



CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA

GISLAYNE PEIXOTO DOS SANTOS

**EFICÁCIA DO USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA PARA
EMAGRECIMENTO**

FORTALEZA

2020

GISLAYNE PEIXOTO DOS SANTOS

EFICÁCIA DO USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA PARA EMAGRECIMENTO

Trabalho de pesquisa apresentado a disciplina Trabalho de Conclusão de Curso, do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito parcial para aprovação na disciplina.

Orientador: Prof. Me. Felipe Moreira de Paiva.

FORTALEZA

2020

GISLAYNE PEIXOTO DOS SANTOS

EFICÁCIA DO USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA PARA EMAGRECIMENTO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Felipe Moreira de Paiva.
Orientador – CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO

Prof^a. Dra. Suzana Barbosa Bezerra
Membro - CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO

Prof^a. Ma. Alanna Carla da Costa
Membro - CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO

EFICÁCIA DO USO *OFF-LABEL* DA METFORMINA PARA EMAGRECIMENTO

Gislayne Peixoto dos Santos¹

Felipe Moreira de Paiva²

RESUMO

A obesidade é considerada um grande problema de saúde pública e que, segundo Ministério da Saúde, atinge a maioria das pessoas aproximadamente 52% da população. O tratamento para obesidade consiste em tratamento farmacológico e não farmacológico, onde a terapia farmacológica é considerada como auxiliar no tratamento da obesidade. O Brasil apresenta quatro medicamentos registrados e em uso para o tratamento da obesidade, sendo eles: cloridrato de lorcasserina, liraglutida, sibutramina e orlistate. A metformina têm sido usada para o tratamento de obesidade e emagrecimento, porém a literatura ainda é carente sobre este uso, de modo que o uso sem evidências científicas pode levar a possíveis complicações em saúde. A proposta desse estudo é avaliar se há evidências da eficácia de utilização da metformina para emagrecimento através da consulta de artigos especializado para este fim. Trata-se de uma revisão integrativa onde foi consultada a literatura científica a fim de responder o seguinte questionamento: Há evidências científicas do uso seguro da metformina para o emagrecimento em adultos jovens? Para o levantamento da pesquisa, foi realizada uma busca nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed, utilizando os descritores metformina, off-label, dislipidemias, obesidade, eficácia, perda de peso, emagrecimento e terapêutica. Encontrou-se um total de 9 artigos que tiveram leitura criteriosa cerca do seu conteúdo. O estudo teve como objetivo identificar potenciais artigos que pudessem responder acerca do uso da metformina como para o emagrecimento, entretanto os artigos apresentam pouco aprofundamento e metodologicamente fracos. A partir da revisão constata-se que onde não se pode afirmar que a metformina de forma isolada é eficaz para o emagrecimento, sendo sugerida a realização de outros desenhos de estudo para tal finalidade.

Palavras-chave: revisão; meftormina; emagrecimento; eficácia.

¹Graduanda do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Fametro–UNIFAMETRO.

²Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará. Docente do curso universitário de farmácia do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO). Email: felipe.paiva@professor.unifametro.edu.br

EFFECTIVENESS OF THE OFF-LABEL USAGE OF METFORMIN FOR WEIGHT LOSS

Gislayne Peixoto dos Santos¹

Felipe Moreira de Paiva²

ABSTRACT

Obesity is considered a major public health problem and, according to the Ministry of Health, affects most people approximately 52% of the population. Treatment for obesity consists of pharmacological and non-pharmacological treatment, where pharmacological therapy is considered to assist in the treatment of obesity. Brazil has four drugs registered and in use for the treatment of obesity, namely: lorcasterine hydrochloride, liraglutide, sibutramine and orlistat. Metformin has been used to treat obesity and weight loss, but the literature is still lacking on this use, so use without scientific evidence can lead to possible health complications. The purpose of this study is to assess whether there is evidence of the effectiveness of using metformin for weight loss through consultation of specialized literature for this purpose. It is an integrative review where the scientific literature was consulted in order to answer the following question: Is there scientific evidence of the safe use of metformin for weight loss in young adults? To survey the research, a search was performed in the databases Scielo, LILACS and PubMed, using the descriptors metformin, off-label, dyslipidemia, obesity, efficacy, weight loss, weight loss and therapy. A total of 9 articles were found to have been carefully read about their content. The study aimed to identify potential articles that could answer about the use of metformin as for weight loss, however the articles show little depth and methodologically weak. From the review, it appears that where it cannot be said that metformin alone is effective for weight loss, it is suggested that other study designs be carried out for this purpose.

Keywords: review; meftormin; weight loss; efficiency.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade dessa conquista e se fazer presente em minha vida em todos os momentos.

Ao meu orientador Felipe Moreira de Paiva que durante todo o ano me proporcionou todo auxílio necessário me orientando de forma brilhante para que esse trabalho fosse concluído.

Aos meus pais por todo amor, apoio e incentivo.

A minha filha, a quem tenho um amor incondicional, pelo amor e carinho.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é, atualmente, um grande problema de saúde pública, sendo considerada o excesso de gordura corporal relacionado à massa magra e o sobrepeso, como uma proporção relativa de peso maior que a desejável para a altura (CASTRO et al., 2016). De acordo com o ministério da saúde, em uma pesquisa feita em 2014, o excesso de peso atinge a maioria das pessoas adultas no país, cerca de 52,5%, já de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em uma pesquisa feita em 2015, este índice é de aproximadamente 60%, sendo que 24,4% das mulheres e 16,8% dos homens apresentam obesidade (COSTA; DUARTE, 2017).

A obesidade pode gerar disfunções gastrointestinais, como hérnia de hiato e colecistite (uma inflamação da vesícula biliar), distúrbios dermatológicos, como estrias e papilomas; distúrbios geniturinários, como anovulação e problemas gestacionais; distúrbios músculos-esqueléticos, como osteoartrose e defeitos posturais; neoplasias, como câncer de mama ou próstata; implicações, como o aumento do risco cirúrgico e anestésico e também a diminuição da agilidade física, além de distúrbios psicossociais, como sentimento de inferioridade e isolamento social (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2017).

Atualmente, o tratamento para a obesidade é embasado em medidas não farmacológicas, que são os métodos onde não se utiliza medicamentos na terapêutica, e farmacológicas, onde se faz a utilização do medicamento (MARTINS et al., 2012). Das terapias que não se utiliza medicamentos, podem ser citadas as terapias comportamentais direcionadas às mudanças de hábitos alimentares, atividade física, e orientações nutricionais de um profissional para reduzir o consumo de gordura e calorias (MARTINS et al., 2012).

Já a terapêutica farmacológica, utilizando medicamentos, é tida como uma terapia auxiliar ao tratamento, pois só será usado o fármaco caso não haja resposta no tratamento não farmacológico, sendo os casos de obesidade graus 2 e 3 ou que tenham alguma outra patologia associada a obesidade (COSTA; DUARTE, 2017). A OMS, Organização mundial de saúde, define a gravidade da obesidade em: grau I (moderado excesso de peso), quando o Índice de Massa Corpórea (IMC) situa-se entre 30 e 34,9 kg/m²; a obesidade grau II (obesidade leve ou moderada), com IMC entre 35 e 39,9

kg/m² e, por fim, obesidade grau III (obesidade mórbida), na qual IMC ultrapassa 40 Kg/m² (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2017).

Em relação ao uso racional de medicamentos anti-obesidade é importante ressaltar que: o tratamento medicamentoso só se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida; que o tratamento farmacológico da obesidade não cura a obesidade, quando descontinuado, ocorre reganho de peso; que os medicamentos anti-obesidade devem ser utilizadas sob supervisão médica contínua; que o tratamento e a escolha medicamentosa é moldada para cada paciente; e que o tratamento deve ser mantido apenas quando considerado seguro e efetivo para o paciente em questão (MANCINI; HALPERN, 2002).

De acordo com Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Brasil tem quatro medicamentos registrados e em uso para o tratamento da obesidade, são eles: cloridrato de lorcasserina, liraglutida, sibutramina e orlistate (BRASIL, 2017). Grande parte dos fármacos usados para tratar obesidade são drogas sintéticas originadas das anfetaminas que agem diretamente no sistema nervoso central, especificamente sobre o hipotálamo. Deve-se ter atenção principalmente no que se refere a automedicação devido a quantidade de efeitos colaterais (COSTA; DUARTE, 2017). Diante do uso desses medicamentos, surgiu a utilização de outro medicamento, que não é aprovado para casos de obesidade e emagrecimento, a metformina.

A metformina, um medicamento da classe das biguanidas, oriundo de estudos dos efeitos da *Galega officinalis*, até hoje, é a principal escolha para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 (MARQUES, 2018). O medicamento apresenta grande eficiência e baixa toxicidade, com baixa quantidade de efeitos adversos, que se delimitam praticamente ao início do tratamento, que no Brasil, o coloca na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (BRASIL, 2018).

Quanto ao seu mecanismo, a metformina por elevar a sensibilidade a insulina, reduzindo a taxa de quebra da gordura, ocasionando uma diminuição na liberação de gorduras para o sangue e conseqüentemente para o fígado, o que causa uma maior facilidade para eliminação da gordura do corpo. Além disso, pode induzir a diminuição de peso, melhora o perfil lipídico até de pessoas com metabolismo da glicose dificultado (TANAJURA; NUNES, 2019)

Alguns estudos sobre o uso da metformina para outros fins que não diabetes já foram realizados, dentre eles também existem algumas pesquisas sobre o uso desse medicamento para o tratamento de obesidade e emagrecimento, porém a literatura ainda

é carente de mais dados acerca do assunto, uma vez que a sua eficácia para esse fim ainda não foi comprovada. A eficácia do medicamento se refere à capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso. O perfil de segurança e eficácia é o que diz respeito à avaliação detalhada dos benefícios em relação aos riscos, podendo estar relacionada à segurança, eficácia, qualidade do medicamento, bem como seu uso racional. (BRASIL, 2009)

O uso de medicamentos *off-label* consiste em tratamento experimental, sem comprovação científica de sua eficácia. No Brasil, a ANVISA é o órgão responsável por avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos para o uso que se propõe, informações que decorrem de estudos pré-clínicos e clínicos. Quando comprovada eficácia e segurança, o medicamento é registrado no Ministério da Saúde, após então, recebe autorização para ser comercializado no Brasil. Portanto, essa indicação diverge daquela autorizada pelo órgão regulatório, o que caracteriza o uso *off label* (NETO et al., 2017).

O tratamento *off-label* se justifica quando não existem mais terapias viáveis para o paciente ou quando os benefícios são maiores que os riscos, entretanto, antes de iniciar o tratamento, o prescritor junto ao farmacêutico precisam buscar o maior número de fontes fidedignas de evidências científicas relevantes que viabilizem o tratamento, diminuindo possíveis riscos à saúde do paciente (RODRIGUES; SANTOS; YOSHIDA, 2018).

O uso *off-label* de medicamentos pode acarretar riscos, existem muitos questionamentos quando se refere a essa prática, apresentando algumas limitações. Em muitos casos, poderão existir riscos significativos, levando em consideração que o perfil de eficácia e segurança poderá não ter sido estudado de forma suficiente. Então, está descrita, por exemplo, uma maior predominância de reações adversas neste contexto de prescrição.

Grande parte das prescrições *off-label* precisam de comprovação científica condensando os problemas resultantes desta prática. Também a falta de regulação contribui diretamente para a formação de conflitos de interesses e atribuição de responsabilidades, entre os vários agentes deste processo: reguladores, indústria farmacêutica, profissionais de saúde e pacientes. (PEREIRA, 2014).

Como alguns medicamentos foram retirados do mercado a metformina surgiu como uma possibilidade de tratamento (SIQUEIRA; FRIGERI, 2018), e uma vez que o uso sem evidências científicas pode levar a possíveis complicações, a proposta

desse estudo é avaliar se há evidências da eficácia de utilização da metformina para emagrecimento através da consulta de literatura especializada para este fim.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa que compilou dados referentes à literatura científica (artigos científicos) e avaliação da qualidade desses artigos, levando em consideração os aspectos mais importantes e combinando dados, conceitos, evidências, comparando semelhanças e divergências entre os resultados dos estudos. Para o estudo, foi consultada a literatura científica a fim de responder o seguinte questionamento: Há evidências científicas do uso seguro da metformina para o emagrecimento em adultos jovens?

Foram incluídos, no estudo, todos os artigos científicos capazes de responder a pergunta de partida, podendo, estes, serem de qualquer tipo de estudo. Foram excluídos os estudos relacionados ao uso de metformina para outro fim que não o emagrecimento, estudos que não foram realizados em humanos (pré-clínicos), estudos de metformina em combinação com outras drogas, além de estudos que voltados a crianças, mulheres grávidas e diabéticos. Foram excluídos, também, editoriais, cartas, artigos de opinião e demais artigos que não puderam ser encontrados na íntegra. A busca ativa dos artigos não se restringiu a linguagem e nem o período de publicação e todos os artigos foram compilados em banco de dados, utilizando o programa Microsoft Excel, onde os resultados foram descritos em forma de quadros e os desfechos comparados.

Para o levantamento da pesquisa, foi realizada uma busca nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed, utilizando os seguintes descritores, consultados através do portal de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): metformina, off-label, dislipidemias, obesidade, eficácia, perda de peso, emagrecimento e terapêutica. Levando em consideração os descritores, foram construídas as estratégias de busca para seleção dos artigos, a saber: metformina and “off-label”; metformina and dislipidemias; metformina and obesidade and eficácia; metformina and “perda de peso” and eficácia; metformina and emagrecimento and eficácia; metformina and terapêutica and obesidade; metformina and tratamento and “perda de peso”.

A busca inicial resultou em um total de 2286 artigos, onde, destes, 298 foram selecionados para entrar no estudo de acordo com o título. Em seguida, desse

quantitativo, 24 foram selecionados através da leitura do resumo para leitura na íntegra. 3 artigos não possuíam livre acesso na íntegra, de modo que 21 foi o quantitativo para leitura na íntegra. Após leitura destes, 9 artigos foram selecionados para entrarem na revisão, onde tiveram os dados extraídos para discussão.

Quadro 1: Variáveis relacionadas aos artigos selecionados para compor o estudo.

Variável	Explicação
Título do artigo	Título do artigo relacionado ao estudo
Autor	Autores do artigo
Ano	Ano de publicação do artigo
Tipo de estudo	Desenho metodológico do estudo
Objetivo	Objetivo do estudo (ensaio) frente a eficácia e segurança quanto à perda de peso quando administrado a metformina
Metodologia e População do estudo	Método aplicado pelos autores e população que o ensaio utilizou no estudo, que deverão ser de adultos jovens, pessoas acima de 18 anos, com ou sem condições crônicas
Resultados	Principais achados do artigo e evidências científicas dos resultados do estudo em relação à eficácia no que diz respeito à perda de peso

Fonte: Autoria própria.

O estudo não envolve riscos a seres humanos por utilizar dados de fontes já existentes. Desse modo, não se fez necessário o encaminhamento e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, nos termos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Os autores declaram não haver conflitos de interesse na realização do trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A pesquisa teve como objetivo identificar potenciais artigos que pudessem responder acerca do uso da metformina como para o emagrecimento. De acordo com a pesquisa realizada, foram selecionados um total de 9 estudos que respondiam à pergunta de partida e estavam dentro dos critérios de inclusão apontados no estudo. Desses artigos completos encontrados, 5 eram ensaios clínicos, 1 metanálise (o estudo não

deixa claro se foi feita uma revisão) e 3 revisões sistemática, com ou sem metanálise. Os principais achados dos artigos encontram-se elencados de acordo com o Quadro 2.

Título	Autor	Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Metodologia e População do estudo	Resultados
A review of the evidence for the use of metformin in the treatment of metabolic syndrome caused by antipsychotics	Agius et al.	2015	Revisão de literatura	Avaliar evidências do uso da metformina em relação ao tratamento da síndrome metabólica em pacientes psiquiátricos.	Foram revisados 12 artigos publicados no Pubmed de 2006 a 2013.	A metformina é capaz de neutralizar efetivamente o ganho de peso corporal induzido por antipsicóticos, melhorar o controle glicêmico e promover uma perda moderada de peso em indivíduos diabéticos e não diabéticos.
Metformin and parameters of physical health	Helvaci et. Al	2008	Ensaio clínico	Elucidar se a metformina tem ou não alguns efeitos benéficos sobre o excesso de peso em alguns distúrbios associados.	Os pacientes foram avaliados de acordo com as características com peso, índice de massa corpórea, triglicerídeos, glicose plasmática, entre outros. Divisão de dois subgrupos de pacientes, um grupo que recebeu a dose de metformina e o grupo sem a dose. Os pacientes foram avaliados O seguimento foi realizado durante 6 meses, onde os pacientes foram reavaliados.	No final do período de seis meses, houve diferenças altamente significativas entre os dois grupos de acordo com as prevalências de HAB resolvida, hipertrigliceridemia, dislipidemia, sobrepeso e obesidade e uma diminuição da glicose plasmática em jejum abaixo de 110 mg / dL (p < 0,001 para todos).
Metformin for weight loss and metabolic control in overweight outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder	Fredrick Jarscog et al.	2013	Ensaio clínico randomizado (duplo-cego)	Determinar se a metformina promove perda de peso em pacientes ambulatoriais com excesso de peso com esquizofrenia crônica ou transtorno	148 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis e com sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 27) com esquizofrenia crônica ou transtorno esquizoafetivo foram divididos em grupos que receberam a dose de metformina	A alteração média no peso corporal foi de -3,0 kg (95% IC=24.0 a 22.0) para o grupo metformina e -1,0 kg (95% IC=22.0 a 0.0) para o grupo de placebo. A metformina foi modestamente eficaz na redução de peso e outros fatores de risco para doenças cardiovasculares em

				esquizoafetivo	e os que não receberam a dose. Desses, 58 (77,3 %) com metformina e 58 (81,7 %) com placebo fizeram o seguimento após 16 semanas. Foram avaliados peso corporal, índice de massa corpóreo, níveis de triglicerídeos e hemoglobina glicada.	pacientes ambulatoriais com excesso de peso, clinicamente estáveis e com esquizofrenia crônica ou transtorno esquizoafetivo durante 16 semanas.
The effect of comprehensive lifestyle intervention or metformin on obesity in young women	Lim et al.	2009	Ensaio clínico randomizado	Determinar o efeito da metformina no peso corporal, composição corporal, fatores de risco metabólicos e níveis de hormônio reprodutivo em mulheres jovens com sobrepeso ou obesas em comparação com placebo e intervenção no estilo de vida	203 mulheres jovens com sobrepeso ou obesas foram randomizadas em três grupos: o primeiro com 1500 mg / dia de metformina (M) mais conselhos gerais sobre estilo de vida, o segundo com placebo (P) mais conselhos gerais sobre estilo de vida e o terceiro com intervenção abrangente no estilo de vida, incluindo dieta estruturada, exercícios e terapia comportamental (L) por 12 semanas. Foram avaliados perda de peso, medida da cintura e outros parâmetros bioquímicos.	Os modelos lineares mistos descobriram que o grupo L teve maior perda de peso (-4,2 +/- 0,4 kg) em comparação com os grupos M (-1,0 +/- 0,4 kg) e P (-0,2 +/- 0,3 kg). 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.

<p>Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis.</p>	<p>Solymer et al.</p>	<p>2018</p>	<p>Revisão sistemática com metanálise</p>	<p>Realizar uma meta-análise de estudos controlados por placebo que investigam no corpo alterações de peso com o tratamento com metformina com pacientes acima de 60 anos</p>	<p>Incluídos estudos de pelo menos 12 semanas com controle com placebo, nos quais a idade média dos pacientes tratados com metformina era de 60 anos ou mais e as mudanças de peso corporal dos pacientes foram relatadas. Foram pesquisadas as bases PubMed, EMBASE e Cochrane Library. 6 estudos (1541 participantes) foram incluídos ao final da busca.</p>	<p>Uma diferença bruta de -2,23 kg (IC 95%: -2,84-1,62 kg) alteração de peso corporal foi detectada nos grupos tratados com metformina em comparação com os grupos de placebo ($p < 0,001$) de acordo com a metanálise. O estudo mostrou uma pequena redução do peso corporal, juntamente com uma leve melhora do perfil lipídico do sangue em pacientes com mais de 60 anos.</p>
<p>Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity.</p>	<p>Seifarth et al.</p>	<p>2013</p>	<p>Ensaio clínico</p>	<p>Examinar a eficácia da metformina como uma droga para redução de peso em obesos e em pacientes com sobrepeso em relação ao seu grau de resistência à insulina</p>	<p>Foram tratados 154 pacientes consecutivos com índice de massa corporal ≥ 27 kg / m em regime ambulatorial por mais de 6 meses com metformina até uma dosagem de 2.500 mg por dia. Foram utilizados como controles 45 pacientes não tratados. Os pacientes foram monitorados para alterações de peso ao longo de 6 meses. Antes do início do tratamento com metformina, a sensibilidade à insulina foi determinada em todos os pacientes pelo cálculo de índice e do índice de Matsuda após um teste de tolerância oral à glicose de 75 g.</p>	<p>A perda média de peso no grupo tratado com metformina foi de $5,8 \pm 7,0$ kg. Os controles não tratados ganharam $0,8 \pm 3,5$ kg. Pacientes com resistência à insulina severa perderam significativamente mais peso em comparação com pacientes sensíveis à insulina. A metformina é uma droga eficaz para reduzir o peso em um ambiente ambulatorial naturalista em pacientes com sobrepeso e obesos sensíveis à insulina e resistentes à insulina.</p>

Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial.	Ren-Rong Wu et al.	2008	Ensaio clínico randomizado	Testar a eficácia da intervenção do estilo de vida isolada ou em combinação para ganho de peso induzido por antipsicóticos e anormalidades na sensibilidade à insulina	128 pacientes adultos com esquizofrenia, utilizando antipsicóticos, foram randomizados em 4 grupos: grupo placebo, grupo 750 mg de metformina por dia, grupo 750 mg de metformina por dia e intervenção no estilo de vida e grupo de apenas intervenção no estilo de vida. Foram avaliados índice de massa corpórea, medida da cintura e resistência a insulina.	O grupo estilo de vida mais metformina teve diminuições médias no índice de massa corporal (IMC) de 1,8. O grupo de metformina sozinha teve diminuições médias no IMC de 1,2. O grupo estilo de vida mais placebo teve diminuições médias no IMC de 0,5. A intervenção no estilo de vida e a metformina isoladamente e em combinação demonstraram eficácia para ganho de peso induzido por antipsicóticos. A intervenção no estilo de vida associada à metformina mostrou o melhor efeito na perda de peso. A metformina sozinha foi mais eficaz na perda de peso e na melhora da sensibilidade à insulina do que a intervenção no estilo de vida sozinha
Metformin: prevention and treatment of antipsychotic-induced weight gain.	Generali et al.	2013	Meta-análise	Verificar se a metformina é capaz de prevenir o aumento de peso induzido por antipsicóticos	Uma meta-análise de estudos controlados disponíveis (1º de janeiro de 1990 a 30 de junho de 2011) avaliou a eficácia da metformina para prevenir o ganho de peso ou reverter o ganho de peso em usuários de antipsicóticos em uma revisão de 7 estudos.	A metformina isolada ou em combinação com a modificação do estilo de vida no tratamento e prevenção do ganho de peso antipsicótico foi estudada em várias meta-análises e ensaios controlados, sugerindo uma perda de peso modesta na maioria dos pacientes (2,93 a 5 kg)

<p>Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review.</p>	<p>m Levri et al.</p>	<p>2005</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>Determinar se a metformina é um medicamento eficaz para o tratamento de adultos com sobrepeso ou obesos não portadores de diabetes ou síndrome do ovário policístico</p>	<p>Revisão sistemática, onde os critérios de inclusão foram ser obeso ou com sobrepeso determinado por um IMC de 25 kg / m² ou maior ou razão cintura-quadril (RCQ) de mais de 0,8, uso de metformina e idade igual ou superior a 18 anos e os critérios de exclusão foram um diagnóstico de diabetes mellitus, síndrome do ovário policístico ou descritores de síndrome do ovário policístico, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e medicamentos antipsicóticos concomitantes. Os ensaios foram avaliados em uma escala específica de qualidade. Apenas ensaios randomizados controlados e cegos foram aceitos. Os resultados primários medidos foram mudanças no índice de Massa Corpórea, RCQ e peso. A população final foi de 9 estudos.</p>	<p>Quatro estudos usaram o parâmetro de relação cintura-quadril, 3 estudos incluíram IMC e 8 usaram peso. Dois dos 9 estudos mostraram uma pequena redução na RCQ. Conclui-se que não existem evidências suficientes para o uso de metformina como tratamento de adultos com sobrepeso ou obesos que não têm diabetes mellitus ou síndrome dos ovários policísticos.</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	-------------	----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Os estudos de revisão trazem informações relevantes para o conhecimento técnico de informações. Segundo (ROTHER, 2007) Os artigos de revisão são uma forma de pesquisa que utilizam de fontes de informações bibliográficas ou eletrônicas para obtenção de resultados de pesquisas de outros autores, com o objetivo de fundamentar teoricamente um determinado objetivo. Em uma das revisões encontradas, onde foram avaliados 12 estudos acerca da eficácia da metformina para emagrecimento conclui-se que a metformina evita o ganho de peso corporal induzido por antipsicóticos (Agius et al., 2015).

Além disso, demonstrou-se o uso da metformina que é capaz de controlar os níveis glicêmicos, promovendo uma perda moderada de peso em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Apesar de trazer os dados relativos à melhora do peso em pacientes, o artigo não deixa claro como foi realizado o processo de coleta das informações, bem como demais informações relevantes dos artigos incluídos na revisão, o que o torna um estudo com nível de evidência metodologicamente fraco.

Outra revisão, realizada por Solymar et al. (2018) foi realizada uma metanálise incluindo estudos de pelo menos 12 semanas com controle com placebo, nos quais a idade média dos pacientes tratados com metformina era de 60 anos ou mais e as mudanças de peso corporal dos pacientes relatado. Foram selecionados 6 estudos randomizados controlados por placebo (RCTs) onde foram incluídos na meta-análise (n = 1541 participantes). Uma diferença bruta de -2,23 kg (IC 95%: -2,84-1,62 kg) uma alteração de peso corporal foi detectada nos grupos tratados com metformina em comparação com os grupos de placebo (p <0,001). Desse modo, de acordo com a análise realizada pelos autores, há diferença significativa na diminuição de peso em adultos idosos. Apesar de o estudo apresentar seu método bem descrito, não há informações acerca do controle de vieses na revisão, o que pode comprometer as análises que foram realizadas pelos autores.

O último estudo de revisão encontrado na pesquisa demonstra que foram avaliados indivíduos obesos ou com sobrepeso (determinado por um IMC de 25 kg / m² ou maior ou razão cintura-quadril (RCQ) de mais de 0,8), uso de metformina e idade igual ou superior a 18 anos, excluindo indivíduos com diagnóstico de diabetes mellitus, síndrome do ovário policístico, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e medicamentos antipsicóticos concomitantes. Os desfechos avaliados foram a diminuição no IMC, RCQ e peso.

Foram encontrados nove estudos, onde apenas dois destes mostraram uma pequena redução na RCQ relacionada ao que se estava buscando (os demais parâmetros não foram suficientemente descritos). Os autores concluem, de acordo com os achados, que não existem evidências suficientes para o uso de metformina como tratamento de adultos com sobrepeso ou obesos que não têm diabetes mellitus ou síndrome dos ovários policísticos (Levri et al., 2005). Os dados relacionados a essa pesquisa são importantes, porém, por se tratar de uma revisão mais antiga, sendo do ano de 2005, pode ser que a literatura mais recente traga dados com melhor embasamento técnico-científico para a atualidade.

Outro estudo realizou uma metanálise, porém não deixou claro se foi realizada uma revisão para busca dos dados e nem como estes foram coletados, de modo que o torna metodologicamente fraco. Apesar disso, demonstra-se que a metformina isolada ou em combinação com a modificação do estilo de vida no tratamento e prevenção do ganho de peso antipsicótico foi estudada e visualizou-se que há uma perda de peso modesta na maioria dos pacientes (de 2,93 a 5 kg). Entretanto, como apontado, não há informações sobre as fontes das informações e nem a possibilidade da tratativa de vieses do estudo (Generalì et al., 2013).

Os ensaios clínicos são estudo que são capazes de avaliar o efeito terapêutico ou profilático, o objetivo do ensaio clínico deve ser determinado a priori, especificando produto, dose, forma de administração, tipo de paciente a que se destina efeito esperado, parâmetros a serem medidos como toxicidade, alteração de provas bioquímicas, resposta imunológica, efeito terapêutico ou preventivo (BRASIL, 2012). Desse modo, o delineamento da investigação, o cálculo do tamanho da amostra, procedimentos de monitoramento dos participantes e a interpretação dos resultados finais do estudo dependem de uma definição precisa do objetivo do estudo. Em alguns casos é possível definir um objetivo principal, baseado em um efeito principal a ser avaliado, e objetivos secundários, baseado em um efeito secundário a ser estudado (VILLELA, 2013).

Partindo para os ensaios clínicos em um deles os pacientes foram avaliados de acordo com as características com peso, índice de massa corpórea, triglicerídios, glicose plasmática, entre outros onde foi feita uma divisão em dois subgrupos de pacientes, um grupo que recebeu a dose de metformina e o grupo sem a dose. No final do período de seis meses, houve diferenças altamente significativas entre os dois grupos de acordo com as prevalências principalmente de hipertrigliceridemia, dislipidemia,

sobrepeso e obesidade e uma diminuição da glicose plasmática em jejum abaixo de 110 mg / dL ($p < 0,001$ para todos) (Helvacı et al., 2008).

Em outro estudo duplo-cego, realizado com 148 pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis e com sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 27) com esquizofrenia crônica ou transtorno esquizoafetivo, onde um grupo recebeu metformina e outro recebeu placebo, foi capaz de mostrar que houve alteração média no peso corporal foi $-3,0$ kg para o grupo metformina e $-1,0$ kg para o grupo de placebo (Fredrick Jarscog et al., 2013). Possíveis confundidores não foram relatados nesse estudo.

Em um ensaio clínico randomizado foi feito um estudo com 203 mulheres, jovens com sobrepeso ou obesas, que foram randomizadas em três grupos: um para 1500 mg / dia de metformina (M) mais mudanças gerais sobre estilo de vida, outro para placebo (P) mais mudanças gerais sobre estilo de vida e outro com intervenção abrangente no estilo de vida, incluindo dieta estruturada, exercícios e terapia comportamental (L) por 12 semanas. Ao final das 12 semanas, os modelos lineares mistos descobriram que o grupo L teve maior perda de peso ($-4,2 \pm 0,4$ kg) em comparação com os grupos M ($-1,0 \pm 0,4$ kg) e P ($-0,2 \pm 0,3$ kg). 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).

Em outro ensaio clínico foram tratados 154 pacientes com índice de massa corporal ≥ 27 kg / m² em regime ambulatorial por mais de 6 meses com metformina até uma dosagem de 2.500 mg por dia. Para esse caso, foram incluídos 45 pacientes não tratados como controles. Os pacientes foram monitorados para alterações de peso ao longo de 6 meses. Também foi testada a sensibilidade a insulina. A perda média de peso no grupo tratado com metformina foi de $5,8 \pm 7,0$ kg. Os controles não tratados ganharam $0,8 \pm 3,5$ kg.

Pacientes com resistência à insulina severa perderam significativamente mais peso em comparação com pacientes sensíveis à insulina. Os autores, desse modo, concluem que metformina é uma droga eficaz para reduzir o peso em um ambiente ambulatorial controlado em pacientes com sobrepeso e obesos sensíveis à insulina e resistentes à insulina (Seifarth et al., 2013).

O último ensaio clínico randomizado realizado com pacientes usuários de medicamentos antipsicóticos continuaram utilizando esses medicamentos e foram

aleatoriamente designados para 12 semanas de placebo em três grupos: 750 mg / d de metformina isoladamente; 750 mg / d de metformina e intervenção no estilo de vida; apenas intervenção no estilo de vida.

O grupo estilo de vida mais metformina teve diminuições médias no índice de massa corporal (IMC) de 1,8. O grupo de metformina isolada teve diminuições médias no IMC de 1,2. O grupo estilo de vida mais placebo teve diminuições médias no IMC de 0,5. Não foi avaliado se há diferença significativa entre os grupos. A intervenção no estilo de vida e a metformina isoladamente e em combinação demonstraram eficácia para ganho de peso induzido por antipsicóticos. A intervenção no estilo de vida associada à metformina mostrou o melhor efeito na perda de peso. A metformina sozinha foi mais eficaz na perda de peso e na melhora da sensibilidade à insulina do que a intervenção no estilo de vida sozinha (Ren-Rong Wu et al., 2008).

Os achados da revisão trazem dados interessantes que precisam ser apontados. A maior parte das revisões encontradas não apresentava um rigor metodológico exigido por uma revisão. Uma revisão, quando apresenta critérios bem definidos de execução, oferece um nível de evidência alto e é capaz de levar a conclusões importantes para a terapêutica (BRASIL, 2012).

Os ensaios clínicos são estudos que apresentam um rigor metodológico alto e trazem nível de evidência igualmente grandioso. Para qualidade dos ensaios clínicos deve-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).

Por se tratar de um estudo experimental, é importante que esse tipo de estudo traga todos os fatores que podem afetar o resultado que está sendo buscado. Foi possível visualizar, de acordo com os artigos encontrados, que os ensaios clínicos apresentados não traziam dados importantes para atestar o seu rigor metodológico, como informações acerca do cegamento, ou controle de confundidores, por exemplo, o que leva a crer que os achados apresentam baixo nível de evidência.

Os resultados encontrados nessa revisão, desse modo, trazem importantes considerações para a temática. Entretanto, é importante ressaltar algumas limitações. A primeira está relacionada ao desenho do estudo, onde a revisão integrativa é capaz de

conhecer o estado da arte de determinada temática, entretanto não é capaz de trazer um grau de evidência forte para tomada de decisões em saúde. Para isso, seria necessário a realização de estudos mais robustos, tais como as revisões sistemáticas ou sínteses de evidências, por exemplo.

Além disso, não foram avaliados, nessa revisão, a qualidade dos artigos de acordo com uma escala definida, o que seria necessário para de fato definir o grau das evidências encontradas. Ressalta-se, entretanto, que isso foge do desenho metodológico proposto, sendo necessária a realização de outro tipo de estudo. Outro ponto não discutido pela revisão foi o uso da metformina em grupos específicos, em crianças, adolescentes ou mulheres grávidas, por exemplo. Estudos futuros podem abordar esses grupos específicos para maior conhecimento acerca da temática.

Os artigos, de modo geral, demonstraram pouco aprofundamento nas pesquisas nos quais não se pode tirar uma conclusão quando o estudo é feito em uma pequena população, ou em relação a um curto período de tempo. Conclusões através de resultados sutis, como uma diferença na perda de peso bastante pequena quando comparado a mudança no estilo de vida, sem trazer muitas diferenças significativas, além de estudos que não se obteve conclusões consideráveis de acordo com a metodologia apontada, demonstram que há uma necessidade de estudos mais robustos, com resultados mais claros.

4. CONCLUSÃO

Ao término desse trabalho, pode-se determinar que ainda é necessária uma maior quantidade de estudos, com maior rigor metodológico, sobre a eficácia da metformina para emagrecimento. Não se pode definir até onde é a ação do fármaco para propósito e a quantidade necessária para o tratamento ter um resultado considerado eficiente. Apesar de alguns estudos comprovarem essa eficácia também é importante ser levado em consideração a associação da metformina com outros métodos para emagrecimento como a mudança no estilo de vida e também por quanto tempo é possível manter o uso da metformina e continuar o processo de emagrecimento sendo que alguns estudos foram feitos em um curto período de tempo.

De acordo com os estudos analisados, indica-se que a metformina auxilia, em certo nível, no tratamento da obesidade, mas não é um medicamento que usado de forma isolada para esse fim possa ser considerado um tratamento eficaz. É de grande

importância a mudança no estilo de vida, como dieta balanceada, atividade física e a metformina como um auxiliar nesse processo de emagrecimento. Para possíveis estudos futuros, sugere-se a realização de estudos com maior nível de evidências, com revisões sistemáticas e sínteses de evidências, bem com o estímulo a outros estudos experimentais voltados especificamente a esse desfecho em diferentes grupos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. Inibidores de apetite, 2017. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/> > Acesso em: 21 de maio 2020.
- BRASIL. Guia Regulatório-ANVISA. Glossário da Resolução RDC Nº 04/2009. **Diário Oficial da União**, v. 09, p. 6p, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saude.**DIRETRIZES METODOLÓGICAS elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília-DF: Brasília. v. 80,2012.
- BRASIL.Ministério da Saúde. **RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS- RENAME**. BRASÍLIA-DF,2018.
- CASTRO, G. G. DE et al. Qualidade de vida em crianças escolares com sobrepeso e obesidade. **Cinergis**, v. 17, n. 4, p. 287–291, 2016.
- COSTA, Alciêne M.J.; DUARTE, Stênio F.P. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, Maio de 2017, vol.11, n.35, p.199-209. ISSN: 1981-1179.
- EL-ARABEY, A. A. Update on off label use of metformin for obesity. **Primary Care Diabetes**, v. 12, n. 3, p. 284–285, 2018.
- FREITAS, C. R. M. et al. Efeitos de uma intervenção psicológica sobre a qualidade de vida de adolescentes obesos em tratamento multidisciplinar. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, Porto Alegre, v. 93, p. 185–191, 2017.
- GOZZANO, J. O. A. G. M. L. C. Hepatotoxicidade devido ao uso de metformina. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, 2020.
- HSIA, Y. et al. Unlicensed use of metformin in children and adolescents in the UK. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 135–139, 2012.
- KENDALL, D. et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. **J Clin Endocrinol Metab**. 2013 Jan; 98(1):322-9
- LIMA, L. G. L. A. F.; FERREIRA, L. A. A METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS. Curitiba, v. 18, p. 85–94, 2017.
- MALTA,D.C.; DA SILVA JR,J.B.Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, 2014.

MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 5, p. 497–512, 2002.

MARTINS, E.L.M.; DO AMARAL, M.P.H.; FERREIRA, M.B.C.; PEREIRA, M.C.S.; PEREIRA CAMPOS, D.; RIBEIRO, D.C. Dispensações de psicotrópicos anorexígenos no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n.12, p. 3331-3342, 2012.

MARQUES, J. V. S. **Metformina: Utilizações para além da diabetes**. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, 2018.

NETO, D. C. et al. O Uso Off Label de Psicotrópicos no Tratamento da Obesidade. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 16, n. 01, p. 308–320, 2017.

PEREIRA, FABÍOLA, NEVES, E. B.; MASCARENHAS, L. P.; PIETROVSKI, E. F. Avaliação de prescrições de anorexígenos em farmácia magistral. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 481–486, 2012.

PEREIRA, P. A. DE C. F. O uso off-label de medicamentos - As fronteiras entre evidência, inovação e regulação. p. 1–94, 2014.

RODRIGUES, B. M.; SANTOS, N. S.; YOSHIDA, E. H. A atenção farmacêutica na avaliação da segurança e da eficácia do Uso off-Label de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade. p. 1–12, 2018.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x Revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, 2007

SANTOMAURO JÚNIOR et. al. Metformina e AMPK : Um Antigo Fármaco e Uma Nova Enzima no Contexto da Síndrome Metabólica. 2008.

SIQUEIRA, L. O.; FRIGERI, F. C. USO DA METFORMINA COMO AGENTE EMAGRECEDOR. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e emagrecimento**. São Paulo, v. 12, p. 285–292, 2018.

SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K. H.; BALANI, J.; HYER, S.; AKOLEKAR, R.; KOTECHA, R. Metformin *versus* Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**. Vol. 374. Núm. 5. p. 434-443. 2016.

TANAJURA, C. C.; NUNES, C. P. A INFLUÊNCIA DA METFORMINA NA PERDA DE PESO. **Revista de Medicina de família e saúde mental**, v. 1, p. 1–16, 2019.

TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. D. O. Obesidade e qualidade de vida : revisão da literatura. v. 20, n. 3, p. 359–366, 2017.

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