SERÁ A METFORMINA EFECTIVA NA PERDA DE PESO?

METFORMIN FOR WEIGHT LOSS

Scott AG. Is metformin effective for weight loss? Medscape Pharmacists [Internet]. 2014 Dec 12. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/836254

De acordo com os resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey,* 34,9% dos adultos com mais de 20 anos são obesos. A obesidade é um factor de risco para o desenvolvimento da síndroma metabólica e da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A metformina é utilizada como tratamento de primeira linha em doentes diabéticos e pode também ser usada para prevenir e protelar o aparecimento de diabetes em doentes pré-diabéticos [hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 5,7 e 6,4%]. Adicionalmente, a metformina tem efeitos benéficos na perda de peso na DM2 e, possivelmente, na síndroma do ovário poliquístico (SOP) e obesidade sem diabetes. O efeito do fármaco na perda de peso deve-se provavelmente a uma perda de tecido adiposo. Dois grandes estudos efectuados pela *Diabetes Prevention Program Research Group* avaliaram a perda de peso com a metformina. No estudo publicado em 2009, os pacientes submetidos a alterações no estilo de vida tiveram perda de peso na fase inicial; contudo, no período de *follow-up* de 10 anos recuperaram o peso inicial. Os participantes que receberam metformina perderam peso no início do estudo (2,5kg) e conseguiram manter essa perda no período de 10 anos de *follow-up*. Num estudo mais recente, publicado em 2012, foi oferecida aos participantes originais a possibilidade de manter a toma de metformina, verificando-se uma perda de 1,9kg em 7-8 anos; naqueles com uma boa adesão a perda de peso média foi de 3,1kg.

Um trabalho que comparou metformina, exercício físico (190 minutos/semana) e a combinação dos dois em adultos com tolerância diminuída à glicose verificou-se que a metformina e a combinação dos dois diminuíram o peso mais do que o exercício físico isolado; a ingestão apenas do fármaco diminuiu a ingestão calórica, mas não a percentagem de gordura corporal ou central.

Mulheres com SOP apresentam um risco mais elevado de desenvolver DM2 comparativamente com mulheres da mesma idade e peso saudável. A metformina tem sido utilizada *off label* na SOP para prevenir a DM2 e estimular a ovulação através da perda de peso. Um estudo aleatorizado e controlado, que comparou metformina, contraceptivos orais e a combinação dos dois, mostrou uma diminuição no peso e no IMC com a toma de metformina isolada ou em associação com os contraceptivos, ressalvando-se que a perda de peso foi superior no primeiro grupo.

No que diz respeito aos estudos que incidiram sobre o efeito da metformina em indivíduos normoglicémicos com excesso de peso e obesidade verificou-se uma perda de peso média de 5,8kg (±7kg) num estudo caso-controlo com duração de seis meses que incluiu indivíduos com IMC≥27Kg/m^2 e uma HbA1c de 5,6%; cerca de 20% dos participantes que tomaram metformina não perderam peso. Em relação aos efeitos adversos gastrointestinais, estes diminuíram com uma titulação lenta; não se registaram hipoglicemias. Uma análise sistemática com cinco estudos mostrou que o tratamento com metformina levou a uma perda de peso entre 2,9 e 9kg; porém, nenhum destes era aleatorizado ou controlado com placebo.

Em conclusão, a metformina tem um efeito modesto na perda de peso em doentes com DM2, SOP e possivelmente em indivíduos normoglicémicos com excesso de peso ou obesidade. Mais estudos de qualidade são necessários para determinar a duração e dose de fármaco e potenciais efeitos adversos a longo prazo em indivíduos sem DM2. Os pacientes devem ser alertados que é improvável conseguir uma diminuição significativa de peso e as alterações no estilo de vida devem ser sempre recomendadas.

Comentário

A obesidade definida como um índice de massa corporal (IMC) > 30 Kg/m^2 é já considerado um problema de saúde pública.[1-2] Segundo os dados da OMS, estima-se que em 2020 cerca de 21% dos portugueses e 22% das portuguesas sejam obesos, valores esses que subirão em 2030 para 27 e 26%, respectivamente. Uma alimentação rica em gorduras e hidratos de carbono, associada à inactividade física, pode explicar estes valores.[3]

O artigo original faz uma avaliação cautelosa mas positiva sobre o efeito da metformina na perda de peso; porém, apresenta valores díspares de perda de peso em diferentes estudos, sem fornecer informação sobre a sua qualidade e reprodutibilidade.

Actualmente, a metformina é considerado o fármaco de primeira linha no tratamento de DM2; porém, cada vez mais se especula sobre o seu papel na perda de peso em indivíduos não diabéticos e em mulheres com SOP, es-

pecialmente se as mesmas tiverem excesso de peso ou forem obesas.[4] Como tal, tem-se verificado um aumento do uso *off label* deste fármaco em diversas áreas.

Não existem recomendações ou *guidelines* nacionais ou internacionais que recomendem a metformina como adjuvante na perda de peso, embora, ao longo dos anos, tenham sido realizados diversos estudos para esclarecer o seu impacto.

Num estudo elaborado no âmbito do *Diabetes Prevention Program,* publicado em 2012 e no qual participaram 2.155 indivíduos com excesso de peso ou obesidade e com anomalia da glicemia em jejum ou tolerância diminuída à glicose, foi comparado placebo com metformina 850mg duas vezes por dia na redução do peso. Nos primeiros dois anos de duração verificou-se uma redução de 2,1kg no grupo medicado com metformina comparativamente a 0,43kg no grupo placebo.[5]

Um trabalho realizado na Alemanha, publicado em 2013, incluiu 199 indivíduos com excesso de peso ou obesidade, dos quais 174 receberam metformina (se IMC <30 kg/m^2, 1.500mg diárias; IMC ≥30kg/m^2, e <35kg/m^2, 2.000mg diárias; IMC ≥35kg/m^2, 2.500mg diárias). Verificou-se, ao fim de seis meses, uma perda de cerca de 5,8kg no grupo medicado com metformina e um ganho de 0,8kg no grupo placebo.[6]

Uma revisão de 2008, publicada no *International Journal of Obesity,* refere um ensaio aleatorizado que incluiu 150 mulheres com IMC >30kg/m^2 (15 das quais com DM2) e que avaliou o efeito de sibutramina, metformina e orlistat, tendo verificado redução do IMC, peso e perímetro de cintura nos três grupos. Outro trabalho, que incluiu estudos aleatorizados e controlados com participantes sem DM2 e SOP, encontrou evidência insuficiente para considerar a metformina uma potencial terapêutica na perda de peso em indivíduos com excesso de peso ou com obesidade.[7]

Adicionalmente aos achados referidos anteriormente, o *United Kingdom Prospective Diabetes Study,* que comparava a metformina com as sulfonilureias, encontrou um efeito protector do primeiro fármaco e devido aos resultados favoráveis da metformina em pessoas diabéticas, tem sido afirmado que o fármaco pode ter também benefícios em indivíduos não diabéticos. Porém, num recente ensaio randomizado e controlado que incluiu pessoas não diabéticas, a progressão da íntima média/espessura da íntima na carótida não era diferente entre pacientes que recebiam metformina ou placebo durante um *follow up* de 18 meses.[8]

Dos estudos encontrados, a maioria refere que a metformina tem um efeito benéfico na perda de peso em indivíduos com excesso de peso ou obesidade com anomalia da glicemia em jejum ou tolerância diminuída à glicose. Faltam, neste momento, estudos que forneçam evidência mais sólida sobre o potencial terapêutico deste fármaco em indivíduos com glicemias em jejum normais. Assim, aconselha-se ponderação quanto ao uso da metformina como adjuvante na perda de peso, pois os seus efeitos na população geral não são ainda conhecidos, restando ainda várias questões quanto aos seus benefícios *versus* riscos.

Alexandra Cadete
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar de USF Águeda Mais Saúde
Sarah Cardoso
Médica Interna de Medicina Geral e Familiar de USF Terras de Santa Maria

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott AG. Is metformin effective for weight loss? Medscape Pharmacists [Internet]. 2014 Dec 12. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/836254
2. Ara R, Blake L, Gray L, Hernández M, Crowther M, Dunkley A, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. Health Technol Assess. 2012;16(5):iii-xiv, 1-195.
3. Bancaleiro C. A OMS avisa que Portugal é dos países europeus com maior excesso de peso infantil. Jornal Público [Internet]. 2014 Fev 25. Available from: http://www.publico.pt/sociedade/noticia/excesso-de-peso-infantil-pode-vir-a-tornarse-uma-nova-norma-na-europa-1626164
4. Souto SB, Carvalho Braga D, Medina JL. Síndrome do ovário poliquístico: do diagnóstico ao tratamento [Polycystic ovary syndrome: from diagnosis to treatment]. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2008;3(1):39-50. Portuguese
5. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Diabetes Care. 2012;35(4):731-7.
6. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(1):27-31.
7. Golay A. Metformin and body weight. Int J Obes. 2008;32(1):61-72.
8. Nichols GA. Should everyone take metformin? Medscape Diabetes Endocrinol. 2014 Dec 4. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/835676

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não ter conflito de interesses.