

Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo

Metformin Associated Lactic Acidosis: A Retrospective Study

A. Figueiredo¹, J. Santos¹, A. F. Matos¹, V. Rosário², M. C. Esteves³

Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE

1- Interna de Formação Específica de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

2- Especialista em Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital de Santarém, EPE, Santarém, Portugal

Resumo

Introdução: A metformina é um antidiabético oral indicado como tratamento de primeira linha na diabetes *mellitus* tipo 2. A acidose láctica como reação adversa deste fármaco relaciona-se com a dosagem e comorbilidades que predisponham para hiperlactacidemia.

Objetivo: Avaliar a incidência de acidose láctica associada à metformina, a necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos (UCI) ou unidade médico-cirúrgica (UMC), a gravidade da acidose metabólica e a mortalidade.

Material e Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo, revendo processos clínicos de doentes internados, no ano de 2013, nos Serviços de Medicina IV e UCI do Hospital de Santarém, com acidose láctica secundária à metformina.

Resultados: Foram internados 28 doentes, sendo que 12 (42,9%) foram admitidos em unidades diferenciadas. Na admissão destacam-se os seguintes valores analíticos médios: creatinina 4,4 mg/dL, pH 7,189, lactatos 9,5 mmol/L, bicarbonato 13,9 mmol/L e *anion gap* 21,2 mmol/L. A taxa de mortalidade foi 32,1%.

Discussão e Conclusões: A acidose láctica associada à metformina, não é causa frequente de internamento mas apresenta elevada taxa de mortalidade. Na admissão, observou-se acidose láctica grave e insuficiência renal em todos os casos. É fundamental a utilização criteriosa de metformina, especialmente no doente idoso e/ou quando há comorbilidades que predisponham à acidose láctica.

Abstract

Introduction: Metformin is an oral antidiabetic agent and is recommended as first line treatment in type 2 diabetes *mellitus*. Metformin-associated lactic acidosis is related with the used dose and underlying conditions that may lead to high serum lactate.

Aims: Evaluate incidence of metformin-associated lactic acidosis, admission in intensive care unit (ICU) or medical-surgical unit, severity of metabolic acidosis and mortality.

Material and Methods: Hospital records of all patients admitted to the ICU and Medicine IV Department of Santarém's Hospital, during 2013, were retrospectively evaluated and were included patients with metformin-associated lactic acidosis.

Results: Twenty-eight patients were included, of which 12 (42,9%) were admitted in differentiated units. At admission the following mean laboratory tests values were observed: creatinine 4,4 mg/dL, pH 7,189, serum lactate 9,5 mmol/L, bicarbonate 13,9 mmol/L and *anion gap* 21,2 mmol/L. The mortality rate was 32,1%.

Discussion and Conclusions: Metformin-associated lactic acidosis is not a frequent cause of hospitalization but has a high mortality rate. At admission severe lactic acidosis and kidney failure was observed in all cases. It is fundamental the judicious use of metformin, particularly in the elderly patient and/or when there are underlying conditions that may lead to high serum lactate.

> INTRODUÇÃO

A metformina é um antidiabético oral, do grupo das biguanidas, indicado como primeira linha no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Do seu mecanismo de ação salienta-se a diminuição da produção hepática de gli-

cose e o aumento da sensibilidade periférica à ação da insulina. Trata-se de um fármaco amplamente utilizado, apresentando como vantagens a ausência de ganho ponderal, a não associação a hipoglicémias e o seu baixo custo ^[1]. O estudo UKPDS demonstrou, igualmente, que a metformina diminui a morbilidade e mortalidade em doentes com diabetes tipo 2 ^[2]. A dose habitual é entre 1 a 2g/dia, podendo atingir o máximo de 3g/dia. É eliminado por via renal, através de secreção tubular activa, pelo que se acumula em doentes com insuficiência renal ^[3]. Apresenta efeitos secundários gastrointestinais e risco de acidose láctica. Deste modo, está contra-indicado o seu uso na insuficiência renal crónica, hipóxia, desidra-

CORRESPONDÊNCIA

Adelaide Figueiredo
Avenida Bernardo Santareno
2005-177 Santarém
Tlm.: +351 914 822 865
Fax: +351 243 300 296
E-mail: adelaide.sofia.figueiredo@gmail.com

tação, falência de órgão, infeções, administração de contrastes iodados e acidose [1,4].

A acidose láctica associada à metformina encontra-se diretamente relacionada com a dose utilizada e com condições patológicas concomitantes que predisponham para hiperlactacidémia [4-6]. Trata-se de uma condição patológica rara, mas que pode ter complicações graves que põem em risco a vida do doente, variando a mortalidade entre 30 a 50% [7,8]. Deste modo, deve ser considerada esta hipótese diagnóstica em todos os doentes sob terapêutica com este fármaco. O mecanismo bioquímico ainda não está completamente esclarecido, mas pensa-se que a metformina altere o metabolismo oxidativo mitocondrial e aumente a produção de ácido láctico ao nível intestinal [9,10]. Clinicamente, desenvolve-se de forma abrupta e pode ser acompanhada por aumento da frequência respiratória, dor abdominal, sonolência e coma [3]. Pela gasimetria de sangue arterial, caracteriza-se por uma diminuição primária de HCO_3^- e compensação respiratória com diminuição de PaCO_2 , com elevação dos níveis séricos de lactatos (> 4-5 mEq/L) e aumento do *anion gap* [11]. O seu tratamento é controverso. Apesar da utilização de bicarbonato ser frequente não existe evidência científica de que o seu uso esteja associado a um melhor prognóstico. A diálise, apesar de não ser indicada em todos os casos, pode contribuir significativamente para o tratamento e melhoria do prognóstico em situações graves se for iniciada precocemente [12]. Esta terapêutica é eficaz pois a ligação da metformina às proteínas é insignificante, o seu volume de distribuição é alto e a sua excreção é predominantemente renal [3]. O prognóstico depende primariamente do mecanismo subjacente e da sua reversibilidade. Quando a acidose láctica é devida à acumulação de metformina, a diálise pode remover eficazmente a substância tóxica e o prognóstico é favorável. A situação torna-se mais complexa e menos facilmente reversível quando a acidose láctica é primariamente devida a hipóxia grave ou hipoperfusão tecidual [13].

> MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, baseado na revisão de processos clínicos dos doentes admitidos no Serviço de Medicina IV e na UCI do Hospital Distrital de Santarém, durante o ano de 2013, com o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e sob terapêutica com metformina, que apresentassem acidose láctica. Foram avaliados os seguintes parâmetros: distribuição etária e por género, dose de metformina, hemoglobina glicada, creatinina basal e à admissão, valores da gasimetria à admis-

Quadro I - Dados epidemiológicos da população em estudo.

	Total
Doentes (n)	28
Razão (H:M)	0,5 (14:14)
Idade média (anos)	76
Duração média de internamento (dias)	8,3
Reinternamentos (n)	2 (7%)
Internamento em UCI (n)	7 (25%)
Internamento em UMC (n)	5 (17,9%)
Doentes submetidos a diálise (n)	7 (25%)
Mortalidade (n)	9 (32,1%)

Legenda: Razão (H:M) = razão homens:mulheres; UCI = unidade de cuidados intensivos; UMC = unidade médico-cirúrgica.

são (pH, níveis séricos de lactatos, HCO_3^- e *anion gap*), dias de internamento, admissão na UCI ou UMC, reinternamento e mortalidade.

Consideraram-se os seguintes valores analíticos de referência: hemoglobina glicada <6,5%, creatinina 0,7-1,2 mg/dL, pH 7,350-7,450, nível sérico de lactato < 4 mmol/L, HCO_3^- 22-28 mmol/L e *anion gap* 7-16 mmol/L.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada na PubMed utilizando as seguintes palavras-chave: *metformin*, *lactic acidosis*, *diabetes mellitus*, *contra-indications*, *renal failure*, selecionando artigos em português, inglês e espanhol. Para o tratamento estatístico dos dados foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2007.

> RESULTADOS

No ano de 2013, foram internados 4164 doentes no Serviço de Medicina IV e 142 na UCI, dos quais 28 (0,65%) tinham diagnóstico de acidose láctica associada à metformina. No Quadro I observa-se que a distribuição por género foi equilibrada, sendo a população predominantemente idosa, com idade média de 76 anos. Os internamentos não foram muito prolongados visto que se verificou uma duração média de 8,3 dias. A dose diária de metformina só era conhecida em 21 (75%) doentes, sendo a média 1,4 g/dia, não se verificando em nenhum destes doentes uma dose diária acima do recomendado. Nos 11 doentes em que era conhecido o valor de hemoglobina glicada verificou-se que apresentavam mau controlo metabólico, com valor médio de 8,52%.

Tal como se pode observar pelo Quadro II, objetivou-se à admissão um agravamento da função renal relativamente ao basal do doente. Em 7 (25%) doentes houve necessidade de terapêutica dialítica. Quanto aos valores

Quadro II - Dose média de metformina e valores analíticos médios registados na população em estudo.

	Total	Valor mín.	Valor máx.	% desconhecida	Valor de referência
Dose média de metformina (g/dia)	1,4	1	3	25%	NA
Hemoglobina glicada média (%)	8,52	6,6	10,7	60,7%	< 6,5
Creatinina basal média (mg/dL)	1	0,7	2,7	3,6%	0,7-1,2
Creatinina à admissão média (mg/dL)	4,4	1,3	10,7	0%	0,7-1,2
pH médio	7,189	6,457	7,441	0%	7,350-7,450
Nível médio de lactatos (mmol/L)	9,6	4	22	0%	< 4
Nível médio de HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	13,9	2,3	22	0%	22-28
Anion gap médio (mmol/L)	21,2	11	43	0%	7-16

Legenda: Mín. = mínimo. Máx. = máximo. NA = não aplicável.

médios obtidos na gasimetria de sangue arterial da admissão observaram-se valores de acidose láctica grave, por vezes já compensada (32,1%). Dividiu-se a amostra em dois grupos, doentes que faleceram e doentes que tiveram alta clínica verificando-se que os valores analíticos médios, tanto de função renal como da gasimetria não diferiam muito entre os dois, apesar de serem ligeiramente mais graves no primeiro grupo, tal como se pode observar no Quadro III.

Quadro III - Comparação de valores analíticos médios à admissão no grupo de doentes que faleceram e no grupo de doentes que tiveram alta.

	Grupo de doentes que faleceram	Grupo de doentes que tiveram alta
Creatinina à admissão média (mg/dL)	4	4,6
pH médio	7,161	7,203
Nível médio de lactatos (mmol/L)	11,3	8,7
Nível médio de HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	12,2	14,6
Anion gap médio (mmol/L)	22,4	20,6

Quase metade da amostra em estudo (43%) necessitou de internamento em unidades mais diferenciadas, nomeadamente na UCI e na UMC. Verificaram-se dois reinternamentos pelo mesmo motivo, em doentes que não seguiram a indicação de suspender a toma de metformina após a alta. A taxa de mortalidade foi de 32,1%.

> DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A acidose láctica associada à metformina, apesar de não ser uma causa frequente de internamento apresenta uma elevada taxa de mortalidade, estando de acordo com os valores apresentados noutros estudos. Trata-se

de uma condição patológica que afeta igualmente ambos os géneros.

Na admissão, os doentes surgem com acidose láctica grave e insuficiência renal moderada a grave, apesar da dosagem média de metformina diária não ser muito elevada. Conclui-se, igualmente, que em doentes com função renal basal normal e que por intercorrência infecciosa ou outra desenvolvem insuficiência renal aguda, a dose de metformina habitualmente realizada torna-se tóxica nestas condições. Verificou-se que na admissão os valores de pH, lactacidémia e bicarbonatos eram muito variáveis, sendo, por vezes, nas fases iniciais normais devido ao mecanismo compensatório respiratório ser suficiente para equilibrar níveis elevados de acidémia. Observou-se também que os valores de acidose láctica eram ligeiramente mais acentuados no grupo de doentes que faleceram do que no grupo em que tiveram alta.

Assim, é fundamental informar o doente que se encontra medicado com metformina e que deve sempre informar o seu médico assistente em caso de doença ou na realização de exames que necessitem de administração de contraste, para eventual diminuição da dose ou suspensão do fármaco. Nos doentes internados por acidose láctica associada a metformina explicar, de forma clara e concisa, a gravidade da situação e o motivo da suspensão do fármaco, de forma a evitar reinternamentos. É crucial a utilização criteriosa de metformina, principalmente no doente idoso quando existem comorbilidades que predisponham à acidose láctica. <

BIBLIOGRAFIA

1. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Rodrigues E, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicémia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumi-

- da. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013; 8 (1) 30-41.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352 (9131): 854-865.
3. Gómez MA, Martos MD, Marcos SA, Albornoz JL. Metformin-induced lactic acidosis: usefulness of measuring levels and therapy with high-flux haemodialysis. *Nefrologia*. 2011; 31 (5): 610-611.
4. Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. *JNephrol*. 2013; 26 (01): 55-60.
5. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V, Coelho L, Tapadinhas C, Ferreira P, et al. Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *Journal of Medical Case Reports*. 2007; 1: 126.
6. Stang M, Wysowski D, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care*. 1999; 22: 925-927.
7. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2192-2196.
8. Frieseck S, Abel P, Roser M, Felix S, Rung Soeren. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Critical Care*. 2010; 14: R226.
9. Gómez-Navarro L, Arriba G, Sánchez-Heras M, Pérez del Valle KM, Hernández-Sevillano B, Basterrechea MA, et al. The nephrologist's role in metformin-induced lactic acidosis. *Nefrologia*. 2011; 31 (5): 587-590.
10. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Critical Care*. 2008; 12: R149.
11. Campos L. *Protocolos em Medicina Interna*. 1ª Edição. Lisboa. Lidel – edições técnicas, Lda. 2012. P 68-70.
12. Baró-Serra A, Guasch-Aragay B, Martín-Alemany N, Sirvent J, Vallès-Prats M. The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia*. 2012; 32 (5): 664-9.
13. Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Critical Care*. 2011; 15: 107.