



Acidose láctica associada à metformina – revisão de revisões

Pedro Soares Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo Branco

abril de 2022

Resumo

A acidose láctica associada à metformina é uma situação rara, ocorrendo em doentes diabéticos tratados com metformina. Sendo grave necessita ser suspeitada, confirmada e tratada com celeridade.

Palavras-chave

Metformina; acidose láctica; diálise; medicina intensiva; reações adversas

Abstract

Metformin-associated lactic acidosis is a rare situation that happens in diabetic patients treated with metformin. Being a serious condition, it needs to be quickly suspected, confirmed and treated.

Keywords

Metformin;lactic acidosis;dialysis;intensive medicine;adverse reactions

Índice

| | |
|--|------|
| Resumo | iii |
| Palavras-chave | iii |
| Abstract | v |
| Keywords | v |
| Índice | vii |
| Lista de Figuras | ix |
| Lista de Tabelas | xi |
| Lista de Acrónimos | xiii |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Metodologia | 1 |
| 3. Metformina | 3 |
| 3.1 Definição geral e perspetiva histórica | 3 |
| 3.2 Formulações disponíveis, dosagem terapêutica e farmacocinética | 3 |
| 3.3 Mecanismos de ação hipoglicemiantes | 4 |
| 3.4 Indicações terapêuticas e benefícios clínicos | 5 |
| 3.5 Efeitos Adversos | 7 |
| 4. Acidose láctica associada à metformina | 9 |
| 4.1 Introdução | 9 |
| 4.2 Papel de causalidade da metformina na ALAM | 10 |
| 4.3 Epidemiologia | 13 |
| 4.4 Mecanismos Fisiopatológicos | 15 |
| 4.5 Associação entre metformina e níveis plasmáticos de lactato | 17 |
| 4.6 Grupos de risco e contraindicações da metformina associados à acidose láctica .. | 20 |
| 4.7 ALAM e doença renal | 22 |
| 4.8 Aspetos importantes sobre o diagnóstico da ALAM | 29 |
| 4.9 Diagnóstico Diferencial | 30 |
| 4.10 Tratamento | 31 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| 4.11 Prognóstico | 34 |
| 5. Conclusão..... | 37 |
| 6. Referências Bibliográficas | 41 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1: principais mecanismos de ação hipoglicemiantes da metformina. | 5 |
| Figura 2: patogênese da ALAM. | 15 |
| Figura 3: mecanismos através dos quais a metformina aumenta os níveis plasmáticos de lactato. | 16 |
| Figura 4: mecanismos hepáticos envolvidos no metabolismo do lactato (ciclo de Cori). | 16 |
| Figura 5: fatores de risco para o desenvolvimento de ALAM. | 20 |
| Figura 6: mecanismos bioquímicos envolvidos na fisiopatologia da metformina (ciclo de Krebs). | 23 |
| Figura 7: mecanismos renoprotetores da metformina. | 29 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: recomendações do uso de metformina na patologia cardíaca e hepática..... | 21 |
| Tabela 2: comparação das linhas orientadoras internacionais de prescrição de metformina na insuficiência renal. | 22 |
| Tabela 3: doses diárias recomendadas de metformina de acordo com o estadio da função renal..... | 27 |
| Tabela 4: etiologias toxicológicas e não toxicológicas do diagnóstico diferencial de acidose láctica..... | 30 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-------|---|
| TCO | Transportador de catiões orgânicos |
| AMPK | <i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i> |
| AMP | Adenosina monofosfato |
| AMPc | Adenosina monofosfato cíclico |
| ATP | Adenosina trifosfato |
| ADP | Adenosina difosfato |
| DM2 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 |
| DM1 | Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 |
| UKPDS | <i>United Kingdom prospective diabetes study</i> |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| FDA | <i>Food and drug administration</i> |
| ALAM | Acidose láctica associada à metformina |
| AL | Acidose láctica |
| TFGe | Taxa de filtração glomerular estimada |
| EUA | Estados Unidos da América |
| ClCr | <i>Clearance</i> de creatinina |
| LRA | Lesão renal aguda |
| DRC | Doença renal crónica |
| ALIM | Acidose láctica induzida pela metformina |
| TREAT | <i>Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy</i> |
| VIH | Vírus da imunodeficiência humana |
| TSFR | Terapias de substituição da função renal |
| TSRC | Terapias de substituição renal contínuas |

1. Introdução

A metformina é o fármaco antidiabético mais utilizado no mundo devido aos seus múltiplos benefícios (bom controlo glicémico, perda de peso corporal, melhoria do perfil lipídico, prevenção de complicações micro e macrovasculares, redução da mortalidade associada a eventos cardiovasculares e da mortalidade por todas as causas, entre outros), bom rácio de custo/eficácia e devido também ao seu perfil de segurança. No entanto, existe um efeito adverso associado ao seu uso que merece especial atenção graças ao prognóstico reservado que apresenta: a acidose láctica.

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação foram pesquisados artigos científicos na base de dados eletrónica Pubmed que correspondessem a revisões monográficas ou sistemáticas do assunto em questão. Adicionalmente, foram selecionados artigos científicos que continham informação relevante para o tema.

Relativamente à data de publicação dos artigos, foram excluídos artigos publicados há mais de 10 anos.

Relativamente ao idioma, foram excluídos artigos que não estivessem redigidos em português, inglês ou espanhol.

A pesquisa, de acordo com os critérios acima descritos, totalizou 22 artigos.

3. Metformina

3.1 Definição geral e perspectiva histórica

A metformina é um derivado biguanida (1,1 dimetilbiguanida), originado pela fusão de duas guanidinas encontradas na *Galega officinalis*, uma planta perene, resistente ao frio e rica em guanidinas. Originalmente cultivada como uma planta hortícola, começou a ser usada como terapêutica herbal para tratar a poliúria associada à diabetes na Europa medieval (1,2).

Após a descoberta do seu efeito hipoglicêmico em 1918, a metformina percorreu um longo processo até ser completamente reconhecida [1]. Em 1957, *Jean Sterne* determinou o seu uso para a diabetes, tendo sido introduzida como agente antidiabético no Reino Unido em 1958 (1,3). Apesar disto, foi só em 1995 que a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou este fármaco e que, portanto, ficou disponível no mercado americano (3).

Atualmente, é o fármaco antidiabético de 1º linha para o tratamento da DM2 (diabetes *mellitus* tipo 2) e o mais prescrito mundialmente para essa condição, graças à sua potencial eficácia em descer a glicemia, assim como pelo seu efeito benéfico a nível dos lípidos plasmáticos, do peso corporal e a nível das complicações micro e macrovasculares (1).

3.2 Formulações disponíveis, dosagem terapêutica e farmacocinética

Em relação à administração da metformina, ela terá que ocorrer por via oral, porque não existem formulações que permitam outra via de administração. Existem formulações de libertação imediata, de libertação prolongada e formulações líquidas. Está também disponível em combinação com outros fármacos antihiperlipidêmicos ou antihiperlipidêmicos, tais como pioglitazona, rosiglitazona, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, glipizida e repaglinide (4).

A dose oral recomendada de metformina para adultos é de 500 a 2000mg por dia e as concentrações plasmáticas terapêuticas são de 0,5 a 1 mg/L no estado de jejum e de 1 a 2 mg/L após refeições (4).

Este fármaco é exclusivamente absorvido no trato gastrointestinal superior, mais especificamente na parte superior do intestino delgado, ou seja, no duodeno e no jejuno.

Tem uma biodisponibilidade oral de 40% a 60% após absorção no intestino delgado, com absorção gastrointestinal completa após 6 horas e leva 4 a 8 horas para atingir a sua concentração plasmática máxima (4).

Apresenta uma farmacocinética única: a ligação a proteínas plasmáticas é praticamente inexistente e não sofre metabolização hepática, fazendo com que cerca de 90% da dose seja eliminada inalterada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Esta excreção é mediada pelos transportadores de cátions orgânicos 1 e 2 na membrana basolateral do túbulo proximal e pelas proteínas de extrusão de múltiplas drogas e toxinas na membrana apical (4).

A meia-vida plasmática é de 4 a 8.7 horas, o que se pode prolongar em pacientes com insuficiência renal. No sangue, a meia-vida é de 17.6 horas, o que sugere que a massa eritrocitária seja um compartimento de distribuição (4).

3.3 Mecanismos de ação hipoglicemiantes

A ação primária da metformina ocorre a nível do fígado, onde a entrada nos hepatócitos é possível através do transportador 1 de cátions orgânicos. Aqui, ela vai inibir a gluconeogénese hepática de formas dependentes e independentes da ativação da AMPK (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*) (1–3).

No que toca a mecanismos dependentes da AMPK, a metformina, no interior dos hepatócitos, inibe o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial de forma não competitiva através da inibição da redução da ubiquinona e da estimulação independente da produção de espécies reativas de oxigénio pela flavina do complexo. Isto reduz a síntese de ATP e aumenta os rácios de AMP/ATP (adenosina monofosfato/adenosina trifosfato) e ADP/ATP (adenosina difosfato/adenosina trifosfato). Isto traduz-se na ativação da cinase hepática B1 que irá fosforilar e, conseqüentemente, ativar a AMPK. Posteriormente, a AMPK inibirá fatores de transcrição (por exemplo: coativador 2 de transcrição regulado pela proteína de ligação ao elemento e glicose-6-fosfatase), reduzindo a atividade enzimática associada à síntese de glicose (1–3,5).

Em relação aos mecanismos independentes da ativação da AMPK, destaco os seguintes: diminuição da produção do AMPc (adenosina monofosfato cíclico), o que bloqueia a sinalização pelo glucagon; inibição da glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial; mecanismos redox dependentes; inibição da frutose-1,6-bifosfatase (1–3).

Nos tecidos periféricos, como o músculo esquelético, induz a entrada de glicose ao aumentar a sensibilidade à insulina. Isto é possível graças à ativação do recetor tirosina

quinase da insulina e graças ao aumento do recrutamento e ativação dos transportadores GLUT4 (1).

A metformina é maioritariamente absorvida no intestino delgado e consegue diminuir a absorção de glicose aí. Apesar do mecanismo ainda não estar completamente elucidado, pensa-se que estará relacionado com a estimulação da secreção do peptídeo 1 semelhante ao glucagon através da inibição da absorção de ácidos gordos.

No tecido adiposo, promove também a oxidação de ácidos gordos livres (1–3).

Para além disso tudo, este fármaco ainda inibe a fome e melhora a perda de peso, através do fator de diferenciação de crescimento 15 (2). Este fator atua através dum complexo de recetores situado apenas no rombencéfalo (parte do tronco encefálico que compreende o bulbo raquidiano e a ponte), através do qual suprime a ingestão de alimentos (6).

Os principais mecanismos de ação hipoglicemiantes estão ilustrados na figura 1.

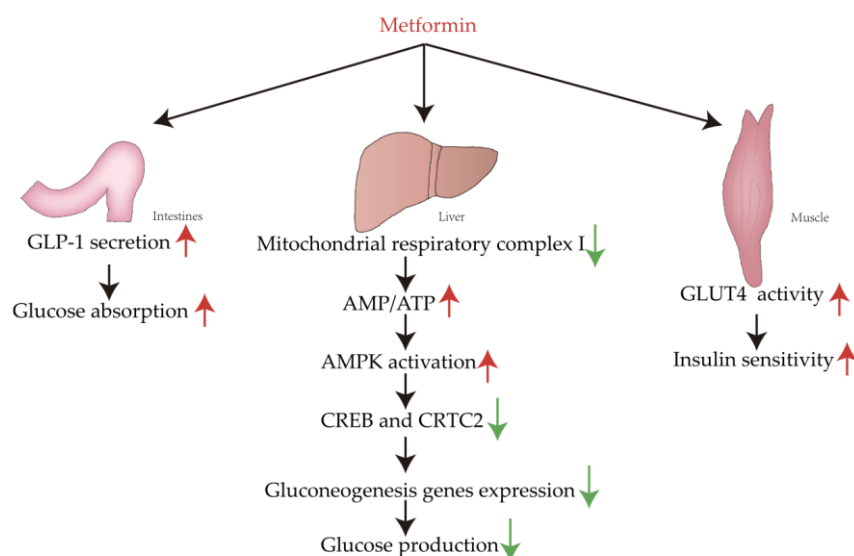


Figura 1: principais mecanismos de ação hipoglicemiantes da metformina.

3.4 Indicações terapêuticas e benefícios clínicos

A metformina está indicada para o tratamento da hiperglicemia na DM2 por melhorar o controlo glicémico sem induzir hipoglicemia ou ganho de peso. As restantes indicações da FDA para a metformina são: obesidade hiperinsular, hipersecreção de andrógenos ováricos, síndrome do ovário poliquístico e ganho de peso induzido por terapêutica antipsicótica (4).

A sua utilização na DM2 foi suportada inicialmente pelo estudo UKPDS34 (*UK prospective diabetes study*), um estudo multicêntrico prospetivo randomizado realizado

em 1998 projetado para investigar se o controlo glicémico com agentes hipoglicemiantes, comparado com o tratamento convencional (modificações dietéticas), reduzia o risco de complicações micro e macrovasculares em pessoas com DM2 e excesso de peso. Após um período inicial de 3 meses de terapêutica convencional, 1704 pacientes com excesso de peso (IMC médio de 31,4), com DM2 e com níveis plasmáticos elevados de glicose em jejum foram aleatoriamente alocados em tratamento convencional (n=411) ou tratamento intensivo com metformina (n=342), com sulfonilureias (n=542) ou insulina (n=409). Durante o período de seguimento de 10 anos, pacientes tratados com metformina apresentaram uma redução de 39% do risco de enfarte agudo do miocárdio, redução de 36% da mortalidade por todas as causas e redução de 42% do risco de morte associada à diabetes, comparando ao grupo tratado convencionalmente. Quando comparado ao grupo tratado com sulfonilureias ou insulina, também apresentou uma redução do risco de mortalidade por todas as causas, de mortalidade associada à diabetes e de mortalidade por AVC (acidente vascular cerebral). Apesar de ser considerado um estudo fraco por ter sido realizado há muitos anos (em 1998) e porque houve um subgrupo de pacientes que já tomavam sulfonilureias que foram randomizados para intensificação da terapia com metformina (n=268), em que se verificou um aumento de 11,2% da mortalidade absoluta neste subgrupo, várias meta-análises e outros estudos pequenos demonstraram que a metformina não causa risco acrescido de mortalidade, pelo que, atualmente, é considerada a terapêutica mais benéfica e segura para a DM2 (2,7,8).

Num seguimento de 3.9 anos de 51 675 pacientes com DM2, as taxas de risco ajustadas demonstraram que a metformina sozinha ou em combinação com outros agentes hipoglicémicos, foi associada a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas, de qualquer doença cardiovascular e de infeção grave ou acidose, quando comparada ao tratamento com insulina e outros hipoglicemiantes orais. Num estudo coorte de 16 691 pacientes com diabetes e aterotrombose, Roussel e colegas reportaram uma taxa de mortalidade de 6.3% em pacientes a tomar metformina vs. 9.8% dos que não recebiam esse fármaco. Quando comparando a metformina em monoterapia com a insulina em monoterapia ou outros hipoglicemiantes orais, o uso de metformina está associado a uma redução na mortalidade por todas as causas de 150-175/10 000 pessoas-ano. Uma crítica aos estudos observacionais é que pacientes com insuficiência renal e, consequentemente, com maior mortalidade são sub-representados nos grupos de metformina. No entanto, em ambos estes estudos, os benefícios persistiram quando os indivíduos foram estratificados pela função renal: o efeito da metformina, quando comparado ao da insulina, na mortalidade/comorbilidade cardiovascular foi semelhante entre os pacientes que tinham uma TFGe (taxa de filtração glomerular estimada) entre

30 e 60 ml/min/1.73m² e os que tinham uma TFGe superior ou igual a 60 ml/min/1.73m² (9).

A metformina continua uma terapêutica útil mesmo nos pacientes tratados com insulina. Os benefícios incluem melhor controle glicêmico, menor dose de insulina e menores taxas de hipoglicemias para um dado nível de hemoglobina glicada. O controle glicêmico deteriora-se se interromper este fármaco em pacientes tratados com insulina (9).

Como mencionado anteriormente, é altamente eficaz em melhorar o controle glicêmico, visto que pode reduzir significativamente a hemoglobina glicada (até 20% de redução, o que corresponde a 22 mmol/mol). Para além disso, é bastante acessível monetariamente (8). Graças a estes benefícios, a metformina também está indicada para o tratamento da diabetes gestacional e para melhoria do controle glicêmico na DM1 (diabetes mellitus tipo 1) (7).

Nos pacientes de alto risco com pré-diabetes, já se comprovou que a metformina reduz o risco de desenvolver diabetes (7.2% de redução do risco absoluto) e está também associada a perda de peso moderada (7).

Há também evidências sugestivas de exercer efeito pleiotrópico benéfico na síndrome do ovário poliquístico, em desordens cardiovasculares e na esteatose hepática não alcoólica. Adicionalmente, pensa-se que a metformina poderá exercer efeito protetor renal na nefropatia diabética e contra a progressão da doença renal poliquística autossômica dominante, urolitíase e do carcinoma de células renais (1).

O seu uso a longo prazo parece ter efeito benéfico secundário na diminuição da incidência de determinados cânceres, em comparação com pacientes diabéticos que não fazem metformina (3).

Também exerce efeito protetor da vasculatura por melhorar a função endotelial, a fibrinólise e o relaxamento muscular ao diminuir fatores específicos, como o fator plasmático von Willebrand, a molécula de adesão celular vascular solúvel-1 e a selectina E solúvel. Níveis altos destes fatores já foram detetados em pessoas com aterosclerose, doença arterial coronária e AVC e foram associados a um maior risco de mortalidade cardiovascular em pessoas com DM2 (2,8).

3.5 Efeitos Adversos

A metformina causa efeitos adversos em 25% dos pacientes. Os efeitos adversos associados a doses terapêuticas mais frequentemente reportados pelos pacientes que tomam metformina são os sintomas gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal (4). Evidência limitada sugere que iniciar-se com doses de 500mg/dia,

titulando lentamente e utilizando formulações de liberação prolongada, poderá mitigar os efeitos adversos gastrointestinais. A dose poderá ser aumentada até 2000mg/dia em doses divididas, se tolerado pelo paciente. Se ocorrerem efeitos adversos, os clínicos deverão trabalhar em conjunto com os pacientes para descobrirem uma dose que equilibre a descida da glicémia com a tolerância aos efeitos adversos (7)

Casos de hepatite aguda e colestase são raramente reportados com o uso de metformina (4).

Também pode estar associada a síndromes de má absorção, resultando em anormalidades eletrolíticas e deficiência de vitamina B12. A diarreia associada pode levar a hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia. A deficiência de B12 pode apresentar-se clinicamente como anemia megaloblástica ou como neuropatias. Os mecanismos para a deficiência desta vitamina ainda não estão completamente esclarecidos, mas pensa-se que ocorre de forma multifatorial, incluindo alterações na flora e motilidade gastrointestinais, inibição competitiva da absorção ou alterações no transporte membranar cálcio dependente no íleo terminal. Quando se comparou, num estudo de caso controlo, as concentrações de B12 em diabéticos a fazer metformina com diabéticos a fazer sulfonilureias, elas eram menores nos pacientes a receber metformina aos 4 meses após início da terapêutica. A deficiência de B12 responde bem à suplementação vitamínica, mas pode ser necessário descontinuar a metformina. Recomendações para os pacientes que fazem metformina e que apresentam alto risco de desenvolver deficiência de B12 incluem: suplementação empírica, monitorização das concentrações de B12 e/ou hemogramas para avaliação de anemia ou exames regulares para avaliação de neuropatias (4).

Anemia hemolítica é raramente reportada. Já foi reportada em pacientes com comorbilidades como leucemia ou deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase. Dados serológicos sugerem que pode ser mediada imunologicamente. Apesar de poder ser fatal, os pacientes normalmente recuperam com cuidados de suporte e descontinuação da metformina (4).

Para além dos efeitos adversos descritos anteriormente, existe ainda o risco de desenvolvimento de acidose láctica associado ao uso de metformina, que ocorre maioritariamente em doentes renais graves. De todos eles, este será o efeito adverso mais temido, porque, apesar de ser raro, está associado a altas taxas de mortalidade.

4. Acidose láctica associada à metformina

4.1 Introdução

ALAM (acidose láctica associada à metformina) é uma acidose metabólica de hiato aniônico aumentado definida por níveis plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/L e pH inferior a 7.35. Quando é severa, está associada a disfunção de múltiplos sistemas de órgãos – particularmente os sistemas neurológico (estupor, coma, convulsões) e cardiovascular (hipotensão, fibrilação ventricular) – e acarreta um risco de mortalidade elevado (10).

O sistema de classificação Cohen-Woods divide a AL (acidose láctica) nos tipos A e B. O tipo A resulta de hipoperfusão, hipoxia ou produção aumentada de lactato. As etiologias incluem choque séptico, estados hipóxicos globais, hipoperfusão, atividade anaeróbica aumentada ou compromisso do sistema de entrega do oxigênio. A AL tipo B é definida por ausência de hipoperfusão tecidual e surge de desarranjos metabólicos. Tais condições podem incluir erros congênitos do metabolismo, estimulação catecolaminérgica excessiva ou envenenamento. Inicialmente, a ALAM é considerada uma AL do tipo B. No entanto, há uma alteração na designação para incorporar o tipo A também, após se suceder falência multiorgânica e se desenvolver hipoperfusão tecidual (11).

O termo ALAM apareceu pela primeira vez na literatura em 1977. Desde então, esse termo tem sido utilizado para descrever quase todos os casos de AL observada em pacientes tratados com metformina. Mais de 40 anos depois, o termo ALAM merece uma análise crítica. Agora é claro que, apesar do tratamento com metformina poder, ocasionalmente, causar AL (sozinha ou em cominação com outros fatores), também pode ser meramente concomitante e não ter um papel causal de todo (12).

Esta associação originou-se graças à fenformina, um antecessor da metformina. A fenformina foi retirada do mercado dos EUA (Estados Unidos da América) em 1977 devido à alta incidência de acidose láctica (40-64 casos por 100 000 pessoas-ano) e à mortalidade associada. Comparando-a com a metformina, a fenformina é mais lipofílica, tem uma maior afinidade pelas membranas mitocondriais e uma maior tendência para prejudicar a fosforilação oxidativa no fígado, levando a uma maior produção de lactato pelas vias anaeróbicas. Também inibe a oxidação do lactato e estimula a liberação de lactato pelo músculo, efeitos não observados com a metformina (8).

Pacientes que desenvolvem AL a tomar metformina podem ser categorizados em 2 diferentes tipos clínicos de acordo com o envolvimento deste fármaco: ALAM e ALIM

(acidose láctica induzida pela metformina). ALAM ocorre num paciente a receber terapêutica com metformina que desenvolve patologia grave, mas que não apresenta acumulação significativa deste fármaco. Comorbilidades comuns incluem os estados de choque (por exemplo: distributivo, hipovolémico, cardiogénico), doença pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória e insuficiência hepática. Neste contexto, a etiologia não pode ser diretamente nem unicamente atribuída à metformina e normalmente está associada a outros estados coexistentes (4).

ALIM ocorre também no contexto de terapêutica com metformina, mas a sua acumulação é a principal responsável. Isto é mais frequente em pacientes com insuficiência renal a quem não foi feito ajuste da dose. Visto que a metformina é quase totalmente eliminada pelos rins, insuficiência renal é um fator de risco *major* para ALIM. Lesão renal aguda leva a uma diminuição na eliminação do fármaco, aumentando as suas concentrações sistémicas durante dosagens terapêuticas e predispondo então a AL (4). Portanto, para rotular a AL como induzida pela metformina, três critérios chave devem ser encontrados: alta concentração de lactato, baixo pH e concentração plasmática de metformina conhecida. Sem estes, particularmente sem os níveis circulantes do fármaco, é impossível distinguir entre uma AL por acumulação de metformina no contexto de *overdose* ou de insuficiência renal e uma AL por condições sistémicas (sépsis, insuficiência cardíaca, hemorragias) num paciente a tomar metformina, em que o uso da biguanida é meramente concomitante, sem qualquer papel causal (13).

4.2 Papel de causalidade da metformina na ALAM

A relação entre AL e metformina continua em debate até aos dias de hoje. Na maior parte dos casos retratados na literatura, consegue-se identificar pelo menos uma condição médica predisponente ou fator de risco para AL na altura do diagnóstico. Estas incluem condições associados a síntese aumentada de lactato (choque séptico ou cardiogénico), metabolismo do lactato prejudicado (doença hepática severa) e excreção diminuída de lactato (insuficiência renal). Apesar duma revisão sistemática *Cochrane* de 2010 de estudos coorte observacionais e prospetivos ter concluído que não havia evidência para suportar um risco aumentado de AL com o uso terapêutico de metformina, vários autores têm fornecido evidência para uma relação entre este fármaco e o desenvolvimento desta complicação importante (11,14).

Vários estudos observacionais grandes têm explorado a relação entre a metformina e a AL. Stang e colegas conduziram uma análise coorte histórica da base de dados de saúde de Sascachevã, uma província canadense, incluindo informação sobre terapêutica com

metformina durante um período de 15 anos. Nesse estudo, 11 797 pacientes receberam pelo menos 1 prescrição, totalizando 22 296 anos de exposição. 2 pacientes foram hospitalizados por AL (aproximadamente 9/100 000 pessoa-ano) e, em ambos, outros fatores foram identificados como sendo primariamente responsáveis (10).

Brown e colegas estudaram 3 bases de dados da *Kaiser Permanente*, previamente à disponibilidade da metformina nos EUA. Entre 41 000 pacientes com DM2, 4 casos de AL foram confirmados, resultando num risco estimado de aproximadamente 10 por 100 000 pessoa-ano. Bodmer e colegas conduziram um estudo caso-controlo aninhado, usando uma base de dados de prática geral do Reino Unido, e identificaram 6 casos de AL entre 50 048 pacientes com DM2. A incidência estimada foi de aproximadamente 3.3 por 100 000 pessoas-ano entre os utilizadores de metformina e de aproximadamente 4.8 por 100 000 pessoas-ano entre os utilizadores de sulfonilureias. Um estudo holandês descobriu uma maior taxa de AL nos pacientes tratados com metformina (47 por 100 000 pessoa-ano), mas a maioria foi atribuída a doenças subjacentes (10).

Kajbaf e Lalau examinaram a qualidade da reportagem de farmacovigilância de casos de ALAM na Europa. Dos 869 casos durante um período de 15 anos, apenas 41.3% reuniram critérios diagnósticos apropriados e em apenas 14% se mediram os níveis circulantes de metformina. Consequentemente, foi impossível avaliar se este fármaco esteve causalmente envolvido em 90% dos casos (10).

Num estudo mais detalhado, Stades e colegas convocaram 6 peritos em cuidados críticos para reverem 47 relatos de casos de ALAM suspeita publicados entre 1959-1999. Nesta coleção de 47 casos de ALAM, apenas um paciente não tinha nenhum fator de risco para AL (e também não apresentava acumulação de metformina, visto que as suas concentrações plasmáticas eram de 0.89 mg/L) e, dos 12 pacientes com DRC (doença renal crónica), apenas um não apresentava mais fatores de risco (lesão renal aguda, doença cardiovascular, insuficiência hepática, contraste intravenoso, choque, sépsis). Neste estudo, houve um baixo nível de concordância interobservacional sobre a causa da AL e não se verificou correlação entre os níveis plasmáticos de metformina e de lactato, desafiando a noção duma relação simples e causal entre a metformina e a AL [16, 14].

Noutra série de 49 casos de ALAM, todos os pacientes apresentavam outros fatores de risco. Existiam apenas 3 pacientes com DRC e sem outros fatores de risco: as concentrações plasmáticas de metformina nestes pacientes eram de 7, 37 e 63 mg/L. Adicionalmente, os níveis médios de metformina foram superiores nos sobreviventes, comparativamente aos que faleceram, sugerindo falta de causalidade. Estes dados não excluem a metformina como causa da AL em qualquer dos casos, só torna essa relação de causalidade pouco provável (9).

Noutra revisão de 67 pacientes com AL admitidos em cuidados intensivos, a AL foi atribuída à metformina em 4 pacientes, porque não se identificou outra causa possível. Estes pacientes tinham insuficiência renal severa, com TFGe inferior a 11 ml/min/1.73m² (possivelmente uma sobrestimação se ocorreu aumento da creatinina plasmática num contexto agudo) e os níveis plasmáticos de metformina, medidos em 3 pacientes, eram superiores a 40 mg/L. AL acarreta uma taxa de mortalidade alta, mas estudos observacionais sugerem que a mortalidade na ALAM é menor à observada em casos de AL não associados à metformina. De facto, isto levou à especulação de que a metformina possa, na realidade, ter um efeito protetor, através de mecanismos como diminuição do stress oxidativo e repressão da transição de permeabilidade mitocondrial (9).

Determinar qualquer associação entre metformina e AL parece ser mais possível através do seguimento de *overdoses* intencionais, apesar de que muitos destes pacientes poderão ter ingerido outras drogas. Após analisar 22 casos de *overdose* de metformina, os autores concluíram que não houve relação clara entre os níveis plasmáticos deste fármaco e o pH ou lactato arteriais. Em 9 destes pacientes, um pH inferior ou igual a 7.2 foi associado a um pico de lactato superior a 20 mmol/L e níveis plasmáticos de metformina a variar desde 42 até 188 mg/L. No entanto, nos outros 13 pacientes, um pH superior ou igual a 7.21 foi associado a níveis plasmáticos de lactato inferiores a 15 mmol/L, mas com concentrações plasmáticas de metformina a variar desde 0.3 a 140 mg/L. De facto, 4 pacientes com concentrações plasmáticas de metformina superiores ou iguais a 36 mg/L e concentrações plasmáticas de lactato a variar desde 3 a 7 mmol/L tinham um pH normal (superior a 7.35). Enquanto que a AL não é uma consequência inevitável de níveis plasmáticos elevados de metformina, valores acima de 40 mg/L, cerca de 40 vezes o nível terapêutico, podem possivelmente causar/facilitar o desenvolvimento de AL em indivíduos suscetíveis (9).

Em conclusão, até aos dias de hoje, ainda não foi estabelecida uma ligação consistente entre a metformina e AL. Estudos observacionais podem subestimar o risco de ALAM devido a vieses de confusão por indicação: pacientes a quem é prescrita metformina apesar da sua insuficiência renal, nestes estudos, podem ser mais saudáveis e isto poderia explicar o baixo risco de AL observado neste grupo. Por outro lado, vieses de apuração poderão ter sobrestimado o risco de ALAM nos estudos observacionais: clínicos poderão mais provavelmente medir os níveis de lactato em pacientes a tomar metformina e, de forma semelhante, nos estudos de farmacovigilância, a perceção do risco de ALAM poderá ter levado a maior número de relatos deste efeito adverso. Enquanto que quase todos os casos de ALAM possam ser atribuídos a outras causas além da metformina, não podemos excluir a possibilidade dela poder causar/facilitar AL em certos indivíduos suscetíveis. Dados os seus benefícios terapêuticos e a baixa incidência

e incerteza da causa da AL, um regime de dosagem de metformina na insuficiência renal que mantenha o seu nível plasmático máximo inferior a 10 mg/L pode ser suficiente para minimizar o risco de ALAM e deverá também reduzir o risco de outros efeitos adversos. Em concordância com o descrito acima, é difícil fazer conclusões firmes a partir destes estudos sobre a metformina e AL em pacientes com doença renal (9,10).

4.3 Epidemiologia

Em 2009, 37% dos beneficiários da Medicare com diabetes usavam metformina, percentagem superior à da insulina, sulfonilureias e tiazolidinedionas. Apesar do uso prevalente de metformina, a taxa de reportagem de acidose láctica é baixa (4).

Em relação à taxa de incidência da ALAM, não existe consenso na literatura médica. Salpeter e colegas avaliaram 194 estudos, comparativos e coorte observacionais, que avaliaram a terapêutica com metformina em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos, por pelo menos 1 mês. A taxa de incidência estimada de AL foi de 8.1 no grupo da metformina e de 9.9 no grupo que não usava metformina. Os mesmos autores publicaram, alguns anos depois, uma revisão *Cochrane*, que incluía 347 ensaios comparativos e estudos coorte de pacientes que recebiam metformina há pelo menos 1 mês, comparando essa terapêutica com placebo e outras terapêuticas hipoglicemiantes. Nesta revisão, a taxa de incidência de AL por 100 000 pacientes-ano foi de 4.3 casos no grupo da metformina e de 5.4 casos no grupo não metformina (4).

Chan e colegas realizaram uma pesquisa da literatura para descobrir casos de ALAM reportados mundialmente e descobriram então: 31 casos no Reino Unido ao longo de 34 anos (19 foram fatais), 16 casos em 14 anos na Suécia, 2 casos não fatais na Suíça ao longo de 5 anos, 73 casos em França em 8 anos (quase metade foram fatais) e nenhum no Canadá ao longo de 10 anos. A incidência reportada de ALAM foi de 3 casos por 100 pacientes-ano (4).

Num estudo de 50 048 pacientes com DM2 do “*UK General Practice Research Database*”, a ocorrência de AL foi muito rara (total de 6 casos) e não foi diferente entre os pacientes que recebiam metformina ou outros agentes orais anti-hiperglicémicos (0.3 para a metformina e 0.5 casos por 10 000 pessoas-ano para as sulfonilureias). Da mesma forma, uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios comparativos prospectivos e de estudos coorte observacionais cobrindo 70 490 utilizadores de metformina/ano e 55 451 não utilizadores de metformina/ano, não descobriu nenhuma evidência sobre uma associação entre a metformina e um risco acrescido de AL (ou níveis de lactato aumentados) comparando a outros agentes anti-hiperglicémicos (9,13).

Numa revisão sistemática por Inzucchi e colegas, a incidência geral de AL em utilizadores de metformina varia ao longo dos estudos de aproximadamente 3 por 100 000 pacientes-ano até 10 por 100 000 pacientes-ano, sendo geralmente indistinguível da taxa de base da população com diabetes. Em concordância com estes resultados, um estudo caso-controlo publicado recentemente, que incluiu 10 652 pacientes com DM2 seguidos por 4 anos, registou uma taxa de incidência de hospitalização aguda por AL de 391/100 000 pessoas-ano, mas não reportou um risco aumentado com o uso da metformina (13).

Uma meta-análise substancial de ensaios controlados randomizados, alguns dos quais não excluíram sujeitos com fatores de risco para AL, totalizando 18 689 pacientes, demonstrou que não ocorreu nenhum caso de AL nos pacientes em metformina, ou no grupo controle de pacientes noutros agentes hipoglicémicos. Baseado nestes dados, os autores calcularam um limite superior para a incidência de AL de 0.9 por 10 000 pacientes-ano em ambos os grupos (9).

Pacientes estudados sob condições de ensaios clínicos não refletem necessariamente o uso de metformina na comunidade, onde um número substancial de pacientes é tratado com esse fármaco apesar de terem contraindicações ao seu uso, nomeadamente insuficiência renal. Num estudo, 19% dos pacientes a tomar metformina admitidos num serviço hospitalar apresentava função renal diminuída (*clearance* de creatinina de 38.5 +- 13.4 ml/min/1.73m²) e, noutro estudo, 5% tinha uma ClCr (*clearance* de creatinina) inferior a 30 ml/min/1.73m² (9).

Apesar da frequência de insuficiência renal nos pacientes tratados com metformina na prática clínica, não há, de novo, evidência de que haja um risco acrescido de AL quando comparado com outros hipoglicémicos orais. A incidência de AL em pacientes com diabetes nos EUA a tomar hipoglicémicos orais, antes da metformina estar disponível, era de 0.97 por 10 000 pessoas-ano e isto não se alterou após a sua introdução no mercado americano (passou a ser de 0,5 por 10 000 pessoa-anos). De realçar que a incidência de AL, a 0.5/100 000 pessoas-ano, é duas ordens de magnitude inferior aos benefícios na mortalidade associados ao uso da metformina (9).

De forma conclusiva, a incidência de ALAM difere grandemente nos estudos publicados. Os estudos retrospectivos demonstraram uma incidência maior de ALAM do que os ensaios clínicos, provavelmente secundário a uma melhor prescrição do fármaco, de acordo com as contraindicações ou com as condições subjacentes, como insuficiência renal. De facto, a incidência de ALAM desce quando as contraindicações e as regras corretas de prescrição são respeitadas, como as condições hipóxicas ou condições em que o metabolismo do lactato ou a eliminação da metformina estão alterados. De forma geral, a maior parte das séries reporta uma incidência estimada de ALAM entre 3 a 10 por 100 000 pessoas/ano (1,12,14).

4.4 Mecanismos Fisiopatológicos

O lactato é produzido pelo intestino, fígado e tecidos periféricos durante a glicólise e pode acumular durante condições hipóxicas. O fígado, rim, coração e o músculo esquelético são os metabolizadores primários do lactato, sendo que o fígado e os rins são responsáveis por 60% e 30%, respetivamente, da sua eliminação. O lactato tanto pode ser oxidado a dióxido de carbono e água pelas mitocôndrias para gerar energia como pode ser convertido de volta a glicose (gluconeogénese) no fígado e nos rins. AL ocorre durante condições de produção excessiva de lactato e/ou condições de remoção hepática insuficiente (figura 2) (15).

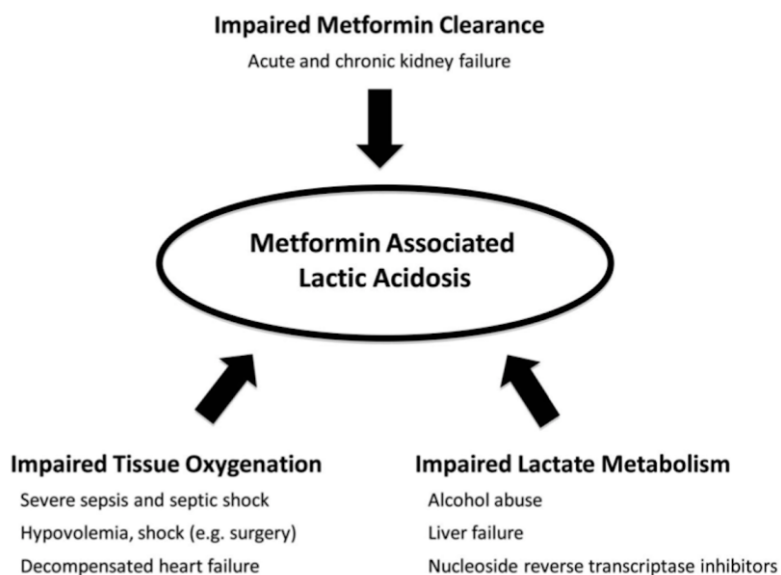


Figura 2: patogénese da ALAM.

Os mecanismos pelos quais a metformina aumenta as concentrações plasmáticas de lactato é complexo, com a inibição mitocondrial do complexo I da cadeia respiratória e da glicerol-3-fosfato desidrogenase a direcionar as células no sentido do metabolismo anaeróbio a desempenhar um papel fundamental. A metformina promove a conversão de glicose a lactato pela mucosa intestinal e bloqueia o metabolismo oxidativo mitocondrial, causando uma mudança intracelular nas reações de oxidação-redução de metabolismo aeróbio para anaeróbio, levando a uma diminuição na gluconeogénese hepática a partir do lactato, piruvato e alanina. Isto, por sua vez, resulta em glicólise anaeróbia e produção aumentada de lactato. Para além disso, a AL em desenvolvimento diminui o pH intracelular, o que perpetua um ciclo de atividade diminuída da piruvato

carboxilase e de absorção hepática de lactato. Estes mecanismos estão ilustrados na figura 3.

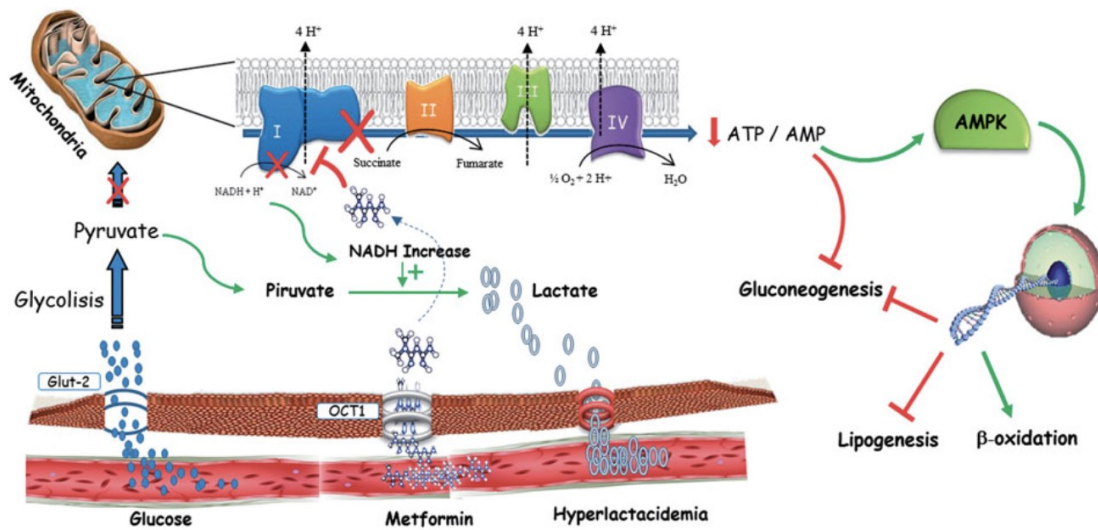


Figura 3: mecanismos através dos quais a metformina aumenta os níveis plasmáticos de lactato.

Diferentemente das outras biguanidas, a metformina não inibe a oxidação do lactato e não promove a libertação de lactato pelo músculo, o que pode atenuar o risco de AL perante acumulação deste fármaco devido a função renal diminuída (16). Os efeitos da dose recomendada de metformina no controlo glicémico e na oxidação da glicose não modificam significativamente as concentrações plasmáticas de lactato porque o lactato é convertido de volta a glicose no fígado, pelo ciclo de Cori (figura 4).

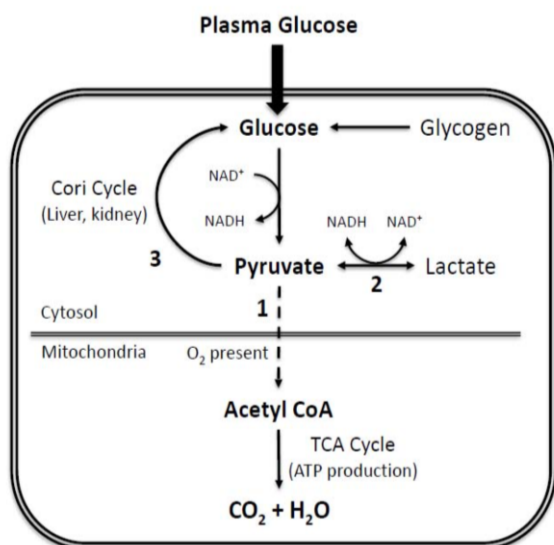


Figura 4: mecanismos hepáticos envolvidos no metabolismo do lactato (ciclo de Cori).

Por outras palavras, a inibição da gluconeogénese produzida por doses terapêuticas de metformina é grande o suficiente para contrariar a hiperglicemia, mas não é grande o suficiente para gerar AL clinicamente relevante num paciente com DM2 bem controlada. Em contraste, níveis anormalmente altos de metformina (que podem ocorrer, por exemplo, durante uma LRA (lesão renal aguda) em que a eliminação do fármaco está prejudicada) acentuam a inibição da gluconeogénese hepática e aumentam o metabolismo anaeróbio pelos hepatócitos, o que prejudica a eliminação de lactato e predispõe a AL. Deve ser mantido em mente que os rins normalmente metabolizam cerca de 20% da carga de lactato. Por isso, uma função renal alterada terá um impacto negativo na eliminação de lactato, particularmente quando a gluconeogénese e a absorção hepática de lactato estão também alterados (11–13,17,18).

4.5 Associação entre metformina e níveis plasmáticos de lactato

Vários estudos têm relatado um pequeno, mas significativo, aumento nos níveis de ácido láctico com o uso de metformina, particularmente após as refeições (18).

Um estudo coorte prospetivo reportou aumento geral dos níveis de lactato em 110 utilizadores de metformina (como monoterapia ou em combinação com sulfonilureias ou insulina). Aproximadamente 57% dos participantes tinham níveis aumentados de lactato após um período de seguimento de 2 anos. Os pacientes incluídos poderiam ter outras comorbilidades, mas apresentavam função renal normal. Níveis plasmáticos de lactato foram considerados normais em 47 pacientes (1.05 +- 0.19 mmol/L) e altos em 63 pacientes (2.21 +- 0.57 mmol/L). Comparativamente aos que tinham níveis normais de lactato, os pacientes com níveis aumentados apresentavam uma maior prevalência de comorbilidades (particularmente condições cardiovasculares, respiratórias ou sépticas) associadas a acumulação de lactato e os autores sugeriram que a metformina deve ser evitada em pacientes com essas comorbilidades (19).

Os autores doutro estudo observacional prospetivo também sugeriram que a metformina estava associada a um pequeno, mas significativo, aumento nos níveis plasmáticos de lactato no jejum em pacientes com DM2 comparando aos pacientes tratados com outras medicações antidiabéticas. Tanto a hiperglicemia como o excesso de peso associaram-se a níveis aumentados de lactato (19).

Liu e colegas mediram os níveis de lactato (normal: 5-15 mg/dL, aproximadamente 0.6-1.7 mmol/L) em 1024 pacientes com DM2 e função renal normal. Os níveis médios de lactato foram superiores em pacientes a tomar metformina, comparando aos pacientes a

tomar outros agentes, e concentrações elevadas (>2.0 mmol/L) foram 3 vezes mais comuns em pacientes tratados com metformina (9.2% vs 3.8%). No entanto, nenhum paciente reuniu critérios diagnósticos para AL (10).

Um estudo recrutou 393 pacientes tratados com metformina e distribuiu-os em dois grupos de forma aleatória: manter ou suspender esse fármaco. Todos os pacientes tinham pelo menos uma contraindicação para o uso de metformina. Após um período de seguimento de 4 anos, os níveis de lactato mantiveram-se semelhantes em ambos os grupos. No entanto, os pacientes que descontinuaram a metformina apresentaram ganho de peso e aumento da hemoglobina glicada, comparando com os que a mantiveram. Os autores sugeriram que pacientes com doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar obstrutiva crônica não tinham razões para descontinuar a metformina (19).

Lim e colegas reportaram ausência de aumento nos níveis de lactato em jejum em pacientes com TFGe inferior a 60 ml/min/ $1.73m^2$ e verificaram que não ocorre diferença significativa nos níveis de lactato entre as doses diárias de metformina. Os resultados doutro estudo com 24 pacientes idosos (70-88 anos) com DM2, mostrou que os níveis gerais de lactato se mantiveram inalterados em pacientes com TFGe inferior a 60 ml/min/ $1.73m^2$. Estes pacientes estavam a receber 1700 mg de metformina diariamente ao longo dos 2 meses de observação. Interessantemente, para os pacientes com uma TFGe de $30-60$ mL/min/ $1.73m^2$, os níveis gerais de lactato diminuíram após serem tratados com uma dosagem inferior de metformina (850 mg/dia). Adicionalmente, não houve correlação entre as concentrações de metformina e os valores da TFGe ou entre as concentrações de metformina e os níveis de lactato (19).

Em 2 estudos que incluíram pacientes com TFGe inferior a 60 ml/min/ $1.73m^2$ e creatinina sérica inferior a 130 μ mol/L, os níveis de lactato aumentaram modestamente com a elevação da creatinina sérica. Em ambos os estudos, os pacientes foram tratados com 1500 mg de metformina por dia por, pelo menos, 1 semana e os níveis médios de lactato reportados nos utilizadores de metformina eram significativamente maiores do que nos não utilizadores de metformina, mas mantinham-se dentro dos parâmetros da normalidade (19).

Um estudo avaliou o risco de AL e de hipoglicemia em 35 pacientes com doença renal terminal e DM2 que estavam a receber diálise peritoneal. O tratamento com metformina ($500-1000$ mg/dia) foi iniciado em pacientes que não tinham outros fatores de risco para AL. Apesar de que 85% dos pacientes apresentaram um aumento moderado a marcado das concentrações de metformina, os níveis gerais de lactato foram de 1.39 ± 0.61 mmol/L, hiperlactemia ocorreu apenas em 4 das 525 amostras sanguíneas e nenhum paciente apresentou níveis de lactato superiores a 5 mmol/L. Adicionalmente, não foi

estabelecida nenhuma correlação entre as concentrações plasmáticas de metformina e de lactato. Os autores sugeriram que o aumento do lactato não foi necessariamente um resultado da acumulação de metformina (19).

Um pequeno estudo em 24 pacientes a tomar metformina (dose 250-2000 mg diariamente) com uma TFG_e de 15 a 40 mL/min/1.73m² não encontrou qualquer associação entre os níveis plasmáticos de metformina e de lactato; e apenas 3 pacientes tinham níveis plasmáticos de lactato aumentados (entre 2.7 a 5.5 mmol/L), nenhum dos quais desenvolveu AL ou outras consequências adversas (9).

Entre 493 pacientes com DM2, Mongraw-Chaffin e colegas encontraram níveis plasmáticos de lactato ligeiramente aumentados (mas dentro do parâmetro da normalidade) nos que tomavam metformina, em comparação com os que tomavam outros agentes. Resultados semelhantes foram reportados por Davis e colegas em 272 pacientes. Abbasi e colegas reportaram níveis de lactato ligeiramente aumentados (média de 2.17 mmol/L) em 57% dos 110 pacientes a tomar metformina com função renal normal, mas não houve grupo de controle (10).

No estudo de casos colecionados de *overdose* de metformina, houve uma fraca relação entre as concentrações plasmáticas de metformina e o pH arterial e também entre as concentrações plasmáticas desse fármaco e os níveis plasmáticos de lactato. No entanto, houve, não surpreendentemente, uma boa relação entre o lactato plasmático e o pH. Uma medição de rotina do lactato plasmático poderá ser um melhor preditor do risco de ALAM do que a TFG_e (9).

Sumariamente, a metformina pode associar-se a pequenos aumentos dos níveis de lactato, particularmente após as refeições. Apesar desses aumentos, não é expectável que os seus níveis excedam os parâmetros da normalidade. De realçar que níveis aumentados de lactato são mais frequentes em pacientes com comorbilidades, particularmente insuficiência renal em que a eliminação do fármaco e do lactato está prejudicada. Para além disso, não se verificou relação entre as concentrações plasmáticas de metformina e as concentrações plasmáticas de lactato e o pH arterial, pelo que os níveis de metformina não deverão de ser bons preditores de AL neste contexto. Podemos concluir que, de forma geral, quando a TFG_e é superior a 30 mL/min/1.72m², os níveis circulantes do fármaco não afetam significativamente os níveis circulantes de lactato (10).

4.6 Grupos de risco e contraindicações da metformina associados à acidose láctica

Hiperlactemia e acidose metabólica são extremamente raras para dosagens terapêuticas de metformina em pacientes sem comorbidades (4). No que toca a pacientes com comorbidades, o fator de risco mais importante para ALAM é a insuficiência renal (18). Devido à experiência negativa com a fenformina, desde que a metformina foi aprovada no mercado americano, a FDA criou um aviso a alertar sobre o uso deste fármaco no contexto de condições que favorecem a AL, nomeadamente: insuficiência renal crónica ou recentemente adquirida; uso concomitante de outros fármacos que possam favorecer o desenvolvimento de AL (por exemplo: inibidores da anidrase carbónica); idade superior a 65 anos; ter feito um estudo radiológico com contraste, cirurgia e outros procedimentos; estados hipóxicos (insuficiência cardíaca congestiva instável); consumo alcoólico excessivo; desidratação severa; choque; sépsis; e insuficiência hepática (figura 5). Neste contexto, não se deve esquecer que a hiperglicemia sozinha pode ser um fator favorecedor de AL (13).

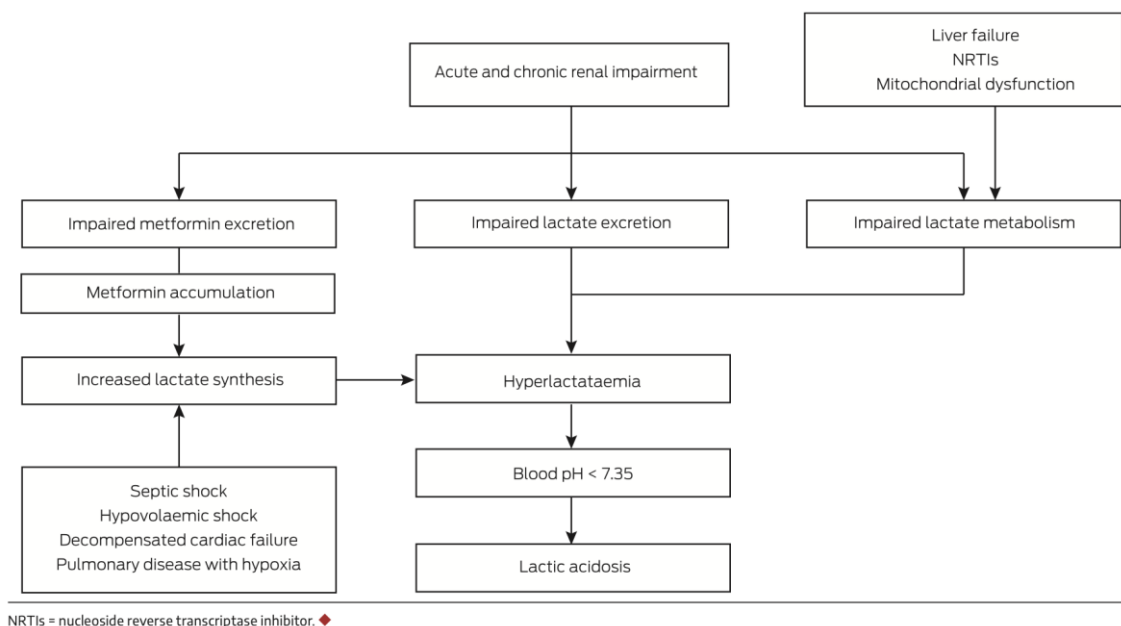


Figura 5: fatores de risco para o desenvolvimento de ALAM.

Atualmente, a preocupação que perdura acerca da AL com o uso de metformina prende-se principalmente em 3 situações clínicas frequentemente encontradas em pacientes diabéticos: DRC que pode resultar em excreção insuficiente do fármaco, insuficiência

cardíaca congestiva e doença hepática crónica que pode promover acumulação de lactato (13).

Em relação à doença renal, ALAM é mais provável de ocorrer em pacientes que desenvolvem insuficiência renal de forma aguda por desidratação, vômitos, diarreia, cirurgia, entre outros, especialmente nos indivíduos mais idosos que têm uma TFG_e reduzida. A desidratação pode causar LRA e reduzir a eliminação renal de metformina, resultando em níveis plasmáticos aumentados desse fármaco, especialmente se se continuar a sua administração. As concentrações plasmáticas de metformina são aproximadamente 2-4 vezes maiores em pacientes com DM2 e insuficiência renal moderada a severa (TFG_e de 30-60 mL/min/1.73m² e TFG_e inferior a 30 mL/min/1.73m², respetivamente) comparativamente a indivíduos saudáveis (15).

Pacientes com DM2 também estão em risco aumentado de hiperlactemia, o que é devido a alterações no potencial redox. Consequentemente, pacientes diabéticos, especialmente os tratados com metformina, apresentam um limiar menor para o desenvolvimento de AL em resposta a eventos secundários (15).

A metformina deve ser administrada cautelosamente a insuficientes cardíacos agudos, particularmente quando acompanhados por hipoperfusão e hipoxemia. Parece ser segura se a insuficiência cardíaca estiver compensada e se a perfusão for adequada (tabela 1) (7).

Deve ser administrada cautelosamente perante insuficiência hepática, pelo risco de acidose láctica. Se a doença hepática for crónica e a função hepática estiver preservada, não há evidencia de risco acrescido associado à metformina (tabela 1) (7).

Tabela 1: recomendações do uso de metformina na patologia cardíaca e hepática.

| Patologia | Recomendações do uso de metformina |
|-------------------------------|---|
| Insuficiência Cardíaca | Recomendado se insuficiência cardíaca crónica e estável |
| | Suspender se insuficiência cardíaca aguda ou evidência de hipoperfusão tecidual |
| Doença hepática | Recomendado se doença hepática crónica (incluindo elevação ligeira das enzimas hepáticas, mas com função hepática preservada) |
| | Suspender se doença hepática crónica com prejuízo da função hepática e se insuficiência hepática aguda |

Pelo potencial risco do contraste iodado prejudicar a função renal, a FDA aconselha a interromper a metformina antes dos procedimentos imagiológicos com contraste iodado

nos pacientes com TFGe inferior a 30 ml/min/1.73m², história de insuficiência cardíaca, insuficiência hepática ou alcoolismo. Também deve ser interrompida em qualquer paciente em que é utilizado contraste intra-arterial, pelo risco de embolização para o território renal. Relativamente ao período de suspensão do fármaco, a metformina deverá ser suspensa no dia anterior ao procedimento imagiológico e nos 2 dias após. De realçar que, atualmente, pacientes com TFGe superior a 30 mL/min/1.73m² não precisam de interromper a medicação para este tipo de procedimentos (7,20,21).

Para além do descrito acima, o uso de medicações que prejudicam a autorregulação hemodinâmica renal (anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas dos recetores da angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina) é frequentemente reportado em pacientes com ALAM (20).

4.7 ALAM e doença renal

Insuficiência renal é considerada o fator de risco mais importante para ALAM (18). Apesar disto, não há consenso claro entre as várias linhas orientadoras internacionais acerca da prescrição segura e do ajuste da dose da metformina nos diferentes estadios da doença renal (tabela 2).

Tabela 2: comparação das linhas orientadoras internacionais de prescrição de metformina na insuficiência renal.

| Renal impairment | Recommendation | Recommended dose adjustment |
|---|--|-----------------------------|
| Australian Medicines Handbook^{*11} | | |
| CrCl 60–90 mL/min | Reduce maximum dose when CrCl < 90 mL/min | 2000 mg daily |
| CrCl 30–60 mL/min | | 1000 mg daily |
| CrCl 15–30 mL/min | Metformin is generally not recommended when CrCl < 30 mL/min, but can be considered for people with stable renal function and CrCl > 15 mL/min with careful monitoring | 500 mg daily |
| CrCl < 15 mL/min | Discontinue if CrCl falls below 15 mL/min | |
| Monitoring: renal function should be measured prior to treatment and every 4–6 months after initiating metformin | | |
| Medsafe — New Zealand Medicines and Medical Device Safety Authority^{†12} | | |
| CrCl 60–120 mL/min | Reduce maximum dose when CrCl < 120 mL/min | 2000 mg daily |
| CrCl 30–60 mL/min | | 1000 mg daily |
| CrCl 15–30 mL/min | | 500 mg daily |
| CrCl < 15 mL/min | Discontinue if CrCl falls below 15 mL/min | |
| Monitoring: renal function should be measured prior to treatment and at least twice a year in people with renal impairment taking metformin | | |
| National Institute for Health and Care Excellence^{‡13} | | |
| eGFR < 45 mL/min/1.73m ² | Review dose of metformin if eGFR < 45 mL/min/1.73m ² and prescribe metformin with caution for patients at risk of sudden deterioration of renal function and those at risk of eGFR falling below 45 mL/min/1.73m ² | |
| eGFR < 30 mL/min/1.73m ² | Discontinue if eGFR falls below 30 mL/min/1.73m ² | |
| Monitoring: renal function should be measured prior to treatment and at least twice a year in people with additional risk factors for renal impairment, or if sudden deterioration is suspected | | |
| United States Food and Drug Administration,^{§14} American Diabetes Association^{¶15} and European Association for the Study of Diabetes¹⁶ | | |
| eGFR < 45 mL/min/1.73m ² | Dose reduction of metformin should be considered when eGFR < 45 mL/min/1.73m ² . Starting metformin in people with eGFR 30–45 mL/min/1.73m ² is not recommended | |
| eGFR < 30 mL/min/1.73m ² | Metformin is contraindicated in people with eGFR < 30 mL/min/1.73m ² and should be discontinued if eGFR falls below 30 mL/min/1.73m ² | |
| Monitoring: renal function should be measured annually in all people on metformin and more frequently in people at increased risk for the development of renal impairment | | |

CrCl = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate. * Australian Medicines Handbook guideline last updated in January 2019. † Medsafe guideline last updated in December 2015. ‡ National Institute for Health and Care Excellence guideline last updated in May 2017. § US Food and Drug Administration guidelines last updated in August 2016. American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes guidelines last updated in December 2018. ♦

A sociedade de nefrologia italiana publicou um artigo em que foram estudados todos os indivíduos admitidos num hospital italiano com o diagnóstico de ALAM entre janeiro de 2009 e junho de 2014. Dos 16 pacientes que reuniram os critérios de inclusão, 100% esteve associado a uma LRA pré-renal superimposta sobre uma DRC (16).

Apesar do mecanismo ainda não estar completamente esclarecido, pensa-se que a ALAM, na doença renal crónica, está associada à farmacocinética da metformina. A sua acumulação (visto que esta é filtrada nos glomérulos e secretada nos túbulos proximais na sua forma não metabolizada) leva à disrupção da cadeia respiratória mitocondrial, do metabolismo do oxigénio e da gluconeogénese hepática via lactato, culminando na acumulação de ácido láctico e, conseqüentemente, ALAM. Adicionalmente, a própria insuficiência renal diminui a excreção de hidrogénio pelos rins, pelo que, por si só, já predispõe à acidose independentemente da metformina. O aumento dos iões de hidrogénio e a diminuição do pH inibem adicionalmente a piruvato carboxilase e desidrogenase, diminuindo assim a gluconeogénese e a produção da acetilcoenzima A (que é utilizada no ciclo de Krebs e na síntese de ácidos gordos), respetivamente, perpetuando a acumulação de lactato (figura 6) (2,11).

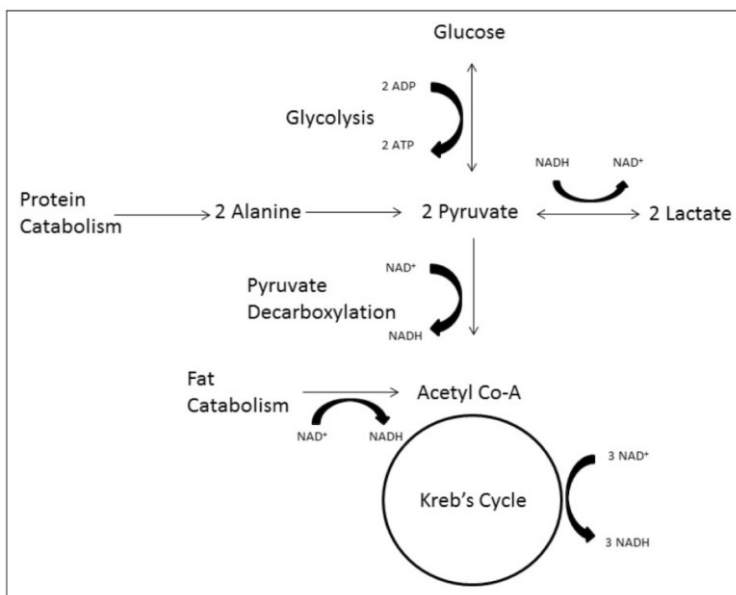


Figura 6: mecanismos bioquímicos envolvidos na fisiopatologia da metformina (ciclo de Krebs).

Sambol e colegas descobriram que, em estudos de doses únicas, a DRC ligeira (TFGe de 60-90 mL/min/1.73m²) estava associada a reduções de 23% a 33% na eliminação do fármaco e que a DRC moderada (TFGe de 30-60 mL/min/1.73m²) estava associada a reduções de 74% a 78%. Os níveis de metformina, no entanto, mantiveram-se no intervalo terapêutico (0.47-2.5 mg/L, aproximadamente 4-20 µmol/L). Frid e colegas

mediram os níveis de metformina em 137 pacientes diabéticos a receber terapêutica de longa duração. Os níveis médios de metformina foram de: 4.50 $\mu\text{mol/L}$ para TFG_e superior a 60 mL/min/1.73m², 7.71 $\mu\text{mol/L}$ para TFG_e de 30-60 mL/min/1.73m² e 8.88 $\mu\text{mol/L}$ para TFG_e inferior a 30 mL/min/1.73m² (10).

Uma revisão de 223 968 pacientes a utilizar metformina reportou uma taxa de risco maior para ALAM quando a TFG_e desce abaixo de 60 mL/min/1.73m², e ainda maior abaixo de 45 mL/min/1.73m². Este estudo sofreu de vários vieses, incluindo falta de dados renais em 25% dos pacientes, média de idades mais jovem e medição dos níveis de lactato apenas no grupo a usar metformina. Outra análise da mesma base de dados concedeu uma tendência para um rácio de incidência aumentada de ALAM entre indivíduos com função renal alterada, o que não foi estatisticamente significativo devido à raridade do evento (16).

Lazarus e colegas conduziram um estudo coorte baseado na comunidade de 75 413 diabéticos do sistema de saúde *Geisinger* com uma avaliação dependente do tempo do estadio da TFG_e desde janeiro de 2004 até janeiro de 2017, para avaliar o risco de acidose láctica com o uso de metformina. No momento da inscrição, 14 662 pessoas tinham uma TFG_e inferior a 60 mL/min/1.73m² e 1765 uma TFG_e inferior a 30 mL/min/1.73m². Comparando a outros agentes hipoglicemiantes, a metformina não foi associada a um risco aumentado de AL em pessoas com TFG_e abaixo de 30 mL/min/1.73m², mesmo tendo em conta a mudança da TFG_e ao longo tempo e as variáveis de confusão (fatores de risco cardiovascular, níveis de hemoglobina glicada e as medicações concomitantes). A dose média basal de metformina (1.34-1.38 g/dia) foi semelhante ao longo dos vários estadios de insuficiência renal, mas o ajuste da dose consoante o tempo e as alterações na TFG_e não foi especificamente reportado. Tanto nos utilizadores como nos não utilizadores de metformina, menores taxas de filtração glomerular foram associadas a maiores incidências de AL. As incidências foram de 4 para estadio 2 (TFG_e de 60-89 mL/min/1.73m²); 7 para estadio 3A (TFG_e de 45-59 mL/min/1.73m²); 10 para estadio 3B (TFG_e de 30-44 mL/min/1.73m²) e 24 para estadio 4-5 (TFG_e inferior ou igual a 30 mL/min/1.73m²), 100 000 pessoas-ano. Estes resultados foram replicados em mais 2 estudos coorte, sendo que um deles analisou dados de 67 758 novos utilizadores de metformina desde 2010 a 2015 fornecidos por 350 sistemas de saúde privados americanos (1,8).

Num dos primeiros estudos observacionais retrospectivos em larga escala acerca deste assunto, Richy e colegas analisaram dados de 77 601 pessoas com DM2 a usar metformina numa base de dados britânica de prática clínica para se avaliar o risco de acidose láctica tendo em conta a função renal. Ocorreram 35 eventos de AL na população em estudo entre 2007 e 2012, correspondendo a uma taxa de incidência geral de 10.37

casos por 100 000 pessoas-ano. 23 casos ocorreram em pessoas com insuficiência renal moderada, 16 dos quais tinham uma condição independente associada a maior risco de AL (por exemplo: insuficiência renal aguda ou doença cardíaca isquêmica). As taxas de incidência de AL em pessoas tratadas com metformina variaram consoante a gravidade da insuficiência renal. Foram de 7,6 para função renal normal (TFGe superior a 90 mL/min/1.73m²), 4,6 para insuficiência renal ligeira (TFGe de 61-90 mL/min/1.73m²), 17,2 para insuficiência renal moderada (TFGe de 31-60 mL/min/1.73m²) e de 39.0 para insuficiência renal severa (TFGe inferior ou igual a 30 mL/min/1.73m²), tudo em 100 000 pessoas-ano. As taxas de incidência, comparando ao grupo com função renal normal, foram de 0.61 (0.12-5.26) para os que tinham insuficiência renal ligeira, 2.27 (0.56-20.00) para os que tinham insuficiência renal moderada e de 5.26 (0.37-71.43) para os que tinham insuficiência renal grave. Os autores concluíram que a AL é rara com o uso de metformina e que as diferenças nas taxas de incidência entre os pacientes com função renal normal ou reduzida não eram significativas. No entanto, tendências estatísticas para maior número de eventos de AL começam quando a TFGe é inferior a 60 mL/min/1.73m². Com um número tão pequenos de eventos, afirmações conclusivas não podem ser feitas (8,10,13).

Em Janeiro de 2018, Lalau e colegas publicaram 3 estudos complementares sobre o uso de metformina em pessoas com DRC estadio 3A, 3B e 4: um estudo de dosagem, um estudo sobre o tratamento crónico com metformina e um estudo farmacocinético. No estudo de dosagem, 69 participantes com diabetes em qualquer estadio de DRC passaram por 3 blocos de 1 semana de tratamento com metformina a dosagens crescentes, com uma semana de descanso entre cada bloco. As concentrações plasmáticas e eritrocitárias foram medidas 12 horas após a última dose de metformina e as concentrações de lactato foram medidas nos pacientes que tinham DRC estadio 3 a 5. Para cada nível de dosagem, ocorreu uma relação inversa significativa entre a TFGe e as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de metformina. No entanto, não se observou relação entre os níveis do fármaco e os níveis de lactato. Os pacientes com os maiores níveis circulantes de metformina não apresentaram níveis de lactato elevados nem hiperlactemia verdadeira (>5mmol/L) foi observada. No segundo estudo, 46 pacientes com DM2 e DRC nos estádios 3A, 3B e 4 foram submetidos a 4 meses de tratamento com metformina a uma dose fixa ajustada de acordo com o estadio da DRC. Novamente, os níveis plasmáticos e eritrocitários do fármaco foram medidos no final de cada mês, 12 horas após a última dose (ou 24 horas após a última dose quando apresentavam DRC estadio 4). No geral, as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de metformina mantiveram-se estáveis e, semelhante ao primeiro estudo, não se observou relação entre os seus níveis e as concentrações de lactato. Apesar de que alguns pacientes

apresentaram níveis de lactato superiores a 2.5 mmol/L, não houve relação estatisticamente significativa entre as concentrações de lactato e as concentrações plasmáticas ou eritrocitárias de metformina. Apenas um paciente teve níveis de lactato superiores a 5 mmol/L no contexto de um enfarte agudo do miocárdio. No estudo farmacocinético, pacientes com DRC nos estádios 3A, 3B ou 4 (n = 5 por grupo) que receberam um mês de tratamento usando o mesmo regime de ajuste de dose consoante o estágio de doença renal idêntico ao segundo estudo, tiveram vários parâmetros farmacocinéticos avaliados (concentração máxima, tempo para concentração máxima, taxa de eliminação, semivida terminal, entre outros). Não houve diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos nos pacientes com DRC estágio 3, fornecendo validação para os regimes de doses escolhidos. Baseado nos resultados, os autores recomendaram uma dose de 1.5 g diárias (500mg de manhã e 1000mg à noite) para DRC estágio 3A e 1g diária (500mg 2x/dia) na DRC estágio 3B. Apesar de não se ter verificado aumento do risco de elevação do lactato, os autores não fizeram recomendações sobre o uso de metformina no estágio 4, também porque o número de participantes era relativamente pequeno (8,21).

Com base nestes dados, e suportado por uma revisão que incluiu estudos metabólicos e farmacocinéticos, casos-séries grandes, estudos retrospectivos, meta-análises e ensaios clínicos, a FDA, em abril de 2016, reduziu as contraindicações da metformina na insuficiência renal, expandindo o seu uso a pacientes com TFGe de até 30 mL/min/1.73m². Após décadas de avisos sobre o risco de ALAM em pacientes com DRC, a FDA concluiu que as linhas orientadoras anteriores eram demasiado restritivas. Antes de 2016, a metformina estava contraindicada para níveis plasmáticos de creatinina superiores a 1,5 mg/dl nos homens e superiores a 1,4 nas mulheres. As linhas orientadoras revistas afirmam que a metformina pode ser usada com segurança em pacientes com DRC estável ligeira a moderada, mas mantem-se absolutamente contraindicada em pacientes com DRC severa (TFGe inferior ou igual a 30 mL/min/1.73m²). Graças a isto, um número maior de pacientes tornou-se elegível para esta terapêutica, o que permitiu, ao longo dos anos, a realização de novos estudos clínicos que confirmaram a segurança da metformina na DRC. Atualmente, as doses diárias recomendadas de acordo a função renal são as seguintes: 2550 mg para o estágio 1 e 2 (TFGe superior ou igual a 60 mL/min/1.73m²), 1500 mg para o estágio 3A (TFGe de 45 a 60 mL/min/1.73m²), 1000 mg para o estágio 3B (TFGe de 30 a 45 mL/min/1.73m²) e está contraindicada nos estádios 4 (TFGe inferior ou igual a 30 mL/min/1.73m²) e 5 (doença renal terminal, necessidade de técnicas de substituição da função renal). As doses diárias recomendadas de metformina de acordo com a função renal estão descritas na tabela 3.

Tabela 3: doses diárias recomendadas de metformina de acordo com o estadios da função renal.

| Estadios da doença renal | TFGe (mL/min/1.73m²) | Dose diária recomendada de metformina (mg) |
|---------------------------------|--|---|
| 1 e 2 | Superior ou igual a 60 | 2550 |
| 3A | 45 - 60 | 1500 |
| 3B | 30 - 45 | 1000 |
| 4 | Inferior ou igual a 30 | Contraindicada |
| 5 | Doença renal terminal | Contraindicada |

Lalau e colegas reportaram que não foram observadas concentrações de metformina aumentadas nem níveis de lactato excessivos quando a metformina foi administrada nas doses acima referidas. É também importante referir que nos pacientes com insuficiência renal, a TFGe deve ser avaliada antes de se iniciar tratamento e, subsequentemente, pelo menos 1 vez por ano, ou a cada 3 a 6 meses para pacientes com TFGe de 30 a 59 mL/min/1.73m². Em pacientes com TFGe de 30 a 60 mL/min/1.73m², fatores de risco conhecidos para AL (outros fármacos, comorbilidades respiratórias e cardíacas severas, sépsis, insuficiência hepática, entre outros) devem ser examinados antes de se considerar iniciar tratamento com metformina. Caso se confirme a presença desses fatores de risco, a dose inicial não deverá exceder metade da dose máxima diária recomendada (1,2,8,13,14,17).

O aspeto mais interessante deste tópico é que não só as contraindicações para o uso de metformina em pacientes com DRC têm vindo a ser atenuadas, como tem surgido uma grande quantidade de evidência de estudos clínicos e pré-clínicos, nos últimos anos, a suportar um efeito renoprotetor deste fármaco. Tem sido demonstrado que a metformina exerce efeitos positivos tanto *in vitro* como em modelos animais representativos de diferentes tipos de doença renal, desde LRA a DRC. Nos estudos em humanos, tem-se demonstrado que a metformina melhora a sobrevivência em pacientes com LRA e DRC. Num estudo observacional em recetores de transplantes renais, conectando dados da *Scientific Registry of Transplant Recipients* e de reivindicações farmacêuticas nacionais, Stephen e colegas descobriram que quase 10% dos 51 523 recetores desde 2001 a 2012 receberam metformina como parte do regime e tratamento anti-hiperglicémico. Não foram fornecidos dados sobre a incidência de AL, mas o uso deste fármaco esteve associado a melhores aloenxertos e melhores sobrevivências (13).

Bell e colegas observaram que o uso corrente de metformina não aumentou a incidência de LRA e foi associada a uma maior sobrevivência aos 28 dias após LRA. Numa revisão sistemática por Crowley e colegas, envolvendo 17 estudos observacionais, exposição à metformina em pacientes com DRC foi associada a uma redução na mortalidade por todas as causas (13).

Estudos observacionais recentes sugerem que a metformina está associada a menos eventos cardiovasculares, morbidade e mortalidade em pessoas com DM2 e disfunção renal. Isto foi primeiro descrito num estudo que analisou dados de 19 691 pessoas com DM2 e doença aterosclerótica estabelecida. Dentro das 5 031 pessoas com TFGe de 30 a 60 mL/min/1.73m², a taxa de mortalidade foi menor nos pacientes tratados com metformina, comparativamente aos não tratados com esse fármaco (redução de 36% do risco de mortalidade), com o maior efeito observado em pessoas com TFGe de 30 a 44 mL/min/1.73m². Comparada com as sulfonilureias e outros agentes hipoglicémicos, a metformina foi associada a um significativamente menor risco de mortalidade por todas as causas e também a um menor risco de acidose e de infecção severa em pessoas com DM2 em vários estadios de DRC, incluindo o estadio 3, tanto num estudo longitudinal sueco baseado na população (n = 51 675) como num estudo coorte alargado de veteranos (n = 175 296) (2,8,13).

Estes resultados estão em concordância com um estudo observacional recente que analisou os dados sobre sobrevivência e sobre as consequências cardiovasculares e renais em utilizadores de metformina (n=591) e não utilizadores (n=3447) com DM2, DRC e anemia (hemoglobina inferior a 130g/L) envolvidos no TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy*), um ensaio multicêntrico duplamente cego com 4000 pacientes que foi realizado em 2005. Este estudo demonstrou uma associação independente entre a utilização da metformina e redução do risco de mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares (enfarte miocárdico não fatal, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral) (8).

Num estudo coorte aberto de 469 688 pacientes com DM2, a metformina decresceu significativamente o risco de insuficiência renal severa, incluindo necessidade de tratamento com diálise, transplante renal e DRC estadio 5, enquanto que as sulfonilureias e a insulina aumentaram esse risco (13).

Um número de potenciais mecanismos moleculares subjacentes suporta um papel renoprotetor direto da metformina. O fármaco, uma vez dentro da célula tubular, principalmente pelo transportador membrana TCO (transportador de catiões orgânicos) 2, ativa a AMPK. Este último impulsiona vias de sinalização pleiotrópicas envolvidas em vários processos celulares (autofagia, inflamação, fibrose, stress

oxidativo, espécies reativas de oxigênio) que têm demonstrado proteger o rim contra a LRA e a DRC (figura 7). Baseado em evidências experimentais e observações clínicas, a metformina parece ter um componente renoprotetor promissor. No entanto, sem o suporte de ensaios clínicos randomizados, é prematuro considerar a doença renal como alvo terapêutico deste fármaco (13).

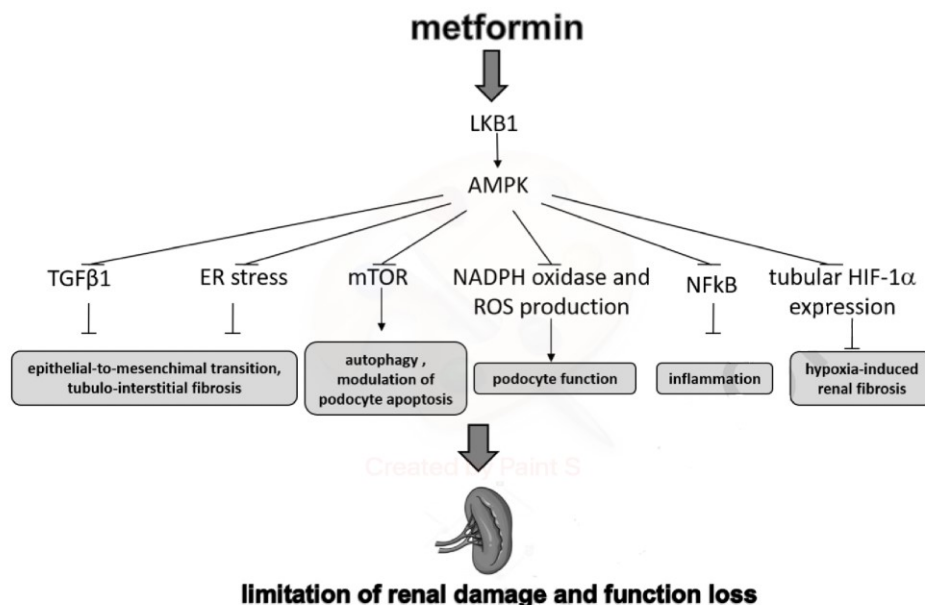


Figura 7: mecanismos renoprotetores da metformina.

4.8 Aspectos importantes sobre o diagnóstico da ALAM

A identificação dos pacientes diabéticos em risco acrescido de AL é importante para se poder diagnosticar de forma precoce e, assim, melhorar o prognóstico desta condição grave.

Deve-se suspeitar de ALAM quando um paciente diabético desenvolve um quadro de náuseas, vômitos, dor abdominal, mal-estar geral, mialgias, alterações do estado de consciência, insuficiência renal e/ou comprometimento cardiovascular. Apesar do mecanismo ainda não estar bem esclarecido, hipoglicemia e, menos frequentemente, hiperglicemia já foram reportadas em *overdoses* de metformina (11).

A medição das concentrações plasmáticas de metformina poderia confirmar o envolvimento do fármaco em pacientes com suspeita de ALAM. No entanto, é raro que essa medição esteja disponível nos serviços de urgência hospitalares. As concentrações plasmáticas médias de metformina em sujeitos saudáveis flutuam entre cerca de 0.5 e 1 mg/L no jejum e 1 a 2 mg/L após as refeições. As concentrações deste fármaco nos

eritrócitos poderão ser mais úteis do que os seus níveis plasmáticos porque representam melhor a acumulação tecidual. Para além disso, o declínio lento na concentração eritrocitária de metformina poderá contribuir para o diagnóstico retrospectivo de acumulação deste fármaco. Apesar de que baixas concentrações plasmáticas de metformina poderiam excluir ALAM, o contrário não é necessariamente verdade. De facto, os pacientes poderão apresentar um espectro clínico amplo no qual os níveis de metformina não se correlacionam bem com os sintomas. No entanto, níveis de metformina altos estão associados a formas mais severas de AL (14,18).

4.9 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial inclui as várias etiologias toxicológicas e não toxicológicas de hiperlactemia e acidose metabólica (tabela 4).

Tabela 4: etiologias toxicológicas e não toxicológicas do diagnóstico diferencial de acidose láctica.

| Etiologias toxicológicas | | Etiologias não toxicológicas | |
|--|--|--|---------------------------------|
| estimulantes adrenérgicos (salbutamol, teofilina) | antirretrovirais para o VIH (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo) | acidose láctica induzida por antibacterianos | insuficiência hepática |
| sulfato de hidrogénio | paracetamol (em <i>overdoses</i> maciças) | estado de mal epilético | erros congénitos do metabolismo |
| isoniazida | linezolida | sépsis | choque |
| propilenoglicol | síndrome de infusão do propofol | efeito de Warburg | |
| cianeto | ácido nalidíxico | | |
| rotenona | frutose | | |

Considerações adicionais incluem doenças sistémicas graves como cetoacidose diabética, cetoacidose alcoólica e supressão miocárdica induzida por xenobióticos (4).

4.10 Tratamento

Independentemente da etiologia da ALAM, o tratamento deve rapidamente incluir cuidados de suporte e tratamento das condições subjacentes e, se necessário, terapêuticas adjuntas, como lavagem gastrointestinal, glicose e insulina, alcalinização, diurese forçada ou técnicas extracorporais para reduzir a carga corporal de metformina e resgate metabólico (4,14,18).

Dados acerca da incidência de casos graves de ALAM com necessidade de TSFR (terapias de substituição da função renal) são escassos, muitas vezes incompletos e pouco conclusivos. As linhas orientadoras atuais para o uso de TSFR em pacientes com ALAM dizem que está recomendada quando a concentração de ácido láctico é superior a 20 mmol/L, o pH inferior ou igual a 7.0 e situações em que ocorre choque, falha das medidas de suporte tradicionais ou diminuição do nível de consciência (17).

A metformina é uma molécula hidrofílica pequena com ligação a proteínas negligenciável, altamente solúvel em água. Além disso, um grande volume de distribuição (3.1 L/Kg), secundário a penetração intracelular, caracteriza a cinética do fármaco, explicando a dificuldade para efetivamente dialisar a substância e atingir uma eliminação rápida e adequada (14,17).

Os eritrócitos podem lentamente absorver a metformina. Seis horas após uma dose única deste fármaco, quando as concentrações plasmáticas são negligenciáveis, as concentrações de metformina nos eritrócitos excedem as plasmáticas. Estas células sanguíneas funcionam como um compartimento separado, que liberta lentamente o fármaco acumulado. No entanto, esta libertação prolongada pelo compartimento eritocitário desafia a visão tradicional de que a metformina pode ser rapidamente eliminada após curtos períodos de diálise. Em casos de AL devido a acumulação de metformina, o fármaco é detetado no plasma e nos eritrócitos até 13 dias (17). Medições repetidas dos níveis de metformina plasmáticos ou eritrocitários, do lactato e do pH não irão apenas assistir no diagnóstico da ALAM, como ajudar na sua abordagem. Estas medições poderão indicar quando a diálise deve ser iniciada ou parada (14).

A modalidade de tratamento ótima para a ALAM é controversa (14,17). Hemodiálise era considerada terapêutica de 1ª linha nas situações graves de ALAM. No entanto, ao longo dos anos, outras técnicas de modalidades contínuas ou prolongadas têm demonstrado alta taxa de sobrevivência nestes pacientes, apesar de serem aplicadas a uma taxa de troca de fluido bem menor que a hemodiálise clássica. Keller e colegas trataram 6 pacientes com TSRC (terapias de substituição renal contínuas), 3 com hemodiafiltração veno-venosa contínua e 3 com hemodiálise veno-venosa contínua, e todos tiveram resultados favoráveis. Eles demonstraram uma melhoria significativa da acidose

metabólica e redução nas concentrações plasmáticas de metformina nas primeiras 24 horas e normalização ao segundo dia (17).

A maior parte dos casos de ALAM admitidos em unidades de cuidados intensivos são sujeitos com toxicidade crónica típica por metformina associado a depleção de volume e/ou LRA com oligo-anúria. Tendo em conta o alto volume de distribuição deste fármaco (até 600 L) ao longo do tempo para o compartimento intracelular, compartimento extracelular, eritrocitário e plasmático, a metformina torna-se cada vez menos disponível para remoção quando se utiliza hemodiálise a uma taxa de fluxo sanguíneo alta. Num caso de ALAM relacionada com ingestão massiva de metformina (concentração máxima plasmática de 40.7 µg/L) e LRA tratada com hemodiálise por 6 horas, a quantidade de metformina retirada do plasma e do sangue foi de 47.27 mL/min e de 37.74 mL/min. Durante a hemodiálise, o débito urinário recuperou e a eliminação na urina foi de 21.88 mL/min. A quantidade total removida foi de 888mg pelas 6 horas de hemodiálise e 142 mg na urina ao longo desse período. Portanto, 6 horas de hemodiálise foram pouco eficientes, visto só terem removido uma pequena percentagem da metformina (17).

Por outro lado, a quantidade de metformina removida por tratamento contínuo pode ser mais eficiente. Tratamento contínuo funciona a uma taxa efluente menor de 40-50 mL/min, mas por período longo o suficiente para permitir ao fármaco balançar entre os vários compartimentos. Adicionalmente, experiência clínica mostra que as TSRC melhoram a instabilidade hemodinâmica e o estado ácido-base, a concentração de lactato geralmente diminui e o débito urinário recupera. Portanto, para além da eliminação da metformina, TSRC têm um papel de suporte crucial para a sobrevivência inicial dos pacientes ao corrigir a acidose, as alterações eletrolíticas e mantendo o balanço dos fluidos (17).

Numa experiência de 117 pacientes com ALAM tratados em unidades de cuidados intensivos com TSFR, no início do quadro os níveis médios de creatinina plasmática eram de 598 µmol/L, o pH médio era de 7.04 e os níveis médios de lactato de 12 mmol/L. As TSFR foram iniciadas precocemente, com uma média de 3.2 horas após a admissão, e duraram uma média de 3.9 dias. A taxa de mortalidade foi de 21.4%. Modalidades contínuas ou prolongadas, assim como tratamentos mistos ou convectivos puros, foram aplicados a mais de 80% dos pacientes com uma dose média de diálise de 977 ml/Kg/dia (17).

Apesar de que a melhor modalidade de TSFR para pacientes com ALAM ainda não estar claramente definida, é claro que o tratamento extracorpóreo ideal seja iniciado precocemente e de forma contínua (ou pelo menos prolongada) e deva durar até que se obtenha uma correção mantida dos distúrbios ácido-base e estabilidade hemodinâmica. Linhas orientadoras atuais sugerem que a cessação do tratamento extracorpóreo está

indicada quando as concentrações de lactato forem inferiores a 3 mmol/L e o pH superior a 7.35. A taxa de troca com uma solução que contenha bicarbonato deve ser maior que a dose padrão recomendada de 25 mL/Kg/hora, modulada para corrigir os distúrbios ácido base e eletrolíticos. Em relação às modalidades de diálise, TSRC devem ser realizadas com hemodialisadores altamente permeáveis, tanto por difusão, convecção ou técnicas mistas (17).

Numa série de 16 pacientes admitidos num serviço de emergência hospitalar com quadro sugestivo de ALAM, a gestão intensiva no departamento de emergências após admissão incluiu fluídos intravenosos e administração de bicarbonato de sódio, suporte das funções vitais, hemodiálise em casos selecionados e tratamento das condições subjacentes. Um tratamento conservativo foi recomendado pelos nefrologistas consultantes em 19% dos casos (valores médios: pH 7.31, bicarbonato 16.0 mEq/L e lactato 5.3 mmol/L). Nestes pacientes, reidratação intravenosa levou a rápida recuperação da TFGe e redução paralela dos níveis plasmáticos de lactato (16).

Nos pacientes mais críticos (81%) com lesão multiorgânica grave e instabilidade hemodinâmica (valores médios: pH 7.06, bicarbonato 8.87 mEq/L, lactato 10.34 mmol/L), a ALAM requereu abordagem por TSRC. Os objetivos da ressuscitação da acidose metabólica severa incluíram: manutenção de uma pressão venosa central superior a 8 mmHg, saturação central venosa de oxigénio superior a 70% e normalização do lactato. Nos sobreviventes (69%), observou-se melhoria gradual dos parâmetros estudados (pH, bicarbonato e lactato), mas, do outro lado do espectro, agravamento da acidose esteve associado a um prognóstico menos favorável (16).

A administração de bicarbonato continua controversa. A maioria das linhas orientadores atuais não recomenda a administração de bicarbonato de sódio em pacientes com graus menores de AL (por exemplo: pH > 7.1), visto que a correção rápida da acidose pode remover qualquer obstáculo à glicólise anaeróbia e, por isso, até promover acumulação de lactato e acidificação intracelular adicional. A acidose intracelular, por si só, é um inibidor potente da produção de lactato. Adicionalmente, o bicarbonato de sódio promove a acumulação de dióxido de carbono através da desidratação do ácido carbónico, que se forma pela combinação de iões de hidrogénio com o bicarbonato. Na ausência de eliminação suficiente de dióxido de carbono, o bicarbonato de sódio exacerba o influxo intracelular de dióxido de carbono, levando paradoxalmente a acidificação intracelular. Para além disso, a acidificação intracelular devido à acumulação de dióxido de carbono após infusão de bicarbonato de sódio acarreta uma descida pH dependente nos níveis de iões de cálcio, um modulador da contratilidade cardíaca. Riscos adicionais da administração de bicarbonato de sódio incluem: aumento do dióxido de carbono plasmático, hiperosmolaridade, hipernatremia, sobrecarga de

volume e sobre correção do pH, resultando em alcalose metabólica. Isto aumenta a necessidade de assistência respiratória nestes sujeitos (11,14,16).

Keller e colegas demonstraram que as TSRC poderão ser uma opção superior para a ALAM, rapidamente corrigindo as desordens metabólicas e removendo gradualmente os solutos com um estado fisiológico estável prolongado. No entanto, há algumas preocupações acerca do uso de TSFR para gerir a ALAM. De facto, não é certo se a eliminação rápida da metformina é um resultado apropriado nos estudos de terapias para a ALAM, devido á falta de relação entre a metformina, as concentrações de lactato e o prognóstico. São necessários relatórios de grandes séries e estudos controlados para se determinar a duração ótima e a melhor técnica de diálise nestes pacientes (14).

4.11 Prognóstico

A ALAM é uma condição grave e potencialmente fatal, principalmente se não for detetada e tratada precocemente. Não existe consenso na literatura médica acerca da taxa de mortalidade precisa desta patologia, mas a maior parte dos estudos reporta uma taxa entre cerca de 30% a 50% (14,15,18).

Apesar da acidose metabólica e da hiperlactemia serem marcadores da toxicidade pela metformina, o grau de hiperlactemia e a severidade da acidemia não tem demonstrado valor prognóstico. Já foi reportado que nem a severidade da concentração plasmática de metformina, nem os níveis arteriais de lactato nem a extensão da acidose metabólica (pH arterial) são determinantes da probabilidade de mortalidade. Em vez disso, o fator prognóstico mais importante parece ser a severidade da condição subjacente que, por exemplo, pode determinar insuficiência renal pela desidratação, vômitos ou diarreia, especialmente em sujeitos mais idosos que já apresentam uma TFGe reduzida e/ou que continuam a terapêutica com metformina (4,10,13). Adicionalmente, hipotensão, hiato aniónico elevado, hiperglicemia e coma poderão ser prognósticos de resultados severos ou fatais, assim como a atividade da protrombina, que reflete a atividade hepática (14).

Lalau e Race reportaram uma série de 49 pacientes que desenvolveram AL enquanto tomavam metformina e descobriram que não havia diferença entre os níveis arteriais médios de lactato entre os pacientes que sobreviveram e os que morreram e as concentrações plasmáticas de metformina foram 3 vezes maiores nos pacientes que sobreviveram. Muitos outros estudos reportaram, semelhantemente, a falta de valor preditivo do pH arterial e das concentrações séricas de lactato e metformina (4).

Um estudo retrospectivo envolvendo 42 pacientes admitidos em unidades de cuidados intensivos concluiu que a AL relacionada com *overdoses* intencionais de metformina

prediz um prognóstico bem mais favorável quando comparado a situações de AL por acumulação incidental de metformina no contexto de uma doença médica concomitante. Estes resultados são consistentes com outras publicações que reportam que pacientes com AL que tomam metformina normalmente apresentam melhores *outcomes* do que aqueles que não tomam este fármaco, sugerindo que, na presença de metformina, ainda menos comorbidades graves possam ser suficientes para determinar AL (13).

Foi realizado um estudo coorte em 2016 cujos resultados merecem ser mencionados. Em 44 utilizadores de metformina e 118 não utilizadores de metformina admitidos em serviços de urgência com AL grave e sépsis, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi significativamente menor nos tratados ativamente com metformina, independente do seu perfil de alto risco (idade avançada, maior incidência de diabetes, doenças cardiovasculares e LRA). Os resultados delinearam um efeito protetivo da metformina contra a AL, provavelmente atribuído aos seus benefícios pleiotrópicos durante condições críticas. Uma revisão recente suporta esta interpretação, ao reportar uma série de potenciais efeitos benéficos de doses terapêuticas de metformina na falência de órgãos induzida pela sépsis, todos mediados por ativação da AMPK. Exemplos destes efeitos são: melhoria da função mitocondrial, menor stress oxidativo, menor infiltração/acumulação de neutrófilos e prevenção da ativação de fatores de transcrição envolvidos na inflamação (13).

Farshad Kajbaf e Jean-Daniel Lalau conduziram uma revisão para determinar se a mortalidade da ALAM se alterou desde 1960. Pesquisaram sistematicamente duas fontes de dados para obterem informação acerca da mortalidade nos casos reportados como ALAM: séries na literatura científica contendo mais de 20 relatos de casos e uma base de dados de farmacovigilância da *Merck Serono* (contendo 869 relatos entre 1995 e 2010). Foram identificadas 12 séries publicadas entre 1960 e 2013 (número médio de relatos de casos por série: 51.4 +- 24.7) e 722 relatos de casos com um resultado específico na base de dados de farmacovigilância. Nenhuma das fontes especificou os 3 critérios para determinar ALAM (pH sanguíneo, concentrações de metformina e de lactato). A taxa de mortalidade na literatura variou de 3% a 61%. Apesar da taxa de mortalidade mais alta ser 20 vezes superior à taxa mais baixa, o valor foi inferior ou igual a 33% em 9 das 12 séries. O valor foi de 47% nas séries mais antigas (1960-1993) e inferior a 25% nas séries mais recentes. Para além disso, nestas séries, também se verificou uma alta variabilidade do pH reportado (desde 7.20 a 6.89), o que poderá, em parte, explicar a variabilidade das taxas de mortalidade. As taxas de mortalidade na base de dados de farmacovigilância descenderam de 50% para 25% ao longo do período estudado, enquanto o pH se manteve num intervalo estreito (6.94 a 7.07). As principais limitações do estudo foram: as séries da literatura variaram em tamanho; baixo número de casos reportados entre 1995 e 2001

na base de dados de farmacovigilância; e falta de informação acerca das concentrações plasmáticas de metformina e de lactato. De forma geral, a taxa de mortalidade da ALAM desceu de cerca de 50% para 25% ao longo do período estudado (desde 1960 até 2013). Estes resultados não significam que a metformina se tornou menos perigosa ao longo do tempo; sugerem (não surpreendentemente, devido a um período de estudo tão longo) que, atualmente, os pacientes hospitalizados por doenças graves têm bastantes melhores resultados e prognósticos do que no passado (22).

Apesar de haver estudos que reportam taxas de mortalidade de até 60%, desfechos mais favoráveis têm sido relatados com o uso de hemodiálise intermitente ou com terapêuticas de substituição renal contínuas (18).

Sumariamente, as concentrações plasmáticas de metformina e de lactato e o pH arterial não parecem ter valor prognóstico na ALAM. As taxas de mortalidade são determinadas, principalmente, pela severidade das condições patológicas subjacentes e pelo estado clínico dos pacientes (18,20).

5. Conclusão

Apesar dos múltiplos benefícios da metformina, o medo histórico de que ocorra AL, em grande parte devido à alta incidência dessa patologia com o uso da fenformina no passado, continua a limitar a sua utilização, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Este medo parece-me sobrevalorizado, porque, como demonstrado em múltiplos estudos descritos acima nesta dissertação, desde que a dose do fármaco seja ajustada e seja feito um seguimento próximo dos utentes, a AL é um efeito adverso muito raro e, na maior parte dos casos, evitável.

A experiência clínica acumulada ao longo dos anos tem demonstrado que a ALAM se desenvolve quase sempre em pacientes vulneráveis com várias comorbidades (insuficiência cardíaca, renal e/ou hepática, por exemplo) que se apresentam com uma patologia aguda (choque, sépsis, LRA, depleção de volume por diarreia ou vômitos, por exemplo). Poderia assumir-se que a metformina limita a capacidade dos pacientes em lidar com um aumento do lactato circulante induzido por um evento intercorrente, o qual seria então o gatilho definitivo para a AL. Traçar conclusões à cerca do papel de causalidade da metformina na ALAM é muito difícil, visto que a incidência e mortalidade estimadas, como reportado na literatura, podem ser confundidas por múltiplos fatores. Primeiro, dados de ensaios e de estudos caso-controlo, nos quais pacientes com fatores de risco para AL são tipicamente excluídos e a metformina é prescrita como indicado no folheto, podem ter subestimado a incidência real deste efeito adverso. Segundo, o papel causal específico da biguanida pode ser difícil de identificar na presença de potenciais fatores de confusão como comorbidades, infeção grave, desidratação e outras condições clínicas que favorecem a AL. Isto acontece em vários estudos retrospectivos e casos-série, que normalmente não providenciam detalhes suficientes do contexto clínico (por exemplo: dose, duração e concentrações plasmáticas de metformina, função renal ao longo do tempo, níveis arteriais de lactato, história de doenças concomitantes). Dados duma grande base de dados farmacológica reportaram que os 3 critérios acima mencionados para o diagnóstico de ALAM foram encontrados em apenas 10.4% dos casos (12). Por último, a variabilidade da definição de AL torna difícil comparar a sua incidência ao longo dos estudos.

Vários estudos, nos últimos anos, têm comprovado que a metformina é segura e que não parece aumentar o risco de AL quando usada em pacientes com DRC ligeira a moderada, ou seja, em pacientes com TFG_e superior a 30 mL/min/1.73m². No entanto, a prescrição de metformina a pacientes com DRC severa (TFG_e inferior ou igual a 30 mL/min/1.73m²) mantem-se um tema controverso e isto reflete-se nas orientações conflitantes das diversas agências de saúde internacionais. Atualmente, não há

evidência suficiente que suporte a prescrição segura de metformina a pessoas com TFGe inferior a 30 mL/min/1.73m² e, portanto, é, geralmente, recomendado que seja descontinuada se a função renal ficar abaixo desse nível. São necessários mais estudos de dose-eficácia para se determinar os níveis seguros e terapêuticos de metformina nas pessoas com insuficiência renal, para se poder então prescrever adequadamente esse fármaco nessa população. Para além disso, os médicos devem educar os pacientes a descontinuar temporariamente a metformina durante doenças agudas intercorrentes e situações que causem disfunção renal ou depleção de volume extracelular (por exemplo: distúrbios gastrointestinais) e a reduzir o consumo de álcool, visto que o seu consumo excessivo pode afetar o efeito da metformina no metabolismo do lactato.

Em relação aos níveis plasmáticos de lactato, não há conclusões definitivas sobre os benefícios da monitorização regular do lactato em pacientes que tomam metformina. Estudos reportam que o tratamento com este fármaco pode aumentar ligeiramente os níveis de lactato. No entanto, a maior parte dos resultados demonstra que os níveis se mantem na normalidade. Em pacientes com contraindicações ou condições médicas instáveis, monitorização regular do lactato nos utilizadores de metformina poderá ter o potencial para detetar precocemente uma elevação dos seus valores e permitir a remoção do fármaco. No entanto, isto ainda não foi provado. Em pacientes com doença aguda e sintomas como náuseas e vômitos, os níveis de lactato devem ser medidos e o uso de metformina reconsiderado. É necessário estudo adicional em amostras maiores e mais representativas clinicamente para se determinar a importância da medição dos níveis de lactato nos utilizadores de metformina.

Relativamente ao diagnóstico, vários estudos têm demonstrado que a medição dos níveis eritrocitários de metformina poderia ser mais útil do que a medição dos seus níveis plasmáticos. Isto porque os eritrócitos funcionam como um compartimento onde o fármaco se vai acumulando, representando de forma mais confiável a acumulação tecidual. Mais estudos farmacocinéticos e clínicos são precisos para se determinar a importância da medição das concentrações eritrocitárias de metformina e o seu papel na abordagem dos pacientes com ALAM.

Não existe consenso acerca da melhor modalidade de terapia de substituição renal para gestão da ALAM, mas a diálise parece ser o tratamento de primeira linha em associação com tratamento de suporte e tratamento sintomático da falência de órgãos. O diagnóstico de ALAM deve ser feito o mais rapidamente possível para que se possa, caso necessário, iniciar as técnicas dialíticas precocemente e assim melhorar o prognóstico reservado desta condição clínica. Estudos maiores e projetados prospectivamente são claramente precisos para traçar recomendações firmes e estratégias para a gestão da ALAM.

Em conclusão, a metformina representa um raro exemplo dum fármaco eternamente novo, com um véu fascinante de mistério sobre os seus mecanismos de ação e os seus efeitos benéficos em vários campos.

6. Referências Bibliográficas

1. Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. Vol. 138, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
2. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
3. Yendapally R, Sikazwe D, Kim SS, Ramsinghani S, Fraser-Spears R, Witte AP, et al. A review of phenformin, metformin, and imeglimin. Vol. 81, *Drug Development Research*. Wiley-Liss Inc.; 2020. p. 390–401.
4. Wang GS, Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. Vol. 34, *Journal of Intensive Care Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 863–76.
5. Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, Hirst J. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochemical Journal*. 2014;462(3):475–87.
6. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020;578(7795):444–8.
7. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. Vol. 321, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 1926–7.
8. Tanner C, Wang G, Liu N, Andrikopoulos S, Zajac JD, Ekinci EI. Metformin: time to review its role and safety in chronic kidney disease. Vol. 211, *Medical Journal of Australia*. John Wiley and Sons Inc.; 2019. p. 37–42.
9. Adam WR, O'Brien RC. A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. Vol. 31, *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 1032–8.
10. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease a systematic review. Vol. 312, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2014. p. 2668–75.
11. Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Files of the Einstein Medical Center Medical Toxicology Fellowship. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;9(1):61–6.

12. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, de Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. Vol. 19, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 1502–12.
13. Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Monaco L, et al. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? Vol. 157, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2019.
14. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Renal Failure*. 2016;38(9):1560–5.
15. Defronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Vol. 65, *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2016. p. 20–9.
16. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *Journal of Nephrology*. 2016 Dec 1;29(6):783–9.
17. Mariano F, Biancone L. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. Vol. 34, *Journal of Nephrology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1127–35.
18. Pasquel FJ, Klein R, Adigweme A, Hinedi Z, Coralli R, Pimentel JL, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015;349.
19. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactate Levels with Chronic Metformin Use: A Narrative Review. Vol. 37, *Clinical Drug Investigation*. Springer International Publishing; 2017. p. 991–1007.
20. Filippatos T, Tzavella E, Rizos C, Elisaf M, Liamis G. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. Vol. 16, *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 1121–32.
21. MacCallum L, Senior PA. Safe Use of Metformin in Adults With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: Lower Dosages and Sick-Day Education Are Essential. Vol. 43, *Canadian Journal of Diabetes*. Elsevier B.V.; 2019. p. 76–80.
22. Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called “metformin-associated lactic acidosis”: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [Internet]. 2014 Nov;23(11):1123–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3689>