



Universidade de Brasília- UNB

Faculdade da Ceilândia- FCE

Curso de Farmácia

JULIANA TAVARES PACHECO

**O USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA EM PACIENTES OBESOS NÃO
DIABÉTICOS**

Brasília

2023

JULIANA TAVARES PACHECO

O USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA EM PACIENTES OBESOS NÃO DIABÉTICOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia, como requisito
parcial para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Tatiana Ramos Lavich

Universidade de Brasília - Faculdade de
Ceilândia
Orientadora

Prof.^a Fabiane Souza

Universidade de Brasília - Faculdade de
Ceilândia
Membro efetivo

Prof.^a Kelb Bousquet

Universidade de Brasília - Faculdade de
Ceilândia
Membro efetivo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora por me guiarem e me iluminarem até o presente momento, nada disso teria acontecido sem a força e sabedoria que eles me deram.

Agradeço meus irmãos Welington e Kalil, minha cunhada Michele, meu primo Noac, meu sobrinho Gael e afilhado Miguel que me deram forças nos momentos em que eu pensei em desistir, que se fizeram presentes nas dificuldades e sempre me apoiaram em todas as minhas decisões.

Agradeço os professores, monitores e tutores que passaram pela minha trajetória que me ensinaram e ajudaram a formar a profissional que estou prestes a me tornar.

Agradeço a minha orientadora e professora Tatiana Lavich por ser tão prestativa e querida nessa fase tenebrosa que é o TCC, por juntas arrancarmos diversas risadas e sempre estarmos alinhadas nos pensamentos e decisões, que ela possa ser inspiração para diversos graduandos assim como ela foi para mim.

Agradeço meu parceiro Peter Pelinski por me motivar a ser alguém melhor todos os dias, por me ajudar sempre que precisei, por acreditar que eu podia me tornar uma excelente farmacêutica, por não me deixar desistir e sempre estar de coração aberto para me escutar falar da faculdade.

Agradeço as farmacêuticas que me ajudaram nos meus estágios, Leticia Bernardo, Katiusce Ribeiro, Christiane Fernandes e todos os demais colegas da Drogafuji que tiveram a paciência por me orientarem e me ajudarem na fase final da minha graduação, que disseminaram conhecimento e histórias que incrementaram a profissional que estou prestes a me tornar.

Agradeço meus amigos, eles que deixaram a graduação mais leve, que juntos arrancamos risadas, dividimos choros e aflições, que apesar de toda a correria nunca me deixaram, que estiveram do meu lado quando pensei em desistir de tudo, em especial minhas melhores amigas da faculdade Ana Paula Damásio, Julia Vitoria, Leticia Araújo e Sabrina Arcanjo, meu amigo que sempre me arrancou boas risadas e partilhou comigo vários sufocos Mateus Alves, e ele que desde o meu momento mais sombrio está comigo e desde então nunca mais me abandonou, que me motiva e se faz presente em todas as circunstâncias Caio de Oliveira. Sou grata também por aqueles de fora da faculdade que me deram todo o suporte, que acreditam em mim e sempre me motivaram a seguir os meus sonhos, aos que escutaram as lamúrias e que vibravam com a minha felicidade.

Por fim, e não menos importante agradeço minha mãe Antonia Tavares, que sempre acreditou em mim, na minha força e que é a melhor amiga que eu posso ter, ela que foi a

inspiração desse trabalho e sempre será minha inspiração como mulher. Ao meu pai Jeremias Pacheco, agradeço por investir em mim, por confiar, por me admirar e por ser meu maior mentor e inspiração, não só agradeço, mas dedico a minha graduação na Universidade de Brasília para você, e tudo que virei a me tornar foi graças a sua dedicação e seu amor por mim.

Agradeço a vida, em olhar para trás e ver toda essa trajetória, por vibrar os momentos felizes e chorar os momentos dolorosos, agradeço o tempo por ter me tornado a mulher que me tornei, sou grata pela dor encarada no passado, pela força que me foi adquirida e pela resiliência.

EPÍGRAFE

“Me ensinaram que o caminho do progresso não era rápido nem fácil.” (Marie Curie)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

DM- Diabetes Mellitus

DM2- Diabetes mellitus 2

PEG- Produção endógena de glicose

IMC-Índice de Massa Corporal

LDL- Low density lipoproteins

HDL- High density lipoproteins

HbA1c - Hemoglobina glicada

RI- Resistencia insulínica

SM- Síndrome metabólica

AMP- Adenosina monofosfato

ATP- Adenosina trifosfato

AMPK - Adenosina monofosfato kinase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA	10
2.1 OBESIDADE.....	11
2.2 METFORMINA.....	10
2.3 O USO <i>OFF-LABEL</i> E SEUS RISCOS.....	14
3. JUSTIFICATIVA.....	16
4. OBJETIVOS	16
5. MÉTODOS	16
6. RESULTADOS.....	17
7. DISCUSSÃO.....	20
8. CONCLUSÃO	22
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

RESUMO

A obesidade é uma enfermidade com um alto índice de prevalência no Brasil e no mundo. Esta condição clínica pode ser tratada com medidas farmacológicas, através do uso de medicamentos que já são registrados para esse fim, como orlistate, sibutramina e liraglutida. O tratamento também inclui a adoção de medidas não farmacológicas, tais como, atividade física rotineira e uma dieta hipocalórica. Em casos mais extremos é indicada a cirurgia bariátrica. A metformina é o medicamento mais prescrito para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. Entretanto, este fármaco também tem sido utilizado com outras finalidades terapêuticas, ou seja, uso *off-label*. Principalmente, com objetivo de emagrecimento. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi verificar se existem comprovações científicas sobre a eficácia da metformina na redução de peso em indivíduos obesos não diabéticos. Trata-se de uma revisão de literatura com consultas nas bases PubMed, Scielo, Cochrane e Wiley Library onde há o questionamento se a metformina é ou não um fármaco emagrecedor. Foram encontrados 5 estudos disponibilizados na integra com pacientes que utilizavam metformina para a perda de peso. Mesmo com poucos resultados, os estudos trazem em suas conclusões que a metformina, associada com exercícios físicos, pode ser útil para o emagrecimento. Entretanto, são poucos estudos que discorrem sobre o assunto.

Palavras-chave: metformina, obesidade, emagrecimento, *off-label*.

ABSTRACT

Obesity is a disease with a high prevalence rate in Brazil and worldwide. This clinical condition can be treated with pharmacological tools, through the use of drugs that are already registered for this purpose, such as orlistat, sibutramine and liraglutide. The treatment also includes non-pharmacological tools, such as routine physical activity and a low-calorie diet. In more extreme cases, bariatric surgery is indicated. Metformin is the drug most often prescribed for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. However, this drug has also been used for other therapeutic purposes, off-label use. Mainly for the purpose of weight loss. The objective of this study was to verify whether there is scientific evidence of the efficacy of metformin in weight loss in obese non-diabetic subject. This literature review involves research in the database by PubMed, Scielo, Cochrane, and Wiley Library, where the question is whether or not metformin is a slimming drug. Five studies with patients who used metformin for weight loss were found. Even with few results, the studies bring in their conclusions that metformin, associated with physical exercises, can be useful for weight loss. However, there are few studies that discuss the subject.

Keywords: metformin, obesity, weight loss, off-label.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo, onde ocorre a ingestão alimentar maior que o gasto energético. SBEM), existem mais de 18 milhões de pessoas obesas no país e de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), pessoas obesas em idade adulta no país mais do que dobrou nos últimos anos.

A obesidade adquiriu as características de uma pandemia e é considerada um problema de saúde pública por estar associada a um aumento no risco de doenças cardiovasculares, diabetes melito tipo 2 (DM2), dislipidemia, doença hepática e alguns tipos de cânceres. Por essa associação, a crescente prevalência de obesidade torna-se uma relevante preocupação mundial, uma vez que pode comprometer os setores de serviço e previdência, além de efeitos adversos sobre a qualidade de vida das pessoas (FRANCISQUETI et al., 2015).

O diabetes mellitus (DM) representa uma das principais consequências da obesidade. DM integra um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por níveis elevados de glicose no sangue, hiperglicemia, decorrente de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina (BRUNNER; SUDDARTH, 2006). Os tipos de diabetes mais frequentes são o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que compreende cerca de 10% do total de casos, e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que compreende cerca de 90% do total de casos e está diretamente relacionada com a obesidade (BARBOSA et al., 2016).

O tratamento não farmacológico da obesidade e de DM2 envolve mudanças nos hábitos de vida que incluem exercícios físicos rotineiros e alimentação saudável. Entretanto, comumente estas medidas isoladas não são eficazes o que exige o uso de estratégias farmacológicas (REJESKI et al., 2012). O uso de medicamentos deve ser iniciado quando são esgotadas as terapias não-farmacológicas. Os medicamentos atuam promovendo um estado normoglicêmico que deve ser mantido estável quando o esquema terapêutico-posológico é adequado.

A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de DM2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais prescrito, devido a sua eficácia clínica e raros efeitos adversos (ALEXANDER et al., 2008). O principal efeito anti-hiperglicemiante da metformina deve-se a redução da produção endógena de glicose (PEG) através da inibição da gliconeogênese hepática. Além disso, o fármaco diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, e melhora indiretamente a resposta da célula β à glicose por reduzir a glicotoxicidade e os níveis de ácidos graxos livres. Nos tecidos periféricos, a metformina facilita o transporte de glicose por aumentar a atividade da tirosina

quinase nos receptores de insulina e a translocação de transportadores de glicose para a membrana celular (ROVARIS et al.,2010).

Além de auxiliar no controle glicêmico, a metformina apresenta como efeito colateral a perda de peso. Esse efeito tem atraído a atenção de médicos e indivíduos com sobrepeso. O uso de medicamentos para emagrecer é muito comum na sociedade. As pessoas estão seduzidas pelos seus possíveis efeitos rápidos e fáceis. Com isso, percebe-se que o conhecimento e a informação a respeito desse assunto são de extrema relevância (CARDOSO, 2014). Existe uma recente tendência mundial na utilização da metformina como coadjuvante no processo de emagrecimento, contrariando a sua indicação original, caracterizando o uso *off-label* (CADETE e CARDOSO, 2015). A metformina apresenta como efeito colateral a redução do peso corporal, principalmente devido a redução do tecido adiposo subcutâneo que é uma consequência da supressão da lipogênese. Além de produzir efeito sacietogênico, o que diminui a ingestão de alimentos (COMINATO et al, 2015).

Entretanto, a metformina produz uma série de efeitos indesejados tais como: diarreias, flatulência, dor abdominal, indigestão, náuseas, vômitos, anorexia, sabor metálico na boca, fotos sensibilidade, hepatotoxicidade, prurido, urticárias, discrasias sanguíneas, acidose láctica entre outros (PINHEIRO, 2016). Devido a esses efeitos é que se tem o questionamento, no qual até que ponto vale pessoas não diabéticas fazerem o uso de metformina com o objeto da perda de peso.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA

2.1 OBESIDADE

A obesidade pode ser definida, de forma simplificada, como doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo consequência do balanço energético positivo e que acarreta repercussões à saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida. (TAVARES et. al., 2010). Ainda assim, o maior questionamento sobre a obesidade é o estilo de vida que o indivíduo leva, sendo os principais a prática de atividades físicas e a alimentação.

A etiologia da obesidade é complexa, multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. Há um aumento significativo da prevalência da obesidade em diversas populações do mundo, incluindo o Brasil. Há três componentes primários no sistema neuroendócrino envolvidos com a obesidade. O sistema aferente, que envolve a leptina e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo. A unidade de processamento do sistema nervoso central; e o sistema eferente, um complexo de apetite saciedade e fatores autonômicos, termogênicos que leva ao estoque energético (GUEDES et al., 2005).

Para identificar e classificar o sobrepeso e a obesidade em pessoas adultas uma das recomendações adotadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tem sido o IMC (Índice de Massa Corporal). O IMC é uma razão simples entre a massa corporal e a altura, classificando em sobrepeso um IMC de 25 a 29,9 kg/m² e em obesidade um IMC acima de 30 kg/m². Quanto maior o grau de excesso de peso, maior a gravidade da doença, indicando aumento no risco de comorbidades e mortalidade (ABESO, 2009).

Mudanças sócio-comportamentais da população estão implicadas no aumento da ingestão alimentar e, portanto, no aparecimento da obesidade. A diminuição do número de refeições realizadas em casa, o aumento compensatório da alimentação em redes de fast food e o aumento do tamanho das porções “normais” levam ao aumento do conteúdo calórico de cada refeição. Nas últimas décadas, a população está aumentando o consumo de alimentos agradáveis ao paladar, com alta densidade calórica, baixo poder sacietógeno e de fácil absorção e digestão. Estas características favorecem o aumento da ingestão alimentar e, portanto, contribuem para o desequilíbrio energético (ZAROS, 2018).

De acordo com Anjos, 2006 existe uma preocupação grande sobre os efeitos que a sociedade urbana (dita moderna) trazem ao ambiente que circundam esses grandes aglomerados urbanos. De fato, tais ambientes são, sob aspectos alimentares e de prática da atividade física, ‘obesogênicos’, ou seja, facilitadores para a ocorrência de obesidade. Essas características incluem a grande disponibilidade de alimentos com alta densidade energética (além de disponíveis em todos os lugares são também baratos); redução do gasto energético nas atividades cotidianas (automóvel, escada rolante, elevadores, mudanças nos processos de trabalho); aumento das atividades de lazer de menor gasto energético (televisão, computador, jogos de vídeo); e redução das oportunidades para a prática da atividade física regular (lugares públicos seguros, aumento no tempo de trabalho, aumento do tempo nos deslocamentos de e para o trabalho/escola).

A obesidade decorrente da ingestão de dietas hipercalóricas contribui para o desenvolvimento da síndrome metabólica. A síndrome metabólica (SM) é uma desordem multifatorial de alta prevalência que se manifesta por anormalidades fisiológicas e bioquímicas, caracterizada por resistência à insulina, obesidade visceral, elevação da pressão arterial e dislipidemia aterogênica (elevação dos triglicérides e redução nos níveis de lipoproteínas de alta densidade-colesterol) como também outras anormalidades como, disfunção endotelial e doenças cardiovasculares (HEART et al., 2004; SIMMONS et al., 2010).

Os mecanismos moleculares para o desenvolvimento de resistência a insulina relacionados à obesidade vêm sendo pesquisados intensamente, assim evidências científicas relatam que o excesso de tecido adiposo e o consumo elevado de gorduras são capazes de

sintetizar e ativar proteínas com ações inflamatórias que influenciam na via intracelular da insulina causando prejuízos na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática. (HOLLAND et al., 2011)

A gordura visceral é a principal contribuinte para as alterações metabólicas devido à produção de adipocinas, que são citocinas presentes nos adipócitos, além disso, existe associação direta da obesidade com a atividade simpática e com a inflamação. Essa constatação desencadeou grande preocupação em combater a obesidade, que é um fator de risco, e que de certa forma contribui para a emergência de outros riscos (GÓMEZ-HERNÁNDEZ et al., 2016)

A resistência à insulina (RI) e a obesidade, particularmente, o acúmulo de gordura visceral, cujo comportamento metabólico difere da gordura subcutânea, têm componente genético, o qual é frequentemente transmitido ao longo de gerações e, geralmente, tanto a RI quanto a obesidade estão presentes por muitos anos antes do aparecimento de outras alterações como hipertensão arterial, dislipidemia, DM2 e doenças cardiovasculares (WEN et al., 2001).

2.2 METFORMINA

A metformina, medicamento comercializado por diversas marcas e na forma de genérico, é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas. Devido ao seu perfil de toxicidade e à sua eficácia clínica é a principal escolha no tratamento do diabetes mellitus tipo dois (DM2) (MARQUES et al., 2015).

A metformina, que é um medicamento da classe das biguanidas, é fruto de estudos dos efeitos da *Galega officinalis*, tendo seu uso relatado desde a Idade Média para o tratamento da poliúria do diabetes, sendo até hoje a principal escolha para o tratamento de DM2. (Marques, et al 2015) O fármaco apresenta grande eficiência e toxicidade baixa, com poucos efeitos adversos que se delimitam praticamente ao início do tratamento, o que o coloca, no Brasil, na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2010)

O mecanismo de ação da metformina envolve a ativação da AMPK, uma serina/tirosina cinase que atua como regulador metabólico, devido ao aumento intracelular da proporção AMP/ATP (adenosina monofosfato/ trifosfato). A AMPK possui uma subunidade catalítica (subunidade α) e duas subunidades regulatórias (subunidade β e subunidade γ) (BAZOTTE, ANTUNES, 2015). A AMPK também inibe a hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) reduzindo a síntese de colesterol, bem como inibe a glicogênio sintase, reduzindo a síntese do glicogênio (HARDIE, 2013).

A redução glicêmica, provocada pela metformina, ocorre principalmente por suas ações no tecido hepático e muscular que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito,

causa a inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, assim como a estimulação da glicogênese, enquanto nos tecidos periféricos insulino-dependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia. Em contraste com secretagogos, a metformina não aumenta os níveis séricos de insulina e é bem menos passível de causar hipoglicemia, mesmo em doses consideráveis (VIOLLET; FORETZ, 2013). Ela também diminui a absorção gastrointestinal de glicose, aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, assim como os níveis de ácidos graxos livres (KIRPICHNIKOV; MCFARLANE; SOWERS, 2002)

Esse fármaco possui a capacidade de alterar o metabolismo lipídico, culminando na redução de triglicérides plasmáticos e ácidos graxos livres, por conta da inibição da lipólise; esse efeito também é associado com diminuição do colesterol total e LDL, assim como aumento discreto do colesterol HDL. A função endotelial também é modulada benéficamente, resultando em uma discreta redução da pressão arterial sistêmica e, além disso, a metformina causa uma redução no peso do paciente por apresentar um efeito anorexígeno e lipolítico. Nesse contexto o fármaco será de grande interesse no manejo da síndrome metabólica, pois tendo em vista todos esses mecanismos percebe-se que há um potencial para reduzir o risco cardiovascular (SANTOMAURO JUNIOR et al., 2008).

Como a perda de peso é um efeito inesperado de algumas medicações, alguns médicos prescrevem fármacos não aprovados para a perda de peso nestes doentes. A evidência de alguns ensaios clínicos sugere que este uso off-label de medicamentos tem uma eficácia modesta para o efeito pretendido, mas que se correlacionam significativamente com a modificação dos fatores de risco cardiovasculares, quando comparados com o placebo em conjunto com uma dieta e modificação do estilo de vida (KIESS et al., 2003).

2.3 O USO OFF-LABEL E SEUS RISCOS

Os medicamentos têm papel relevante na prevenção, manutenção e recuperação da saúde e contribuem para a melhoria da qualidade e da expectativa de vida da população. No entanto, apesar dos seus benefícios, a prescrição e a utilização impróprias de medicamentos constituem uma das principais causas de complicações à saúde, bem como de prejuízos econômicos e sociais (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

O processo de aprovação de medicamentos para o uso clínico assenta na procura de evidência da eficácia e segurança do fármaco através da realização de ensaios clínicos, geralmente com comparação a placebo ou a outro princípio ativo para o mesmo efeito e para uma determinada indicação. Desta forma, o uso off-label de medicamentos consiste no uso de

fármacos para uma indicação, subgrupo populacional ou numa dosagem/via de administração não aprovada pela entidade reguladora competente, uma vez que esta embora regule o mercado do medicamento, não tem jurisdição para regular os usos/prescrições. Esta prática constitui uma realidade incontornável nos sistemas de saúde modernos (CARDOSO, 2014).

Sobre a metformina, a maioria dos estudos disponíveis sugerem que mesmo uma perda modesta de peso pode acarretar benefícios substanciais na saúde, mesmo que um índice de massa corporal normalmente não seja atingido. Desta forma uma redução de 5 a 10% do peso corporal pode levar a melhorias dramáticas do perfil tensional, do perfil lipídico e glicémico, reduzindo assim o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2. Como a perda de peso é um efeito inesperado de algumas medicações, alguns médicos prescrevem fármacos não aprovados para a perda de peso nestes doentes. Evidências de alguns ensaios clínicos sugerem que este uso off-label de medicamentos tem uma eficácia modesta para o efeito pretendido, mas que se correlacionam significativamente com a modificação dos fatores de risco cardiovasculares, quando comparados com o placebo em conjunto com uma dieta e modificação do estilo de vida (CARDOSO, 2014).

Todo medicamento por mais inofensivo que possa parecer, pode causar danos à saúde. O uso de medicação exige cautela, seja o fármaco controlado ou isento de receita. Entre os vários riscos causados pelo uso off-label podemos citar como exemplo a super dosagem da metformina no tratamento para emagrecer que leva a um acúmulo de ácido láctico e diminuição do pH no corpo desencadeando a acidose láctica e isso pode levar o indivíduo a morte (MARQUES et al., 2021).

A acidose láctica associada à metformina é uma complicação clínica rara, mas potencialmente fatal com uma taxa de mortalidade que atinge os 30-50%. Esta entidade tem uma incidência estimada de 1 em cada 5 casos por 100 000 doente-ano, mas poderá chegar aos 30 casos por 100 000 doente-ano (MAIA et al., 2017). A acidose láctica, apesar de rara é provocada quando há uma conversão da glicose em ácido láctico, ou por inibição da neoglicogênese, resultando no acúmulo de ácido láctico ou de substratos que propiciam a sua produção, podendo levar a morte principalmente pacientes com disfunção hepática, renal ou pulmonar (SALPETER et al., 2010).

O uso da metformina também tem efeitos colaterais como a intolerância gastrointestinal que ocorrem em torno de 20% dos pacientes. Cita-se também o gosto metálico na boca, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a sumir com a continuação do tratamento (RODRIGUES NETO et. al., 2015).

3. JUSTIFICATIVA

Existe uma tendência mundial recente na utilização do cloridrato de metformina como coadjuvante no processo de emagrecimento, contrariando a sua indicação original (CADETE e CARDOSO, 2015). A metformina é um medicamento cuja finalidade principal é o tratamento de pacientes diabéticos, podendo, inclusive, ser administrada com o objetivo de prevenir o aparecimento desta doença em pacientes pré-diabéticos, ou seja, aqueles que apresentam índices de hemoglobina glicada (HBA1c) compreendidos entre 5,7 a 6,4% (CADETE e CARDOSO, 2015).

4. OBJETIVOS

- Investigar a eficácia do uso *off-label* da metformina em pessoas obesas não diabéticas que fazem o uso deste medicamento como um agente emagrecedor.
- Identificar os benefícios e os riscos da terapêutica *off-label* na indução de perda de peso em indivíduos não diabéticos.

5. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sobre a eficácia do uso *off-label* da metformina para tratamento da obesidade bem como, seus riscos e benefícios. A busca foi realizada através de bases de dados eletrônicas como Scielo, Cochrane, Periódicos CAPES, *Wiley Library* e *PubMed* utilizando as palavras chaves "*obesity*", "*overweight*" "*metformin*" e "*weight loss*". Os artigos foram selecionados levando em consideração o idioma, devendo ser português, inglês ou espanhol, a data de publicação, últimos 10 anos, e o conteúdo do escopo, devendo estar de acordo com os objetivos anteriormente definidos.

6. RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente, 392 artigos que continham a palavra-chave “metformin’ e “obesity”. Foram selecionados 5 artigos que estavam disponíveis na íntegra e que correspondiam a revisão. A estratégia de busca utilizada, segundo os critérios PRISMA (2009) em cada fase da seleção dos artigos está ilustrada na figura 1.

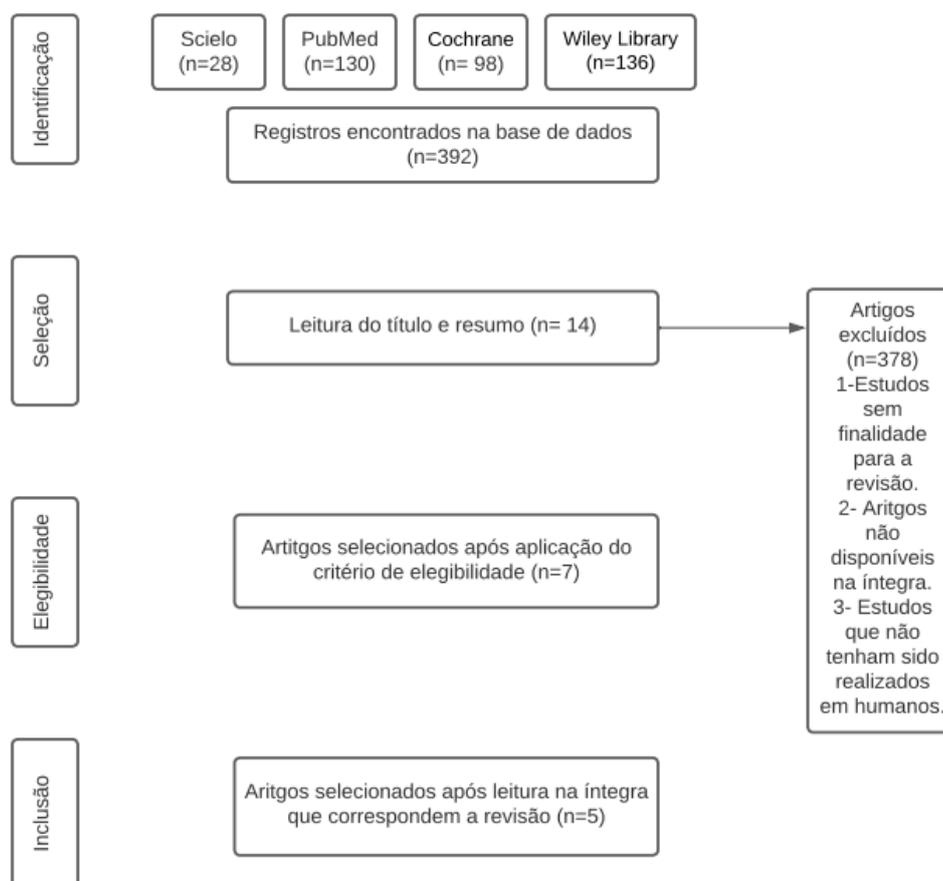


Figura 1: Fluxograma fases de seleção dos artigos segundo critérios de seleção PRISMA.

Em um estudo de ensaio clínico randomizado, foram recrutadas 297 mulheres jovens com sobrepeso ou obesidade, mas somente 203 iniciaram o tratamento. Foram usados os critérios de inclusão para os estudos mulheres com idade entre os 17 e 37 anos com o IMC entre 25,1kg/m e 44kg/m, que pudessem comparecer a clínica para consultas ambulatoriais. Dentre essas mulheres, foram divididas em 3 grupos: o grupo M (metformina mais aconselhamento de estilo de vida), o grupo P (placebo mais aconselhamento sobre estilo de vida) e o grupo L (grupo abrangente de estilo de vida). Durante o estudo, o grupo tratado com metformina iniciou com dosagem de 500mg e foi aumentada gradualmente ao longo de 3 semanas para atingir a dose máxima de 1500mg por dia. Essa análise foi realizada em um período de 12 semanas, na semana 0 os participantes do grupo metformina e o grupo placebo foram aconselhados sobre

estilo de vida. Já o grupo abrangente de estilo de vida, foi submetida a uma dieta hipocalórica rica em proteínas e 60 minutos de atividade física por dia (LIM et al., 2009).

A conclusão desse ensaio clínico foi que 46% dos participantes do grupo L que iniciaram a intervenção perderam peso, em comparação com 12% no grupo M e 11% no grupo P. Já no grupo P, 10% ganharam peso ao longo do estudo de 12 semanas, em comparação a 3% do grupo M e nenhum do grupo L. Desse modo, a intervenção no estilo de vida foi mais eficaz na redução do peso corporal e na melhoria da composição corporal em comparação com a metformina entre mulheres jovens saudáveis com sobrepeso ou obesas (LIM et al., 2009).

Um outro estudo, realizado no período de 18 meses, os pacientes foram submetidos a terapia com metformina quando o IMC era maior que 27kg/m. Foi recomendado aos pacientes que reduzissem o consumo de carboidrato a noite, mas nenhum deles foram submetidos a algum programa de dieta, pois isso confundiria os resultados do estudo. 154 pacientes foram incluídos no grupo metformina e 45 pacientes foram incluídos no grupo controle. A dose média do fármaco foi de 2.230 mg por dia no grupo tratado com metformina. No grupo tratado com metformina, foi possível encontrar uma perda de peso entre 5,8kg e 7kg, já no grupo controle, foi observado uma ganha de peso entre 0,8kg e 3,5kg, esse é um dos primeiros estudos que relata a metformina como um fármaco que auxilia no processo de emagrecimento.

Já em 2018, Gao L et al. fizeram um ensaio clínico randomizado para saber a eficácia no emagrecimento dos fármacos beinaglutida e metformina, controlado durante 12 semanas, os participantes tinham o IMC de 28kg/m a 37,5kg/m e tinham entre 18 e 70 anos. Ao todo, foram 78 participantes para receberem 0,2mg de beinaglutida por via subcutânea ou 0,5 de metformina por via oral três vezes ao dia durante 12 semanas. Ambos os grupos foram aconselhados sobre a modificação no estilo de vida, a seguirem uma dieta balanceada e realizarem 150 minutos de atividade física por semana. Nesse estudo já era previsto que o efeito da beinaglutida seria superior ao da metformina, ainda sim, os pacientes que utilizaram metformina diminuíram o peso corporal em 1,9kg a 3,4kg. Esse estudo faz comparação entre a beinaglutida e a metformina, mostrando que o efeito da beinaglutida em pacientes não diabéticos é bem superior que a de metformina.

MP van der Aae et al. em 2016 fizeram um estudo duplo-cego em adolescentes obesos resistentes a insulina. 62 adolescentes com obesidade entre 10 e 16 anos com resistência a insulina receberam 2.000 mg de metformina ou placebo juntamente com treinamento físico duas vezes por semana durante 18 meses. Para o grupo que foi utilizado metformina, houve uma diminuição do IMC durante os primeiros 6 a 9 meses de tratamento, após isso o IMC voltou ao normal. Mudanças na composição corporal e HbA1c ao longo do estudo também foram a favor da metformina, já o grupo placebo não houve evidência de diminuição do IMC. No grupo da

metformina foi encontrado aumento da massa magra de acordo com o aumento da estatura ao longo de 18 meses, sem aumento da massa gorda, resultando em IMC estável.

A conclusão desse estudo foi que o tratamento a longo prazo com metformina em adolescentes com obesidade e resistência à insulina acarreta na estabilização do IMC e melhora da composição corporal em comparação com placebo. Portanto, a metformina pode ser considerada uma terapia adicional segura em combinação com intervenção no estilo de vida.

Dentre todos os estudos, o mais recente foi um estudo de 2020, Chukir et al, avaliou em um estudo de coorte a perda de peso induzida por metformina em pacientes sem diabetes e com ou pré-diabéticos. Nesse estudo, os pacientes foram classificados em 2 grupos com base em seu estado glicêmico: euglicemia ou T2DM/PreDM. Os pacientes que apresentaram glicemia de jejum inferior a 100 mg/dl ou nível de hemoglobina A1C inferior a 5,7% foram classificados como euglicêmicos. Os pacientes receberam orientações sobre modificações de estilo de vida, as sessões com nutricionista eram opcionais, assim como as atividades físicas uma vez que os pacientes apenas foram encorajados, mas nada obrigatório.

Ao final dos 12 meses, o grupo euglicêmico perdeu em média 7,4% do peso inicial, enquanto o grupo T2DM/ Pré-DM perdeu em média $7,3 \pm 7,7\%$ do peso inicial. Pacientes com obesidade e euglicemia foi tão eficaz em alcançar perda de peso significativamente quanto em pacientes com obesidade e DM2/pré-DM. A proporção de pacientes que atingiram mais de 5% de perda de peso foi superior a 50% em ambos os grupos de estudo. Portanto, esse estudo de coorte mostra que metformina em conjunto com modificações no estilo de vida são eficazes no manejo da obesidade.

7. DISCUSSÃO

Na maioria dos estudos avaliados até aqui, foram analisados que o uso da metformina com a associação de atividades físicas podem ser eficazes na perda de peso, porém existem poucos estudos que comprovem a eficácia desse fármaco, e as mudanças de IMC e massa gorda são pouco exploradas comparado a outros medicamentos que auxiliam no emagrecimento.

Lim et al. ao avaliar o uso de metformina em mulheres jovens e obesas, observou que apesar da redução de quilos ser muito pouca, a metformina, ao contrário do placebo pode ser eficaz na prevenção de peso a curto prazo. O papel da metformina na prevenção do ganho de peso é algo que pode ser investigado em estudos de longo prazo e com maior quantidade de pacientes a serem estudados.

Já Seifarth et al. evidenciou que pacientes com obesidade grave tem maior capacidade de perder peso do que pacientes com obesidade mais leve, ainda assim, não houve diferença significativa na redução de massa corpórea comparada a outros medicamentos específicos para tratamento da obesidade, isso sugere mais uma vez a importância de mais estudos sobre a metformina para fins de emagrecimento.

No estudo de Gao et al, que compara a beinaglutida com a metformina em pacientes não diabéticos e obesos, destaca que a metformina tem pouca ação sobre o emagrecimento, principalmente quando se compara com a beinaglutida que resultou em uma perda de peso bem maior do que a metformina. Ainda assim, esse estudo mostrou que o efeito desses dois medicamentos na indução de perda de peso é válido.

Ao estudar pacientes adolescentes, foi avaliado que entre os 6 a 9 meses houve uma melhora significativa na perda de peso com o uso de metformina, mas logo em seguida o IMC voltou ao nível basal, enquanto o IMC aumentou em pacientes que utilizaram o placebo. Ainda assim, os autores alegam a estabilização do IMC e melhora na composição corporal fazendo assim que a metformina seja considerada a ser uma terapia adicional segura em combinação a mudanças no estilo de vida.

Já Chuckir et al. que trazem o estudo mais recente dentre todos os estudados até aqui, mostra o uso de metformina em pacientes normoglicêmicos e pacientes com pré DM2 e DM2, e em ambos o uso do fármaco foi bem tolerado e os autores alegam que a metformina em conjunto com a alteração no estilo de vida pode ser um medicamento sugerido para o tratamento da obesidade.

Os ensaios clínicos são estudos que apresentam um rigor metodológico alto e trazem nível de evidência igualmente grandioso. Para qualidade dos ensaios clínicos se levar em consideração as recomendações relacionadas aos aspectos éticos e proteção dos participantes, responsabilidades do investigador em todo o processo de condução e análise da investigação, responsabilidades do patrocinador, responsabilidades do monitor, seguimento clínico de toxicidade, manutenção de registros, plano de análise e papel das autoridades de regulamentação de medicamentos (VILLELA, 2013).

Uma vez que a obesidade seja uma doença com grande prevalência, somente alguns fármacos como sibutramina, semaglutida, liraglutida, orlistate tem estudos e comprovação de emagrecimento. Porém, a metformina que é o medicamento mais usado no mundo em pacientes diabéticos que lidam com a obesidade os estudos são muito escassos e pouco claros, uma vez que nenhum dos estudos analisados conseguem dizer se a metformina afinal é completamente eficaz isoladamente.

8. CONCLUSÃO

Ao final dessa revisão bibliográfica, é possível afirmar que a metformina de forma isolada ainda não é um fármaco de referência para quem busca o emagrecimento, entretanto associada com atividades físicas pode ser significativamente eficaz para a perda de peso em pessoas com sobrepeso e obesas. Porém vale ressaltar a problemática que é fazer automedicação, o papel do farmacêutico nesse caso é orientar na intenção de combater essa prática.

O uso off-label de um medicamento pode trazer diversos efeitos adversos, o da metformina por exemplo, no tratamento para emagrecer pode ser usado em altas dosagens, o que leva a um acúmulo de ácido láctico e diminuição do pH no corpo desencadeando a acidose láctica, que pode ser fatal. Além do risco de hipoglicemia em indivíduos normoglicêmicos. Outro ponto sobre essa revisão foi a dificuldade de achar artigos e estudos na íntegra sobre esse assunto, uma vez que as pessoas estão mais sedentas em busca de emagrecimento e das coisas que veem na mídia. Sendo assim, é de fundamental importância que mais estudos sejam realizados sobre esse tema. Afinal, a metformina é o medicamento mais utilizado em pacientes obesos com distúrbios hiperglicêmicos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, G. C.; SEHGAL, N. L.; MOLONEY, R. M.; STAFFORD, R. S. National trends in treatments of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. **Arch Intern Med**. Vol 168, p. 2088-2094. 2008.

CADETE, A.; CARDOSO, S. Será a metformina efetiva na perda de peso?. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. vol.31 no.2 Lisboa abr. 2015. Disponível em: <https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-1732015000200013?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000200013> Acesso em 19 de julho de 2022.

CADETE, A.; CARDOSO, S. Será a metformina efetiva na perda de peso?. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. vol.31 no.2 Lisboa abr. 2015. Disponível em: <https://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000200013?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000200013> Acesso em 19 de julho de 2022.

CHUKIR, T.; MANDEL, L.; TCHANG, B. G.; AL-MULLA, N. A.; IGEL, L. I.; KUMAR, R. B.; WAITMAN, J.; ARONNE, L. J.; SHUKLA, A. P. Metformin-induced weight loss in patients with or without type 2 diabetes/prediabetes: A retrospective cohort study. **Obesity Research & Clinical Practice**. Vol.15, p.64-68. 11 de dezembro de 2020.

COMINATO, L.; KONSTANTYNER, T.; LIMA, A. P. S. B.; CONFORTI, D. B.; BITTENCOURT, L. K.; OLIVEIRA, M. R. M.; ANGELO, V. T. Efeitos da metformina no tratamento da obesidade e na resistência à insulina em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. V.12, n. 27. Abril e junho de 2015. Disponível em: <<http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/384/u2015v12n27e384>>.

Diretrizes 2019-2020. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>.

ELST, M. A. J.; GARDE, E. M. W.; MIL, E. G. A. H.; KNIBBE, C. A. J.; VORST, M. M. J. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebocontrolled trial. **Citation: Nutrition & Diabetes**. Vol.228. p.1-10. 05 de julho de 2016.

FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F.; CORRÊA, C. R.; Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutriere**. P. 81-89. Abril de 2015. Disponível em: <http://sban.cloudpainel.com.br/files/revistas_publicacoes/452.pdf>.

GAIA, C. G.; SOUZA, N. B.; Eficácia e riscos da utilização da metformina com finalidades diferentes para a qual foi desenvolvida. **Faculdade Atenas**. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/EFICACIA_E_RISCOS_DA_UTILIZACAO_DA_METFORMINA_COM_FINALIDADES_DIFERENTES_PARA_A_QUAL_FOI_DESENVOLVIDA.pdf>.

GALLARDO, J. A.; CAMPILLO, R. R.; AFONSO, J.; SÁ, M.; GRANACHER, U; ROJAS, L. G.; ARAVENA, A. O.; GARCIA, J. M. G. Overweight and Obese Adult Patients Show Larger Benefits from Concurrent Training Compared with Pharmacological Metformin Treatment on Insulin Resistance and Fat Oxidation. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. Vol.19. 2 de novembro de 2022.

GAO, L.; HUANG, H.; ZHANG, L.; FU, S.; ZHU, D.; BI, Y.; FENG, W. Comparison of Beiglutide Versus Metformin for Weight Loss in Overweight and Obese Non-diabetic Patients. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. Vol.130. p.358-367. 02 de dezembro de 2021.

LEVRI, K. M.; SLAYMAKER, E.; LAST, A.; YEH, J.; FERENC, J.; D'AMICO, F.; WILSON, S. A. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. **Annals of Family Medicine**. Vol.3, n5. Setembro e outubro de 2005.

LIM, S. S.; NORMAN, R. J.; CLIFTON, P. M.; NOAKES, M. The effect of comprehensive lifestyle intervention or metformin on obesity in young women. **ScienceDirect**. Vol 21, p. 261-268. 14 de outubro de 2009.

MARASCHIN, J. F.; MURUSSI, N.; WITTER, V.; SILVEIRO, S. P. Classificação do Diabetes Mellito. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. Rio Grande do Sul. P. 40-47. 06 de maio de 2009. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/EFICACIA_E_RISCOS_DA_UTILIZACAO_DA_METFORMINA_COM_FINALIDADES_DIFERENTES_PARA_A_QUAL_FOI_DESENVOLVIDA.pdf>.

NETO, E. M. R.; MARQUES, L. A. R. V.; FERREIRA, M. A. D.; LOBO, P. L. D.; JUNIOR, F. J. G.; CAMARÃO, G. C.; MORAES M. E. A. Metformina: Uma revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**. Vol 8, n.2, p. 355-362. Maio e agosto 2015. Disponível em: <<https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4105/2641>>.

SEIFARTH, C.; SCHEHLER, B.; SCHNEIDER, H. J. Effectiveness of Metformin on Weight Loss in Non-Diabetic Individuals with Obesity. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. Vol.121. p.27-31. 12 de outubro de 2012.

TORRES, A. B. Resolução da diretoria colegiada. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. N. 144. 22 de julho de 2019.

VILLELA, LUCIA MARIA AVERSA. Ensaio Clínico. **Journal of Chemical Information and Modeling**. v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.