

Perguntas recebidas da Coordenação de Imprensa: (01/fev/2024)

- Realmente existem estudos que associam a metformina a efeitos anticancerígenos e a perda de peso, proteção contra doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e doença hepática gordurosa não alcoólica?

As aplicações da metformina incluem, mas não estão limitadas a, redução da glicemia, perda de peso e síndrome de ovário policístico. Há pesquisas iniciais em andamento indicando que esse agente pode ter outras prováveis indicações de uso.

Em duas revisões da literatura científica, os autores buscaram evidências clínicas disponíveis sobre novas indicações da metformina ¹ e evidências clínicas e pré-clínicas sobre os possíveis benefícios da metformina ², os resultados foram:

Efeito protetor da metformina contra doenças cardiovasculares:

Está bem estabelecido que os pacientes com DM2 têm um risco notadamente maior de desenvolver infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral do que indivíduos sem diabetes ¹.

Embora, os medicamentos antidiabéticos atuais sejam altamente eficazes no tratamento da hiperglicemia, o DM2 continua sendo um fator de alto risco para doenças cardiovasculares. Os efeitos benéficos da metformina nas doenças cardiovasculares já foram relatados na literatura ².

Sobre possíveis efeitos da metformina como agente anticancerígeno, doença Alzheimer, doença hepática gordurosa não alcoólica não encontramos evidências robustas que corroborem ou não essas indicações. Os dados encontrados estão descritos a seguir:

Efeitos anticancerígenos da metformina: Há estudos **sugerindo** a metformina como um agente antitumoral.

Entretanto, em metanálise de estudos observacionais, os estudos não sugeriram associação significativa em administração de metformina, entre outros, e o risco de câncer de próstata ³. Os resultados epidemiológicos permanecem contraditórios.

-- **perda de peso:** Uma revisão da literatura buscou analisar os efeitos de perda de peso dos agentes de tratamento da DM2. Os autores concluíram que a metformina, e outros, tem efeitos moderados na perda de peso (entre 3 e 5% de perda de peso). Os autores concluíram que pesquisas futuras devem examinar os mecanismos moleculares que identifiquem a propriedade de redução de peso dos agentes da DM2 ⁴.

-- **doença de Alzheimer:** Há estudos em modelos animais que sugerem que a metformina pode diminuir o risco de doença de Alzheimer e demências relacionadas. No entanto, foram encontrados estudos em humanos que sugerem que a metformina pode aumentar o risco dessas doenças ⁵.

-- **doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA):** Há controvérsias se a metformina está relacionada com esta doença.

Uma metanálise investigou a relação entre metformina e DHGNA. A pesquisa farmacológica mostrou que a metformina pode melhorar as características bioquímicas e metabólicas na progressão e no desenvolvimento de pacientes com DHGNA. Assim, a metformina pode ser um medicamento promissor para o tratamento dessa doença devido ao seu efeito metabólico ⁶.

Nessa linha, percebe-se que diversas questões, tal como, se essas prováveis indicações de metformina podem ser observadas em pacientes **não diabéticos**, precisam ser respondidas por futuros estudos clínicos rigorosos ²

Em síntese, embora existam muitas aplicações hipotéticas da metformina num enorme espectro de doenças, muitos mecanismos permanecem por elucidar. São necessárias mais evidências clínicas antes que a aplicação terapêutica da metformina possa ser estendida para tratar outras doenças além do diabetes.

- *Seu uso, com exceção para o tratamento do **diabetes tipo 2**, é recomendado?*

O tratamento de diabetes tipo 2 tem como objetivo principal evitar ou reduzir acidentes cardiovasculares, retinopatias graves, amputações e insuficiência renal grave (Prescrire, 2023). De acordo com as diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA), de todos os medicamentos antidiabéticos, atualmente, a metformina é o tratamento de primeira linha recomendado para diabetes tipo 2.

Indicações da metformina aprovadas pela Anvisa:

Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de ⁷:

- Diabetes mellitus tipo 2 em adultos, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfonilureias);

- Diabetes mellitus tipo 1, dependente de insulina; como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente, com precaução;

- Prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso (IMC \geq 24 kg/m² ; 22 kg/m² entre asiáticos) com pré-diabetes (IGT e/ou IFG e/ou HbA1c aumentada)

♣ e pelo menos um fator de risco adicional (tais como hipertensão arterial, idade acima de 40 anos, dislipidemia, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes gestacional) para desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 evidente e

♣ nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicos regulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado.

- Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).

Referencias

1. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(10):2863. <https://doi.org/10.3390/ijms19102863>
2. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Gholipour-Khalili E, Rezazadeh-Gavgani E, Majidazar R, Seraji P, Daneshvar S, Rezazadeh-Gavgani E. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022 Dec 7;34(2):151-160. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0252. PMID: 36474458.
3. Cui H, Wang Y, Yang S, He G, Jiang Z, Gang X, Wang G. Antidiabetic medications and the risk of prostate cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022 Mar;177:106094. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106094. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074527.
4. Fatma Haddad, Ghadeer Dokmak, Maryam Bader and Rafik Karaman. A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life* 2023, 13, 1012. <https://doi.org/10.3390/life13041012>
5. Tahmi M, Luchsinger JA. Metformin in the Prevention of Alzheimer's Disease and Alzheimer's Disease Related Dementias. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(4):706-717. doi: 10.14283/jpad.2023.113. PMID: 37874091.
6. Yuanshe Huang, Xiaodong Wang, Chen Yan, Chen Li, Lidan Zhang, Lai Zhang, Liang, Tianlei Liu, Jingxin Mao. Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine* (2022) 101:43
7. Merckgroup.com.br/ bulario Glifage