

ABSTRACT COMENTADO

DPP

DR. FREDDY GOLDBERG
(CRM-SP: 24736)
ENDOCRINOLOGISTA

MERCK



Dr. Freddy Goldberg (CRM-SP: 24736)

Atualmente é investigador principal e diretor clínico no Centro de Pesquisas Clínicas (CPCLIN); presidente da Comissão de Pesquisa da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); membro titular do Comitê de Ciência e Tecnologia do Conselho Nacional de Saúde e médico do Hospital Israelita Albert Einstein

Segurança, tolerabilidade e perda de peso associadas ao tratamento com metformina no estudo de desfechos do programa de prevenção do diabetes (DPPOS)¹: um estudo comentado

Introdução

O objetivo do estudo DPPOS, de longo prazo, foi analisar a segurança, a tolerabilidade e a perda de peso em conjunto com a diminuição da circunferência da cintura nos pacientes que participaram do Programa de Prevenção do Diabetes (DPP)¹. O DPP demonstrou que a metformina foi eficaz em prevenir/retardar a ocorrência de diabetes em uma população com alto risco de desenvolver essa condição².

Ao término do DPP, que foi um estudo randomizado e duplo-cego, os pacientes que tinham sido randomizados para o tratamento com a metformina foram convidados a continuar a usá-la por um período de sete a oito anos, para que seus efeitos pudessem ser estudados em longo prazo, principalmente em relação à incidência das complicações do diabetes e ao impacto da aderência e do uso do medicamento na perda de peso e na diminuição da circunferência da cintura¹.

Com o uso de metformina em longo prazo, não foram identificados problemas significativos de segurança. Efeitos adversos gastrointestinais foram mais frequentes com o uso da metformina do que com o uso do placebo, mas esses efeitos se amenizaram com o tempo de uso¹. Durante o estudo DPP, observou-se uma diminuição discreta, não progressiva, da hemoglobina e do hematócrito durante o primeiro ano de uso da metformina. Além disso, foram observadas perda de peso e diminuição da circunferência abdominal com metformina em comparação com placebo (2,06kg \pm 5.65% vs. 0,02kg \pm 5.52%, $p < 0.001$, e 2,13 \pm 7,06cm

vs. 0,79 \pm 6,54cm, $p < 0.001$). Essa perda de peso se manteve significativamente maior durante o seguimento de longo prazo (DPPOS) e demonstrou estar correlacionada à aderência ao tratamento ($p < 0.001$)¹.

Desenho e metodologia dos estudos

No estudo DPP, conduzido entre 1996 e 1999, 3234 pacientes com alto risco de desenvolver diabetes do tipo 2 (DM2) foram randomizados para receber um programa estruturado de mudança intensiva de estilo de vida ou, alternativamente, um aconselhamento convencional e um tratamento com placebo (1082 pacientes) ou com metformina (1079 pacientes)².

A metformina foi iniciada com 850mg/dia e titulada para 1700mg/dia após um mês, se bem tolerada. O estudo se completou em 2001, com uma participação média dos pacientes de 2,8 anos. Os pacientes foram submetidos a dois testes de tolerância à glicose para que fosse investigada a progressão para o diabetes. Verificou-se, em relação ao placebo, uma diminuição de 58% no risco de evoluir para o DM2, provida pela mudança intensiva de estilo de vida, enquanto a metformina diminuiu esse risco em 31%².

Após a divulgação dos resultados do DPP, todos os pacientes que tinham sido alocados ao tratamento com metformina ou com placebo foram convidados a receber um programa de orientação similar de mudança de estilo de vida e convidados a continuar utilizando a mesma medicação que haviam utilizado durante o estudo, tornando o estudo aberto e excluindo o grupo placebo. Esse convite incluiu os pacientes que haviam evoluído para o diabetes, contanto que sua glicemia de

jejum não estivesse acima de 140mg/dl ou sua hemoglobina glicada estivesse abaixo de 7%¹.

Desse modo, o DPP foi estendido, agora como estudo aberto, denominado DPPOS, com o objetivo de avaliar a segurança do uso da metformina em longo prazo, bem como seu possível efeito benéfico no risco de desenvolver complicações cardiovasculares³. Cerca de 88% dos pacientes do DPP concordaram em participar do DPPOS e em se submeter a avaliações trimestrais, visando a verificar a presença de efeitos adversos e a aderência à medicação. A avaliação do peso era realizada semestralmente e a da circunferência abdominal, anualmente, assim como a avaliação laboratorial^{1,4}.

As análises estatísticas foram realizadas em duas partes: a primeira abrangendo dois anos durante o período duplo-cego (DPP), e esse tempo foi escolhido porque todos os pacientes participaram no mínimo por esse tempo; e a segunda com um período de sete a oito anos de seguimento aberto (DPPOS), que durou até 27 de agosto de 2008. Desse modo, o estudo também apresenta dados de nove anos de uso contínuo de metformina, que é o tempo de seguimento mínimo do combinado DPP+DPPOS¹.

As mudanças do peso e da circunferência abdominal foram examinadas de modo estratificado de acordo com a aderência à medicação, sendo considerado aderente quem

tomava mais do que 80% da medicação. Esta aderência foi categorizada em: baixa aderência: pacientes que podem ter tomado alguma medicação mas nunca reportaram tomar mais do que 80% do medicamento prescrito; menos de 50% de aderência: pacientes que eram aderentes em mais do que 0% e menos do que 50% das visitas; mais do que 50% de aderência: pacientes que eram aderentes em mais do que 50% e menos do que 90% das visitas; e altamente aderentes: pacientes que eram aderentes em >90% das visitas¹.

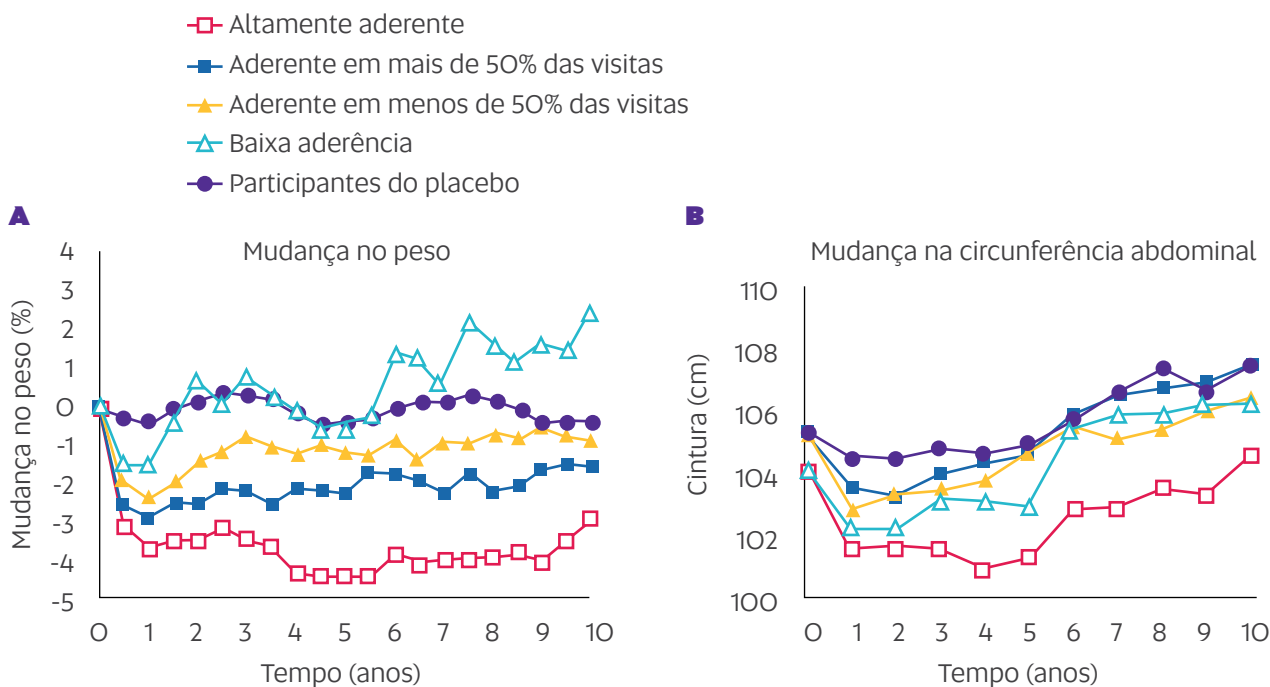
Para a análise da segurança e da tolerabilidade, foram excluídas todas as visitas após o diagnóstico de diabetes, para evitar o efeito confundidor de outras drogas usadas em conjunto com a metformina para o tratamento¹.

Modelos de efeitos fixos com o pressuposto de distribuição normal foram usados para computar medidas repetidas das médias de peso e circunferência abdominal, as quais foram ajustadas para os valores basais. As ocorrências de eventos adversos ao longo do tempo foram estratificadas de acordo com o grupo de tratamento¹.

Resultados principais

Os resultados relativos à evolução do peso e da cintura abdominal foram descritos na introdução, mas, como se pode observar na figura 1, a aderência à medicação tem efeito sobre esses parâmetros¹.

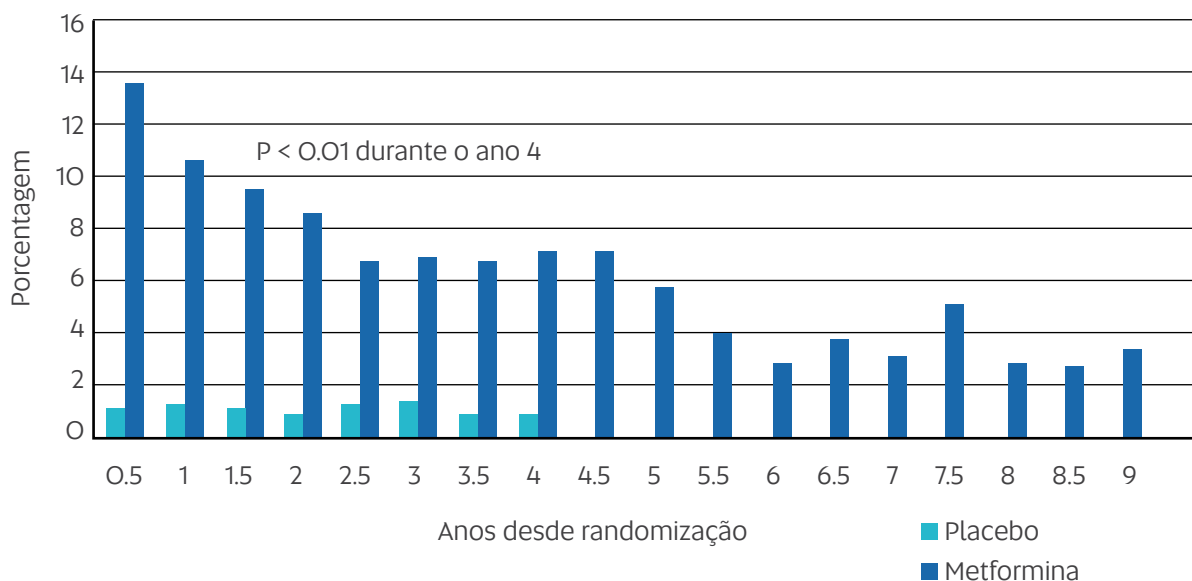
Figura 1 - Efeito de metformina sobre o peso e a circunferência abdominal ao longo de nove anos de uso, em uma população de pacientes com pré-diabetes estratificada pelo grau de aderência à medicação¹



Em relação à segurança, os eventos adversos mais frequentes foram os gastrointestinais, cuja

frequência ao longo do tempo pode ser observada na figura 2¹:

Figura 2 - Porcentagem com sintomas gastrointestinais reportados e atribuídos ao medicamento em estudo nos últimos três meses



Discussão

A metformina não é um tratamento indicado para obesidade^{5,6}. No entanto, a perda de peso com seu uso é reportada em diversos estudos^{7,8}. Em uma meta-análise de metformina, a perda de peso, após um ano de tratamento, foi de 2,23kg, enquanto no DPP a perda de peso no primeiro ano foi de 2,7kg, em comparação ao grupo placebo^{1,8}.

Além de ser um tratamento consagrado para o DM2, metformina retarda/reduz a evolução para o DM2 em pacientes portadores de pré-diabetes². Análises mais recentes de dados do DPP sugerem que até 64% desse efeito seja devido à perda de peso⁴. O mecanismo de perda de peso com a metformina é a diminuição do apetite. A metformina aumenta a produção do GDF-15 que tem ação anorética no hipotálamo⁹.

A aderência à medicação tem um papel importante na perda de peso. No DPP, 72% dos pacientes foram aderentes em mais do que 50% ou 90% das visitas (62% dos pacientes no DPPOS), o que contribuiu para esses

resultados¹. Como a segurança também é importante para a aderência, os dados do DPPOS demonstraram não haver problemas significativos de segurança, mesmo com o uso prolongado de metformina¹.

Os efeitos colaterais mais frequentes foram os gastrointestinais, mas estes diminuíram com o tempo. No primeiro ano do DPP, cerca de 10% dos pacientes reportavam algum sintoma, e esse número caiu para cerca de 3% no último ano do DPPOS (figura 2). Anemia e deficiência de vitamina B12 também ocorreram, mas foram eventos raros. A hipoglicemia e a acidose láctica não foram vistas, apesar do alto número de pacientes-ano de seguimento: 18 mil¹.

Conclusão

Nesse estudo, que é o maior e o mais longo realizado com metformina, demonstrou-se que esse medicamento foi capaz de provocar uma significativa perda de peso com segurança e boa tolerabilidade. A perda de peso foi significativa por até dez anos de seguimento e parece estar relacionada à aderência à medicação.

Referências

- 1- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2012;35(4):731-737.
- 2 - Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;7;346(6):393-403.
- 3- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-875.
- 4- Aroda VR et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1601-1611.
- 5- Oh TJ. The Role of Anti-Obesity Medication in Prevention of Diabetes and Its Complications. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(3):158-166.
- 6- Glifage: cloridrato de metformina [bula de remédio]. Lyon (França): Merck; 2016.
- 7- Zhou L, Cai X, Yang W, Han X, Ji L. The magnitude of weight loss induced by metformin is independently associated with BMI at baseline in newly diagnosed type 2 diabetes: Post-hoc analysis from data of a phase IV open-labeled trial. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(4):671-677.
- 8- Solymár M, Ivic I, Pótló L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P, Pétervári E, Czopf L, Hussain A, Gyöngyi Z, Sarlós P, Simon M, Mátrai P, Bérczi B, Balaskó M. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - a meta-analysis. *PLoS One*. 2018;26;13(11):e0207947.
- 9- Coll AP et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* [epub]. 2019.

DOC
CONTENT

RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878
SP Av. Santa Catarina, 1.521 - Sala 308 - Vila Mascote - CEP: 04378-300 - (11) 2539-8878
USA 4929 Corto Drive - Orlando - FL - 32837 - 1 (321) 746-4046
www.doccontent.com.br | atendimento@doccontent.com.br

CEO: Renato Gregório | **Gerente geral:** Sâmya Nascimento | **Gerente editorial:** Thais Novais (MTB: 35.650/RJ) | **Coordenadora de conteúdo:** Julia Lins | **Coordenador médico:** Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | **Coordenadora de Pró-DOC:** Alice Selles | **Revisora:** Camila Moraes | **Designers gráficos:** Douglas Almeida, Isabela Monteiro e Monica Mendes | **Gerentes de relacionamento:** Fabiana Costa, Karina Magalhães, Michele Baldin, Selma Brandespim e Thiago Garcia | **Assistentes comerciais:** Heryka Nascimento, Jessica Oliveira e Patrício Bezerra | **Produção gráfica:** Francynne Pereira

Copyright© 2020 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório Merck, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Merck.

Glifage®



cloridrato de metformina

o padrão ouro³ no tratamento do Diabetes
Dose utilizada no DPP para o tratamento do pré-diabetes¹



Indicação
para o
tratamento
do Pré-Diabetes
em **bula**²

Dose diária de
metformina utilizada
no estudo DPP:

850mg / 1700mg¹



EXAME



DIAGNÓSTICO



TRATAMENTO

Referências Bibliográficas: 1. DPP Research Group et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. Fev 2002; 346(6): 393-403; 2. Bula Glifage XR bulário Arvisa 05/07/2019; 3. Bosi E. Metformin—the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? Diabetes Obes Metab. Mai 2009;11 Suppl 2:3-8;

Contraindicações: doenças hepáticas. **Interação medicamentosa:** diuréticos de alça podem ocasionar falência renal levando ao acúmulo de metformina.

Glifage® XR - cloridrato de metformina. **Apresentações:** comprimidos de liberação prolongada com 500 mg, 750mg, 850mg e 1g. Uso Oral - Adulto. **Indicações:** Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não dependente de insulina em adultos e crianças acima de 10 anos, isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos; tratamento do diabetes mellitus tipo 1 em complementação à insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente; na prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso com pré-diabetes. Também indicado na Síndrome dos Ovarios Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal). **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer dos excipientes da formulação. Qualquer tipo de acidose metabólica. Pré-coma diabético. Condições capazes de provocar hipoxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque. Insuficiência renal grave. Condições capazes de alterar a função renal, tais como: desidratação, infecção grave ou choque. Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. **Advertências e precauções:** Acidose lática: Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose lática, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. Os médicos devem alertar os pacientes e cuidadores a respeito do risco e dos sintomas da acidose lática. Função renal: A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento. Cuidado especial em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como uso em idosos, em presença de desidratação ou no início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais. Função cardíaca: Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada. Administração com contrastes iodados: a metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável. Cirurgia: a metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável. Gravidez e lactação: Categoria de risco B. Ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, o diabetes não deve ser tratado com metformina, devendo-se utilizar insulina para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia. A metformina é excretada no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas: pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: uso com cautela em pacientes idosos. Em função da ausência de dados, Glifage® XR não tem seu uso recomendado em crianças. Este medicamento não é indicado para menores de 17 anos. **Interações medicamentosas:** Associações contraindicadas: Meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 ml/min ou TFGe abaixo de 45 ml/min/1,73m² recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 ml/min ou TFGe abaixo de 60 ml/min/1,73m² quando a administração for intra-arterial (ver "Contraindicações"). Associações com cautela: Alcool: deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool. Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticóides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos; especialmente os de alça. Substratos/inibidores de OCT1 (verapamil) e Indutores do OCT1 (Rifampina). Substratos/inibidores de OCT2 (cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe). **Reações adversas:** Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regredem espontaneamente na maioria das vezes. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. Comuns: distúrbios do paladar. **Posologia:** Glifage® XR 500 mg: a dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2.000 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 750 mg: a dose inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 3 comprimidos, equivalentes a 2.250 mg de metformina (sempre no jantar). Glifage® XR 1g: utilizado como um tratamento de manutenção para pacientes que já tratados com 1.000 mg ou 2.000 mg de metformina. A dose máxima não deve exceder a 2 comprimidos uma vez ao dia, durante o jantar. Em pacientes que já fazem uso de metformina, a dose inicial de Glifage® XR deve ser equivalente à dose diária total de Glifage®. Se o controle glicêmico não for alcançado com a dose máxima diária uma vez ao dia, a mesma dose pode ser considerada, mas dividida ao longo do dia. Síndrome dos Ovarios Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de Glifage® XR 500 mg) em uma única tomada. Monoterapia em pré-diabetes: a dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade. Insuficiência renal: pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 ml/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 ml/min/1,73 m²) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose lática, a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 750 mg de cloridrato de metformina ao dia e a dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg. A função renal deve ser rigorosamente monitorada. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** M.S. 1.0089.0340. Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC), pelo tel.: 0800-7277293 ou em nosso site na Internet: <http://www.merck.com.br.150719>.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

DISTRIBUIÇÃO RESTRITA À CLASSE MÉDICA
BR/GLUX/1119/0120a(1) / Março / 2020

MERCK