EMERGÊNCIA METABÓLICAS: IMPLICAÇÕES SISTÊMICAS DAS OVERDOSES POR METFORMINA

Pedro Lucas Alves Albuquerque[1], Laysla Tamyres de Oliveira Borges[1], Maria Heloisa dos Santos Silva[2].

1. Discente de Medicina, AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão (AFYA FCM), Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco.

2. Discente de Medicina, Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda, Pernambuco.

(pedro.alvesalbuquerqu3@gmail.com)

RESUMO

A metformina, fármaco amplamente utilizado no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, apresenta benefícios metabólicos, mas seu uso inadequado pode resultar em overdoses graves, podendo ocasionar inúmeras implicações sistêmicas metabólicas graves, como a hipoglicemia e, principalmente, a acidose láctica associada à metformina (MALA), provocando sintomas gastrointestinais, alterações mentais, hipotermia e hipotensão. Como consequência, ocorre insuficiência renal aguda devido ao acúmulo de metformina. Não há tratamento específico para MALA, mas, as Terapias Contínuas de Substituição Renal (TSRC) são eficazes na remoção do medicamento e correção da acidose. A gestão clínica da overdose requer atenção de diversos aspectos, destacando a importância da conscientização, intervenção precoce e educação contínua. Assim, a uma necessidade de pesquisas adicionais para aprimorar diretrizes preventivas e estratégias, destacando a importância de monitoramento e educação para evitar o uso inadequado da metformina.

PALAVRAS-CHAVE: Overdose de medicamentos. Distúrbios metabólicos. Transtornos metabólicos.
ÁREA TEMÁTICA: Emergências metabólicas

INTRODUÇÃO

A metformina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, sendo reconhecida por seus benefícios metabólicos. No entanto, é crucial compreender os possíveis efeitos adversos associados ao seu uso, uma vez que, embora raras, há situações de overdoses acarretadas pelo uso incorreto do fármaco, geradas, na maioria das vezes, por superdosagens ou uso incorreto deste medicamento. Tais ocorrências podem ocasionar inúmeras implicações sistêmicas metabólicas graves, como a hipoglicemia e, principalmente, a acidose láctica associada à metformina (MALA), gerando perda da consciência, confusão mental, fadiga, dentre outros. A overdose de metformina requer tratamento imediato, pois a MALA causa danos ao sistema cardiovascular, sistema respiratório e sistema renal, tal descompensação pode levar o indivíduo a óbito. Nesse cenário, a identificação de uma intoxicação por metformina e avaliação médica em tempo hábil pode determinar a manutenção da vida de um paciente, bem como atenuar as consequências metabólicas Diante do exposto, o presente estudo visa abordar e evidenciar os mecanismos fisiopatológicos,

fatores de risco e manifestações clínicas das overdoses acarretadas por metformina, a fim de proporcionar uma compreensão dessa condição rara, mas potencialmente grave.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de natureza descritiva, com abordagem qualitativa, realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciElo), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Metformina" e "overdose", conjugados através do operador booleano AND, tendo como estratégia de busca: (Metformina) and (overdose). Quanto aos critérios de inclusão, incluíram-se artigos publicados nos últimos cinco anos, em inglês e português, que explanaram sobre as consequências metabólicas de uma overdose advinda do uso de metformina. Foi aplicado também como filtro o texto completo. Após a aplicação dos filtros estabelecidos, foram encontrados 33 artigos, os quais foram submetidos à análise de seus resumos. Deste conjunto, 10 artigos foram selecionados para uma leitura integral. Posteriormente, após leitura destes 10 artigos, 4 foram escolhidos e incorporados à fundamentação teórica da pesquisa.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A metformina atua inibindo da gliconeogênese hepática, resultante de um déficit energético originado pela redução da produção de adenosina trifosfato (ATP) nas mitocôndrias. Em condições de hipóxia tecidual, o ácido pirúvico, gerado no final da glicólise, é metabolizado pela enzima lactato desidrogenase, resultando na formação de ácido lático (acidose láctica tipo A). Em ausência de hipóxia, o ácido pirúvico serve como substrato para o ciclo de Krebs. O efeito final das biguanidas assemelha-se ao provocado pela hipóxia (acidose láctica tipo B) (PORTA *et al*, 2019). Segundo o mesmo autor, no emprego de uma dose terapêutica de metformina, esse efeito é considerado insignificante. Entretanto, em situações de consumo excessivo ou em determinados contextos clínicos e quando associado a fatores específicos, observa-se um incremento no risco de sobredosagem, com a potencial indução de acidose láctica.

A acidose láctica associada à metformina (MALA) representa uma condição incomum, associada a uma taxa de mortalidade que pode atingir até 50%. É definida pela presença de um pH inferior a 7,35, concentração sanguínea de lactato superior a 2,0 mmol/L e uma pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO2) inferior a 42 mmHg, no contexto de uma exposição recente à metformina (ELMEZUGHI; EKPEBEGH, 2019).

Os sintomas associados à MALA estão vinculados ao sistema gastrointestinal, manifestando-se por meio de náuseas, vômitos e diarreia. Frequentemente seguidos por alterações no estado mental, dispnéia, hipotermia e hipotensão (KINOSHITA *et al*, 2019; STEVENS *et al*, 2019). A toxicidade decorrente da metformina pode apresentar semelhanças com quadros sépticos, com sintomas gastrointestinais. A eliminação da metformina diminui com reduções na taxa de filtração glomerular, uma vez que o metabolismo da metformina é limitado, e sua eliminação ocorre predominantemente de forma inalterada pelos rins

(KINOSHITA *et al,* 2019). Como consequência, ocorre um episódio de insuficiência renal aguda com o acúmulo de metformina, assim, ocorrendo a elevação dos níveis séricos do fármaco aumentando os níveis de lactato e diminuindo o PH (PORTA *et al,* 2019).

Não há abordagem terapêutica específica para MALA, e, frequentemente, a administração de bicarbonato de sódio é insuficiente para a correção da acidose. No entanto, as Terapias Contínuas de Substituição Renal (TSRC) têm se destacado como terapêuticas de alta eficácia para pacientes com MALA. A metformina, tem baixo peso molecular e uma taxa de ligação limitada às proteínas, propriedades que propiciam sua difusão eficaz durante os procedimentos de hemodiálise e hemodiafiltração (STEVEN *et al*, 2019). Em suma, as TSRC, especialmente a hemodiálise e a hemodiafiltração, são tratamentos cruciais para pacientes com MALA, proporcionando uma abordagem eficaz para a remoção da metformina e na correção da acidose láctica.

Dessa forma, embora a overdose associada à metformina seja considerada uma ocorrência rara em doses terapêuticas, é crucial reconhecer os cenários clínicos específicos em que esse risco pode aumentar. A compreensão dos mecanismos pelos quais a metformina influencia o metabolismo energético e os fatores que contribuem para a MALA, e outros riscos metabólicos sistêmicos, é essencial para mitigar sua incidência e melhorar as estratégias preventivas e terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a abordagem holística na gestão clínica da overdose associada à metformina deve considerar múltiplos aspectos, desde a quantidade utilizada do medicamento até as repercussões nas funções cardiorrespiratórias e renais, condições clínicas preexistentes e interações medicamentosas. A ênfase na conscientização dos sintomas, intervenção precoce e educação contínua dos profissionais de saúde é crucial para otimizar os resultados clínicos. A necessidade de pesquisa adicional persiste para aprimorar diretrizes e estratégias preventivas, ressaltando a importância contínua da monitorização e da educação para evitar o uso indevido e doses elevadas de metformina, mitigando assim os casos de overdose associada a esse fármaco.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

PORTA, J.M.P.; LEDESMA, H.M.V.; FLORISTÁN, C.V.V.; DUFOL, A.F.; GÓMEZ, T.S.; LIPE, R.A.. **Incidence, factors related to presentation, course and mortality of metformin-associated lactic acidosis in the healthcare area of a tertiary hospital**. BVS, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699518300948?via%3Dihub. Acesso em 19 jan. 2024.

STEVENS, A.; HAMEL, J.F.; TOURE, A.; HADJADJ, S.; BOELS D.. **Metformin overdose: A serious iatrogenic complication-Western France Poison Control Centre Data Analysis**. BVS, 2019. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13273. Acesso em 20 jan. 2024.