

USO DA METFORMINA COMO AGENTE EMAGRECEDORLuciano Oliveira Siqueira¹
Fernanda Cristine Frigeri¹**RESUMO**

A obesidade tem atingido altos índices em toda a população, conjuntamente às Doenças Crônicas não Transmissíveis, em destaque o Diabetes Tipo II e a resistência à insulina. A metformina é um fármaco de uso para o tratamento do Diabetes Tipo II e pré-diabetes em pacientes obesos. O objetivo destes estudos é comparar resultados do uso da metformina em pacientes obesos não diabéticos, com IMC elevado e avaliar se houve melhora nos parâmetros antropométricos e também no perfil metabólico. Dentre os estudos avaliados o IMC foi reduzido juntamente com o peso demonstrando que há eficácia da metformina, mas não efetividade, pois os valores obtidos não foram suficientes para o indivíduo deixar de ser obeso. Contudo, observou-se melhora no perfil metabólico geral da população o que coloca a metformina numa posição de fármaco para tratamento do pré-diabetes e doenças correlacionadas com a obesidade.

Palavras-chave: Metformina. Obesidade. Emagrecedor.

ABSTRACT

Use of metformin as a slimming agent

Obesity has reached high levels in the population and together comes the Chronic Diseases Noncommunicable, the Type II Diabetes and insulin resistance. Metformin is a drug used for treat type II diabetes and pre-diabetes in obese patients. The objective of these studies is to compare results of the use of metformin in non-diabetic obese patients with high BMI and assess whether there was an improvement in anthropometric parameters and also in the metabolic profile. Among the studies assessed, BMI was reduced along with weight, demonstrating that there is efficacy of metformin, but it isn't effective, because the values were not enough for the individual stop being obese. However, there was a general improvement in the metabolic profile of the population that places the drug Metformin in a position for pre - treating diabetes and diseases correlated with obesity.

Keywords: Metformin. Obesity. Weight Loss.

1-Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo-RS, Brasil.

E-mails dos autores:
luciano@upf.br
fer.farmaciacentral@bol.com.br

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal (WHO, 2014). Nas últimas décadas, a obesidade tem sido observada em todos os países, todas as classes e grupos sociais, é considerada uma doença multifatorial, sendo o resultado da interação não só de fatores culturais, sociais, ambientais, como de fatores genéticos, fisiológicos, hormonais e psicológicos (Hernández, Licea Puig e Elías-Calles, 2013; Lamounier e Parizzi, 2007; Malta e colaboradores, 2016). Patologias como a síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e doença cardiovascular (DCV) tem relação direta com a obesidade e IMC elevado (Hernández, Licea Puig e Elías-Calles, 2013; Navarrete-Tapia e colaboradores, 2016).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de morte no mundo todo. Em estudos realizados no Brasil em 2011, as DCNT corresponderam a 72% das mortes. Suas principais consequências são: diminuição da qualidade de vida, limitações laborais e afastamentos no trabalho, o que impacta na vida econômica da família dos indivíduos, além de restrições das atividades sociais e de lazer contribuindo com o desenvolvimento de depressão. Fatores como tabaco, consumo excessivo de álcool, alimentação não saudável e a falta de atividade física estão implicados como os principais agentes causais do sobrepeso e obesidade (Malta e colaboradores, 2016).

Com intuito de prevenir e atenuar a morbimortalidade da obesidade, faz-se necessário intervenções farmacológicas e não-farmacológicas como: mudanças de hábitos, como alimentação, atividade física e até mesmo intervenções cirúrgicas (Paumgarten, 2011).

Dentre as intervenções farmacológicas, a metformina tem se mostrado um importante adjuvante no tratamento da obesidade e controle glicêmico de indivíduos diabéticos. A metformina é um fármaco da classe das biguanidas, um antihiperlipidêmico oral utilizado atualmente como o fármaco de primeira escolha no tratamento do DM 2, preferencialmente nos pacientes obesos.

Estes fármacos são bem aceitos pelos pacientes, sua prescrição é simples, de baixo custo, sendo hoje disponível no programa Farmácia Popular do Brasil e Aqui tem Farmácia Popular (Brasil, 2004; Pereira Despaigne e Palay Despaigne, 2015).

A metformina é um composto ativo da *Galega officinalis* (também conhecida como Lilac francês), seu uso é datado desde a época medieval para tratamento do DM 2 (Júnior Santomauro e colaboradores, 2008). Seus efeitos são bem conhecidos e amplamente estudados e sua ação deve-se à redução da produção da glicose hepática, aumento da captação de glicose e da sua utilização no músculo esquelético. Além disso promove redução da absorção dos carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação dos ácidos graxos e redução das lipoproteínas circulantes, tornando-se adjuvante no tratamento e controle das doenças cardiovasculares, DM 2 e obesidade, entre outras (Fuchs e Wannmacher, 2010; Júnio Santomauro e colaboradores, 2008; Rang e colaboradores, 2016).

Entre tantas funções descritas há muitos estudos que demonstram que a metformina reduz ou mantém o peso de indivíduos com DM 2 ou resistência periférica à insulina (Fuchs e Wannmacher, 2010; Herrea, 2009; Júnio Santomauro e colaboradores, 2008).

Como muitos medicamentos para perda de peso foram retirados do mercado farmacêutico a metformina surgiu como uma possibilidade de tratamento (Hernández, Licea Puig e Elías-Calles, 2013; Levri, 2005; Malta e colaboradores, 2016; Mancini e Halpern, 2002). No entanto, seu uso com fins de redução de peso e de obesidade ainda carece de estudos mais aprofundados.

Frente a crescentes índices de obesidade e comorbidades associadas, realizamos uma revisão da literatura tendo a metformina como agente emagrecedor em pacientes obesos não diabéticos, avaliando as medidas antropométricas, tendo em vista a escassez de estudos relacionados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta revisão, buscaram-se artigos da literatura médica indexados nas bases de dados eletrônicas, PUBMED, LILACS, SCIELO, MEDLINE, publicados em língua

inglesa e portuguesa, entre os anos de 2000 a 2016. A revisão foi restrita aos estudos publicados com pacientes obesos não-diabéticos utilizando metformina como possível agente emagrecedor, comparando os efeitos da metformina com outras substâncias e mudanças no estilo de vida.

Os descritores utilizados foram: “síndrome metabólica/metabolic syndrome”, “metformina/metformin”, “obesidade/obesity” e “emagrecedor/weight loss” (isoladamente ou sob a forma combinada), de 2000 a 2016, sendo localizados 144 artigos.

Os artigos selecionados foram avaliados, mantendo a terminologia dos autores da pesquisa, de acordo com o fármaco estudado, a população estudada, tipo de estudo e idade da população.

Os critérios de inclusão definidos para os artigos foram pacientes obesos, não-diabéticos, sem demais comorbidades, não usuários de metformina previamente, que mediram o Índice de Massa Corporal (IMC) antes e depois da terapia com metformina.

Procedeu-se à leitura dos resumos dos 144 artigos, sendo selecionados 43 artigos que relacionavam o uso de metformina em pacientes obesos, obesidade e suas implicações e tratamentos. A partir desses 43, foram selecionados 16 artigos que obedeciam aos critérios de inclusão definidos por este estudo.

A figura 1 mostra o fluxograma que resume a estratégia adotada para a identificação e a inclusão dos estudos.

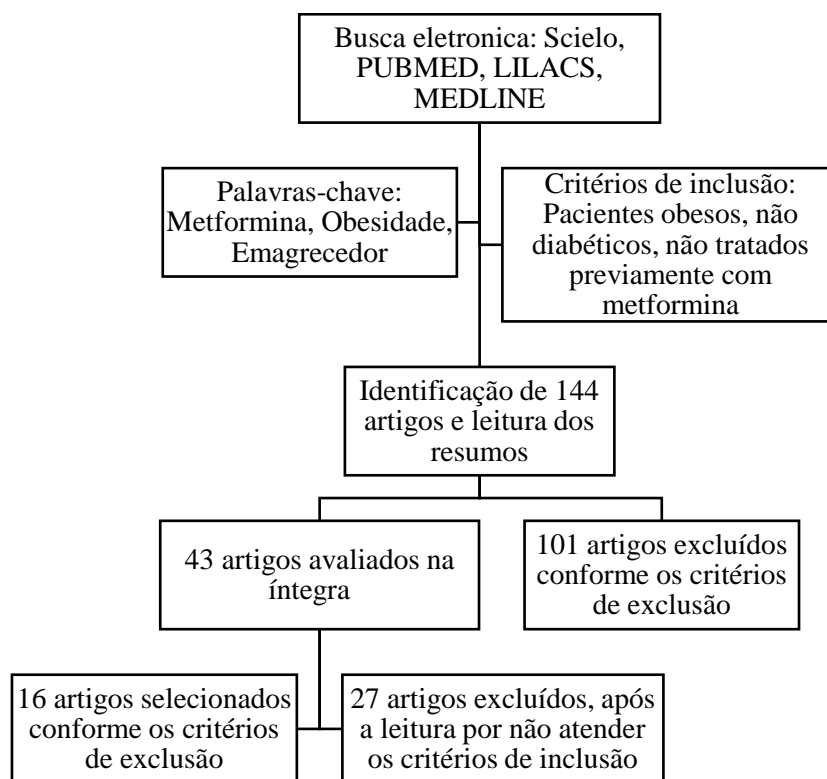


Figura 1 - Fluxograma da metodologia empregada na revisão da literatura.

RESULTADOS

A partir dos dados dos 16 artigos 11 foram selecionados e foi construído o quadro 1 para a análise comparativa entre os artigos, destacando a dose da metformina, a população estudada bem como o período do estudo.

Todos fazem a avaliação da metformina em pacientes obesos, sendo 3 estudos comparativos entre metformina e outro fármaco, todos avaliando IMC antes e depois. Os 5 artigos restantes foram usados para a discussão já que não possuíam todos os dados ou tratam-se de estudos muito distintos dos usados na revisão.

Quadro 1 - Apresentação dos estudos avaliados na revisão sistemática.

Referências (autores)	Dose de metformina	IMC pacientes	n de pacientes	Metodologia do estudo
Glueck (2001)	2,55g/dia	IMC > 30	31	Avaliar se metformina reduz o peso e obesidade centrípeda e outros parâmetros bioquímicos, sem modificação no estilo de vida por 28 semanas.
Gokcel (2002)	1,5g/dia	IMC>30	150	Avaliar a eficácia e segurança da sibutramina, comparando com orlistate e metformina por 6 meses.
Srinivasan (2006)	2g/dia	IMC>30	28	Avaliar efeito da metformina na composição corporal e sensibilidade à insulina de pacientes pediátricos obesos divididos em dois grupos por 12 meses. Grupo A (1º Metformina, 2º Placebo), 6 meses cada Grupo B (1ºPlacebo 2º Metformina), 6 meses cada
Aghahosseini (2010)	2,5g/dia	IMC 30-37	35	Avaliar eficácia e segurança da metformina em mulheres obesas com SOP, quanto ao peso, hormônios e perfil lipídico por 4 meses.
Lim (2011)	1,5g/dia	IMC 25-44	203	Comparar o efeito da metformina sobre o peso e composição corporal, perfil metabólico e hormônios reprodutivos em mulheres jovens por 12 semanas, divididas em três grupos: Metformina+conselhos de estilo de vida Placebo+conselhos de estilo de vida Programa de estilo de vida: Dieta+exercício físico
X-M Li (2011)	1,5g/dia	IMC>28	50	Esclarecer se terapia metformina e Fenofibrato melhora a sensibilidade à insulina quando comparado à monoterapia da metformina em obesos por 6 meses.
Guidoni (2012)	1,7g/dia	IMC>30	16	Comparação dos resultados avaliando Metformina/Sibutramina em obesos ou com excesso de peso por 3 meses.
Prado (2012)	500mg liberação prolongada	IMC>p95 por idade e sexo	19	Analisar o impacto de metformina em adolescentes obesos, com risco de desenvolver diabetes tipo 2, durante 3 meses com dois grupos, ambos com mudança no estilo de vida mais Metformina/Placebo.
The Diabetes Prevention Program Research Group (2012)	1,5g/dia	IMC>24	2.155	Avaliar a perda de peso e mudança na circunferência da cintura e, tolerabilidade do tratamento e prevenção do desenvolvimento ou retardo no aparecimento de Diabetes, por 8 anos (2 anos duplo-cego), com grupo tratado com Metformina e Placebo.
Seifarth (2013)	IMC<30 1,5g/dia IMC 30-35 2g/dia IMC>35 2,5g/dia	IMC≥27	199	Avaliar a eficácia da metformina na perda de peso de indivíduos obesos e com excesso de peso e resistência à insulina por 6 meses, com grupo Metformina/Controle.
Navarrete-Tapia (2016)	850mg/dia	Todos índices	56	Determinar o efeito da metformina sobre o perfil lipídico, metabolismo da glicose e variáveis antropométricas em diferentes fenótipos da obesidade, por 24 semanas.

DISCUSSÃO

O tratamento eficaz da obesidade objetiva não somente a redução dos riscos de morbimortalidade, mas permitir que o indivíduo atinja se não o peso ideal ao menos um peso saudável. A maneira mais adequada para a perda de peso saudável e redução da obesidade é a reeducação alimentar associada a atividade física. Contudo nos casos de insucesso ou de muitos dos pacientes retornarem à obesidade faz-se necessário outras formas de intervenção (Mancini e Halpern, 2002; Paumgarten, 2011).

A metformina é o fármaco de escolha para o tratamento do DM 2, principalmente em pacientes obesos. Sua segurança mesmo em doses mais altas, garante sua efetividade,

inclusive em crianças, adolescentes e gestantes. As doses terapêuticas de metformina em adultos são inicialmente 500mg podendo aumentar gradativamente até 2,5g ao dia. Esta biguanida é uma alternativa farmacológica para tratar o pré-diabetes e resistência à insulina em pacientes obesos em doses mais baixas (até 1g ao dia), com resultados positivos e eficazes também em pacientes não-obesos (Álvarez, 2011; Cadete e Cardoso, 2015; Hernández, Licea Puig e Elías-Calles, 2013; Herrea, 2009; Syngelaki e colaboradores, 2016).

A metformina é bem absorvida e não causa hipoglicemia, sendo bem tolerada. Seus efeitos colaterais conhecidos são relatados por muitos pacientes entre eles distúrbios gastrointestinais como náusea, diarreia, dor

abdominal, dispepsia, gosto metálico, dores nas pernas e mais raramente acidose láctica. Estes efeitos são apresentados pela maioria dos pacientes e são dose-dependentes, sendo que a redução da dose já diminuiu consideravelmente os efeitos, e as terapias com doses mais altas são introduzidas gradualmente a fim de minimizar os efeitos (Fuchs e Wannmacher, 2010; Hernández, Licea Puig e Elías-Calles, 2013; Herrea, 2009; Rang e colaboradores, 2016).

Nos estudos avaliados muita das desistências da população inicial se deve à intolerância dos efeitos colaterais conhecidos, principalmente os gastrointestinais. Um estudo com 1,5g metformina/dia sem comparação com outros fármacos relatou que estes efeitos foram bem tolerados e presentes em poucos pacientes, inclusive em pacientes do grupo placebo¹⁸. Conforme estudo do Grupo de Pesquisa do Programa de Prevenção do Diabetes (DPP), usando 1,5g e metformina/dia, a perda de peso está diretamente relacionada com adesão ao tratamento, da mesma forma os efeitos colaterais, principalmente os gastrointestinais, quando comparado ao grupo placebo, mas estes efeitos foram diminuindo ao longo do tratamento (The Diabetes Prevention Program Research Group, 2011).

Um outro estudo usando apenas metformina na dose de 2,5g/dia demonstra que 34% dos pacientes apresentaram náuseas, seguido por inchaço e diarreia, mas sem relatos de gravidade dos sintomas (Aghahosseini e colaboradores, 2010). Contraditoriamente, em outro estudo, observou-se que 25% dos pacientes apresentaram diarreia como principal efeito colateral, seguido por flatulência 16,6%, isto talvez se deva a sua amostra ser menor do que as dos demais estudos (Pereira Despaigne e Palay Despaigne, 2015).

A metformina é um fármaco que pode ter efeitos positivos sobre a perda de peso. A grande maioria dos estudos comprova a redução de peso e do IMC além de melhora no perfil metabólico. Em geral essa perda é limitada no sentido de reduzir a obesidade, um estudo demonstrou redução de peso constante e significativa no uso da metformina, além de diminuição da circunferência da cintura e quadril e de fatores de risco cardiovasculares e observou que quanto maiores os índices no início do estudo, maior

foi a redução destes parâmetros (Glueck e colaboradores, 2010). Da mesma forma, um outro estudo mostrou uma redução do peso e IMC constantes durante o estudo e uma tendência à melhora no perfil metabólico (Prado e colaboradores, 2012).

Num estudo de duração maior de 2 anos¹⁹ a perda de peso foi considerada modesta, porém durável, concordando com os achados de outro estudo de um tempo de 24 semanas (Navarrete-Tapia e colaboradores, 2016), que mesmo com doses mais baixa da metformina encontraram uma redução de peso e melhora no perfil metabólico dos pacientes.

O estudo randomizado controlado (Li e colaboradores, 2011), descobriu que o uso de metformina associada com fenofibrato melhorou a resistência à insulina em pacientes obesos quando comparado somente com o grupo metformina, além de uma melhora geral no perfil metabólico dos pacientes.

Um estudo comparativo encontra uma perda de peso mais significativa com o uso da metformina em pacientes obesos, mas afirma que seus achados estão diretamente relacionados à resistência à insulina (Seifarth, Schehler e Schneider, 2013).

A obesidade na infância e adolescência pode tornar-se um problema de saúde pública. Assim reduzir sua prevalência pode evitar complicações na vida adulta. Nos estudos com crianças e adolescentes obesos (Srinivasan e colaboradores, 2006), há uma redução peso e IMC além da melhora na sensibilidade à insulina que também corresponde aos achados de outros três estudos (Prado e colaboradores, 2012; Park e Kinra, 2010; Mauras e colaboradores, 2012).

Metformina também demonstra efetividade e segurança em grupos de pacientes específicos. A metformina foi comparada ao placebo em mulheres gestantes e não diabéticas. Os resultados revelaram menor ganho de peso materno com o grupo metformina, não prejudicando o peso do feto ao nascer, que foi igual nos dois grupos, demonstrando a segurança e eficácia da metformina em gestantes. Neste mesmo estudo o grupo tratado com metformina teve menor incidência de pré-eclâmpsia (Syngelaki e colaboradores, 2016).

Em seu estudo com mulheres obesas e com Síndrome do Ovário Policístico (SOP), os autores constataram que houve uma redução do IMC nas doses de 2,5g de

metformina, e sugeriram que esta relação entre IMC e metformina é dose-dependente (Aghahosseini e colaboradores, 2010). Outros estudos relatam que a metformina tem efeitos benéficos na SOP principalmente em mulheres obesas (Herrea, 2009; Cadete e Cardoso, 2015).

Atualmente a sibutramina e o orlistate estão aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA), para tratamento farmacológico da obesidade em longo prazo. Em um estudo comparativo entre sibutramina e metformina, ambos os grupos apresentaram redução do IMC, sendo o grupo sibutramina com melhores resultados nos parâmetros antropométricos, melhorando, por conseguinte o perfil glicêmico dos pacientes, e obtendo também redução significativa do tecido adiposo (Guidoni e Pereira, 2012).

Um outro estudo comparando sibutramina, metformina e orlistate para o tratamento da obesidade, concluiu que os três agentes farmacológicos diminuíram IMC e outros índices de risco para doenças cardiovasculares e DM 2, contudo a sibutramina é significativamente mais eficaz na redução do IMC, enquanto neste estudo a metformina foi mais eficaz que o orlistate, porém sem diferença significativa (Gokcel e colaboradores, 2012).

Quando a mudança no estilo de vida foi avaliada, observou-se que foi mais eficaz na redução do peso e composição corporal, do que o grupo tratado com metformina, o que contradiz com muitos estudos que demonstram eficácia maior da metformina quando comparada ao exercício físico (Lim e colaboradores, 2011).

A provável hipótese para o efeito da metformina é através da ativação de AMPK, uma enzima responsável pelo balanço energético celular. Esta ativação também acontece durante a atividade física e contração muscular, sendo que a ativação de AMPK é dose e intensidade-dependente. Quando ativada AMPK atua sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios em diversos órgãos como o fígado, o músculo esquelético, coração, tecido adiposo e pâncreas. Tanto metformina como atividade física promovem o aumento da captação de glicose pelo músculo esquelético e o principal mecanismo deve envolver AMPK (Herrea, 2009; Júnior Santomauro e colaboradores, 2008; Lim e colaboradores, 2011).

No estudo em que ratos foram induzidos à obesidade e depois submetidos a atividade física de natação e tratamento com metformina. Então comparou-se os níveis de visfatina, uma proteína que é produzida também no tecido adiposo visceral e está associada a obesidade, metabolismo da glicose e metabolismo lipídico, e descobriu-se que tanto a metformina como a natação podem alterar a expressão de visfatina, sendo que houve melhora do perfil lipídico dos ratos, bem como a sensibilidade à insulina e redução de peso (Gao e colaboradores, 2014).

Outro estudo com ratos também obesos, comparou o resultado de alguns parâmetros entre eles peso e glicose após o exercício físico e exercício físico associado com metformina e percebeu-se diminuição em ambos os parâmetros, tanto em ratos tratados com metformina, como em ratos apenas exercitados e em ratos que receberam metformina e foram submetidos ao exercício (Araujo e colaboradores, 2007).

Embora metformina tenha sido eficaz na maioria dos estudos quanto a perda de peso ou diminuição de parâmetros antropométricos, os valores destas medidas não são relevantes para a diminuição da obesidade tendo em vista que a maioria dos pacientes permaneceram obesos. A melhora no quadro geral dos pacientes que utilizam metformina se deve a soma da perda de peso com a melhora do perfil metabólico, pois a maior parte dos pesquisadores constatou uma melhora no perfil glicêmico do paciente tanto em jejum quanto no teste oral de tolerância à glicose (TOTG), assim como melhora na Síndrome Metabólica e na prevenção do pré-diabetes.

Seja a ativação de AMPK ou pela diminuição da ingestão de alimentos devido aos sintomas gastrointestinais, o fato é que a metformina promove perda de peso. Esta redução pode não ser decisiva para o tratamento da obesidade em si, mas sim como um adjuvante seguro no tratamento da síndrome metabólica e o pré-diabetes em pacientes jovens, adultos e gestantes normoglicêmicas, principalmente quando associadas a reeducação alimentar e combate ao sedentarismo.

REFERÊNCIAS

- 1-Aghahosseini, M.; Aleyaseen, A.; Safdarian, L.; Moddaress-Hashemi, S.; Mofid, B.; Kashani, L. Metformin 2,500 mg/day in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome and its effect on weight, hormones, and lipid profile. *Arch Gynecol Obstet*. Vol. 282. p. 691-694. 2010.
- 2-Álvarez, Y. S. Uso de la metformina em la diabetes mellitus tipo II. *Rev Cubana Farm*. Vol. 45. Núm. 1. p. 148-149. 2011.
- 3-Araujo, G. G.; Araújo, M. B.; Mota, C. S. A.; Ribeiro, C.; D'Angelo, R. A.; Machado, F. B. Respostas fisiológicas ao exercício agudo em ratos obesos tratados com metformina. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 13. Núm. 6. p. 393-396. 2007.
- 4-Brasil. Presidência Da República. Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. LEI Nº 10.858, de 13 de abril 2004. Regulamenta a Lei no 10.858, de 13 de abril de 2004b, e institui o programa "Farmácia Popular do Brasil", e dá outras providências.
- 5-Cadete, A.; Cardoso, S. Será a metformina efetiva na perda de peso? *Rev Port Med Geral Fam*. Vol. 31. Núm. 2. p. 148-149. 2015.
- 6-Fuchs, F. D.; Wannmacher, L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2010.
- 7-Gao, Y.A.; Wang, C.; Pan, T.; Luo, L.I. Impact 7on visfatin levels in high-fat-induced obesity rats. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 58. Núm. 1. p. 42-47. 2014.
- 8-Glueck, C. J.; Fontaine, R. N.; Ping Wang, S. M. T. R.; Weber, K.; Illig, E. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptina, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30. *Metabolism*. Vol. 50. Núm. 7. p. 856-861. 2001.
- 9-Gokcel, A.; Gumurdulu, Y.; Karakose, H.; Melek Ertorer, E.; Tanaci, N.; Bascil Tutuncu, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Vol. 4. p. 49-55. 2012.
- 10-Guidoni, C. M.; Pereira, L. R. L. Sibutramine *versus* Metformin: assessment of anthropometric, lipid and glycemic parameters in obese and overweight high-risk patients. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. Vol. 33. Núm. 1. p. 49-55. 2012.
- 11-Hernández, R. J.; Licea Puig, M. E.; Elías-Calles, L. C. Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol*. Vol. 24. Núm. 3. p. 323-331. 2013.
- 12-Herrea, S. C. Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Rev Cient Cienc*. Vol. 12. Núm. 2. p. 23-35. 2009.
- 13-Júnior Santomauro, A. C.; Ungolini, M. R.; Santomauro, T.; Souto, R. P. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Vol. 52. Núm. 1. p. 120-125. 2008.
- 14-Lamounier, J. A.; Parizzi, M. R. Obesidade e saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública*. Vol. 23 p. 1497-1499. 2007.
- 15-Levri, K. M. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. *The Annals Of Family Medicine*. Vol. 3. Núm. 5. p. 457-461. 2005.
- 16-Li, Y. X-M.; Li, N-N.; Zhang, Y-H.; Xie, Y-Q Shi. Combination Therapy with Metformin and Fenofibrate for Insulin Resistance in Obesity. *The Journal of International Medical Research*, Vol. 39. p. 1876-1882. 2011.
- 17-Lim, S. S.; Norman, R. J.; Clifton, P. M.; Noakes, M. The effect of comprehensive lifestyle intervention or metformin on obesity in young women. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*. Vol. 21. p. 261-268. 2011.
- 18-Malta, D. C.; Santos, M. A. S.; Andrade, S. S. C. A.; Oliveira, T. P.; Stops, S. R.; Oliveira, M, M. Tendência temporal dos indicadores de excesso de peso em adultos nas capitais

brasileiras 2006-2013. Ciênc. Saúde Coletiva. Vol. 21. Núm. 4. p. 1061-1069. 2016.

19-Mancini, M. C.; Halpern, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. Vol. 46. Núm. 5. p. 497-512. 2002.

20-Mauras, N.; DelGiorno, C.; Hossain, J.; Bird, K.; Killen, K.; Merinbaum, D. Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance – effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *Pediatr Endocr Met.* Vol. 25. Núm. 1-2. p. 33-40. 2012.

21-Navarrete-Tapia, U.; Narváez, C.; Izaguirre-Gutiérrez, F.; Domínguez-Borgua, A.; Gutiérrez-Salmeán, G.; Ceballos, G. Effect of metformin on obesity associated metabolic phenotypes. *Rev. Mex. Cardiol.* Vol. 27. Núm. 1. p. 26-33. 2016.

22-Park, M. H.; Kinra, S. Metformin treatment for adolescent obesity has limited long-term benefits. *The Journal of Pediatrics.* Vol. 157. p. 172. 2010.

23-Paumgarten, F. J. R. Tratamento farmacológico da obesidade: a perspectiva da saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública.* Vol. 27. Núm. 3. p. 404-404. 2011.

24-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.

25-Prado, A. B.; Gaete, V. P.; Crown, H. F.; Peralta, V. E.; Donosco, P. A.; Raimann, X. T. Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Chil. Pediatr.* Vol. 83. Núm. 1. p. 48-57. 2012.

26-Rang, H. P.; Dale, M. M.; Rang & Dale farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016.

27-Seifarth, C.; Schehler, B.; Schneider, H. J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* Vol. 121. p. 27-31. 2013.

28-Srinivasan, S.; Ambler, G. R.; Baur, L. A.; Garnett, S. P.; Tepsa, M.; Yap, F.; Ward, G. M.

Randomized, Controlled Trial of Metformin for Obesity and Insulin Resistance in Children and Adolescents: Improvement in Body Composition and Fasting Insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Vol. 91. Núm. 6. p. 2074-2080. 2006.

29-Syngelaki, A.; Nicolaidis, 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.

30-The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* Vol. 35. p. 731-737. 2012.

31-World Health Organization (WHO). Noncommunicable diseases country profiles 2014. Geneva: who. 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf?ua=1>. Acesso 8/08/2016.

Recebido para publicação em 30/08/2017

Aceito em 01/01/2018