

Metformina: Um “Velho” Fármaco com Novas Aplicações ou um Fármaco em Fim-de-linha?

Metformin: An “Old” Drug with New Applications or an End of the Line Drug?

R. Gano¹, R. Gomes¹, M. Ardérius¹

1 – Serviço de Medicina III, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Caro editor,

Lemos com agrado o artigo publicado no último número, intitulado “Associação entre défice de vitamina B12 e o agravamento da neuropatia em doentes diabéticos tipo 2 e pré-diabéticos medicados com metformina: revisão narrativa da literatura”,⁽¹⁾ onde os autores fizeram uma revisão interessante sobre um dos possíveis efeitos adversos da utilização crónica da metformina, o défice de vitamina B12. De facto, este “velho” fármaco tem, nos últimos anos, despertado interesse em novas áreas além do controlo metabólico e redução do risco cardiovascular. Por outro lado, há um número crescente de especialistas que considera que o seu papel no tratamento da diabetes poderá estar sobrevalorizado, sobretudo nesta nova era com novas armas terapêuticas.^(2,3)

Continuando a ser recomendada pelas principais sociedades internacionais de endocrinologia e diabetologia como terapêutica de primeira linha para a diabetes *mellitus* tipo 2,⁽⁴⁻⁶⁾ a metformina é um dos fármacos mais utilizados em todo o mundo desde há vários anos. Apesar de a compreensão dos seus mecanismos de acção permanecer incompleta, apresenta um perfil de segurança inequivocamente favorável.⁽⁷⁾

Nos últimos anos, o aumento da esperança de vida, o envelhecimento das populações⁽⁸⁾ e o natural desejo da preservação da juventude, tem gerado um crescente in-

teresse por alguns potenciais efeitos deste fármaco para além do tratamento da diabetes, resultando na publicação de alguns artigos interessantes.

Alguns estudos mostram eventual efeito protector nas doenças neurodegenerativas^(9,10) enquanto outros mostraram potencial agravamento.⁽¹¹⁾ Os múltiplos factores confundentes poderão explicar esta variabilidade de resultados.

Porque a hiperglicémia contribui para o envelhecimento através da acumulação de produtos finais da glicosilação avançada e a restrição calórica contribui para um aumento na esperança de vida,⁽¹²⁾ não surpreendem os resultados que sugerem potenciais efeitos benéficos da metformina no envelhecimento e fragilidade⁽¹³⁾ e no aumento da esperança de vida.⁽¹⁴⁾

Há ainda meta-análises que sugerem associação com um menor risco de cancro e melhoria da sobrevivência destes doentes,^(13,15) em eventual relação com interações em várias vias de sinalização oncogénica.⁽¹⁶⁾ A maioria dos estudos são retrospectivos ou baseados em experimentação animal, mas já existem alguns estudos prospectivos em humanos.^(17,18) Os resultados permanecem controversos.

Os estudos observacionais, sobretudo os não longitudinais, são relevantes para levantar hipóteses sobre relações de causalidade, mas não são a melhor forma de estabelecer essa mesma causalidade. Para esse efeito, o desenho mais adequado é o ensaio clínico aleatorizado, estratificado e com ocultação. Finalizado o período de protecção de patente da metformina, o interesse da indústria farmacêutica em conduzir esse tipo de ensaios (demorados e onerosos) será reduzido, pelo que a responsabilidade pelos mesmos terá que recair sobre os grupos cooperativos e académicos.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Rita Gano
Serviço de Medicina III, Hospital Pulido Valente
Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa
Portugal
E-mail: rita.gano@gmail.com

Perceber se este "velho" fármaco revela novas utilidades, tanto em diabéticos como em não diabéticos e se o aparecimento de novos fármacos antidiabéticos vai acabar por retirar à metformina o papel de primeira linha no tratamento da diabetes é um desafio para a comunidade científica nos próximos anos. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse/
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores negam a existência de patrocínios/*The authors deny the existence of sponsorships.*

BIBLIOGRAFIA

- Andrade R, Soares C, Spínola AC, Rei S. Associação entre Défi- ce de Vitamina B12 e o Agravamento da Neuropatia em Doen- tes Diabéticos Tipo 2 e Pré-diabéticos Medicados com Metfor- mina: Revisão Narrativa da Literatura. *Rev Port Diabetes.* 2021; 16(1): 9-12.
- Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 12: 1-13.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Kosiborod M, Inzucchi SE. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials. *J Gen Intern Med.* 2017; 32(9): 1044-51.
- Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(January): S111-24.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41(2): 255-323.
- Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. *Rev Port Diabetes.* 2018; 13(4): 154-80.
- Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA.* 2019; 321(19): 1926-7.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projec- tions with a Bayesian model ensemble. *Lancet.* 2017; 389(10076): 1323-35.
- Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimer's Dis.* 2014; 41(1): 61-8.
- Hervás D, Fornés-Ferrer V, Gómez-Escribano AP, Sequedo MD, Peiró C, Millán JM, et al. Metformin intake associates with bet- ter cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS One.* 2017; 12(6): 1-11.
- Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metfor- min exposure on neurodegenerative diseases in elderly pa- tients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuro-Psychophar- macology Biol Psychiatry.* 2017; 79: 77-83.
- Anisimov VN. Metformin: Do we finally have an anti-aging drug? *Cell Cycle.* 2013; 12(22): 3483-9.
- Piskovatska V, Stefanyshyn N, Storey KB, Vaiserman AM, Lushchak O. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology.* 2019; 20(1): 33-48.
- Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in peo- ple initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes, Obes Metab.* 2014; 16(11): 1165-73.
- Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, Rêgo DF, Simeoni LA, Guerra ENS, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(1): 167-80.
- Lei Y, Yi Y, Liu Y, Liu X, Keller ET, Qian CN, et al. Metformin tar- gets multiple signaling pathways in cancer. *Chin J Cancer.* 2017; 36(1): 1-9.
- Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colo- rectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: A representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011; 11(1): 20.
- Landman GWD, Kleefstra N, Van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: Zodiac-16. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 322-6.