

Metformina e Acidose Láctica – A Propósito de um Caso Clínico

F. X. Valente¹, E. Batisda², R. Matos³, M. Grego³

Serviço de Medicina IV, Hospital Distrital de Santarém

1- Interna do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Resumo

A acidose láctica é uma complicação rara da terapêutica com metformina, ocorrendo geralmente quando existe uma contra-indicação formal para o seu uso ou em situações de sobredosagem acidental ou voluntária, sobretudo quando superiores a 3 g/dia.

Apresenta-se um caso clínico de acidose láctica grave associada a insuficiência renal aguda, no contexto de desidratação por vômitos e diarreia persistentes, o qual evoluiu para choque distributivo e insuficiência multi-orgânica. A instituição precoce de hemodiafiltração e suporte cardio-respiratório permitiu a resolução do quadro clínico.

Este caso alerta para a possibilidade de ocorrência de acidose láctica em doentes medicados com metformina e sem comorbilidades prévias mas com uma patologia intercorrente que resulta num quadro de insuficiência renal aguda.

Abstract

Lactic acidosis is a rare but acknowledged complication of metformin use, mostly occurring in the presence of at least one formal contraindication for its use or in case of accidental or intentional drug overdose. We report a case of severe lactic acidosis associated with acute renal failure due to severe vomiting and diarrhoea and rapidly progressing to shock and multi-organ failure. Prompt institution of haemofiltration and ventilatory and hemodynamic support allowed a remarkable complete recovery. With this case it is our purpose to underline the importance of preventing lactic acidosis in patients without other comorbidities but in whom acute kidney failure may develop due to an intercurrent disease.

INTRODUÇÃO

A metformina, um antidiabético oral de primeira linha, sobretudo no doente obeso, apresenta múltiplas vantagens no tratamento do diabético quer pela sua eficácia no controlo metabólico e benefícios cardiovasculares, quer pelo seu perfil de segurança – ao contrário das sulfonilureias é isenta do risco de hipoglicemia e tem um efeito favorável no peso^(1,2). A fenformina, um composto da mesma família, foi retirada do mercado por se associar a casos fatais de acidose láctica (AL). Inicialmente comercializada na Europa, a introdução da metformina no mercado americano foi mais tardia pelo receio desta complicação. No entanto, em 1998, Brown, *et al*⁽³⁾, verificaram que a incidência de AL em diabéticos permaneceu inalterada após a sua comercialização – cerca de 9,7-16,9 casos por 100.000 pacientes-ano – o que sugeria tratar-se mais de uma coincidência do que de uma relação causal. Apesar deste estudo, continuam a ser publicados casos pontuais de AL associada à metformina, os quais são relevantes dada a elevada mortalidade atribuída a esta situação (nalguns estudos atingindo 50%)⁽⁴⁾. A maioria ocorre no contexto de sobredosagem medicamentosa (acidental ou como tentativa de suicídio) ou associada a patologias que por si só também

causam AL. Nesta situação o prognóstico é reservado e condicionado pela gravidade da patologia de base. Mais raramente são descritos casos de AL induzida pela metformina na presença de insuficiência renal aguda secundária a uma intercorrência imprevisível. Estes casos, apesar de clínica e analiticamente graves, cursam com recuperações notáveis e têm um prognóstico mais favorável.

Neste artigo, descrevemos um caso de AL associada à metformina, diagnosticada numa doente sem comorbilidades associadas, salientando os principais aspectos relacionados com esta entidade clínica e o seu diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 76 anos, com antecedentes de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (DM), recorreu ao serviço de urgência por náuseas, vômitos e diarreia com 14 dias de evolução, negando outra sintomatologia acompanhante. Sem antecedentes de insuficiência cardíaca, hepática ou renal (1 mês antes a creatinina era de 1,0 mg/dL) ou de abuso medicamentoso/tóxico. Estava medicada com sinvastatina, losartan/hidroclorotiazida, sitagliptina e metformina (dose diária 1000 mg tid).

Na admissão, encontrava-se orientada e colaborante, apirética, polipneica (33 cpm), com TA 120/60 mmHg, pulso 90 bpm, glicemia capilar 137 mg/dL e com sinais de desidratação muco-cutânea. O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Admitindo-se inicialmente um quadro de gastroenterite aguda, iniciou soroterapia e procedeu-se a avaliação analítica

Correspondência:

Filipa Xavier Valente
Hospital Distrital de Santarém
Avenida Bernardo Santareno
2005-117 Santarém
Tel.: +351 91837731
E-mail: filipaxaviervalente@gmail.com

Quadro I - Valores analíticos e gasimétricos à entrada (0h), 4 horas após admissão, 8 e 24 horas após início de HDFVVC, e à data da alta (13º dia de internamento).

	0h	4h	8h após HDFVVC	24h após HDFVVC	13º dia internamento
Creatinina (mg/dL)	7,2	-	-	2,4	1,1
Ureia (mg/dL)	185,1	-	-	71,4	19,4
pH	6,748	6,714	7,21	7,36	-
pCO₂ (mmHg)	9,5	11,4	17,1	21,1	-
HCO₃⁻ (mmol/L)	3,6	3,4	9,9	15	-
Lactatos[#] (mmol/L)	20,0	23,0	9,1	1,8	-
Hiato aniónico* (mmol/L)	28,4	30,6	22,1	18	-

Notas: HDFVVC – hemodiafiltração veno-venosa contínua; *valor de referência < 4,0 mmol/L; #Hiato aniónico = Na⁺ – (Cl⁻ + HCO₃⁻), valor de referência: 8-12 mmol/L

que revelou: Hb 13,2 g/dL, leucocitose com 19.000x10⁶/L (83% neutrófilos), PCR 0,50 mg/dL, creatinina 7,2 mg/dL, ureia 185 mg/dL e K⁺ 6,0 mEq/L, sem alterações da função hepática e pesquisa de cetonúria negativa. A gasimetria arterial revelou pH 6,748, pCO₂ 9,5 mmHg, HCO₃⁻ 3,6 mmol/L, lactatos 20 mmol/L e hiato aniónico 28,4.

O quadro clínico agravou-se rapidamente com afundamento do estado de consciência, hipotermia, hipotensão arterial e falência respiratória. A doente foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) com o diagnóstico de AL grave de provável etiologia iatrogénica, pelo uso de metformina, complicada de choque hipovolémico secundário a desidratação e, sobretudo, choque distributivo dada a magnitude da acidemia e consequente vasodilatação periférica, pelo que se iniciou hemodiafiltração veno-venosa contínua (HDFVVC), suporte aminérgico e ventilação mecânica invasiva.

Nos dias seguintes verificou-se melhoria clínica e analítica progressivas (Quadro I) sendo a doente transferida para a enfermaria ao 7º dia de internamento. Ao 13º dia teve alta sem défices neurológicos, hemodinamicamente estável, sem dificuldade respiratória e com a função renal restaurada (Quadro I).

DISCUSSÃO

A ocorrência de acidose metabólica com hiato aniónico (HA) aumentado e marcada lactacidemia num doente medicado com metformina exige sempre a consideração de uma AL iatrogénica relacionada com a metformina.

O caso clínico relata uma doente diabética que apresentava à admissão sintomas gastrointestinais e analiticamente uma insuficiência renal aguda com acidose metabólica e HA aumentado. No diagnóstico diferencial da acidose metabólica com HA aumentado há que considerar 4 principais etiologias: cetoadidose (diabética/etanólica/jejum), ingestão de tóxicos (salicilatos, etilenoglicol, etc.), insuficiência renal avançada e acidose láctica.

Numa doente diabética, era imperativo equacionar o diagnóstico de cetoadidose. Ocorrendo frequentemente em doentes com DM tipo I, não é exclusiva destes, e o seu diagnóstico é fundamentado por níveis aumentados de cetonemia e cetonúria. No presente caso não foi testada a cetonemia e a pesquisa de cetonúria revelou-se negativa, mas salienta-se que a acidemia marcada tende a desviar o equilíbrio bioquímico dos corpos cetónicos no sentido do β-hidroxibutirato

e, como este não é detectado pelas tiras reagentes de urina habituais, poder-se-ia tratar de um falso-negativo⁽⁵⁾. A utilização de tiras reagentes para determinação da cetonemia esclareceria esta hipótese já que estas avaliam a presença do β-hidroxibutirato e não do ácido acetoacético. Na nossa doente, no entanto, a elevação do HA (28 mmol/L) devia-se a uma marcada lactacidemia (20 mmol/L) que justificava por si só o HA quantificado e excluía a presença de cetoadidose concomitante.

O mesmo argumento, aliado à história clínica, excluiu do diagnóstico diferencial a cetoadidose etanólica/jejum e o abuso de outros tóxicos.

Também a anamnese excluía a insuficiência renal crónica como etiologia. A doente apresentava uma grave insuficiência renal aguda (IRA) de provável etiologia pré-renal secundária a desidratação devida aos vómitos e diarreia persistentes e possivelmente agravada pela terapêutica com um antagonista do receptor da angiotensina II. A IRA cursa tipicamente com acidose hiperclorémica e hiato aniónico <20 mmol/L pelo que poderia contribuir para a acidose da doente mas não poderia ser considerada como a causa primária. Por fim, abordamos a acidose láctica, que desde o início se assumiu como o diagnóstico mais provável, e em relação à qual se consideram 2 subtipos etiológicos: tipo A, por hipoperfusão tecidual (incluindo choque, insuficiência cardíaca e anemia grave); e tipo B, relacionada com distúrbios aeróbios, como neoplasia avançada, infecção grave, insuficiência hepática e associada a fármacos de entre os quais a metformina. A maioria destas etiologias foi excluía pela história, avaliação clínica e analítica mas a doente estava efectivamente medicada com uma dose máxima de metformina (3 g/dia) e foi este o diagnóstico assumido à data da alta.

Relativamente à terapêutica, as recomendações não são consensuais mas tem-se verificado que a reposição de bicarbonato é insuficiente, enquanto que o início precoce de técnicas hemodialíticas, e concretamente da hemodiafiltração, resulta num aumento da sobrevida⁽⁶⁻⁸⁾.

CONCLUSÃO

A metformina é um fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. A ocorrência de AL associada à sua utilização é rara, surgindo geralmente no contexto de agravamento de patologias de base, sobredosagem medica-

mentosa ou de insuficiência renal aguda. A hemodiálise ou hemodiafiltração constituem a terapêutica recomendada. Por último, e dada a gravidade de que se pode revestir, salienta-se a importância da sua prevenção. O uso deste fármaco e os seus múltiplos benefícios estão condicionados por numerosas contra-indicações que, na prática clínica, são frequentemente consideradas negligenciáveis ⁽⁹⁾. No estudo de Sulkin *et al*, por exemplo, 54% dos doentes tratados com metformina apresentavam uma contra-indicação formal para a sua prescrição ⁽¹⁰⁾. A ênfase deve, por isso, ser colocada não na restrição da prescrição mas na prevenção de AL: o doente e familiares devem estar alertados para a ocorrência de sintomas gastrointestinais, desidratação ou outra patologia que possa condicionar redução da perfusão renal (como por exemplo anemia ou insuficiência cardíaca) e nestes casos consultar o médico assistente e ponderar a suspensão temporária deste fármaco ⁽⁴⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
2. Norma da Direcção Geral de Saúde, nº001/2011, de 07/01/2011: Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina.
3. Brown J, Pedula K, Latare P, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1659-63.
4. Bruijstens LA, Luin MV, Bosch FH, et al. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med*. 2008; 66, 186-190.
5. Halperin ML. Lactic acidosis and ketoacidosis: biochemical and clinical implications. *CMA J*. 1977; 116: 1034-38.
6. Schure PJ, Gooijer A, Zanten ARH. Unexpected survival from severe metformin-associated lactic acidosis. *Neth J Med*. 2008; 61: 331-333.
7. Galea M, Jelacini N, White I, et al. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth*. 2007; 98: 213-15.
8. Lalau JD, Westel PF, Debussche X, et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. *Intensive Care Med*. 1987; 13(6): 383-7.
9. Tahrani AA, Varughese GI, Hanna FW, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007; 335: 508-12.
10. Sulkin TV, Bosman D, Krentz AJ. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20: 925-8.

