

INTERAÇÃO CELULAR DA METFORMINA A NÍVEL HEPÁTICO: UMA REVISÃO

FREGNI J. V.¹; DUARTE A. S.²

Palavras-chave: AMPK. Biguanida. Diabetes.

INTRODUÇÃO

A metformina, um fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tem ganhado relevância contínua desde sua introdução na prática clínica na década de 1950 (Cusi; DeFronzo, 1998). Segundo o Anuário da Indústria Farmacêutica de 2022, ela foi o terceiro princípio ativo mais vendido no Brasil, confirmando seu impacto significativo na saúde pública. A popularidade da metformina se deve, em grande parte, à sua eficácia na redução da glicemia, além de ser bem tolerada e de baixo custo, o que contribui para a sua larga utilização tanto no âmbito do sistema de saúde pública quanto no privado (SCMED, 2024).

O principal uso terapêutico da metformina é no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente em pacientes que apresentam sobrepeso ou obesidade, sendo um dos pilares no manejo dessa condição. Contudo, suas indicações vão além da glicemia, sendo frequentemente utilizada de forma "off-label" para o tratamento da obesidade em geral, síndrome dos ovários policísticos (SOP), e em algumas condições associadas à resistência insulínica (Luquetti, 2024; Siqueira; Frigeri, 2018). Além disso, estudos recentes têm investigado o potencial da metformina em retardar o envelhecimento celular e reduzir o risco de alguns tipos de câncer, ampliando ainda mais suas aplicações clínicas (Zanoni *et al.*, 2024).

O composto químico cloridrato de metformina pertence à classe das biguanidinas, derivada da galegina, um composto encontrado na planta *Galega officinalis*. Sua fórmula molecular é $C_4H_{11}N_5$, e ela se apresenta como um pó cristalino, branco e inodoro, com alta solubilidade em água. A estrutura relativamente simples da metformina, com um núcleo central de biguanida, confere a ela

¹ João Vítor Fregni. Acadêmico do Curso de Bacharelado em Enfermagem da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2024.

² Andréa Sabag Duarte. Orientadora. Especialista. Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. Apucarana – PR. 2024.

propriedades hidrofílicas, o que influencia diretamente sua absorção e biodistribuição. Além disso, sua baixa lipofilicidade impede que ela atravesse a membrana plasmática por difusão passiva, dependendo assim de transportadores específicos para exercer seus efeitos intracelulares (Neto *et al.*, 2015).

A metformina apresenta uma absorção lenta e incompleta no trato gastrointestinal, com uma biodisponibilidade oral variando entre 50% e 60%. Ela não se liga de maneira significativa às proteínas plasmáticas e se distribui rapidamente nos tecidos, especialmente no fígado, onde exerce sua ação principal. Um aspecto singular da metformina é que ela é excretada praticamente inalterada pelos rins, sem passar por biotransformação significativa no fígado, o que destaca a importância da função renal na determinação de sua meia-vida e segurança (Antunes; Bazotte, 2015).

Do ponto de vista farmacológico, a metformina exerce seus efeitos principalmente por meio da inibição da produção hepática de glicose (gliconeogênese), além de melhorar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e aumentar a captação de glicose pelo músculo esquelético. Seu mecanismo de ação envolve a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma enzima que regula o metabolismo energético celular. Essa ação sobre o fígado resulta na redução da gliconeogênese hepática, um dos fatores centrais no controle glicêmico em pacientes com DM2. Ao mesmo tempo, a metformina tem sido associada a uma leve redução da absorção de glicose no intestino e ao aumento da oxidação de ácidos graxos, contribuindo para seus efeitos metabólicos globais (Rena *et al.*, 2017).

A metformina é amplamente utilizada no tratamento do diabetes tipo 2, com efeitos bem estabelecidos na regulação da glicose. No entanto, seus mecanismos de ação no fígado, um órgão central no metabolismo energético, ainda não são completamente compreendidos. Considerando a relevância hepática na regulação glicêmica e o papel potencial da metformina em doenças hepáticas, é essencial revisar as interações celulares e moleculares dessa droga no fígado. Essa revisão pode contribuir para uma melhor compreensão de seus efeitos terapêuticos e ampliar seu uso clínico.

OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho é explorar as interações celulares da metformina no fígado, destacando seus mecanismos de ação e os efeitos terapêuticos a nível hepático. Especificamente, busca-se analisar como a metformina modula o

metabolismo energético e a sinalização celular hepática, além de identificar os efeitos da metformina na homeostase da glicose e na resistência à insulina hepática.

MÉTODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, elaborada a partir de trabalhos científicos que abordam o mecanismo ação da metformina a nível hepático. A busca foi realizada a partir de descritores em português e em inglês, combinados entre si: metformina, fígado, mecanismo molecular, mecanismo celular, *metformin*, *liver*, *molecular mechanism*, *cellular mechanism*. A pesquisa buscou por trabalhos no período de 2014 a 2024, obtidos nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED) e GoogleScholar. Como critério de exclusão foram considerados artigos publicados anteriormente a 2013, dissertações, teses, monografias, artigos não disponibilizados integralmente e pesquisas incompletas.

RESULTADOS

A metformina exerce seus efeitos no fígado principalmente através da ativação da enzima quinase ativada por AMP (AMPK). A AMPK é um sensor energético celular que, quando ativado, promove a inibição da produção de glicose hepática, reduzindo a gliconeogênese e a glicogenólise. Além disso, a metformina interfere no complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, o que leva a uma diminuição na produção de ATP e, conseqüentemente, a um aumento na relação AMP/ATP, ativando ainda mais a AMPK (Musi *et al.*, 2002; Zhou *et al.*, 2001).

Esse mecanismo enzimático promove o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, pois reduz a quantidade de glicose liberada pelo fígado na corrente sanguínea, ajudando a manter níveis de glicose mais estáveis (Santomauro Jún *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

A metformina é um medicamento essencial no tratamento do diabetes tipo 2, atuando de maneira eficaz através de três mecanismos principais: a redução da produção de glicose pelo fígado, o aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina e a diminuição da absorção de glicose pelo trato gastrointestinal. Esses mecanismos

combinados permitem um melhor controle dos níveis de glicose no sangue, sem aumentar a produção de insulina, mas otimizando a ação da insulina já presente no organismo. Dessa forma, a metformina não só ajuda a controlar a glicemia, mas também contribui para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, M. M.; BAZOTTE, R. B. Efeitos da Metformina na resistência insulínica: aspectos fisiopatológicos e mecanismos de ação farmacológica. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 10, n. 3, p. 105-112, 2015.

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmmed/anuarioestatistico-2022/view>. Acesso em: 4 set. 2024.

CUSI, K.; DEFRONZO, R. A. Metformin: a review of its metabolic effects. **Diabetes Reviews**, v. 6, n. 2, p. 89-131, 1998. Disponível em: <https://scholars.uthscsa.edu/en/publications/metformin-a-review-of-its-metabolic-effects>. Acesso em: 4 set. 2024.

LUQUETTI, C. M. *et al.* Uso de metformina para o tratamento da síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 1, n. 3, p. 884-891, 2024.

MUSI, N. *et al.* Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2074-2081, 2002.

NETO, E. M. R. *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

RENA, G. *et al.* The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017.

SANTOMAURO JÚN, A. C. *et al.* Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 120-125, 2008.

SIQUEIRA, L. O.; FRIGERI, F. C. Uso da metformina como agente emagrecedor. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 71, p. 285-292, 2018.

ZANONI, R. D. *et al.* A metformina como uma droga coadjuvante no tratamento de diversos tipos de cânceres: uma revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 2600-2611, 2024.

ZHOU, G. *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **The Journal of clinical investigation**, v. 108, n. 8, p. 1167-1174, 2001.