

## USO DE METFORMINA EM PACIENTES COM PRÉ-DIABETES

### USE OF METFORMIN IN PRE-DIABETES PATIENTS

SOARES, P.F.N.; OBRELI-NETO, P.R.

<sup>1e2</sup>Curso de Farmácia – Centro Universitário de Ourinhos- Unifio

#### RESUMO

Indivíduos com pré-diabetes apresentam risco aumentado para desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2); sendo que aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes irão desenvolver DM2 dentro de 3 – 5 anos. Assim, é extremamente importante a adoção de intervenções que consigam reduzir o número de indivíduos com pré-diabetes que irão desenvolver DM2. Uma alternativa utilizada frequentemente é o tratamento com metformina. Esse estudo teve como objetivo analisar os resultados de revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade da metformina na redução do risco relativo de indivíduos com pré-diabetes desenvolverem DM2. Foram incluídas revisões sistemáticas que analisarem somente ensaios clínicos controlados randomizados, publicadas nos idiomas língua portuguesa, inglês e espanhol, publicadas na base de dados Pubmed. Foi verificado que independentemente da dose de metformina utilizada ocorreu uma redução de aproximadamente 20% no risco relativo de indivíduos com pré-diabetes desenvolverem DM2. O número necessário para tratar variou de 7 – 14. Os resultados das revisões sistemáticas analisadas verificaram que a metformina é uma estratégia efetiva na redução do risco relativo de indivíduos com pré-diabetes desenvolverem DM2.

**Palavras-chave:** Pré-diabetes; Metformina; Farmacoepidemiologia

#### ABSTRACT

Individuals with pre-diabetes are at increased risk for developing type 2 diabetes mellitus (DM2); approximately 25% of individuals with pre-diabetes will develop DM2 within 3 - 5 years. Thus, it is extremely important to adopt interventions that can reduce the number of individuals with pre-diabetes who will develop DM2. A frequently used alternative is treatment with metformin. This study aimed to analyze the results of systematic reviews that assessed the effectiveness of metformin in reducing the relative risk of individuals with pre-diabetes to develop DM2. Systematic reviews that analyze only randomized controlled clinical trials, published in Portuguese, English and Spanish, published in the Pubmed database were included. It was found that regardless of the dose of metformin used, there was a reduction of approximately 20% in the relative risk of individuals with pre-diabetes to develop DM2. The number needed to treat ranged from 7 - 14. The results of the systematic reviews analyzed found that metformin is an effective strategy in reducing the relative risk of individuals with pre-diabetes to develop DM2.

**Keywords:** Pre-diabetes; Metformin; Pharmacoepidemiology.

#### INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos mecanismos (SBD, 2019). Indivíduos nos quais a concentração sanguínea de glicose não é elevada o suficiente para atender aos critérios diagnósticos de DM, mas que são elevadas demais para serem consideradas normais, são classificados como pré-diabetes (ADA, 2020).

O pré-diabetes não deve ser considerado como uma enfermidade, mas como um risco aumentado para DM e doenças cardiovasculares (ADA, 2020). O pré-diabetes é associado com obesidade (principalmente obesidade visceral), dislipidemia, e hipertensão arterial (ADA, 2020).

Estudos prévios verificaram que aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes irão desenvolver DM tipo 2 (DM2) nos próximos 3 – 5 anos (NATHAN et al., 2007; GERSTEIN et al., 2007). Assim, é extremamente importante a adoção de intervenções que sejam efetivas em evitar que pacientes com pré-diabetes desenvolvam DM2.

Três intervenções tem sido utilizadas, isoladamente ou associadas, em indivíduos com pré-diabetes para evitar o desenvolvimento de DM2: atividade física, modificações da dieta alimentar e tratamento medicamentoso. Mudanças no estilo de vida podem reduzir o desenvolvimento de DM2 em 58% após 3 anos, em 43% após 7 anos, em 34% após 10 anos, e em 27% após 15 anos (KNOWLER et al., 2002; KNOWLER et al., 2009; LINDSTROM et al., 2006). Vários antidiabéticos orais foram efetivos em diminuir a incidência de DM2 quando administrados em pacientes com pré-diabetes (CHIASSON, 2006; DEFRONZO et al., 2011).

A metformina é um antidiabético oral de fácil acesso no Brasil (dispensado gratuitamente em farmácias de unidades de saúde da atenção primária do Sistema Único de Saúde, e estabelecimentos farmacêuticos privados que integram o Programa Aqui Tem Farmácia Popular). Nesse sentido, este estudo teve como objetivo analisar revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade da metformina em prevenir o desenvolvimento de DM2 em pacientes com pré-diabetes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizada revisão narrativa utilizando os descritores: metformina, pré-diabetes. Foram incluídas revisões sistemáticas que analisaram somente ensaios clínicos controlados, publicados em idioma língua portuguesa, espanhol e inglês. Não foi definido limite de tempo para inclusão no estudo. Foram utilizadas as bases de dados Scielo e Pubmed para busca dos estudos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as revisões sistemáticas analisadas verificaram que o uso de metformina em indivíduos com pré-diabetes reduziu significativamente o desenvolvimento de DM2 nesses indivíduos; independentemente se foi usado doses maiores (850mg três vezes ao dia) ou doses menores (250mg três vezes ao dia) (Quadro 1).

O número necessário para tratar variou de 7 – 14 na revisão sistemática realizada por Lily; Godwin (2009), e foi de 14 (IC95% 10 – 22) na revisão sistemática realizada por Barry et al. (2017).

A redução no risco relativo de desenvolver DM2 em indivíduos com pré-diabetes utilizando metformina apresentou resultados semelhantes nas revisões sistemáticas que analisaram esse desfecho; por exemplo na revisão sistemática realizada por Barry et al. (2017) foi verificada uma redução no risco relativo de 26% (IC95% 16 – 35), e na revisão sistemática realizada por Sheng et al (2019) foi verificada redução no risco relativo de 20%.

A revisão sistemática realizada por Yuen et al. (2010) verificou resultados conflitantes referentes a comparação da efetividade do uso de metformina versus mudanças no estilo de vida na redução do risco relativo de indivíduos com pré-diabetes desenvolverem DM2. Foi verificado em um ensaio clínico controlado que o uso de metformina promove maior redução no risco relativo de desenvolver DM2 *versus* mudanças de estilo de vida (RR 1,98 [IC95% 1,03 – 3,80]). Enquanto que no outro estudo mudanças de estilo de vida apresentaram maior redução no risco relativo *versus* metformina (RR 0,88 [IC95% 0,64 – 1,21]).

Então, o uso da metformina independente da dose usada em pacientes com pré-diabetes diminuiu o risco do mesmo apresentar o DM2 ao longo da vida.

**Quadro 1.** Revisões sistemáticas que avaliaram a efetividade da metformina na redução do risco relativo de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos com pré-diabetes.

<b>Autor, ano</b>	<b>Desenhos dos estudos incluídos na revisão sistemática, número de estudos incluídos, número de pacientes incluídos</b>	<b>Resultados</b>
LILY et al., 2009	Ensaio clínico controlado randomizado, três, 2.506	O uso de metformina diminuiu a taxa de conversão de pré-diabetes em DM2. Isso ocorreu tanto em doses maiores (850mg três vezes ao dia) e doses menores (250mg três vezes ao dia); em pessoas de diferentes etnias. O número necessário para tratar ficou entre 7 – 14 para tratamentos por períodos maiores do que 3 anos.
BARRY et al., 2017	Ensaio clínico controlado randomizado, quatro, 2.663	O uso de metformina mostrou redução de 26% do RR (IC95% 16 – 35) de desenvolver DM2 enquanto os indivíduos utilizaram esse antidiabético. Foi verificado um necessário para tratar de 14 (IC95% 10 – 22).
YUEN et al., 2010	Ensaio clínico controlado randomizado, dois, 373	Foi verificado em um ensaio clínico controlado que o uso de metformina promove maior redução no risco relativo de desenvolver DM2 <i>versus</i> mudanças de estilo de vida (RR 1,98 [IC95% 1,03 – 3,80]). Enquanto que no outro estudo mudanças de estilo de vida apresentaram maior redução no risco relativo <i>versus</i> metformina (RR 0,88 [IC95% 0,64 – 1,21]).
SHENG et al (2019)	Ensaio clínico controlado randomizado, trinta e dois, 43.669	Uso de metformina associado à mudanças no estilo de vida em indivíduos com pré-diabetes promove uma redução de 20% no risco relativo de desenvolver DM2.

DM2 = diabetes mellitus tipo 2. IC = intervalo de confiança. RR = risco relativo.

## CONCLUSÃO

Os resultados das revisões sistemáticas analisadas demonstraram que o uso de metformina em indivíduos pré-diabéticos reduziu significativamente o risco de desenvolvimento de DM2.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in diabetes 2020. **Diabetes Care**, v.43, v.supl1, p.1-224, 2020.
- BARRY, E. et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. **The British Medical Journal**, v.356, p.i6538, 2017.
- CHIASSON, J.L. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. **Endocrine Practice**, v.12, n.supl1, p.25-30, 2006.
- DEFRONZO, R.A. et al. Pioglitazone for diabetes Prevention in impaired glucose tolerance. **New England Journal of Medicine**, v.364, n.12, p.1104-1115, 2011.
- GERSTEIN, H.C. et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.78, n.3, p.305-312, 2007.
- KNOWLER; W.C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New England Journal of Medicine**, v.346, n.6, p.393-403, 2002.
- KNOWLER, W.C. et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **Lancet**, n.374, n.9702, p. 1677-1686, 2009.
- LILY, M.; GODWIN, M. Treating prediabetes with metformin. **Canadian Family Physician**, v.55, n.4, p.363-369, 2009.
- LINDSTROM, J. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. **Lancet**, v.368, n.9548, p.1673-1679, 2006.
- NATHAN, D.M. et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. **Diabetes Care**, v.30, n.3, p.753-759, 2007.
- SHENG, Z. et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v.10, 2019.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clasad, 2019.
- YUEN, A. et al. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v.34, n.2, p.172-178, 2010.