin”, “glomerular filtration rate” and “chronic kidney disease”. The Strength of Recommendation Taxonomy (Sort) by the American Academy of Family Physicians was used to assign levels of evidence and strength of recommendation.

Keywords:

Metformin

Glomerular filtration rate

Chronic renal disease

Abreviaturas: ADO, antidiabéticos orais; DM 2, *diabetes mellitus* tipo 2; DRC, doença renal crônica; TFG, taxa de filtração glomerular.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: josemendes.web@gmail.com (J.E. Mendes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.03.001>

1646-3439/© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results and conclusions: Eight articles met the inclusion criteria (five clinical guidelines, two systematic reviews and one original article). There was a higher consensus about the values from which to suspend metformin compared to those from which to reduce the dosage. International guidelines and systematic reviews indicate the suspension of metformin when GFR is less than 30 ml/min/m² (Sort A). The need to adjust the dosage, in a systematic review, is indicated when GFR is decreased to less than 60 ml/min/m². The renal function should be monitored every 3 months, and therapy with metformin should not be started at this stage (Sort A).

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A metformina, um agente derivado da guanidina, pertencente à classe farmacológica das biguanidas, continua a constituir a terapêutica de primeira linha no tratamento oral da *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Está disponível no mercado português em formulação oral, quer isolada quer em associação com outros agentes antidiabéticos orais. Pode também ser usada em conjunto com esquemas de insulino-terapia. Pelo seu efeito no nível da redução do peso corporal, é especialmente indicada em diabéticos com excesso de peso. Parece ter ainda benefícios em mulheres com IMC igual ou superior a 25 kg/m² e síndrome do ovário poliquístico quando as restantes opções terapêuticas falham¹. Os seus principais mecanismos de ação são a diminuição da insulino-resistência no nível dos tecidos periféricos com aumento da taxa de uso de glucose pelos tecidos musculares, a diminuição da neoglicogênese hepática e a redução da absorção intestinal de glucose. Apresenta uma biodisponibilidade de 50-60% e é majoritariamente absorvida no nível do intestino delgado. A concentração máxima plasmática é atingida aproximadamente duas horas após a ingestão oral, não se liga a proteínas plasmáticas e tem uma semivida plasmática de 6,2 horas. É eliminada exclusivamente por via renal, inicialmente por filtração glomerular seguida de secreção tubular.

Foram demonstrados maiores benefícios com a terapêutica com metformina quando comparada com outros ADOs no controle da glicemia, do peso corporal e do perfil lipídico. Previne também algumas das complicações cardiovasculares e mortalidade associadas à evolução da DM2, bem como a redução do risco de progressão para DRC.^{2,3}

Relativamente ao perfil de segurança, têm sido apontadas como contraindicações ao seu uso condições potencialmente causadoras de acidose láctica, notadamente idade superior a 65 anos e doença cardíaca, renal, hepática ou pulmonar.^{4,5} Vários estudos sugerem uma correlação linear entre a *clearance* renal da metformina e a função renal.⁶ No entanto, existem inúmeras dúvidas quanto à segurança do uso em doentes com DRC, notadamente quanto ao valor da TFG, que deve indicar a adequação da dose e suspensão. Assim, esta revisão baseada na evidência pretende esclarecer a existência de valores de TFG, a partir dos quais o uso de metformina deve ser reduzido e/ou suspenso.

Métodos

Foi feita uma pesquisa de normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, metanálises e estudos originais publicados em português ou inglês entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de março de 2014 por meio dos motores de pesquisa: National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, National Health Service Evidence, Cochrane Library, PubMed e Direção Geral de Saúde. Os termos MeSH pesquisados foram “metformin”; “glomerular filtration rate”; “chronic kidney disease” e considerou-se a combinação “metformin” e “glomerular filtration rate” ou “metformin” e “chronic kidney disease”. Para avaliar a qualidade dos estudos e as forças de recomendação foi usada a Strength of Recommendation Taxonomy

(Sort) da American Academy of Family Physicians.⁷ Segundo essa taxonomia, a qualidade dos estudos está dividida em três níveis de evidência (1: estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente; 2: estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e 3: outra evidência) e a força de recomendação em três graus (A: consistente, evidência orientada para o doente; B: inconsistente ou qualidade limitada, evidência orientada para o doente; e C: consensos, evidência orientada para a doença).

Foram definidos como critérios de inclusão:

- População: constituída exclusivamente por doentes com DM2;
- Intervenção: uso de metformina em DRC;
- Comparação: uso de metformina *versus* outros ADO ou monitoração da função renal em doentes com DRC sob metformina;
- Resultados: indicação para redução da dose ou suspensão da metformina de acordo com a TFG.

Foram excluídos os estudos que incluíam apenas diabéticos tipo 1, em que não existia DRC e naqueles em que a DRC foi causada pela metformina.

Corpo de revisão

Dos 131 artigos identificados na pesquisa efetuada, oito cumpriam os critérios de inclusão. Foram selecionados: três *guidelines*, duas normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas e um estudo original. Os resultados obtidos são resumidos nas tabelas 1, 2 e 3.

Apesar dos seus comprovados benefícios quer como primeira linha isolada, quer como adjuvante de outras terapêuticas, o uso de metformina está ainda limitado numa grande proporção da população diabética, pelo potencial risco de acidose láctica associada ao seu uso. A metformina em doses terapêuticas reduz a captação de lactato pelo fígado, mas os níveis séricos de lactato aumentam apenas ligeiramente, pois o excesso é removido por outros órgãos, notadamente por meio da excreção renal. Com a diminuição da função renal nos doentes com DM2, os níveis séricos de metformina e lactato aumentam e, conseqüentemente, também o risco de acidose láctica.⁸

Ajuste da dose de metformina

Em revisão sistemática de 2011, é estabelecido que a terapêutica com metformina pode ser continuada ou iniciada mesmo com valores de TFG inferiores a 60 ml/min/1,73 m², desde que a função renal seja monitorada a cada 3-6 meses e a dose de metformina seja reduzida quando ocorra redução da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m².¹

No estudo original de Shaw J. et al., que envolveu 12.482 diabéticos com registro de creatinina e cálculo da TFG, seguidos na região de Hull e East Yorkshire entre setembro de 2005 e agosto de 2006, conclui-se que a TFG deve ser privilegiada em relação aos valores de creatinina sérica e que nos diabéticos com DRC grau 3 (TFG

Tabela 1
Resultados das normas de orientação clínica

Referência	Recomendação	
Nice Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes 2014	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser suspensa para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². • A dose de metformina deve ser revista quando a TFG se situa entre 30-45 ml/min/1,73 m². 	A
KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD 2012	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina não deve ser usada para valores de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL nos homens ou ≥ 1,4 mg/dL nas mulheres. • A metformina deve ser suspensa quando TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	C
KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease 2012	<ul style="list-style-type: none"> • É recomendada a continuação da terapêutica com metformina para valores de TFG ≥ 45 ml/min/1,73 m². • Para valores entre 30 e 44 ml/min/1,73 m² o uso deve ser questionado. • A terapêutica deve ser descontinuada para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². • É recomendada a descontinuação temporária de metformina para TFG < 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda. 	C
DGS NOC terapêutica da diabetes mellitus tipo 2: metformina 2011	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser descontinuada para valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m². 	C
DGS NOC abordagem terapêutica farmacológica na diabetes tipo 2 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Deve-se reduzir a dose de metformina (< 1.500 mg/dia) quando a TFG entre 30-60 ml/min/1,73 m². • Suspender metformina quando TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	C

30-59 ml/min/1,73 m²) devem ser considerados outros fatores de risco para a continuação do tratamento, notadamente a existência de condições crônicas predisponentes à acidose láctica⁹.

Segundo as recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (Nice), a metformina deve ser administrada em dose reduzida quando a depuração renal da creatinina se situar entre 30 e 45 ml/min/1,73 m²¹⁰.

Em *guideline* da National Guideline Clearinghouse “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, recomenda-se que para valores de TFG iguais ou superiores a 45 ml/min/1,73 m² a terapêutica está indicada sem restrições. Para valores entre 30 e 44 ml/min/1,73 m² o seu uso deve ser questionado. Adicionalmente é recomendada a descontinuação temporária de fármacos excretados por via renal ou potencialmente nefrotóxicos em doentes com TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda¹¹.

Paralelamente, a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 refere que se deve optar pela redução da dose de metformina diária (inferior a 1500 mg/dia) quando a TFG se situa entre 30 e 60 ml/min/1,73 m²¹².

Suspensão da metformina

Ao analisar as principais normas de orientação clínica nacionais e *guidelines* internacionais, verifica-se unanimidade no que diz respeito à suspensão de metformina quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m² (estádios 4 e 5 de DRC)¹⁰⁻¹³.

Tabela 2
Resultados das revisões sistemáticas

Referência	Recomendação	
Kajbaf, F. 2013	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina deve ser suspensa para valores de creatinina sérica superiores a ≥ 1,5 mg/dL em homens e ≥ 1,4 mg/dL em mulheres e para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	A
Lipska, Kasia et al. Diabetes Care 2011	<ul style="list-style-type: none"> • A metformina pode ser continuada ou iniciada para valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m² desde que a função renal seja monitorada a cada 3-6 meses. • Deve ser descontinuada para valores de TFG < 30 ml/min/1,73 m². 	A

Tabela 3
Resultados dos artigos originais

Autor e ano	Metodologia	Conclusão	Nível de evidência
SHAW, J. S. 2007	Estudo observacional, transversal e retrospectivo. Calculada a TFG de 12.482 pacientes de Hull e East Yorkshire com o diagnóstico de DM2 e valores de creatinina sérica obtidos entre 1 de setembro de 2005 e 31 de agosto de 2006.	<ul style="list-style-type: none"> • Em diabéticos com DRC grau 4 ou 5 (< 30 ml/min/1,73 m²) a metformina deve ser considerada contraindicação absoluta, enquanto no grau 3 devem-se considerar outros fatores de risco para a continuação do tratamento, notadamente a existência de condições crônicas predisponentes à acidose láctica. 	2

No nosso país, a norma de orientação clínica da DGS 052/2011 atualizada em 30/07/2013 recomenda a suspensão da biguanida quando a TFG for inferior a 60 ml/min/1,73 m², assim como em situações que conduzam à acumulação sérica da mesma (insuficiência renal associada a desidratação, infecção grave, choque), ao aumento da produção de lactato (hipoxia tecidual por insuficiência respiratória ou cardíaca, ou por enfarte do miocárdio) ou à redução da remoção do lactato (insuficiência hepática) pelo risco associado de ocorrência de acidose láctica.¹³ Paralelamente, a norma de orientação clínica da DGS 001/2011 também reitera a necessidade de suspender esse fármaco quando a TFG atingir valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m²¹².

As publicações internacionais são, no entanto, menos restritivas e indicam a suspensão da metformina para valores de TFG abaixo de 30 mg/ml. Segundo as recomendações do Nice, a metformina é contraindicada para valores inferiores a 30 ml/min/1,73 m²¹⁰. Na *guideline* “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease” da National Guideline Clearinghouse a terapêutica deve ser descontinuada para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m². Adicionalmente é recomendada a descontinuação temporária de fármacos excretados por via renal ou potencialmente nefrotóxicos em doentes com TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² com patologia aguda que potencialmente aumente o risco de lesão renal aguda¹¹.

Quanto às revisões sistemáticas encontradas, essas são unânimes ao estabelecer a necessidade de descontinuação da metformina para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m²^{1,14}. A revisão sistemática de 2013, que envolveu 31 *guidelines* e 20 propostas

descritas em literatura, acrescenta que a metformina deve ser suspensa para valores de creatinina sérica iguais ou superiores a 1,5 mg/dL em homens e 1,4 mg/dL em mulheres e para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/1,73 m² ¹⁴. Também no estudo original de Shaw J. et al. é estabelecido que a metformina deve ser suspensa em diabéticos com DRC graus 4 ou 5 (TFG < 30 ml/min/1,73 m²)⁹.

Conclusões

A metformina constitui a terapêutica de primeira linha no tratamento da DM2. Existem, contudo, dúvidas quanto ao seu uso em doentes diabéticos com doença renal crônica.

Da análise de todos os estudos publicados até a data, constata-se, de um modo geral, maior consenso quanto aos valores a partir dos quais se deve suspender a metformina em relação aos indicativos para a redução da sua dose.

As normas de orientação do nosso país são mais restritivas quanto ao uso da metformina. Consideram que essa deve ser suspensa quando a TFG se encontra abaixo de 60 ml/min/1,73 m² (Sort C). Por outro lado, as *guidelines* internacionais e as revisões sistemáticas indicam a suspensão da metformina apenas quando a TFG é inferior a 30 ml/min/1,73 m², não obstante a necessidade de monitoração para valores superiores (Sort A).

Quanto à necessidade de ajuste da dose, a única revisão sistemática encontrada com valores concretos indicativos é a de Lipska, de 2011, que refere que a dose deve ser reduzida quando ocorre redução da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m² e a função renal monitorada a cada três meses. Não se deve, contudo, iniciar terapêutica de novo com metformina nesse estágio (Sort A).

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se fizeram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1431–7.
2. Saenz A, Mataix AMASMR, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). 3, 2013.
3. Masica AL, Ewen E, Daoud YA, Cheng D, Franceschini N, Kudryakov RE, et al. Comparative effectiveness research using electronic health records: impacts of oral antidiabetic drugs on the development of chronic kidney disease. 2013; 413–22.
4. Longo D, Fauci A, Kasper D, Stephen Hauser J, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw-Hill; 2011.
5. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GASE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review). 2010; (4).
6. Herrington WG, Nye HJ, Aung T. Metformin use in chronic kidney disease: new evidence to guide dosing. *QJM*. 2013;106(11):1059–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842484>. Acessado em 12 abr 2014.
7. Ebell MH. Strength of Recommendation Taxonomy (Sort): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;(69):548–56.
8. Masharani U. Diabetes mellitus & hypoglycemia. *Current medical diagnosis and treatment*. McGraw-Hill; 2011. p. 1140–88, 2011.
9. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24(10):1160–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17672860>. Acessado em 12 abr 2014.
10. National Institute for Health and Care Excellence. In: Type 2 diabetes – The management of type 2 diabetes [Internet]; 2014. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.
12. Norma 001/2011 – Terapêutica da *diabetes mellitus* tipo 2: metformina. 2011. 1–13.
13. Norma 052/2011 – Abordagem terapêutica farmacológica na *diabetes mellitus* tipo 2. 2011.
14. Kajbaf F, Arnouts P, De Broe M, Lalau J. Metformin therapy and kidney disease: a review of guidelines and proposals for metformin withdrawal around the world. 2013;1027–35.