

UNIGRANRIO/AFYA
FACULDADE DE FARMÁCIA

**O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA PARA TRATAMENTO DE
EMAGRECIMENTO**

João Pedro de Mattos Nunes
Luiza de Souza Manhães
Maressa de Oliveira Pereira

DUQUE DE CAXIAS - RJ
2022

João Pedro de Mattos Nunes
Luiza de Souza Manhães
Maressa de Oliveira Pereira

O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA PARA TRATAMENTO DE EMAGRECIMENTO

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito básico para a disciplina de PCA Farmácia, TCC do curso de Graduação em Farmácia da UNIGRANRIO/AFYA.

Orientador (a): Prof^a. Lauracy Monzato

FICHA CATALOGRÁFICA

Nunes, João Pedro de Mattos.

O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA PARA TRATAMENTO DE EMAGRECIMENTO / João Pedro de Mattos Nunes, Luiza de Souza Manhães, Maressa de Oliveira Pereira. – Duque de Caxias; UNIGRANRIO/AFYA; 2022.
27 f.:il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Grande Rio, Bacharel em Farmácia, Duque de Caxias, 2022.

Orientadora: Prof^ª. Lauracy Monzato

1. Metformina. 2. Uso *OFF LABEL*. 3. Metformina no tratamento de emagrecimento. 4. Automedicação. I. Manhães, Luiza de Souza. II. Pereira, Maressa de Oliveira. III. Título.

**João Pedro de Mattos Nunes
Luiza de Souza Manhães
Maressa de Oliveira Pereira**

**O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA PARA TRATAMENTO DE
EMAGRECIMENTO**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia, apresentado à banca examinadora como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Lauracy Monzato
UNIGRANRIO/AFYA

Ms Michele Teixeira Machado Nardy
UNIGRANRIO/AFYA

Dedicamos este TCC para os nossos amigos e familiares, especialmente para: Lúcia S. de Souza, Geraldo L. de Manhães, Gabriela F. Romano, Marcilene F. de Oliveira, Robson da S. Pereira, Milena Oliveira, Jorge Luiz Nunes e Roseli V. Mattos Nunes por serem primordiais para a conclusão dessa trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTO

Aos nossos pais e irmãos, primeiramente, pelo amor e suporte incondicional, sendo eles os pilares de nossa formação, por acreditarem e investirem em nosso futuro. Para Lúcia de Souza, Geraldo Manhães, Ludmila Manhães, Marcilene de Oliveira, Robson Pereira, Jorge Luiz Nunes e Roseli Mattos Nunes, deixamos nosso eterno carinho e gratidão.

Aos professores que nos incentivaram ao longo do curso, sendo exemplos de profissionais que iremos levar por toda a vida, em especial, a professora Lauracy, nossa orientadora e ao nosso coordenador, professor Lásaro, pela atenção dedicada que nos auxiliou na germinação das ideias e por sua conduta sempre solícita. A vocês, toda nossa admiração.

Eu, Luiza, agradeço à minha companheira, Gabriela, obrigada pelos conselhos, por ser sempre paciente, por não me deixar sozinha e pelo imenso apoio nessa jornada, mesmo que de longe. A você, todo o meu amor.

Eu, Maressa, sou grata à minha melhor amiga, Milena. Pelos conselhos nos trabalhos realizados durante o curso, obrigada por acreditar em mim e não deixar eu desistir quando vieram momentos difíceis.

Por fim, queremos agradecer a todos os nossos amigos, com quem dividimos todas as nossas felicidades e angústias, que fizeram nossos dias mais alegres.

“Tão importante quanto conhecer a
doença que o homem tem, é conhecer o
homem que tem a doença.”

(William Osler)

RESUMO

A metformina é um antidiabético oral, da 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). Todavia, ocorreu um aumento alarmante da utilização desse medicamento para emagrecimento sem o devido quadro clínico, provocando uma preocupação na ênfase de seu uso indiscriminado e irracional. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica, na qual foram abordadas a aplicação da metformina no tratamento de emagrecimento bem como suas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e seus efeitos positivos e negativos, os seus riscos e a importância do conhecimento sobre o assunto. Na elaboração foram usadas fontes retiradas das bases de dados: Google Acadêmico, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), PubMed e SciELO (Scientific Eletronic Library Online), entre 2012 e 2022. Dessa forma, conclui-se a grande importância da intervenção farmacêutica, do uso correto desse fármaco e da necessidade de mais estudos sobre o assunto para promover a segurança do paciente.

Palavras-chave: Uso *Off Label* da Metformina. Uso da Metformina para emagrecimento. Principais efeitos da Metformina. Metformina/Emagrecimento.

ABSTRACT

Metformin is an oral anti-diabetic drug belonging to the biguanide class. Due to its toxicity profile and clinical efficaciousness, it is the main choice in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2). However, there has been an alarming increase in the use of this drug for weight loss without the proper clinical condition, causing concern in the emphasis of the indiscriminate and irrational use. The objective of this work was to do a bibliographic review, in which the application of metformin in the treatment of weight loss was addressed, as well as its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the positive and negative effects, its risks and the importance of knowledge on the subject. In the elaboration, sources taken from the databases were used: Google Scholar, Virtual Health Library (BVS), PubMed and SciELO (Scientific Electronic Library Online), between 2012 and 2022. Therefore, it is concluded the great importance of pharmaceutical intervention, the correct use of this drug and the need for further studies on the subject to promote patient safety.

Keywords: Metformin *Off Label* use. Metformin use for weight loss. Main effects of Metformin. Metformin/Slimming.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	JUSTIFICATIVA	11
3	OBJETIVOS	11
	3.1 GERAL	11
	3.2 ESPECÍFICOS	12
4	METODOLOGIA DA PESQUISA	12
5	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
	5.1 FARMACOLOGIA	13
	5.2 MECANISMO DE AÇÃO – FARMACODINÂMICA.....	14
	5.3 FARMACOCINÉTICA	15
	5.4 POSOLOGIA E EFEITOS COLATERAIS	16
	5.5 OBESIDADE	17
	5.6 USO <i>OFF LABEL</i> DA METFORMINA	19
	5.6.1 Estudo de Casos	20
	5.7 EMAGRECIMENTO E AUTOMEDICAÇÃO	22
	5.8 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO	22
6	CONCLUSÃO.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A metformina é um medicamento que ajuda a controlar a quantidade de glicose no sangue, indicado somente para o tratamento de diabetes tipo 1 e tipo 2. Essa medicação não é utilizada para o emagrecimento sem o devido quadro clínico, mas pode ajudar nesse processo por controlar a quantidade de glicose no sangue ao longo do tempo (Rang et.al, 2016).

Esse medicamento é sugerido como terapia de primeira linha para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e pré-diabetes em pacientes obesos. É um fármaco da classe das biguanidas, ainda não foi totalmente descoberto qual o alvo molecular que atua, porém as ações bioquímicas encontram-se bem estabelecidas (Rang et.al, 2016).

Dentre suas diversas funções, a metformina também auxilia na diminuição ou manutenção do peso de indivíduos com DM2, ajudando na melhora do perfil lipídico. Com isso, aumentou o seu uso *off label* para fins de emagrecimento, ou seja, o uso para uma indicação que não foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e que não consta na bula (Cardoso, 2014).

É preciso a aprovação da ANVISA para que o medicamento faça um novo registro e assim coloque sua nova indicação na bula, mas antes este órgão regulatório precisa obter a comprovação de que o medicamento em questão é eficaz, seguro e possui efetividade e qualidade para a possível indicação, requerendo então um alto custo no procedimento e de pesquisas que corroborem para essa utilização. Por isso, muitos optam pelo regime *off label*.

Além disso, devido a metformina ser um medicamento de custo baixo e fácil prescrição, facilita o acesso para a população, sem um acompanhamento e uma indicação individualizada, o risco de reações adversas cresce e os benefícios são minimizados. Atualmente, esse medicamento está disponível no programa Farmácia Popular do Brasil e no Aqui tem Farmácia Popular (Pereira Despaigne e Palay Despaigne, 2015).

Existem diversos efeitos colaterais decorrentes do uso indiscriminado de metformina, um dos principais é a acidose láctica, apesar de rara, quando apresentada possui características tóxicas trazendo um descontrole metabólico ao indivíduo, com risco potencialmente fatal. O seu uso deve ser restringido para pacientes portadores de doença renal, hepática, doença pulmonar hipóxica ou em estado de choque (Rang et.al, 2016).

Neste trabalho destaca-se qual o papel do farmacêutico diante dessas questões problemáticas que envolvem o uso *off label* do cloridrato de metformina para tratamento de emagrecimento. Quais as orientações devemos exercer no cuidado farmacêutico para que minimize a automedicação deste medicamento. E quais os possíveis agravos à saúde podem desencadear.

2 JUSTIFICATIVA

O uso *off label* de metformina para os fins de emagrecimento tem aumentado, frequentemente sendo prescrita por médicos que consideram sua terapêutica como agente emagrecedor. Ademais, intensificou a automedicação com a administração incorreta ou frequência inapropriada, podendo agravar algum problema de saúde já existente, não apresentando uma segurança ao paciente (Costa; Duarte, 2017).

Apesar dos benefícios, a prescrição e utilização imprópria dos medicamentos criam as principais causas de complicações de saúde, diante de tais fatos justifica-se esta pesquisa, cuja finalidade principal é orientar e instruir o paciente a usar corretamente o medicamento; garantir a qualidade de vida e saúde; oferecer atribuições clínicas visando promover, proteger e recuperar a saúde do paciente; buscando melhores resultados na farmacoterapia, tendo ênfase nos efeitos que a metformina pode resultar, conforme explicita a Portaria Nº 2.446, de 11 de Novembro de 2014.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Informar sobre o uso *off label* da metformina para tratamento de emagrecimento. Contextualizar os efeitos provocados na utilização desse medicamento de maneira *off label*.

3.2 ESPECÍFICOS

1. Avaliar o risco-benefício da utilização da medicação para fins estéticos;
2. Considerar potenciais danos causados pela medicação de forma errônea;
3. Destacar um limiar seguro para a utilização da metformina como um agente emagrecedor, visando a redução de efeitos colaterais.

4 METODOLOGIA DA PESQUISA

A pesquisa científica trata-se de uma revisão integrativa de literatura, sendo realizado um estudo descritivo empregando uma abordagem qualitativa que busca demonstrar os principais efeitos em razão do uso *off label* da metformina utilizada para o tratamento de emagrecimento.

Para elaboração desta pesquisa foi realizado a busca dos estudos disponíveis nas seguintes bases de dados eletrônicas: Google Acadêmico, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), PubMed e SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Para a identificação dos artigos foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “Uso *Off Label* da Metformina”, “Uso da Metformina para emagrecimento”, “Principais efeitos da Metformina”, “Metformina/Emagrecimento”. Para estruturação desta pesquisa, os materiais hábeis para serem selecionados deveriam ser sobre o medicamento metformina, seus efeitos maléficos e benéficos, mecanismo de ação e seu uso não autorizado por uma agência reguladora.

Os critérios de inclusão utilizados para identificar os melhores estudos, apresentando relevância para a pesquisa foram: Data de publicação entre 2012-2022, somente na Língua Inglesa ou Portuguesa, disponíveis na íntegra tendo acesso eletrônico livre. Ao empregar a metodologia escolhida foram encontrados cerca de 30 artigos referentes ao tema do projeto, porém de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados foram selecionados 10 artigos como base para a elaboração da pesquisa.

5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 Farmacologia

O cloridrato de metformina está presente no lilás francês, *Galega officinalis* (Figura1), essa planta medicinal é usada na medicina tradicional desde a época medieval para o tratamento do diabetes (Rang et.al, 2016).



Figura 1- Arruda de cabra, *Galega officinalis*, com flor, folha e semente.

Fonte: <<https://www.wired.com/story/this-pill-promises-to-extend-life-for-a-nickel-a-pop/>>.

A prática clínica foi ampliada com estudos realizados no Reino Unido mostrando que a metformina também auxiliou de forma complementar na redução de problemas vasculares, principal causa de morte em pacientes com excesso de peso e DM2, como, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, infarto do miocárdio e angina (Revista Saúde e Pesquisa, p. 356, 2015).

Ao contrário das sulfoniluréias, a metformina não estimula a secreção de insulina, não sendo então associada a hipoglicemia e nem na obtenção de peso. E em comparação com as outras substâncias citadas, ela possui um risco mais reduzido de desenvolvimento de câncer de órgão sólido, sendo a segunda maior causa de morte por pacientes com diabetes. Além disso, a metformina também é utilizada no tratamento da síndrome dos ovários policísticos (Revista Saúde e Pesquisa, p. 356, 2015).

5.2 Mecanismo de Ação – Farmacodinâmica

Ainda não se encontra totalmente elucidado quais alvos as biguanidas agem, porém, suas ações bioquímicas já estão completamente estabelecidas, que são:

- A redução da produção da glicose hepática ao inibir o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (ação primária);
- Aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético;
- Redução da absorção de carboidratos pelo intestino;
- Aumento da oxidação de ácidos graxos;
- Redução das lipoproteínas circulantes de baixa e alta densidades, LDL e VLDL, respectivamente.

A diminuição da gliconeogênese hepática é o principal efeito pois ela está aumentada de forma acentuada no DM2. A consequente diminuição nos níveis de energia hepática ativa a AMPK, proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMP), uma enzima importante no controle metabólico, que induz uma cascata de eventos intracelulares em resposta a mudança da carga elétrica celular, tendo uma função essencial na homeostasia energética no metabolismo celular (Rang et.al, 2016).

No fígado ocorre a inibição da transcrição das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicose-6-fosfatase, consequentemente, reduzindo a gliconeogênese. A AMPK também é responsável pela melhora do metabolismo lipídico durante o tratamento com metformina, pois inibe enzimas chaves na síntese de triglicerídeos e colesterol, respectivamente. No músculo a ativação da AMPK pela metformina promove a utilização de glicose, devido ao aumento da translocação do GLUT4, transportador de glicose insulino-sensível, para a membrana plasmática e aumento do conteúdo de glicogênio nas células musculares. Além disso, ocorre diminuição da síntese e aumento da oxidação de ácidos graxos (Rang et.al, 2016).

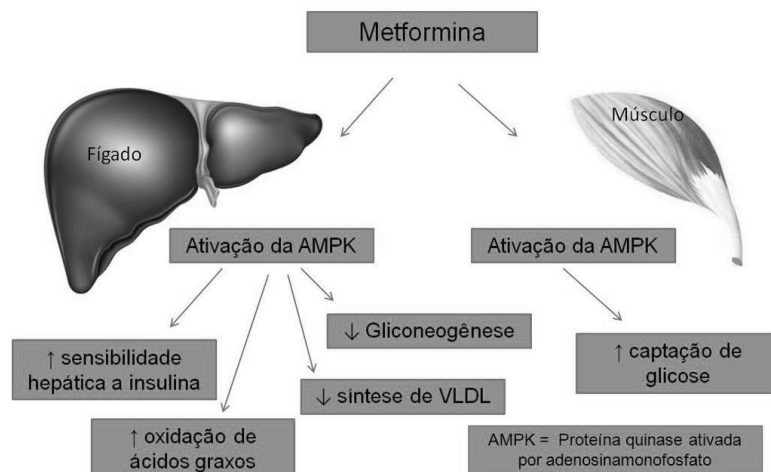


Figura 2- Ações farmacológicas da Metformina.

Fonte: <<https://docplayer.com.br/51420097-Universidade-federal-do-ceara-faculdade-de-medicina-departamento-de-fisiologia-e-farmacologia-programa-de-pos-graduacao-em-farmacologia.html>>.

Portanto, pode haver perda de peso, já que diminui a hiperglicemia pós-prandial por aumento da captura de glicose pelo músculo esquelético e adipócitos, acarretando na diminuição do apetite. Incrementa a captura da glicose em pacientes obesos e diminui levemente ou não modifica em pacientes não obesos. Por isso a redução de peso corporal ocorre apenas em pacientes obesos. Causa uma diminuição na glicose e insulina plasmática em jejum, melhora a tolerância à glicose e diminui os níveis plasmáticos dos lipídios de forma independente às alterações do peso corporal (Farmoquímica, 2020).

5.3 Farmacocinética

Esse fármaco é administrado por via oral, absorvido de forma lenta e incompleta pela parte superior do intestino delgado em aproximadamente 6 horas e a outra parte é desprezada diretamente pelas fezes, possui uma meia-vida plasmática de cerca de 3 horas e é eliminada de forma inalterada na urina (Rang et.al, 2016).

A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50-60% e a metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada as proteínas plasmáticas é praticamente inexistente, pois a metformina é anormalmente hidrofílica e é improvável que interaja com membranas de forma significativa, sendo por isso necessário transportadores para atravessar a membrana (Revista Saúde e Pesquisa, p. 358, 2015).

São distribuídas com rapidez para os tecidos periféricos, e de forma lenta para as hemácias. Com a presença de alimento no estômago sua absorção será retardada, porém não é prejudicada. São encontradas suas maiores concentrações nas glândulas salivares, rins e fígados (Revista Saúde e Pesquisa, p. 358, 2015).

O clearance em um paciente saudável é, em média, de 400 mL/min (4 a 5 vezes maior que o da creatinina), o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular. O fármaco pode acumular-se em nefropatas com depuração da creatinina < 60 mL/min, o que pode aumentar o risco de acidose láctica. Acumulação também pode ocorrer em idosos devido à função renal reduzida (Revista Saúde e Pesquisa, p. 358, 2015).

5.4 Posologia e Efeitos Colaterais

Estudos realizados pelo UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) acerca da efetividade clínica dessa droga comprovaram que a monoterapia com a metformina com um grupo de indivíduos obesos que apresentavam DM2, durante 29 semanas, constatando-se ao final daquele período uma redução nos níveis médios da hemoglobina glicada e também a glicemia de jejum, comparando-se tais resultados com os do grupo controle (Gaia, C.; Souza, N., 2017).

Na posologia aplicada a pacientes diabéticos a dose inicial recomendada é de 1 comprimido de 850 mg, duas vezes ao dia, administrada por via oral junto com alimentos. Se for necessário, a dose pode ser aumentada gradualmente até alcançar uma dose máxima de 3 comprimidos ao dia (Farmoquímica, 2020).

Para os comprimidos de 500mg, a dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Se necessário a dose poderá ser aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalente a 2500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em diabéticos do tipo 2 em uso de insulina pode-se co-administrar a metformina, com o objetivo de reduzir a dose de insulina e melhorar o controle glicêmico. A dose diária de insulina é adaptada mediante a medição da glicemia capilar. A ação da metformina é progressiva e uma avaliação final de sua eficácia deve ser feita somente após 3 a 4 semanas de tratamento (Farmoquímica, 2020).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos com a posologia média aplicada de 2230 mg de metformina diária em pacientes não diabéticos obesos, os efeitos colaterais relatados por 15% dos participantes variaram entre inchaço, diarreia e dores no estômago (C. Seifarth , B. Schehler , H. J. Schneider, 2013).

As reações adversas mais comuns com o uso da metformina são perturbações do trato gastrointestinal, como anorexia, náuseas, diarreia e desconforto abdominal. Esses efeitos ocorrem em aproximadamente 10 a 30% dos pacientes e geralmente perduram apenas nos primeiros dias de tratamento. Isto pode ser evitado ou minimizado, iniciando-se o tratamento com uma dose mais baixa e ingerindo a droga sempre durante a refeição. Muito raramente a acidose láctica foi associada ao tratamento com a metformina, porém quase todos os casos relatados envolvem pacientes com contra-indicação ao tratamento ou ingestão de doses excessivamente altas (Farmoquímica, 2020).

De acordo com a bula em relação a superdosagem, os sintomas tóxicos da metformina podem incluir irritação gastrintestinal, acidose metabólica, hipovolemia, acidose láctica, convulsões, depressão respiratória, oligúria, anúria e hipoglicemia com sintomas que incluem astenia, confusão mental, palpitações, transpiração e vômitos. Os casos citados na literatura, demonstrando elevadas taxas plasmáticas de metformina, com consequente acidose metabólica, foram devidos à inobservância das contra-indicações (Farmoquímica, 2020).

5.5 Obesidade

De acordo com a OMS, Organização Mundial da Saúde, tanto a obesidade como o sobrepeso são definidos pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal que pode gerar diversos riscos para a saúde do indivíduo. Sendo eles considerados um grave problema de saúde pública em decorrência a alta prevalência de casos na população mundial agregado ao impacto de que podem ser originados na sociedade, pelo fato de aumentar os índices de morbimortalidade (Marques, G. et al., 2021).

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT) caracterizada pelo acúmulo exorbitante de tecido adiposo, ou seja, de gordura corporal que compromete a saúde em diversos aspectos, podendo acarretar problemas cardiovasculares, metabólitos, respiratórios e até mesmo de locomoção, estando ligada diretamente a múltiplos fatores, com diferentes etiologias, variabilidade genética, sendo um dos principais fatores que induzem a automedicação e o uso *off label* de diversos medicamentos (Andrade, T. et al., 2019).

Conforme os dados disponibilizados pelo Vigitel Brasil (2021) a cada dez brasileiros pelo menos seis deles estavam acima do peso, representando cerca de 57,25% dos entrevistados, havendo um maior percentual entre os homens que foram de 58,9% enquanto as mulheres foram de 56,2%. Já, quanto a obesidade, o índice nacional de pessoas obesa é de 22,35%, tendo um pequeno aumento quando comparado ao ano de 2019 que foi de 20,3%, havendo um maior percentual entre as mulheres com cerca de 22,6% e entre os homens cerca de 20,3%.

A partir destes dados é possível identificar que nos últimos quinze anos, tal doença crônica aumentou cerca de 75%, saindo de 11,8% no ano de 2006 para 22,35% em 2021. Diante do exposto, compreende-se que tanto a frequência de sobrepeso como de obesidade é similar entre homens e mulheres e, se tem uma redução de tais índices com o aumento do nível de escolaridade da população (Brasil, 2021).

Com a crescente prevalência de casos de sobrepeso e obesidade na população e, pelo grande estímulo da mídia em se alcançar o padrão estético magro, é promovido uma grande discriminação com caráter negativo as pessoas gordas de forma não sutil, fazendo com que se gere impactos psicológicos que reforçam a baixa autoestima de indivíduos com sobrepeso ou obesos. Essas pessoas passam a buscar formas de emagrecer de forma rápida e que satisfaça os padrões estéticos preconizados pela população, a partir disso a um crescente uso indiscriminados de medicamentos *off label* (Marques, G. et al., 2021).

Em um estudo realizado no município de Ceres – Goiás foram avaliados 104 questionários onde obteve um resultado de 42,62% dos clientes pesquisados relataram que usaram o medicamento para reduzir o sobrepeso, atingindo os padrões estéticos da sociedade e melhorando a autoestima. Enquanto que 36,07% usaram o medicamento para reduzir o sobrepeso a fim de melhorar a saúde (Cruz, A.; Santos, E., 2013).

Hoje em dia existe um quantitativo limitado de medicamentos aprovados para a terapia farmacológica aplicada ao tratamento da obesidade, visando à perda de peso, sendo aprovados em território brasileiro pela ANVISA para o uso somente a Liraglutida, Lorcasserina, Orlistate e Sibutramina. Contudo, existe uma grande variedade de medicamentos aprovados para o tratamento farmacoterapêutico de outras patologias que tem sido utilizado em *off label* para que seja gerado a redução de peso em pacientes diagnosticado com obesidade, como a metformina (Grobe, R., 2018).

5.6 Uso *Off Label* da Metformina

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada nº 406/2020, Art. 2º inciso XXXI, considera-se que um medicamento está sendo utilizado de maneira *off label*, quando ele é administrado sob prescrição médica, de maneira intencional, para a resolução de uma situação com objetivo terapêutico, porém este uso é divergente da sua indicação terapêutica determinada previamente na bula do medicamento registrado na Anvisa (Brasil, 2020).

Quando o medicamento é feito em uso *off label*, o médico prescreve e assume o risco daquela prescrição, onde, qualquer efeito que possa vir a surgir há chance de ser caracterizado como erro médico. Em grande parte dos casos o uso do medicamento desta maneira é correto, porém não foram ainda aprovados em decorrência ao alto custo financeiro para a realização dos ensaios clínicos necessários, a partir disso quando o uso do medicamento é em *off label* não é possível garantir por respaldo científico a segurança do paciente, já que o medicamento não foi submetido aos testes e estudos clínicos para a finalidade que é utilizada (Anvisa, 2021).

A literatura traz relatos de anorexia como efeito adverso de metformina, sendo provavelmente a responsável pela perda de peso notada com o fármaco. Como resultado, essa redução de peso é considerada benéfica em diabéticos não dependentes de insulina, os quais frequentemente são obesos e levando-se em consideração que a obesidade está associada com resistência à insulina. Entretanto, outros mecanismos de perda de peso podem estar envolvidos, incluindo um efeito direto do fármaco no centro da saciedade; além disso, a diminuição da hiperinsulinemia observada com metformina pode também estar envolvida (Grobe, R., 2018).

Como a metformina é um medicamento aprovado pela ANVISA e a sua comercialização, venda e circulação é livre, sem que aja a retenção de receita, ela passou a ser vastamente utilizada através da automedicação indiscriminada e irresponsável em consequência ao seu efeito emagrecedor (Sousa, D. et al., 2021).

Vale ressaltar, que como os tratamentos terapêuticos para a obesidade são extremamente limitados com poucas alternativas, alguns profissionais médicos podem em determinados casos optarem pela indicação *off label* da Metformina, assumindo o risco da prescrição, devendo realizar um tratamento personalizado conforme as características do pacientes somado a um acompanhamento continuado, de forma que este tratamento priorize não só o emagrecimento, mas também o estado de homeostasia, aumento da autoestima, redução dos fatores de risco para inúmeras patologias, além do entendimento que somente o uso do medicamento não será suficiente, para que tais mudanças sejam realizadas, sendo necessária uma dieta adequada e a prática de exercícios físicos (Sousa, D. et al., 2021).

5.6.1 Estudo de Casos

No Reino Unido foi realizado um estudo a fim de compreender a eficácia da metformina na redução de Índice de Massa Corpórea (IMC), sendo aplicado em um grupo de crianças e adolescentes com grau de obesidade, tal estudo foi realizado de forma randomizado e multicêntricos em centros pediátricos, com faixa etária de 8-18 anos, onde, era administrado 1000 mg pela manhã e 500 mg à noite do medicamento em questão para um grupo e para o outro grupo era administrado somente placebo durante o período de seis meses. Após este período foi constatado que o medicamento promove de fato resultados positivos, em que levou uma redução significativa do IMC quando se compara ao grupo que recebeu somente placebo (Kendall et.al, 2013).

Outro estudo bastante interessante a ser pontuado, foi o estudo realizado para o Diabetes Prevention Program a fim de compreender a eficácia da metformina no processo de emagrecimento durante longo prazo, a coleta de dados foi realizada por 10 anos, neste estudo teve a participação de 2.155 onde 1.073 receberam a metformina e 1.082 placebo, havendo a exclusão de toda e qualquer pessoa que fosse diagnosticada previamente com diabetes, condições ou até mesmo que utilizasse medicamentos que pudesse prejudicar a sua capacidade de participar ou afetassem a perda de peso. Após os 10 anos de estudos foram possíveis identificar os seguintes resultados de acordo com Bray (2012):

Redução de peso de 2,1 kg do grupo de metformina durante os dois primeiros anos, sendo possível constatar a perda de peso modesta, durável, segura e tolerada por muitos anos (Bray, G., 2012).

De acordo com Grobe (2018) os estudos da ação da metformina sob pacientes que apresentam obesidade e hiperinsulinemia demonstraram que o uso de metformina, com dose diária de 1500 mg a 2000 mg associada a uma dieta específica, que apresenta déficit planejado de 600 kcal/dia a longo prazo, durante um período de três anos levou a perda expressiva de peso, obtendo os seguintes resultados:

Foi obtida uma perda média de peso de 12,7% do peso inicial (pré-tratamento). A circunferência abdominal, que foi reduzida em 8,7% durante o ano inicial do tratamento, continuou a ser reduzida: houve redução de 9,6% em relação à circunferência abdominal inicial (Grobe, R., 2018).

Sendo assim, compreende-se conforme os estudos evidenciados que a metformina promove efeitos metabólicos para que se tenha o controle da glicose, as pesquisas evidenciam a sua eficácia na redução da obesidade, do IMC e circunferência abdominal, gerando efeitos que levam o indivíduo ao emagrecimento. Embora, seja um medicamento de uso *off label* até o presente momento, não sendo indicado e nem aprovado pela ANVISA para o tratamento da obesidade, muitos médicos a prescrevem para o referido tratamento de forma *off label* baseado em tais evidências científicas (Gaia, C.; Souza, N., 2017).

5.7 Emagrecimento e Automedicação

Nos dias atuais é comum que a população não tenha conhecimento suficiente sobre a fisiologia do emagrecimento e se decepcionem com dietas que, majoritariamente, não levam à perda de peso ou não levam à perda “saudável” de peso. Alguns estabelecem sua dieta sem orientação de uma profissional de saúde, e acabam engordando novamente, dando início a um ciclo de frustração e descrença, acreditando que seu metabolismo é “ruim”. Esse cenário pode piorar quando ocorre a utilização indiscriminada de medicações para emagrecer.

A insatisfação com a imagem corporal gera uma busca incansável pela perda de peso, procuram emagrecer por meio da ingestão de medicamentos de forma desenfreada e sem cautela. Pessoas acima do peso são influenciadas por um padrão de beleza criando expectativas muitas vezes inatingíveis, que são associadas pela mídia à boa saúde, resultando em riscos à saúde, além de maior impulsividade na decisão de compra desses produtos aumentando o crescimento do uso de emagrecedores de maneira irracional, tornando-se então um problema de saúde pública (Brasil, 2020).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da obesidade devem possuir as seguintes características: reduzir o peso corporal e ter efeito benéfico sobre as doenças decorrentes do excesso de peso; ter efeitos colaterais toleráveis; apresentar eficácia, estabilidade e segurança mantidas a longo prazo; possuir mecanismo de ação conhecido; e idealmente ter um custo razoável. Todavia, nenhum dos fármacos atualmente apresenta todas essas características (Laila; et al., 2013).

5.7 Atuação do Farmacêutico

Um dos maiores desafios na política de saúde sempre foi reduzir e controlar os efeitos ou eliminar os sofrimentos causados por enfermidades. A saúde de uma população não depende apenas dos serviços de saúde e do uso dos medicamentos. Entretanto, é inegável sua contribuição e a importância do medicamento no cuidado à saúde.

Um dos principais papéis do farmacêutico é a atenção farmacêutica, sendo capaz de identificar sinais e sintomas, monitorar a terapia medicamentosa, programar ações direcionadas a proteção, promoção e recuperação da saúde, contribuindo para a eficácia no tratamento e na minimização de erros durante o uso dos fármacos. Com a orientação farmacêutica, a adesão à farmacoterapia é potencializada e aumenta a segurança em relação aos efeitos colaterais.

É fundamental que o farmacêutico atue na prevenção de automedicação e dos efeitos que tais ações podem causar ao organismo dos pacientes dependendo do medicamento utilizado.

No contexto do emagrecimento, o farmacêutico pode atuar desde a avaliação crítica da prescrição médica, até a assistência com recomendações de posologia e bons hábitos. Informando os possíveis riscos que os medicamentos emagrecedores podem acarretar.

6 CONCLUSÃO

Diante dos fatos apresentados, conclui-se que o uso *off label* da metformina apresenta grande eficácia no tratamento da obesidade, promovendo a diminuição da circunferência abdominal e também do IMC, além de melhorar o perfil lipídico do indivíduo. Contudo, a sua utilização deve ser realizada com cautela, tendo em vista que por mais que o medicamento possa parecer inofensivo, ele pode ocasionar graves danos à saúde, desde simples sintomas como náusea até os mais graves sintomas como arritmia cardíaca.

Com a crescente prevalência de casos de sobrepeso e obesidade entre a população e, a grande pressão estética imposta pelos veículos midiáticos gera-se uma grande discriminação, ocasionando impactos psicológicos negativos que tendem reforçar a baixa autoestima destes indivíduos, levando a busca incansável pelo emagrecimento de forma imediata, isto promove o crescente uso *off label* da metformina de maneira indiscriminada e incorreta.

Evidenciando-se com os estudos realizados, a necessidade do profissional farmacêutico na orientação do uso *off label* da metformina quando prescrito pelo profissional médico, prestando informações quanto a posologia, como administrar o medicamento, possíveis reações adversas, interações medicamentosas, para que assim possa reduzir o máximo possível a ocorrência de problemas relacionados à medicamentos, contribuindo para uma melhor qualidade de vida e efetividade do tratamento. Além de, orientar o paciente que está fazendo o uso da metformina por conta própria, automedicação, combatendo o uso incorreto de fármacos e proporcionando segurança a saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, T.; ANDRADE, G.; JESUS, J.; SILVA, J. (2019). **“O FARMACÊUTICO FRENTE AOS RISCOS DO USO DE INIBIDORES DE APETITE: A SIBUTRAMINA”**. Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente, 10(1), 81–92. Disponível em: <<https://doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.788>>. Acesso em: 29/08/2022.

ANVISA. **“Bulário eletrônico”**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 29/08/2022.

ANVISA. **“Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos”**. Disponível em: migly.in/3zQ9. Acesso em: 01/05/2022.

BRASIL. **“Resolução de Diretoria Colegiada nº 406/2020”**. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/4858873/RDC_406_2020_.pdf/c62cdded-e779-4021-858d-852edbd90178>. Acesso em: 29/08/2022.

BRASIL, MS. **“Vigitel Brasil 2020 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020”** (2021). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/relatorio-vigitel-2020-original.pdf>>. Acesso em: 29/08/2022.

BRAY, G. **“Segurança a longo prazo, tolerabilidade e perda de peso associadas à metformina no estudo de resultados do programa de prevenção de diabetes”**. Diabetes Care, vol.35, nº 4, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/dc11-1299>>. Acesso em: 29/08/2022.

CARDOSO, L.A.G. **Uso Off-Label de Medicamentos**. 2014. 51 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Acesso em: 29/08/2022.

CRUZ, A.; SANTOS, E. **“Avaliação do consumo de medicamentos para emagrecer em farmácias, no município de Ceres – Goiás, Brasil”**. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 402-409, jan./jul. 2013. Acesso em: 29/08/2022.

COSTA, Alciene 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. Acesso em: 29/08/2022.

C. SEIFARTH, B. SCHEHLER, H. J. SCHNEIDER. **Effectiveness of Metformin on Weight Loss in Non-Diabetic Individuals with Obesity**. Thieme, 2013. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0032-1327734#N10C73>. Acesso em 20/08/2022.

FARMOQUÍMICA. **CLORIDRATO DE METFORMINA, FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/dimefor.pdf>. Acesso em: 02/09/2022.

FRIGERI, F.C, SIQUEIRA, L. (2018). **“Uso da metformina como agente emagrecedor”**. RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6985443>. Acesso em: 22/03/2022.

GAIA, C.; SOUZA, N. (2017) **“EFICÁCIA E RISCOS DA UTILIZAÇÃO DA METFORMINA COM FINALIDADES DIFERENTES PARA A QUAL FOI DESENVOLVIDA”**. 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. Acesso em: 29/08/2022.

GROBE, R. **“Medicamentos Off Label utilizados para Obesidade”**. EDIÇÃO Nº 02 - ANO XV - ABRIL | MAIO | JUNHO 2018 | pg. 3. Disponível em: <https://www.crf-pr.org.br/uploads/revista/33657/CeW0qho1ZWuSJg2f4Ioml1hrF99F2Etv.pdf>. Acesso em: 29/08/2022.

HENDRICKS EJ. **Off-label drugs for weight management**. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Jun 10;10:223-234. doi: 10.2147/DMSO.S95299. PMID: 28652791; PMCID: PMC5473499. Acesso em: 20/08/2022.

INFARMA - CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS. **“Análise de prescrições destinadas ao emagrecimento em farmácia magistral antes e após a vigência da RDC Nº 52/2011”**. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=489&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: 20/08/2022.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, Resources, Acknowledgement, FAQs and Contact (2021). **“IDF Diabetes Atlas 2021”**. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 22/03/2022.

KENDALL, D.; AMIN, A.; BARRET, T.; DIMITRI, P.; IVISION, F.; KIBIRIGE, M.; MATHEW, V.; MATYKA, K.; MCGOVERN, A.; STIRLING, H.; TETLOW, L.; WALES, J.; WRIGHT, N.; CLAYTON, P.; HALL, C. **“Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial”**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan; 98(1):322-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23175691/>. Acesso em: 29/08/2022.

MARIA, L. et al. **Perspectivas Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/VVbkRYkksT6M5m6HkkNtFhd/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 02/09/2022.

MARQUES, G.; LUIZ, G.; NEVES, J.; CASTRO, L. **“O uso OFF LABEL da Metformina e Fluoxetina para emagrecer e possíveis riscos à saúde”**. ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2021. Disponível em: <https://www.revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2021/643_o_uso_off_label_da_metformina_e_fluoxetina_para_emagrecer_e_possiveis_.pdf>. Acesso em: 29/08/2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro Portaria n 2.446, 11 de novembro de 2014, Brasília, 2014 - **“Redefine a Política Nacional de Promoção à Saúde (PNPS)”**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2446_11_11_2014.html. Acesso em: 02/05/2022.

NETO, E. M. R. et al. **Metformina: Uma Revisão da Literatura**. Revista Saúde e Pesquisa, v. 8, n. 2, p. 355–362, 28 set. 2015. Acesso em: 02/09/2022.

Pereira Despaigne, O. L.; Palay Despaigne, M. S. **Eficacia de la metformina en pacientes con obesidad exógena**. MEDISAN. Vol. 19. Núm. 2. p. 215-222. 2015. Acesso em: 02/05/2022.

RANG, H. et al. Rang & Dale: **Farmacologia (2016)**. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>. Acesso em: 02/09/2022.

ROVARIS, D.L et al. **Metformina e Diabetes Melito Tipo 2: Passado, Presente e Farmacogética**. Revista Hospital das Clinicas Porto Alegre, Porto Alegre, v.30, nº 4>. Acesso em 19/08/2022.

SANTOS, Gislayne. **“Eficácia do uso off label da metformina para emagrecimento”**. 2020. 25f. Artigo (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Fametro, Fortaleza, 2020. Acesso em: 02/05/2022.

SILVA, V. P. .; FURTADO, A. C. .; GUARIENTO, J. S. .; PARENTE, J. A. I. .; MEDEIROS, L. de S. . **ESTUDO DO USO OFF LABEL DA METFORMINA NO TRATAMENTO DE OBESIDADE: EFICÁCIA E EFEITOS ADVERSOS**. Revista Multidisciplinar em Saúde, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 71, 2021. DOI: 10.51161/rem/2827. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/2827>. Acesso em: 20/08/2022.

SOUSA, D.; MENESES, F.; SILVA, G.; CIPRIANO, V. **“Risco do uso indiscriminado de medicamentos para emagrecimento”**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.6, p.28589-28602 nov/dec. 2021. Acesso em: 29/08/2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA ENTRE DUAS FORMULAÇÕES DE CLORIDRATO DE METFORMINA. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/51420097-Universidade-federal-do-ceara-faculdade-de-medicina-departamento-de-fisiologia-e-farmacologia-programa-de-pos-graduacao-em-farmacologia.html>>. Acesso em: 02/09/2022.