

AS BIGUANIDAS NA TERAPÊUTICA DA DIABETES

A. MACHADO SARAIVA

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Egas Moniz. Lisboa.

RESUMO

As Biguanidas continuam a ser fármacos úteis no tratamento da diabetes, sendo muito precisas as suas indicações. A possibilidade de, com o seu emprego, surgir acidose láctica; poderá evitar-se com a utilização preferencial da metformina, a menos tóxica das biguanidas, e o respeito absoluto pelas contra-indicações ao uso destes medicamentos. Com um mecanismo de acção semelhante, diferindo apenas em aspectos farmacocinéticos, estes fármacos, para além da sua acção anti-hiperglicemia, têm efeitos normolipemiantes que reforçam a sua utilidade terapêutica. As acções hemorreológicas e sobre a microangiopatia, fruto de intensa investigação recente, incidindo sobretudo sobre a experimentação animal, constituem novos aspectos a acompanhar e a considerar no emprego das biguanidas.

SUMMARY

The place of biguanides in diabetes treatment

Biguanides are useful drugs in diabetes but their indications are very precise. The danger of lactic acidosis can be avoided with the use of metformin, the less toxic of biguanides, and strict respect for contraindications. All biguanides have a similar action, through different pharmacokinetics, and besides their hypoglycemic effect, have a favourable action on blood lipids, which increases their usefulness. Haemorrhological effects, recently studied in animal research, may open a new field in the employment of biguanides.

INTRODUÇÃO

O efeito anti-hiperglicémico dos derivados da guanidina é conhecido desde 1918 mas, a sua toxicidade protelou a sua aplicação clínica até à década de 1950, quando foram sintetizadas biguanidas menos tóxicas.

As biguanidas — FENFORMINA, BUFORMINA e METFORMINA — constituem um grupo de drogas sujeitas a longa experiência terapêutica, com milhões de diabéticos espalhados por todo o mundo a ingerirem comprimidos diariamente e, duma maneira geral, com resultados positivos. Prossegue, no entanto, a controvérsia acerca dos riscos que a utilização destes medicamentos pode provocar. Não se trata já dos prováveis efeitos cardiomiotóxicos destas drogas (tal como das sulfonilureias) apontados no célebre estudo prospectivo do *UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM (U.G.D.P.)*. Estes resultados foram contestados, não se tendo confirmado em estudos posteriores o aumento da mortalidade cardiovascular apontado pelo *U.G.D.P.* A controvérsia centra-se, sobretudo, no facto de estas drogas, especialmente as mais potentes (a fenformina e a buformina), poderem causar ou agravar acidose láctica.

A decisão de alguns países (E.U.A. incluídos) de proibirem o uso das biguanidas, resultou da relativa frequência com que se observaram casos mortais de acidose láctica. Segundo numerosos autores, tal facto resultou dum intenso crescimento da utilização destes fármacos, utilização indiscriminada, não criteriosa, sem respeito por indicações que devem ser precisas e em doses excessivas. A esmagadora maioria dos casos foram atribuídos à fenformina.

Noutros países continua a considerar-se que as biguanidas são eficazes em certas formas de diabetes, sendo utilizadas em cerca de 10 a 20% dos diabéticos, particularmente a Metformina, a mais inócua das biguanidas terapêuticamente utilizadas, sendo mesmo a única disponível em vários países. Em Portugal, além da Metformina, continua ainda a ser utilizada em número progressivamente mais reduzido a Fenformina.

MECANISMO DE ACÇÃO

As diferenças no efeito anti-hiperglicémico das biguanidas e a frequência das complicações metabólicas dependem de diferentes propriedades farmacocinéticas, já que têm os mesmos mecanismos de acção anti-diabética. Apesar dos numerosos estudos publicados, estes mecanismos são ainda, em muitos aspectos, pouco claros. Contudo, está desde há muito estabelecido que a sua acção anti-diabética não passa pela estimulação da insulino-secreção, resultando sim de vários efeitos de natureza extra-pancreática: **Redução da absorção digestiva da glucose; Redução da produção hepática da glucose; Aumento da captação periférica da glucose; Acção sobre os receptores da Insulina; Redução ponderal no diabético NID, obeso.**

As biguanidas diminuem a motilidade gastrointestinal e inibem os processos de transporte activo da glucose ao nível dos enterócitos. Esta acção traduz-se numa melhoria mais acentuada da tolerância glicosada após sobrecarga oral do que na sobrecarga intra-venosa, o que se comprovou por provas de perfusão intestinal. Para a metformina, diferentemente do que se passa com as outras biguanidas, parece haver mais um efeito frenador na velocidade de absorção da glucose do que uma redução na quantidade absorvida.

A redução da produção hepática da glucose em jejum, resulta sobretudo duma redução da neoglucogénese hepática. Esta redução, demonstrada por métodos isotópicos, faz-se na metformina sobretudo a partir do lactato e do piruvato, contrariamente à fenformina que inibe principalmente a captação dos aminoácidos. A limitação da neoglucogénese resulta quer da diminuição da sensibilidade hepática ao glucagon quer da melhoria da sensibilidade hepática à insulina.

Comprovou-se experimentalmente o aumento da captação periférica da glucose, particularmente muscular, em ratos diabéticos: observou-se um aumento do transporte intracelular da glucose, do glicogénio armazenado e da glicólise anaeróbia. O aumento da incorporação da glucose no tecido

adiposo foi comprovado *in vitro*. A estimulação da glicólise anaeróbica origina um aumento da lactacidemia, que com a metformina é de intensidade mais moderada, sendo a taxa de lactatos sanguíneos habitualmente inferior ao limite patológico de 5 mmol/l.

As biguanidas promovem a fixação da insulina aos seus receptores, reduzindo a hiperinsulinemia pós-estimulada ou pós-prandial no diabético NID e no obeso, sendo esta mais uma faceta com interesse terapêutico. Este tema continua a ser objecto de numerosas publicações com resultados diferentes quanto aos locais de activação molecular (receptor ou pós-receptor?), sendo contudo unanimemente admitida a melhoria da sensibilidade periférica à insulina pela acção da metformina.

O efeito anorexiant e a redução ponderal conseguida com as biguanidas no diabético NID, obeso, está em parte ligada à diminuição do hiperinsulinismo mas também a uma redução espontânea dos aportes alimentares, o que se comprovou com argumentos experimentais.

FARMACOCINÉTICA

A biodisponibilidade por via oral da metformina é de cerca de 50%. A absorção tem lugar ao nível do conjunto do tracto digestivo (estômago incluído), sendo mais significativa no ileon. O pico da concentração plasmática surge entre a 1.^a e 2.^a hora após a ingestão do medicamento e prolonga-se até à 5.^a hora se a metformina se apresenta sob a forma *retard* ou de libertação prolongada. A molécula liga-se muito pouco às proteínas plasmáticas, representando a fracção livre do medicamento mais de 90% da concentração plasmática. Contrariamente à fenformina, não está sujeita a nenhuma metabolização, nomeadamente hepática, sendo eliminada essencialmente por via renal, quer por filtração glomerular quer por secreção tubular activa. A importância desta eliminação renal justifica um estudo regular da função renal. A concentração tecidual da metformina é mais elevada ao nível do tubo digestivo, das glândulas salivares e do rim. No início do tratamento observa-se uma fraca acumulação no compartimento *profundo* (inferior a 10%) que cor-

responde exactamente à fixação tecidual. Parece haver uma relação entre o efeito metabólico da droga e a concentração sanguínea, existindo já métodos cromatográficos para dosar a metforminemia que poderiam ser utilizados na optimização da posologia. As concentrações plasmáticas eficazes da metformina situam-se entre 0,5 µg/ml em jejum a 2 µg/ml no período pós-prandial, que se atingem com as doses habitualmente recomendadas na terapêutica (2 a 3 gr/24 h).

ACÇÕES SOBRE OS LÍPIDOS E HEMORREOLÓGICAS

Propriedades positivas de protecção vascular das biguanidas estão descritas há muitos anos mesmo em doentes não diabéticos. Foram inicialmente referidas as acções sobre as lipoproteínas plasmáticas, sendo mais recentes os trabalhos que realçam um efeito preventivo sobre a microangiopatia, sendo estes 2 efeitos — normolipemiente e protector vascular — independentes das actividades metabólicas classicamente atribuídas à metformina, alargando-se assim o seu interesse terapêutico.

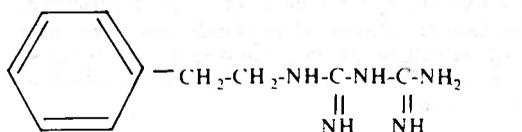
— *Acções normolipemiantes*: Verifica-se habitualmente ao fim de 2 semanas de tratamento uma descida da ordem dos 20 a 40% dos triglicéridos (Nas hiperlipoproteinemias tipo IIb, III ou IV). Se no início do tratamento houver hipercolesterolemia constata-se igualmente uma descida do colesterol, sendo persistentes estas descidas em estudos que se prolongaram por 5 anos, havendo reversibilidade destes efeitos com a paragem do tratamento. Existe, sobretudo, uma baixa das VLDL que estaria na base da diminuição dos triglicéridos, sem aumento das LDL; as HDL experimentam uma subida da ordem dos 10%; com aumento da Apoproteína A¹; Esta redistribuição do colesterol das LDL para as HDL verifica-se igualmente nas situações ateromatosas sem hiperlipémia. Tal como se disse, este efeito normolipemiente é independente da redução da glicemia e da hiperinsulinemia. O interesse na prática clínica destas propriedades, sendo real, exige uma avaliação controlada das indicações e riscos de cada caso concreto.

— *Acções anti-aterogéneas*: A macroangiopatia diabética constitui a principal complicação da diabetes não insulino dependente. Trata-se de um processo de origem multifactorial em que a obesidade, a HTA, a hiperlipidemia e o hiperinsulinismo constituem factores de risco. Ao influenciar 3 destes factores (hiperinsulinismo, hiperlipidemia e também a obesidade) a metformina tem uma acção positiva neste campo. Estudos pletismográficos revelaram mesmo efeitos positivos no fluxo vascular periférico em arteriopatias no estágio I ou II com aumentos deste fluxo que chegaram a atingir os 40%. Não está ainda esclarecido o mecanismo desta actividade vasomotora.

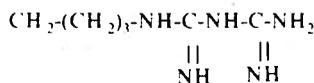
Acções sobre a microangiopatia: São já antigos os trabalhos que referem um efeito antifibrinolítico, em relação com a diminuição da hiperinsulinemia, ela própria causadora duma inibição dos activadores do plasminogéneo; *in vitro* demonstraram-se também capacidades inibidoras sobre a agregação plaquetária e sobre a deformabilidade dos eritrocitos, acções estas que precisam de confirmação em estudos prospectivos.

INCIDENTES E ACIDENTES

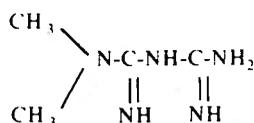
São relativamente frequentes as acções secundárias indesejáveis da metformina que podem atingir cifras da ordem dos 5 a 40% (conforme os estudos). As mais frequentes são do



Fenformina (β phenethylbiguanide)



Buformina (n-butyl-biguanide)



Metformina (N, N, 1,1 dimethylbiguanide)

Fig. 1 — Fórmula estrutural das biguanidas.

foro digestivo e, habitualmente, pouco graves: enfartamento e dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia. Estes efeitos são geralmente transitórios mas nalguns casos podem levar a interrupção terapêutica.

Fenômenos alérgicos são mais raros e nunca se traduziram por reacções anafiláticas graves: prurido e urticária são as manifestações mais frequentes.

Praticamente não existe risco hipoglicémico, nos casos em que a metformina é usada em monoterapia; se existirem factores hipoglicémicos coadjuvantes (álcool, jejum prolongado, medicamentos) deve ser considerado um possível aumento do risco hipoglicémico.

A carência de Vitamina B12 (as biguanidas inibem a absorção da Vit. B12 e ainda dos sais biliares, e outras hexoses para além da glucose e da água), a carência de Vit. B12, dizíamos, raramente tem expressão clínica.

ACIDOSE LÁCTICA

A acidose láctica é uma perigosa complicação do tratamento da diabetes com as biguanidas e é o resultado da superprodução de lactato (acelerada glicólise) e a sua reduzida eliminação (inibição da neoglucogénese). A acidose láctica é uma condição de prognóstico grave, cuja mortalidade ronda os 50%, especialmente nas pessoas idosas. A maior parte dos casos de acidose láctica (mais de 75%) foram descritos em diabéticos tratados com a fenformina, sendo em menor número os casos da responsabilidade da buformina e muito menos frequentes os tratados com a metformina. Esta biguanida tem uma farmacocinética diferente das outras, sendo menos intensa a sua ligação às membranas mitocondriais, o que explica a sua menor toxicidade. Além do mais, em cerca de 10% dos indivíduos há limitações à hidroxilação da fenformina de que resulta uma acumulação da droga nos tecidos em concentrações tóxicas.

A enorme maioria dos casos de acidose láctica surgidos durante a terapêutica com as biguanidas resultou da inobservância das contra-indicações ao seu uso (Quadro 1). A

QUADRO 1 — Contra-indicações ao Uso das Biguanidas

- Insuficiência renal aguda ou crónica (clearance da creatinina inferior a 70 ml/mn).
- Insuficiência hepática (cirrose, hepatite, esteatose)
- Doença Cardiovascular (predisponente de hipóxia tecidual)
- Insuficiência respiratória
- Infecções (supurativas, particularmente)
- Alcoolismo
- Idade superior a 65 anos

acidose láctica ocorre com mais propensão, em circunstâncias que provoquem uma redução do metabolismo da droga, como é o caso da existência de doença renal e/ou hepática, as quais constituem contra-indicações absolutas ao uso destas substâncias. Mesmo com a metformina, que não está sujeita a nenhuma metabolização (hepática em particular) e tem uma eliminação quase exclusivamente renal, deve-se testar a função hepática e apreciar a clearance da creatinina pois a mais pequena alteração renal, ainda que biologicamente inaparente, pode originar um aumento da metforminemia. Esta avaliação deve fazer-se antes e durante o tratamento. As biguanidas são igualmente particularmente perigosas em situações que aumentem a produção de ácido láctico (hipóxia) ou reduzam a utilização do lactato (álcool), estando por isso contra-indicadas na presença de insuficiência cardíaca, circulatória, pulmonar e alcoolismo. As pessoas idosas podem igualmente sofrer destas situações numa forma latente ou não reconhecida, pelo que não devem ser prescritas a doentes com mais de 65 anos. Mesmo com estas pre-

cauções foi recentemente descrito um caso de acidose láctica com evolução fatal numa doente de baixo risco, de 55 anos de idade.

INDICAÇÕES

A metformina (biguanida de 1.ª escolha) pode ser usada em monoterapia, nos doentes obesos com diabetes não insulino-dependente insatisfatoriamente compensados só com a dieta e o exercício físico, ou associada às sulfonilureias na diabetes do adulto magro ou normoponderal, com falência secundária às sulfonilureias, se ainda não se justificar a insulino-terapia. A coexistência duma hiperlipoproteïnemia primária com a diabetes NID, pode constituir igualmente indicação para o uso da metformina. Permanece em aberto a questão se, numa situação de risco (diabetes complicada de macroangiopatia) se devem aproveitar os efeitos hipolipemiantes e fibrinolíticos desta substância. Não há necessidade da sua utilização na DID ou na DNID em que há bom controlo com a dieta, sulfonilureias ou insulino-terapia e estão indubitavelmente contra-indicadas na diabetes mal controlada com cetose. A associação metformina-insulina parece ser interessante nos casos em que as necessidades de insulina são grandes, particularmente se há sobrecarga ponderal, por diminuir os fenómenos de insulino-resistência, diminuindo as necessidades de insulina e melhorando o equilíbrio glicémico.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A dose diária de Metformina deve ser inferior a 3 gr/dia de metformina base, sendo frequentemente suficientes doses menores sobretudo se se utilizam formas de tipo retard (formas galénicas com revestimento apropriado ou formas com salificação por ácido embónico que prolongam a absorção da metformina). As doses devem ser progressivas determinando-se o aumento em função da tolerância digestiva e do equilíbrio glicémico. A fragmentação das doses e a tomada durante ou após as refeições melhora igualmente a tolerância digestiva.

Não existe praticamente interferência com a farmacocinética das medicações coexistentes visto que a metformina não está ligada às proteínas plasmáticas e não é metabolizada.

A vigilância a longo prazo deve incidir sobretudo sobre a função renal (hepática igualmente), com determinação das transaminases e outros parâmetros da função hepática e da creatinínemia (ou melhor da clearance da creatinina). A possibilidade de hipovitaminose B12 deve ser considerada.

O doente deve ser informado dos riscos do tratamento, dos sintomas precoces da acidose láctica (anorexia, mal-estar, náuseas, vômitos, dores abdominais, respiração mais ampla e mais frequente, confusão mental) e deve suspender a terapêutica aquando de episódios patológicos agudos contactando o médico, bem como restringir o consumo de bebidas alcoólicas.

Nos países em que continua disponível a fenformina, como é o caso de Portugal, propõe-se que as doses diárias máximas não excedam os 75 a 100 mg/dia.

QUADRO 2 — Biguanidas Disponíveis em Portugal

Princípio activo	Acção	Apresentação	Nome Comercial
Metformina			
Cloridrato	6 h	Comp. 500 mg	Glucophage
Cloridrato retard	12 h	Comp. 850 mg	Risidon
Embonato	12 h	Comp. 700 mg	Stagid
Fenformina	6 h	Comp. 50 mg	Debeína

BIBLIOGRAFIA

- The University Group Diabetes Program. Part V: «Evaluation of Fenformin Therapy». *Diabetes*, 24 (Suppl. 1): 65-185, 1975.
- CZYZYK A., TAWECKI J., SADOWSKI J., PONI-KOWSKA I., SZCZEPANIK Z. Effects of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes*, 1968, 17, 492-498.
- JACKSON R.A., HAWA M.I., JASPAN J.B., SIN B.M., Di SILVIO L., FEATHERBE D., KURTZ A.B. — Mechanism of metformin action in non insulin-dependent diabetes. *Diabetes*, 1987, 36, 632-640.
- MEYER F., IPAKTCHI M., CLAUSR H. — Specific inhibition of glyconeogenesis by biguanides. *Nature*. 1967, 213, 203-204.
- GAWLER D., MILLIGAN G., HOUSLAY M.D. — Treatment of streptozotocin diabetic rats with metformin restores the ability of insulin to inhibit adenylate cyclase activity and demonstrates that insulin does not exert this action through the inhibitory guanine nucleotide regulatory protein G_i. *Biochem J.*, 1988, 249, 537-542.
- BAILEY C.J., PUAH J.A., — Effect of metformin on glucose metabolism in mouse soleus muscle. *Diabetes Metab.*, 1986, 12, 212-218.
- CIGOLINI M., ZANCANARO C., CAVALLO B.D., BOSELLO G., SMITH U. Influence of metformin on metabolic effect in human adipose tissue «in vitro». *Diabetes Metab.*, 1984, 10, 311-314.
- SCHERNTHANER G. Present views on the modes of action of biguanides: clinical studies. *Excerpta Médica*, 1986, Amsterdam, 840-845.
- RIZKALLA S.W., ELGRABLY F., TCHOBROUTSKY G., SLAMA G. — Effects of metformin treatment on erythrocyte insulin binding in normal weight subjects, in obese non diabetic subjects in type I and type II diabetic patients. *Diabetes Metab.*, 1986, 12, 219-224.
- TUCKER G.T., CASEY C., PHILLIPS P.J., e al. — Metformin kinetics in patients with diabetes mellitus. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1981, 12, 235-246.
- ISNAARD F., LAVIEUVILLE M., GUT M. — Pharmacocinétique de la metformine. *Journées Annuelles Diabétologie Hôtel-Dieu-Flammarion*, ed. Paris, 1980 305-312.
- ISNARD F., ANDRÉ P.H., et al. — Action de la metformine sur les facteurs de risque vasculaire du diabète. In «Journées de la Diabétologie de L'Hôtel Dieu», «Flammarion, Paris, 1988, 349-362.
- SIRTORI C.R., FRANCESCHINI C., CIANFRANCISCI C., SIRTORI M., MONTANARI G., BOSISIO E., — Metformin improves peripheral vascular flow in non Hyperlipidemic patients with arterial disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1984, 6, 214-222.
- VAGUE Ph., JUHAN-VAGUE I., ALESSI M.C., BADIER C., VALADIER J. — Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non diabetic obese subjects. *Thrombosis and Haemostasis*, 1987, 57, 326-328.
- DERBY G., LAURENT J. — Résultats du traitement du diabète sucré de l'adult par la metformine. A propos de 200 observations. — *J. Med. Byon*, 1966, 47, 395-447.
- LISBOA P.E. — Os riscos da terapêutica da diabetes pelas Biguanidas. — *Rev. Port. Clin. e Terap.*, 1978, 4(2): 85-88.
- SCHAFER G., Biguanides. A review of history, pharmacodynamics, and therapy. *Diabète Métab*, 1983, 9, 148.
- EYZYK A.: — Are biguanide oral agents still usefull? — *World Book of Diabetes in Practice*, Vol. 2, L.P. Krall, editor, 1986.
- TYMNS D.J. and LEATHERDALE B.A.: — Lactic Acidosis due to metformin therapy in a low risk patient, *Postgrad. Med. J.*, 1988, 64/719, 230-231.
- BROGARD, J.M., VETTER D.: Biguanides: données nouvelles sur le mode d'action. Indications thérapeutiques. *Diabète Metabolism*, 1988, 14, 386-393.

Pedido de Separatas:
A. Machado Saraiva
Serviço de Endocrinologia
Hospital Egas Moniz
1300 Lisboa