

ACIDOSE LÁCTICA ASSOCIADA À METFORMINA – A HEMODIÁLISE ESTÁ INDICADA?

METFORMIN ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS – IS HEMODIALYSIS RECOMMENDED?

Raquel Maia¹, Énia Ornelas¹, Ramiro Carvalho²

RESUMO

A metformina é uma biguanida oral universalmente utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. A sua depuração é maioritariamente renal e por isso deve ser usada com precaução nos doentes com doença renal. Elevadas concentrações plasmáticas de metformina podem levar a acidose láctica grave. A acidose láctica associada à metformina (MALA) é uma condição rara, mas potencialmente fatal. Como a metformina é altamente hidrossolúvel, pode ser removida por hemodiálise, idealmente prolongada, para permitir a mobilização da forma intracelular. Da revisão da literatura, constatou-se que a hemodiálise é mais eficaz que o tratamento de suporte em doentes com MALA. No entanto, estudos maiores são necessários para reafirmar o benefício da diálise neste contexto.

Apresentamos o caso de um doente diabético com 70 anos de idade, em choque séptico e acidemia láctica grave, em que apenas se observou correcção da acidose metabólica após a realização de técnica de substituição renal contínua.

Palavras-chave: Metformina; Acidose láctica; Hemodiálise; Diálise renal

ABSTRACT

Metformin is an oral biguanide used worldwide in the treatment of diabetes mellitus type 2. As it is renally cleared it should be used with caution in patients with renal impairment. Elevated plasma metformin concentrations, may lead to severe lactic acidosis. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) is a rare but potentially life-threatening condition. As metformin is highly water soluble, it can be removed by hemodialysis if dialysis is conducted for long enough to mobilize the intracellular form. A literature review, found that dialysis techniques proved to be better than supportive care, in MALA patients. Larger studies are needed to draw firmer recommendations on the treatment of MALA, especially concerning the possible beneficial effects of dialysis in this context.

We report on a 70-year-old male type 2 diabetic patient, who presented with septic shock and severe lactic acidemia, in which metabolic acidosis was only corrected after performing continuous renal replacement therapy.

Keywords: Metformin; Lactic acidosis; Hemodialysis; Renal dialyses

INTRODUÇÃO

A metformina é a biguanida oral mais utilizada mundialmente. É usada na Europa desde os anos 70s, continuando a ser hoje o fármaco de escolha no tratamento da diabetes mellitus (DM) tipo 2 nos doentes sem disfunção renal. O seu uso aumentou desde a publicação dos resultados do estudo prospectivo do Reino Unido, em 1998, no qual se demonstrou a redução da mortalidade e dos *endpoints* relacionados com a diabetes nos doentes com DM tipo 2 que usaram este fármaco.¹

A metformina é eliminada por via renal e os seus níveis plasmáticos correlacionam-se com os níveis séricos de creatinina. Por ser altamente hidrossolúvel, tem um elevado volume de distribuição (superior a 3L/Kg) e localização preferencialmente intracelular. Considerando estes dados, teoricamente será possível eliminar a metformina do sangue através de hemodiálise, se a técnica for prolongada o tempo suficiente para mobilizar o componente intracelular.² As recomendações actuais sugerem que a metformina seja usada com precaução quando a taxa de filtração glomerular (TFG) for inferior a 60mL/min/1.73m² e contra-indicam o seu uso para TFG inferior a 30mL/min/1.73m².³

A acidose láctica associada à metformina (do inglês: metformin-associated acidosis – MALA) é uma complicação clínica rara mas potencialmente fatal com uma taxa de mortalidade que atinge os 30-50%. Esta entidade tem uma incidência estimada de 1 em cada 5 casos por 100 000 doente-ano, mas poderá chegar aos 30 casos por 100 000 doente-ano.³ A MALA ocorre habitualmente em doentes medicados com metformina fora das suas indicações ou mais frequentemente quando há uma doença intercorrente (insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, disfunção hepática, sépsis ou desidratação grave) que funciona como precipitante de lesão renal aguda (LRA) e leva à sobredosagem acidental. A maioria dos doentes que evoluem com MALA grave apresentam LRA ou sépsis grave.² Situações que cursam com depleção de volume e medicações que interferem com a auto-regulação da hemodinâmica renal [tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARAs), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)] frequentemente induzem LRA, precipitando a acidose láctica à metformina.³ Os doentes devem, por isso, ser instruídos no sentido de suspensão da metformina mediante situações potencialmente

¹Interna de Medicina Interna do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. Amadora, Portugal.

²Assistente hospitalar de Medicina Interna da Fundação Champallimaud, Portugal

✉ araquelmaia@gmail.com

favorecedoras de desidratação, como as gastroenterites; bem como da necessidade de restrição do uso de AINEs.

A fisiopatologia desta entidade é complexa e até agora ainda pouco compreendida. A hipótese mais aceita reside na supressão da oxigenação biológica e das enzimas do ciclo do ácido cítrico. É também conhecido que a metformina altera a eliminação do lactato no fígado através da inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Embora o aumento da produção de ácido láctico possa ser induzida pela instabilidade hemodinâmica e/ou pela hipoxia tecidual associada à sobredosagem grave por metformina, a acidose láctica resulta mais comumente do desequilíbrio na eliminação do que do aumento da produção. Salpeter et al., numa revisão sistemática na Cochrane (347 ensaios com 70 490 doente-ano sob tratamento com metformina) não encontraram evidência que a metformina estivesse associada ao aumento de risco de acidose láctica ou com o aumento dos níveis de lactatos, em comparação com outros antidiabéticos orais, tendo admitido que o uso de metformina restrito às indicações estabelecidas, não causa acidose láctica.⁴ Scale et al., referem que a DM, mais do que a metformina, é factor de risco para acidose láctica: tratando-se de uma doença vascular a DM pode determinar hipoxia tecidual levando a um processo de glicólise anaeróbia mais facilmente que em doentes não diabéticos.⁵

A acidose láctica é a causa mais frequente de acidose metabólica e tem associado mau prognóstico. Este tipo de acidose caracteriza-se pelo aumento do gap aniónico, concentração sérica de lactato superior a 5mmol/L e pH $\leq 7,35$. A produção de lactato é uma resposta adaptativa ao metabolismo anaeróbio que garante, ainda que de forma temporária, a sobrevivência das células.

O prognóstico da acidose láctica depende primariamente do mecanismo subjacente e do seu potencial de reversibilidade. Quando a acidose láctica ocorre por acumulação de metformina, as técnicas de substituição da função renal (TSFR) podem eficazmente remover o fármaco e o prognóstico é habitualmente favorável. A situação pode ser mais complexa e difícil de reverter quando a acidose láctica é primariamente consequente à hipoxia grave ou hipoperfusão tecidual, características do choque.⁶

A diferenciação entre MALA e acidose láctica de outras causas é muitas vezes subtil e a acumulação de metformina pode coexistir com outros factores de risco, em que todos contribuem para a patogénese da acidose láctica. A determinação dos níveis plasmáticos de metformina pode ser útil nestas situações, sendo habitualmente superior a 5µg/mL nos casos de MALA.⁷ Na impossibilidade de quantificação, a hipótese de MALA deve ser considerada em todos os doentes tratados com metformina.

O prognóstico da acidose láctica, é directamente influenciado pelo estado basal do doente e pela gravidade da disfunção de órgão, sendo independente da causa, dos níveis plasmáticos de metformina e do valor de pH.⁷

CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de um homem de 70 anos, com 80kg, diabético tipo 2 não insulino-tratado, com doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva (classe funcional III da New York Heart Association), hipertensão essencial (estadio 2) e doença renal crónica (creatinina basal 1.6mg/dL; TFG 48,6ml/min/1.73m²). Medicado habitualmente com dinitrato de isossorbido 40mg/dia, furosemida 40mg/dia, enalapril 20mg/dia e metformina 3000mg/dia.

O doente foi admitido no serviço de urgência com queixas de febre, mal-estar geral, dificuldade respiratória, mialgias, desorientação e desconforto abdominal, com sinal de Murphy

renal presente à direita. À observação, encontrava-se hipotenso com pressão arterial média (PAM) de 50mmHg e taquicárdico (frequência cardíaca de 120bpm). Da avaliação analítica destacava-se a presença de leucocitose com 28 000 leucócitos/mm³, lesão renal aguda com creatinina sérica de 6mg/dL e ureia sérica de 210mg/dL, acidose metabólica com gap aniónico aumentado na gasimetria (pH 6.9 e AG 30mol/L) e lactato plasmático 10mmol/L. Não apresentava cetonúria ou evidência de ingestão de tóxicos como etilenoglicol ou metanol. A ecografia renal confirmou a suspeita clínica de pielonefrite aguda à direita.

Com base na história clínica e farmacológica do doente e atendendo às alterações clínicas e laboratoriais encontradas foi colocada hipótese diagnóstica de MALA, como complicação de urossépsis.

O doente foi transferido para a unidade de cuidados intensivos (UCI), onde se procedeu ao suporte de órgão com ventilação mecânica invasiva (VMI), fluidoterapia e fármacos vasopressores. Apesar das medidas inicialmente instituídas, verificou-se deterioração do estado clínico do doente, tendo-se decidido prosseguir com TSFR. O doente cumpriu 23 horas de hemodiafiltração veno-venosa contínua (HDFVVC), com subsequente estabilização clínica, correcção dos distúrbios do equilíbrio ácido-base e posterior normalização da função renal (para os valores basais de creatinina sérica, aproximadamente 1.6mg/dL).

DISCUSSÃO

A literatura existente sobre o tratamento da MALA é parca e controversa. A abordagem terapêutica actual da MALA inclui: correcção da acidose, aceleração do metabolismo do lactato, eliminação da metformina e tratamento da doença intercorrente. De forma resumida o tratamento consiste na manutenção das funções vitais com suporte ventilatório e vasopressor, na administração de carvão activado (100g por via oral na primeira hora) nos casos de intoxicação a metformina e, eventualmente, na infusão de bicarbonato de sódio (se pH < 7.15), embora o seu uso seja controverso pelo potencial de agravamento da acidose intracelular, hiperlactacidémia e sobrecarga de sódio.²

As TSR incluem a hemodiálise *intermitente e as técnicas contínuas*. Quando iniciadas precocemente, parecem ter um efeito protector e têm sido utilizadas com sucesso nos casos de MALA. A recuperação do equilíbrio ácido-base e a compensação metabólica, sobretudo à custa da remoção da metformina, promovem a restauração da euvolemia e o aumento do fluxo sanguíneo renal. A paralela remoção do lactato por difusão, apesar de vestigial (aproximadamente 3%), parece também ser favorável na resolução da acidémia.² O uso de técnicas dialíticas na MALA não é universalmente aceite pela comunidade científica pela inexistência de estudos robustos e bem desenhados que comprovem o seu benefício. Revendo a literatura, não foram realizados estudos prospectivos, encontrando-se apenas descritos alguns estudos retrospectivos até ao momento, nomeadamente:

Peters et al. (2008), que analisaram a prevalência de MALA numa UCIP e o efeito da diálise no prognóstico dos doentes. Trata-se de um estudo com um total de 3556 doentes medicados habitualmente com metformina ou com intoxicação voluntária com metformina, admitidos em regime de UCI num período de 5 anos (2001-2007). Dos 3556 doentes, 30 apresentaram critérios de MALA. Nenhum doente tinha como diagnóstico de admissão de MALA e a maioria foi admitida para suporte de órgão por choque ou LRA. Os doentes foram então divididos de acordo com o desfecho aos 28 dias e a necessidade de hemodiálise. Os autores verificaram que o diagnóstico de MALA tem uma prevalência de 1% nas UCI médicas e representa 0.84% de todas as admissões no período a que o estudo se refere. A

taxa de mortalidade associada a esta entidade foi de 30%. A LRA surgiu em 80% dos doentes com MALA e 62.5% precisaram de hemodialise. Apenas um doente com função renal normal foi dialisado pela presença de acidémia grave. A taxa de mortalidade nos doentes dialisados foi sobreponível à dos doentes não dialisados (31.3% versus 28.6%). No entanto, foram os doentes mais graves que necessitaram de diálise, podendo corresponder a um factor de confusão nestes resultados. Estes dados parecem sugerir que a hemodiálise foi vantajosa na prevenção de uma maior taxa de mortalidade naqueles que necessitaram de TSFR.⁸

Ribeiro Ferreira et al. (2015), com 3479 doentes, dos quais 21 (0.6%) foram admitidos na UCI com o diagnóstico de MALA. Todos tinham LRA oligúrica à admissão, em estadio 3 da classificação de acute kidney injury network (AKIN 3). Foi iniciada HDFVVC imediatamente após a admissão e a maioria dos doentes (19 dos 21) evoluiu com restauração do equilíbrio ácido-base, normalização do pH e do bicarbonato nas primeiras 24 horas (sem necessidade de administração suplementar de bicarbonato). A taxa de mortalidade foi de 23.8% (n=5), inferior aquela reportada previamente na literatura.^{8,9} Ribeiro et al., sugerem que o reconhecimento rápido da MALA e o início célere de TSFR de alto volume, contribuíram para uma menor taxa de mortalidade. À data da alta, excluindo os doentes que faleceram, todos tinham recuperado a função renal basal, provavelmente pelo início precoce da HDFVVC, que poderá ter prevenido uma maior extensão da lesão celular renal.¹¹

Na ausência de normas de orientação, em 2015, o grupo de trabalho “Extracorporeal Treatments in Poisoning” apresentou uma revisão sistemática com base na qual estabeleceu um conjunto de recomendações clínicas para o uso de TSFR na intoxicação por metformina. Nesta revisão foram citados 175 artigos, 160 casos clínicos, 11 estudos descritivos, 3 estudos

de farmacocinética na doença renal em estadio terminal e um estudo observacional. Salvaguarda-se que os artigos disponíveis dizem respeito a coortes maioritariamente pequenas. Os autores concluíram que a metformina é moderadamente dialisável (nível de evidência C) e elaboraram as seguintes recomendações: o tratamento extracorporeal é recomendado na intoxicação grave com metformina (1D). As indicações para tratamento extracorporeal incluem concentração de lactato >20mmol/L (1D), pH ≤ 7.0 (1D), choque (1D), falência das medidas de suporte convencionais (1D) e depressão do estado de consciência (2D). O tratamento deve ser mantido até que o lactato seja <3mmol/L (1D) e o pH > 7.35 (1D). A hemodiálise intermitente é a técnica preferida (1D) por permitir uma depuração do fármaco mais célere, mas devem considerar-se as TSFR contínuas se a hemodialise intermitente não estiver disponível ou não estiver indicada (2D).¹⁰

Atendendo à distribuição preferencialmente intracelular da metformina, é expectável que os doentes com MALA necessitem de períodos mais longos de TSFR para eliminação total da metformina do compartimento intracelular. No entanto, tal como demonstrado nos estudos disponíveis, na maioria dos doentes verifica-se a normalização do equilíbrio ácido-base nas primeiras 24 horas da diálise. Assim, podemos especular que a rápida correcção da acidose não está associada unicamente à eliminação total da metformina do espaço intracelular mas também à remoção do lactato.

Como referido acima, as referências bibliográficas são insuficientes em número e qualidade. Estudos maiores e prospectivos são necessários para responder à questão colocada inicialmente (está a hemodiálise recomendada no tratamento da MALA?) e para estabelecer normas de orientação sólidas no tratamento da MALA, especialmente no que concerne ao possível efeito benéfico da diálise no tratamento desta entidade.

Sem fontes de financiamento

BIBLIOGRAFIA

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2191-6.
3. Finkle SN. Should dialysis be offered in all cases of metformin-associated lactic acidosis? *Crit Care*. 2009;13:110.
4. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD002967.
5. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:191-6.
6. Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit Care*. 2011;15:107.
7. Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:22.
8. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert PE, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12:R149.
9. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338:265-6.
10. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015;43:1716-30.
11. Ferreira N, Fernandes L, Cardiga R, Zilhão C, Silvestre J, Póvoa P. (2015). Severe Metformin Associated Lactic Acidosis: a Case Series of an Intensive Care Unit. *International Archives of Medicine*: Vol. 8 No. 235.