REVISTA SAÚDE DOS VALES

ISSN: 2674-8584 V.1 - N.1 – 2021

O USO *OFF LABEL* DA METFORMINA E FLUOXETINA PARA EMAGRECER E POSSÍVEIS RISCOS À SAÚDE

THE OFF-LABEL USE OF METFORMIN AND FLUOXETINE TO LOSE WEIGHT AND POSSIBLE HEALTH RISKS

Gílvia Jerlane Rodrigues Marques

Graduanda em Farmácia-UNIPAC, Brasil.

E-mail: gilviamarques@hotmail.com

Gisele Gomes Luiz

Graduanda em Farmácia-UNIPAC, Brasil.

E-mail: gisellygml@gmail.com

Josiele Fernandes Neves

Graduanda em Farmácia-UNIPAC, Brasil.

E-mail: josielefneves@hotmail.com

Leandro Almeida de Castro

Farmacêutico, Mestrando em Tecnologia Ambiente e Sociedade - UFVJM,
Professor Docente da UNIPAC
leo.acastro@hotmail.com

Recebido: 00/00/2020 – Aceito: 00/00/2020

Resumo

O termo *off label* é utilizado quando o uso do medicamento é diferente do aprovado em bula e/ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no país. No Brasil, este órgão regulatório é a Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. O cloridrato de metformina é um medicamento da classe dos hipoglicemiantes indicado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Mas a literatura traz relatos de anorexia como efeito adverso da metformina, ou seja, sendo provavelmente a responsável pela perda de peso notada com o fármaco. O cloridrato de fluoxetina é um medicamento da classe dos antidepressivos indicado para o tratamento da depressão. Ele tem sido prescrito para perda de peso, embora seu mecanismo de ação na obesidade seja desconhecido. O objetivo do estudo é descrever o uso *off label* da metformina e da fluoxetina e os possíveis riscos à saúde. Para tanto, foi realizada

pesquisa bibliográfica de cunho descritivo e abordagem qualitativa, revisando publicações científicas no decorrer dos últimos 10 anos, com exceção de materiais que apresentam dados de extrema relevância para a pesquisa. Os resultados revelam que tanto a metformina quanto a fluoxetina possuem como efeito adverso a perda de peso. A diferença é que ambas produzem efeito para emagrecer a curto prazo, contudo, a fluoxetina não possui o mesmo efeito a longo prazo. A prática de exercícios físicos juntamente com uma alimentação equilibrada sempre com o acompanhamento de um profissional qualificado, é a alternativa mais indicada para uma perda de peso saudável e sem riscos à saúde.

Palavras-chave: Metformina. Fluoxetina. *Off Label*. Riscos à Saúde.

Abstract

The term off-label is used when the use of the drug is different from that approved in the package leaflet and / or when using a product not registered with the health surveillance regulatory body in the country. In Brazil, this regulatory body is the National Health Surveillance Agency – ANVISA. Metformin hydrochloride is a medication of the hypoglycemic class indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, the literature reports of anorexia as an adverse effect of metformin, that is, it is probably responsible for the weight loss noted with the drug. Fluoxetine hydrochloride is a medication of the antidepressant class indicated for the treatment of depression. It has been prescribed for weight loss, although its mechanism of action in obesity is unknown. The aim of the study is to describe the off-label use of metformin and fluoxetine and the possible health risks. For this purpose, a bibliographic research of a descriptive nature and a qualitative approach was carried out, reviewing scientific publications during the last 10 years, except for materials that have extremely relevant data for the research. The results reveal that both metformin and fluoxetine have weight loss as an adverse effect. The difference is that both have an effect to lose weight in the short term, but fluoxetine does not have the same effect in the long term. The practice of physical exercises together with a balanced diet always with the accompaniment of a qualified professional, is the most suitable alternative for a healthy weight loss and without risks to health.

Keywords: Metformin. Fluoxetine. Off-Label. Health Risks.

1. Introdução

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

Quando o medicamento é aprovado para uma determinação, isso não significa que o mesmo possui apenas esta finalidade. Cada medicamento registrado no Brasil deve passar pela aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA para as possíveis indicações, que constarão na bula e que são aprovadas pela referida agência. Para obter o novo registro é

preciso comprovar a qualidade, eficácia e a segurança do medicamento. Porém, para comprovar a sua qualidade é necessário todo um procedimento que acaba gerando grande custos, com isso adotam o uso *off label* de medicamento, na qual o seu uso não está na bula, mas tem comprovação da sua eficácia por estudos de casos (BRASIL, 2018).

Dentre vários medicamentos pode-se citar o cloridrato de metformina e o cloridrato de fluoxetina utilizados no tratamento para perda de peso. O uso de medicamentos para emagrecer está muito frequente na sociedade. As pessoas estão seduzidas pelos seus possíveis efeitos e procuram emagrecer por meio da ingestão desenfreada e sem cautela dos mesmos, com isso percebe-se que o conhecimento e a informação a respeito desse assunto são de grande relevância (CARDOSO, 2014).

Além disso, os índices crescentes das taxas de obesidade e a busca pelo "corpo perfeito", por si só, já justificam a condução de estudos visando relatar quais as práticas de emagrecimento utilizadas pela população e os fatores associados às diferentes estratégias de perda de peso. Acrescentando-se a isso o fato de que muitas vezes o tratamento em uso não é o mais adequado à situação, que a procedência da droga é questionável e que a possibilidade de uso indiscriminado de alguns medicamentos pode levar a agravos à saúde, torna-se ainda mais claro que a avaliação do uso *off label* dos medicamentos cloridrato de metformina e cloridrato de fluoxetina pela população, com o objetivo de perda de peso, apresenta considerável importância (BRASIL, 2020)

Desta forma, surgem indagações acerca do que leva a tal conduta. Afinal, quais os riscos do uso *off label* do cloridrato de metformina e do cloridrato de fluoxetina no tratamento para emagrecer? Somente o uso desses medicamentos é suficiente para a perda de peso desejada? O que leva as pessoas a buscarem esse método de tratamento (estética ou saúde)? Qual o papel do profissional farmacêutico na orientação do uso *off label*? Buscando responder a esses questionamentos, este trabalho possui como norte a seguinte problemática: a metformina e a fluoxetina são eficazes no tratamento para emagrecer? Como se comportam a curto e longo prazo?

Com base nos questionamentos levantados, espera-se que a questão principal desse trabalho seja organizada de forma compreensível e coesa, buscando produzir informações relevantes sobre o tema supracitado. Identificar os possíveis efeitos ou reações não desejáveis na utilização da metformina e fluoxetina para emagrecer, mostra-se de grande relevância para o meio acadêmico, cientifico, e profissional, pois proporcionará aos interessados na temática

uma melhor compreensão acerca do assunto.

Este trabalho emprega o método de pesquisas bibliográficas nacionais e internacionais como tipo de pesquisa para discorrer sobre o tema em comento, possuindo como fonte, artigos, revistas e jornais científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado da área de ciências da saúde, na base de dados do portal Periódicos Capes, Science Direct, Scielo, Google Acadêmico e Anvisa, proporcionando maiores informações e aprofundamento do objeto de estudo.

Por fim, destaca-se que o presente trabalho se encontra estruturado nos seguintes tópicos: obesidade e sobrepeso; medicamentos *off label*; cloridrato de metformina; cloridrato de fluoxetina; possíveis motivos para o uso de medicamentos para emagrecer; uso indiscriminado da metformina e da fluoxetina para emagrecer; papel do farmacêutico no uso *off label*.

2. Revisão Bibliográfica

Obesidade e Sobrepeso

A obesidade e o sobrepeso são definidos como o acúmulo anormal de gordura corporal, podendo implicar sérios problemas para a saúde das pessoas. Aliás, ambas representam um grave problema de saúde pública, sobretudo pela tendência mundial de elevação das prevalências na população e pelo impacto que provocam na sociedade. (SOUZA; et al., 2014).

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em um nível que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos, tais como, alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor. Além de se constituir enquanto fator de risco para enfermidades, como exemplo, dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II e alguns tipos de câncer. O diagnóstico da obesidade é realizado a partir do parâmetro estipulado pela Organização Mundial de Saúde – OMS, o *body mass index* – BMI ou índice de massa corporal – IMC, obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m)² dos indivíduos. Através deste parâmetro, são considerados obesos os indivíduos cujo IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m². (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

Além de trazer sérios riscos para as pessoas, a obesidade atualmente é um dos mais

graves problemas de saúde pública do mundo. A despeito dos inúmeros tratamentos existentes, sua prevalência tem crescido nas últimas décadas e especialistas a caracterizam como epidemia (ADES; KERBAUY, 2002).

Segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde, o brasileiro está mais obeso. Em 10 anos, a prevalência da obesidade passou de 11,8%, em 2006, para 18,9%, em 2016, atingindo quase um em cada cinco brasileiros. Ademais, a pesquisa relata que o crescimento da obesidade é um dos fatores que pode ter colaborado para o aumento da prevalência de diabetes e hipertensão, doenças crônicas não transmissíveis que pioram a condição de vida do brasileiro, causando até a morte. O diagnóstico médico de diabetes passou de 5,5%, em 2006, para 8,9%, em 2016, e o de hipertensão de 22,5%, em 2006, para 25,7%, em 2016 (BRASIL, 2017).

Identificar a etiologia da obesidade não parece ser simples e objetivo. De acordo com a literatura, esta doença multifatorial envolve, em sua gênese, aspectos ambientais e genéticos, além das dificuldades conceituais geradas pela própria determinação da quantidade de gordura que caracteriza um indivíduo como obeso (PINHEIRO; CORSO; FREITAS, 2004).

Diversos fatores externos podem influenciar hábitos de vida que, juntamente com fatores biológicos, podem impactar no balanço energético, favorecendo o ganho de peso. Dentre eles, fatores psicológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais, incluindo acesso à alimentação de qualidade, infraestrutura para exercícios físicos, acesso à informação e a serviços de saúde, podem influenciar padrões alimentares e de atividade física, além de outros hábitos, como o tabagismo, por exemplo (LUFT, 2010).

Os medicamentos destinados ao 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 e/ou transitórios; apresentar eficácia e segurança mantidas a longo prazo; possuir mecanismo de ação conhecido; idealmente ter um custo razoável. Entretanto, nenhum dos fármacos atualmente apresenta todas essas características. (LAILA; et al., 2013).

O método convencional de redução do peso corpóreo inclui o desenvolvimento de atividade física, dieta e modificação de comportamento do indivíduo. A cirurgia bariátrica tem demonstrado eficácia para a perda de peso em longo prazo, mas é geralmente reservada para os obesos mórbidos que falharam repetidamente em outras modalidades de tratamento. O consumo de moduladores do apetite – CMA tem sido uma alternativa bastante recorrida no meio médico (MOTA; JUNIOR, 2012).

Medicamentos *Off Label*

Inicialmente, destaca-se que, nos termos do artigo 2º, inciso XXXI, da Resolução de Diretoria Colegiada nº 406/2020, o uso *off label* "compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração" (BRASIL, 2020).

O uso *off label* de um medicamento é feita por conta e risco do médico que o prescreve. O mesmo por não ter o registro sobre o possível uso junto da Anvisa sobre o efeito adverso pode vir a caracterizar como um erro médico. A maioria dos usos *off label* são corretos, apenas não foram aprovados devido ao custo que se tem para realizar os testes necessários. Há casos que possivelmente nunca serão aprovados por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos, pois dificilmente serão estudados por ensaios clínicos (BRASIL, 2018).

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

Cloridrato de Metformina

A metformina é um medicamento anti-hiperglicêmica, não hipoglicemiante do grupo das biguanidas, indicada para pacientes com diabetes tipo 2, não insulino - dependentes. Não provoca liberação de insulina pelo pâncreas e não causa hipoglicemia, mesmo em grandes doses. As biguanidas estão associadas a um aumento de risco de desenvolvimento de acidose

lática (BRASIL, 2002).

A metformina é um antidiabético oral sensibilizador para a insulina, que aumenta o uptake de glicose sem promover a secreção de insulina. Vários estudos observaram uma perda de peso modesta como efeito secundário. Contudo há estudos que mostraram que este efeito não ocorre em pacientes sem diabetes (CARDOSO, 2014).

Além disso, metformina não é exclusivamente, administrada em diabéticos tipo 2 obesos, podendo também ser aplicada em patologias como a síndrome metabólica e síndrome do ovário policístico (LEAL, 2016).

Mecanismo de Ação

A metformina atua em diferentes órgãos: no fígado, a ativação da AMPK inibe a transcrição das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase – PEPCK e glicose-6-fosfatase – G6Pase, consequentemente reduzindo a gliconeogênese. No músculo, a ativação da AMPK pela metformina promove a utilização de glicose. O aumento da atividade da AMPK é associado com maior translocação do transportador GLUT4 para a membrana plasmática, e aumento da atividade da hexoquinase e conteúdo de glicogênio nas células musculares. Além disso, ocorre diminuição da síntese e aumento da oxidação de ácidos graxos. No hipotálamo, a metformina tem efeitos anoréticos, já que neste local inibe a fosforilação da AMPK, consequentemente, diminuindo a expressão do NPY – neuropeptídioY e AgRP – *agouti-related protein* (ROVARIS; et al., 2010).

É importante ressaltar que a redução da glicemia deve-se principalmente a suas ações hepáticas e musculares que apresentam efeito sensibilizador da insulina. No hepatócito, provoca inibição da gliconeogênese e da glicogenólise, e estimulação da glicogênese enquanto, nos tecidos periféricos insulinodependentes, principalmente na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose provocando rápida redução da glicemia plasmática. Diferentemente dos secretagogos, a metformina não aumenta os níveis plasmáticos de insulina e não é hipoglicemiante, mesmo em doses consideráveis (SANTOMAURO; et al., 2008).

Efeitos Colaterais e Reações Adversas

Segundo estudo realizado com 16 pacientes obesos (12 mulheres e 4 homens), as

principais reações adversas do uso da metformina para emagrecer foram: diarreia (62,5 %), anorexia (50 %), boca seca (50%), taquicardia (37,5%), sudoração (37,5%), náuseas (37,5%),

vertigem (37,5%), alteração do paladar (25%) e em menor efeito a cefaleia, constipação, parestesia, dispepsia, vomito e dismenorreia ambos com 12,5% (PEREIRA; QUEIROZ, 2007).

Os principais efeitos colaterais encontradas no estudo de Pereira e Queiroz, onde foi testado 35 pacientes obesos onde um grupo recebeu metformina (1700 mg / dia Glifage) durante 90 dias, os principais efeitos colaterais relatados foram: diarreia (46%), secura da boca (38%), sudorese (29%), vertigem (29%), náusea (25%) e alterações no paladar (21%) (GUIMARÃES; et al., 2006).

Um dos efeitos adversos mais frequentes do uso da metformina é a intolerância gastrointestinal, ocorrendo em torno de 20% dos pacientes. Cita-se também o gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia, os quais, geralmente, são autolimitados e tendem a se resolver com a continuação do tratamento. Uma estratégia para reduzir a ocorrência desses efeitos é a ingestão do medicamento com refeições e a elevação da dose gradual, a cada 7 dias, de acordo com os níveis glicêmicos e até se alcançar as metas terapêuticas. Apenas cerca de 5% dos pacientes são totalmente intolerantes ao fármaco (NETO; et al., 2015).

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 (FRIGERI; SIQUEIRA, 2018).

Por sua vez, estudo realizado por com 155 pacientes com deficiência de Vitamina B12 foi possível concluir que a dose e o tempo de uso da metformina pode causar efeitos adversos de aumento a deficiência de Vitamina B12 no organismo quando a metformina é utilizada por um longo prazo (TING; et al., (2006).

Farmacodinâmica e Farmacocinética

A metformina é o fármaco de primeira escolha para tratamento de DM2, sendo o anti-hiperglicemiante oral mais amplamente prescrito, devido ao seu perfil de toxicidade favorável e eficácia clínica. O fármaco reduz os níveis de glicose principalmente diminuindo a gliconeogênese hepática, o que leva a um declínio médio nos níveis de insulina, e também promove a captação de glicose no músculo (NETO; et al., 2015).

Tabela1: Aspectos importantes da farmacocinética da metformina

Absorção	A absorção da metformina, administrada por via oral, é governada, provavelmente, por um mecanismo saturável.
Biodisponibilidade	50-60%
Metabolismo	Não é metabolizada, sendo a circulação em forma livre. Excreção pela via urinária inalterada e de forma muito rápida.

Fonte: http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/glifage.pdf

O volume de distribuição aparente do cloridrato de metformina, após doses únicas orais de 850 mg é, em média, de 654 ± 358 L. A fração do cloridrato de metformina ligado às proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, ao contrário das sulfonilureias, que se ligam em 90% às proteínas. Em função do tempo, o cloridrato de metformina se compartimentaliza nos eritrócitos. Nas doses clínicas e esquemas de dosagem usuais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24-48 horas e são geralmente <1 µg/mL. Durante estudos clínicos controlados de cloridrato de metformina, os níveis plasmáticos máximos não excederam 5 µg/mL, mesmo nas doses máximas (NETO, 2015).

Uso da Metformina a Curto e Longo Prazo

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 (FRIGERI; SIQUEIRA, 2018).

Estudo realizado onde foram estudados ratos da cepa SHR – *Spontaneously Hypertensive Rats*, foi possível identificar uma diminuição significativa do peso corporal de todos os animais tratados por metformina (FERREIRA; et al., 2009).

Estudo realizado para o *Diabetes Prevention Program*, participaram 2.155 onde 1.073 receberam a metformina e 1.082 placebo, sendo todos excluídos para um diagnóstico prévio de diabetes ou condições ou medicamentos que prejudicariam sua capacidade de participar ou afetassem a perda de peso. Os dados foram coletados durante 10 anos para analisar a eficácia da metformina durante longo prazo, através do estudo foi possível identificar uma redução de

peso de 2,1 kg do grupo de metformina durante os dois primeiros anos, foi possível constatar a perda de peso modesta, durável, segura e tolerada por muitos anos (BRAY; et al., 2012).

Cloridrato de Fluoxetina

A Fluoxetina, medicamento inibidor seletivo da recaptação da serotonina – ISRS, é um dos psicotrópicos mais utilizados pela sua eficácia no tratamento dos sintomas da depressão humana, contudo, dentre as principais reações adversas estão o desejo suicida e a perda de apetite e consequentemente a perda de peso, motivo pelo qual tornou-se um dos grandesvilões da prescrição *off label*, para tratamento da obesidade ou excesso de peso (NETO; et al., 2017).

Mecanismo de Ação

A fluoxetina é um inibidor seletivo da captação da serotonina no nível do córtex cerebral, neurônios serotoninérgicos e das plaquetas. Além disso, não inibe a captação de outros neurotransmissores e não tem afinidade pelos receptores adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos, H1-histamínicos, serotonínicos ou dopamínicos (PRIETSCH, 2015).

Ressalta-se que esse fármaco inibe a recaptação da serotonina no terminal pré-sináptico, que é o principal processo pelo qual a neurotransmissão de 5-HT é terminada. (BARROS, 2014).

Desta forma, a Fluoxetina bloqueia a bomba de recaptação do 5-HT, presente no neurônio pré-sináptico, resultando no aumento do nível de serotonina disponível para se ligar ao receptor pós-sináptico. O aumento da disponibilidade de serotonina sináptica estimula um grande número de receptores pós-sinápticos, os subtipos de receptores 5-HT, bem como receptores de terminais pré-sinápticos e somato dendrítico que regulam a atividade de 29 Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas sendo Comercializadas no Município de João Pessoa – PB neurônios serotoninérgicos e libertação de serotonina. (BARROS, 2014).

Efeitos Colaterais e Reações Adversas

A fluoxetina é bem absorvida após a administração oral, no entanto, devido ao efeito de

primeira passagem, apresenta sua disponibilidade reduzida. O pico de concentração plasmática ocorre de 4 a 8 horas após a administração e o fármaco exibe alta ligação às proteínas, cerca de 94%. As reações adversas mais comuns relacionados à fluoxetina são boca seca, sudorese, anorexia, cefaleia, diarreia, sonolência e insônia (GUIMARÃES; et al., 2006).

Em estudo onde foi testado 35 pacientes obesos onde um grupo recebeu fluoxetina (60 mg / dia Daforin) durante 90 dias, as reações adversas mais relatadas foram anorexia (93%), insônia (30%), sonolência (30%), náusea (15%) e disfunção sexual (11%) (GUIMARÃES; et al., 2006).

Farmacodinâmica e Farmacocinética

Desde a introdução dos ISRS no mercado, entre 1980 e 1990, desenvolveu-se preferência por esse tipo de medicamento. Apesar de esses fármacos serem metabolizados por isoenzimas do citocromo P450 (o que aumentaria a possibilidade de interações farmacológicas com outros fármacos metabolizados pela mesma via), eles apresentam menor risco de reações adversas quando comparados aos demais antidepressivos anteriormente disponíveis no nível primário de saúde, como os tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase (CARLINI; et al , 2009).

As diferenças mais significativas entre os ISRS estão em suas meia-vidas no soro. A fluoxetina tem meia-vida mais longa 4 a 6 dias; e seu metabólito ativo norfluoxetina tem uma meia vida de 7 a 9 dias. Conforme, esta longa meia-vida parece proteger contra os efeitos adversos, em caso de retirada do medicamento. A fluoxetina também apresenta preparaçõesde liberação lenta, que permitem a administração de uma única dose semanal, ou seja, uma fluoxetina de longa duração. De acordo com os estudos de a fluoxetina é metabolizada pela CYP2D6, podendo interferir no metabolismo de outros medicamentos que também sejam metabolizados por esta enzima. A fluoxetina pode lentificar o metabolismo da carbamazepina, de agentes antineoplásicos, do diazepam e da fenitoína. É absorvida rapidamente no trato gastrintestinal e amplamente distribuída pelo organismo, atingindo as concentrações plasmáticas máximas em 6 a 8 horas. É excretada (80%) pela urina, sobretudo na forma de metabólitos (livres ou conjugados) e pequenas porções (15%) aparecem nas fezes (PRIETSCH, 2015).

Os anorexígenos não devem ser usados em associação com outros fármacos

antidepressivos e induzem a tolerância, podendo levar à dependência física e psicológica, característica que impede o seu uso prolongado, cujo tratamento pode durar no máximo quatro meses. Seu uso é contraindicado durante a gestação, no período de lactação, a crianças com idade inferior a doze anos e também a pacientes com doenças cardiovasculares, uma vez que esses fármacos promovem a elevação da pressão arterial, taquicardia e palpitações (LAILA; et al., 2013).

Pacientes com risco de suicídio devem ser monitorados durante o tratamento com o fármaco, pelo risco de exacerbação dos sintomas. Indivíduos diabéticos devem utilizar a fluoxetina com cautela, uma vez que o medicamento pode alterar o controle glicêmico. Em associação com inibidores da monoaminoxidase, pode causar síndrome neuroléptica maligna (RODRIGUEZ; FAJARDO, 2018).

A Fluoxetina pode prolongar a meia vida do Diazepam. Álcool e outros depressores do SNC podem potencializar os seus efeitos. Inibidores da MAO podem acarretar crises hipertensivas, devendo-se conservar um intervalo de pelo menos, cinco semanas entre a suspensão da Fluoxetina e o início do tratamento com IMAO. A Fluoxetina pode lentificar o metabolismo da carbamazepina, de agentes antineoplásicos, do diazepam e da fenitoína (BARROS, 2014).

Uso da Fluoxetina a Curto e Longo Prazo

Conforme estudos realizados em ratos, a exposição neonatal à fluoxetina promoveu redução no peso corporal e foi possível concluir que as alterações dos componentes dosistema serotoninérgico pela exposição neonatal à fluoxetina podem ser responsáveis por perturbar a ação inibitória da serotonina na ingestão de alimentos (SILVA, 2019).

Um estudo duplo-cego realizado com 45 pacientes obesos comparou fluoxetina e placebo. Vinte e um pacientes completaram o programa de um ano do estudo, que incluiu instruções para modificação do comportamento (nas primeiras 20 semanas do estudo) e o tratamento com placebo ou fluoxetina 60 mg diários. Os pacientes tratados com fluoxetina perderam significativamente mais peso do que aqueles no grupo placebo. Os dados obtidos pelo acompanhamento de 15 dos pacientes que completaram o estudo demonstraram que, entre três e seis meses após o final do estudo, os pacientes do grupo fluoxetina recuperaram significativamente mais peso do que os pacientes do grupo placebo (GROBE, 2018).

Por fim, deve-se mencionar que o principal problema com relação à fluoxetina como agente contra a obesidade está vinculada à recuperação de peso notada em estudos a longo prazo. Geralmente, depois dos seis meses iniciais de tratamento o peso aumenta de maneira gradual, em decorrência da continuação da utilização da medicação. Além disso, a utilização da referida substância no tratamento da obesidade se encontra mais associada a sintomas de natureza gastrintestinal, distúrbios do sono, redução de libido, sede, sudorese, tremores e amnésia (HALPERN; MANCINI, 2002).

Possíveis Motivos para o Uso de Medicamentos para Emagrecer

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; SANTOS, 2013).

A mídia estimula o padrão estético magro, discriminando o gordo de uma maneira não sutil, com mensagens agressivas, persuasivas e pouco estimuladoras, reforçando a baixa autoestima nos indivíduos obesos. Evidencia-se, ainda, que em jornais e revistas aparecem em número mais significativo mensagens e textos de conotação negativa e discriminatória do que aspectos que tratem da obesidade como doença, definindo-a como um problema de saúde (FELIPPE; et al., 2004).

Embora a obesidade se configure como um grave problema de saúde, a questão de estética também sobressai quando um indivíduo decide procurar tratamento. Nesta perspectiva, o tratamento da obesidade ainda apresenta resultados insatisfatórios, por estratégias equivocadas e pelo mau uso dos recursos terapêuticos disponíveis. Muitos indivíduos recorrem a tratamentos que promovam resultados rápidos, que garantam a sua satisfação estética (CAMPOS; CONTE, 2015).

As mulheres mais jovens apresentam maior vulnerabilidade ao que é imposto e divulgado pela mídia e sociedade sobre a visão do corpo perfeito que atualmente está diretamente vinculado a magreza. Para aumentar a perda de peso corporal rapidamente, observa-se a busca desenfreada pela realização de cirurgias plásticas e a utilização de medicamentos (SILVA; SILVA; OYAMA, 2013).

A busca pelo “corpo perfeito” faz com que várias pessoas utilizem medicamentos por conta própria sem um acompanhamento adequado, entre eles podemos citar os anorexígenos. Segundo o presidente da Associação Brasileira para estudo de obesidade – ADESO, o uso indiscriminado desses medicamentos está associado a um problema estético, pois existem indivíduos que não se enquadram em um caso obesidade, mas sim simples problemas de estética corporal, como exemplo, pessoas que possuem 55 kg e fazem uso de anorexígenos para eliminar alguns quilos. A medicação psicotrópica anorexígena virou na sociedade uma forma de se livrar de problemas e sofrimentos ocasionados pelo excesso de peso, pois, as pessoas não querem mais sofrer, suportar as suas dores e frustrações, uma vez que desejam um tratamento mais rápido e que apresente um resultado aceitável (SPILLERE, 2011).

Embora essa busca para elucidar o problema de obesidade e estética corporal faz com que muitos indivíduos busquem formas menos saudáveis como passar a consumir medicação anorexígena. Em geral muitas das vezes pela falta de tempo, as pessoas buscam por tratamentos mais rápidos e imediatos, para o cessamento de seus problemas, onde a dependência acaba por gerar o problema do excesso dessa medicação, que em algum tempo não faz mais o efeito desejado, fazendo assim o indivíduo exceder no uso da medicação anorexígena e na maioria das vezes usando uma medicação sem o acompanhamento médico adequado, acaba se automedicando, tomando várias doses de uma medicação sem uma orientação médica é comum no caso das anfetaminas e antidepressivos, o consumo sem um parecer médico (SPILLERE, 2011).

Uso Indiscriminado da Metformina e da Fluoxetina para Emagrecer

A automedicação não possui definição universal, podendo ser descrita como a prática de seleção e utilização de medicamentos isentos de prescrição, reutilização de medicamentos previamente prescritos sem supervisão de um profissional habilitado e uso de medicamentos que exigem prescrição médica para tratar sintomas ou doenças autorreconhecidas. O uso previamente indicado por amigos e familiares, a não adesão ao plano terapêutico ou a alteração na dose administrada dos medicamentos prescritos também podem ser caracterizados como automedicação (REIS; et al., 2018).

É importante trazer que ainda há poucos estudos de base populacional direcionados para a inquérito do padrão de consumo de medicamentos, estudos revelam que no Brasil tem uma

prevalência de 16,1% de automedicação e entre as regiões o nordeste é o maior consumidor de automedicação (23,8%) (ARRAIS et al., 2016).

A busca pelo corpo "perfeito" que se enquadre nos padrões de beleza atualmente, tem afetado o comportamento de várias pessoas, independente do gênero, da classe, da idade, se tornando uma prática muito comum. Seja por motivos de saúde ou estética, a busca pela redução de peso de forma rápida e quase "milagrosa" leva muitas pessoas a recorrerem aos medicamentos utilizando – os sem acompanhamento médico, de forma indiscriminada. Isso ocorre devido a dispensação facilitada desses produtos no mercado farmacêutico, devido ao elevado lucro gerado pela sociedade influenciada pelos padrões estéticos de magreza impostos pela mídia e a disseminação de informações inverídicas em sites de buscas sem fontes confiáveis (NASCIMENTO, 2018).

Com a busca do corpo perfeito estipulado pela mídia é muito comum o uso de medicamentos sem a prescrição medica, apenas pelo fado do medicamento ter dado certo para um amigo ou vizinho não quer dizer que o mesmo terá o mesmo efeito para o seu organismo. A medicação é essencial quando utilizada adequadamente para o tratamento de doenças. Mas quando os medicamentos são usados de maneira incorreta ou consumidos sem critérios médicos podem prejudicar sua saúde, causando desde uma intoxicação a problemas mais graves que podem, inclusive, levar à morte. Dentre esses medicamentos inclui-se o uso da metformina e da fluoxetina que não são exatamente medicamentos para perda de peso mais tem como efeito adverso a redução dele (BRASIL, 2020).

A automedicação com a finalidade de emagrecer tem como principal problema a super dosagem do fármaco que leva a um acumulo de ácido lático e diminuição do pH no corpo desencadeando a acidose láctica. A acidose lática ocorre a cada 100.000 pacientes que utilizam a metformina, apesar de rara é provocada quando há uma conversão da glicose em ácido lático, ou por inibição da neoglicogênese, resultando no acumulo de ácido lático ou de substratos que propiciam a sua produção, podendo levar a morte principalmente em 25 pacientes com disfunção hepática, renal ou pulmonar (NASCIMENTO, 2018).

A metformina é um medicamento que vem demonstrando eficácia na perda de peso em indivíduos normoglicemicos, porém é importante ressaltar que a MetHCl é um fármaco classificado como hipoglicemiante e não um fármaco antiobesidade, embora estejam sendo realizados estudos para esclarecer o seu impacto nesse âmbito (CADETE; CARDOSO, 2015).

A automedicação apresenta tantos benefícios como riscos, abrindo assim espaço para

uma intensa discussão da sua utilização. A fluoxetina é caracterizada como inibidor seletivo da receptação de serotonina nós terminais pré-sinápticos, indicada no tratamento da depressão, transtorno obsessivo e bulimia nervosa, porém seu uso no tratamento da obesidade não se efetiva de maneira formal, mais sim off label, a partir de estudos clínicos nós quais pacientes reduziram o peso durante a utilização do fármaco (MACHADO, 2018).

A fluoxetina é um ISRS de grande utilidade para o tratamento das depressões, mas pode produzir reações adversas graves, inclusive ideação suicida (CARLINI et al., 2009). Sabe-se que o uso prolongado dos psicotrópicos, mesmo em doses adequadas pode causar dependência psíquica e física, tolerância e síndrome de abstinência. (BRAGA; et al., 2016).

Em estudo realizado em farmácias e drogarias da cidade de Santo André – SP, foi possível verificar que a grande maioria das receitas recolhidas para a pesquisa continha a fluoxetina prescrita com associação a outras associações. Nessas prescrições aparecem substâncias que não são comumente indicadas para as síndromes depressivas. Ao contrário, essas associações estão quase sempre presentes em fórmulas magistrais para indução de anorexia, visando à perda de peso. Acresce-se ainda que a associação da fluoxetina com várias outras substâncias aumentaria a possibilidade de interações farmacológicas desfavoráveis, em virtude da interação com as enzimas do sistema P450. O uso prolongado dessa droga, além de efeitos colaterais indesejáveis, provoca dependência, levando a dificuldades quando se deseja a interrupção do tratamento (CARLINI; et.al, 2009).

Papel do Farmacêutico no uso *Off Label*

O profissional farmacêutico pode ser entendido como um agente de saúde de fácil acesso e encontrado na maioria das farmácias e drogarias do Brasil. A atuação desses profissionais pode contribuir muito para a população e melhorar, consideravelmente, a atual situação da saúde pública no país. (CEMBRANELLI; FERNANDES, 2015).

Na Resolução nº 569/2014 do Conselho Federal de Farmácia – CFF, fica estabelecido ao farmacêutico" garantir ao usuário o acesso à informação independente sobre as práticas terapêuticas oficialmente reconhecidas no país, de modo a possibilitar a sua livre escolha".

Um dos principais papel do farmacêutico é a atenção farmacêutica onde ocorre a orientação sobre o uso dos medicamentos, suas possíveis reações adversas, reações medicamentosas. Pode-se dizer que a obesidade é uma grande preocupação dos profissionais de

saúde atualmente, pois existe uma gama de medicamentos que são utilizados de maneira incorreta, sendo de fundamental relevância o aprofundamento do farmacêutico a respeito destes produtos para que, sejam dadas orientações de maneira precisa e racional, tendo em vista a reversão do quadro clínico dos pacientes acometidos com a obesidade, além de salientar a importância do tratamento não farmacológico, que irá auxiliar em uma melhor qualidade de vida (SILVA; et al., 2019).

O farmacêutico na atualidade tem destacado seu papel no cuidado a saúde e atenção ao paciente, sendo o profissional mais capacitado acerca dos medicamentos e suas informações, contribuindo para eficácia no tratamento e na minimização de erros durante o uso dos fármacos. (RADELAELLI; PEDROSO; MEDEIROS, 2016). 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 (SOUZA, 2017).

3. Considerações Finais

Todo medicamento por mais inofensivo que possa parecer, pode causar danos à saúde. O uso de medicação exige cautela, seja o fármaco controlado ou isento de receita. Entre os vários riscos causados pelo uso *off label* podemos citar como exemplo a super dosagem da metformina no tratamento para emagrecer que leva a um acúmulo de ácido lático e diminuição do pH no corpo desencadeando a acidose lática e isso pode levar o indivíduo a morte. Podemos citar também outros riscos não menos importantes, como a reação adversa grave produzida pela fluoxetina que é o desejo suicida e se usada a longo prazo pode causar dependência psíquica, tolerância e síndrome de abstinência.

O tratamento farmacoterapêutico não é a única opção para emagrecer. Uma dieta equilibrada juntamente com atividade física, mas sempre com acompanhamento de um profissional especializado é de grande ajuda no processo da perda de peso e o indivíduo emagrece com menor custo e menos riscos à saúde. Além disso, a prática de exercícios físicos traz outros benefícios como o fortalecimento do sistema imunológico, diminui o risco de doenças cardiovasculares entre outros.

Nem sempre a busca pela farmacoterapia no tratamento para emagrecer ocorre somente por questão de saúde. Muitos indivíduos buscam esse método por questão de estética. Pois acreditam que é a forma mais rápida para alcançarem o tão sonhado “corpo perfeito”. Mas

muitas vezes isso ocorre sem acompanhamento médico e sem a informação necessária de qual a forma mais segura no uso da medicação.

O farmacêutico é de grande importância na orientação sobre o uso *off label*. Pois sendo ele graduado em farmácia tem o conhecimento amplo sobre medicamentos e quais os riscos que os fármacos podem trazer a saúde. O farmacêutico tem outro papel essencial e não menos importante, que é orientar o indivíduo a sempre consultar um médico antes de iniciar qualquer tratamento medicamentoso, por mais simples que possa parecer. Isso proporcionará melhor conhecimento ao indivíduo e ele tendo as informações necessárias decide se segue por vontade própria o tratamento ou se busca ajuda médica.

O cloridrato de metformina e o cloridrato de fluoxetina produzem efeito no tratamento para emagrecer. Mas somente a metformina age a longo prazo. A fluoxetina após 6 meses de uso causa aumento de peso ou invés de diminuição. Produzir resultados não significa ser a melhor recomendação. Pois como foi citado no trabalho acima, ambos os medicamentos não são indicados para emagrecer. Apenas possuem como efeito adverso a perda de peso. O termo *off label* deixa claro que o efeito na perda de peso ocorre fora da bula, ou seja, não há comprovação e aprovação pela Anvisa. As pessoas precisam se conscientizarem que o melhor remédio para emagrecer é a prática de exercícios físicos acompanhada de uma dieta saudável.

Referências

ADES, L; KERBAUY, R.R. **Obesidade: realidades e indagações**. Psicologia USP, São Paulo, v.13, n.1, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-65642002000100010>. Acesso em: 07 mai. 2020.

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. **Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Araraquara, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

ARRAIS, P.S.D *et al*. **Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados**. Revista de Saúde Pública, São Paulo, vol.50, supl.2, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006117>. Acesso em: 05 mai. 2020.

BARROS, R.B. **Controle de Qualidade das Cápsulas de Fluoxetina Industrializadas e Manipuladas sendo Comercializadas no Município de João Pessoa – PB**. 2014. 83p. Mamografia (Graduação em Farmacêutico Generalista.) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

BRAGA, D.C. *et al.* **Uso de psicotrópicos em um município do meio oeste de Santa**

Catarina. Revista Health Sci Inst, [S.I], v.34, n.2, 2016. Disponível em:<https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2016/02_abrjun/V34_n2_2016_p108a113.pdf> Acesso em: 13 abr. 2020.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Cuidados com a saúde: uso racional de medicamentos: um alerta à população**. Brasília, 2020.

_____. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília, 2018.

_____. Ministério da Saúde**. Em dez anos, obesidade cresce 60% no Brasil e colabora para prevalência de hipertensão e diabetes**. Brasília, 2017.

_____. Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 406, de 22 de julho de 2020. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências**. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491. Acesso em: 13 abr. 2020.

BRAY, G.A. *et al.* **Segurança a longo prazo, tolerabilidade e perda de peso associadas à metformina no estudo de resultados do programa de prevenção de diabetes**. 2012.

Diabetes Care, vol.35, nº 4, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>. Acesso em: 13 abr. 2020.

CADETE, A; CARDOSO, S. **Será a metformina efectiva na perda de peso?**. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Lisboa, vol.31, no.2 , 2015. Disponível em:< http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732015000200013>. Acesso em: 03 mai.2020.

CAMPOS, S. B; CONTE, S. C. **Perspectivas de perda de peso com o uso de liraglutida: revisão da literatura**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, [S.I], V. 9, n.1, p. 84-90 (Dez 2014 - Fev 2015).

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

CARLINI, E. A *et al*. **Fluoxetina: indícios de uso inadequado**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, Rio de Janeiro, V.58, n.2, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S00472085200900020005>. Acesso em : 25 mai.2020.

CEMBRANELLI, J.C; FERNANDES, W.S. **Automedicação e o uso irracional de medicamentos: o papel do profissional farmacêutico no combate a essas práticas**. Revista Univap, São José dos Campos, v. 21, n. 37, jul.2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA. **Dispõe sobre o Código de Ética Farmacêutica,**

o Código de Processo Ético e estabelece as infrações e as regras de aplicação das sanções disciplinares. Resolução nº 596 de 21 de fevereiro de 2014.

CRUZ, A.C.S; SANTOS, E.N. **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.

FELIPPE, F. M. L. *et al.* **Obesidade e Mídia: o lado sutil da informação**. Revista Acadêmica do Grupo Comunicacional de São Bernardo, São Paulo, n. 2, 2004. Disponível em: https://slidex.tips/download/obesidade-e-midia-o-lado-sutil-da-informaao. Acesso em: 13 abr. 2020.

FERREIRA, C. B. N. D *et al.* **Efeitos da administração de metformina sobre a pressão arterial e o metabolismo glicídico de ratos espontaneamente hipertensos tornados obesos pela injeção neonatal de glutamato monossódico**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v.53, n.4, jun. 2009. Disponível em:< https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000400004>. Acesso em: 28 abr.2020.

FRIGERI, F.C.; SIQUEIRA, L.O. **Uso da metformina como agente emagrecedor**. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo, v.12. n.71. p.285-292. Maio/Jun. 2018.

GROBE, R. **Medicamentos *off label* utilizados para obesidade**. Revista Cim formando, Paraná, v 15, nº 02, 2018.

GUIMARÃES, C. *et al.* **Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina, metformina e sibutramina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em pacientes obesos**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v.50, n.6 dez. 2006. Disponível em: < https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000600007>. Acesso em: 13 jun.2020.

HALPERN, A; MANCINI, M.C. **Tratamento Farmacológico da Obesidade**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v .46, n.5, Oct. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>. Acesso em: 28 mai. 2020.

LAILA, H.J.E.A. *et al*. **Análise de prescrições destinadas ao emagrecimento em farmácia magistral antes e após a vigência da RDC Nº 52/2011**. Infarma – Informativo Profissional do Conselho Federal de Farmácia, Brasília, v. 25, n 4, 2013. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=489&pat h%5B%5D=pdf> Acesso em: 15 jul. 2020.

LEAL, J.R.S. **Novas abordagens terapêuticas no tratamento da diabetes e obesidade**. 2016. P.57. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, [S.I],2016.

LUFT, V.C. **Obesidade e diabetes: contribuição de processos inflamatórios e adipocitocinas, e a potencial importância de fatores nutricionais**. 2010. 114 p. Tese (Pós graduação em Epidemiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

MACHADO, A.V. **O uso de fluoxetina e fatores associados: estudo populacional**. 2018. 70 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

MOTA, D.M; JUNIOR, G.G.S. **Evidências advindas do consumo de medicamentos moduladores do apetite no Brasil: um estudo farmacoeconométrico**. Revista da Associação Médica Brasileira, Brasília, v.58, n.1, 2012, p. 88-94. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000100020>. Acesso em: 01 jun.2020.

NASCIMENTO, J.S. **O uso indiscriminado do cloridrato de metformina por indivíduos obesos como agente emagrecedor**. 2018.35 p. Dissertação (Bacharel em Farmácia) - Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 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. 2, Mar. 2017. Disponível em: < https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/tratamento-da-obesidade>. Acesso em: 29 mai.2020.

NETO, E.M.R. *et al*. **Metformina: uma revisão da literatura**. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v.8, n.2, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.17765/21769206.2015v8n2p355-362>. Acesso em: 29 jun. 2020.

PEREIRA, L.R.L; QUEIROZ, R.H.C. **Reações adversas da sibutramina e metformina no tratamento da obesidade**. Infarma – Informativo Profissional do Conselho Federal de Farmácia, Brasília, v.19, nº 11/12, 2007. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=issue&op=view&path%5B%5D=59&path% 5B%5D=showToc>. Acesso em: 13 jun. 2020.

PINHEIRO, A.R.O; CORSO, A.C.T; FREITAS, S.F.T. **Uma abordagem epidemiológica da obesidade**. Revista de Nutrição, Campinas, v.17, n.4, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000400012>. Acesso em: 20 jun. 2020

PRIETSCH, R.F. **Estudo da prescrição do antidepressivo fluoxetina no tratamento para a depressão na cidade de Pelotas**. Revista Eletrônica de farmácia, [S.I], v.11,n. 2, 52–71, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/DIRETOR/Downloads/25350-Texto%20do%20artigo153189-1-10-20150713.pdf>

RADELAELLI, M; PEDROSO, R.C; MEDEIROS, L.F. **Farmacoterapia da obesidade: Benefícios e Riscos**. Revista Saúde e Desenvolvimento Humano, Canoas, v. 4, n. 1 2016. Disponível em:< http://dx.doi.org/10.18316/2317-8582.16.23> Acesso em: 20 jun. 2020.

REIS, A.M.M. *et al*. **Perfil de medicamentos utilizados por automedicação por idosos atendidos em centro de referência**. Revista Einstein (São Paulo), São Paulo. v.16 n.4 ,2018. Disponível em:< http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2018ao4372>. Acesso em: 04 abr. 2020.

RODRIGUEZ, I.Q; FAJARDO, Y.V. **Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales**. Revista Médica Electrónica, Matanzas. v.40 n.2, 2018. Disponível em:<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200017> Acesso em: 24 abr. 2020.

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, 2010.

SANTOMAURO, A.T. *et al*. **Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v.52, n.1, Fev. 2008. Disponível em: < https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000100017>. Acesso em: 26 jun. 2020.

SILVA, A.I *et al.* **Neonatal fluoxetine exposure modulates serotonergic neurotransmission and disturb inhibitory action of serotonin on food intake**. Pesquisa comportamental do cérebro,[S.I],V. 357–358 ,p. 65-70, 2019 .

SILVA, F.V.M.; SILVA, L.F.O.; OYAMA, S.M.R. **Prevalência do uso de medicamentos para emagrecer entre universitárias**. Revista Científica de Enfermagem, São Paulo, v.3, n 7, p. 19-26, 2013.

SOUZA, C. **A importância do profissional farmacêutico no combate a automedicação**. 2017.29 p. Dissertação (Graduação em Farmácia)- UNIC- Faculdade de ciências humanas biológicas e da saúde, Primavera do Leste, 2017.

SOUZA, M.C.C. *et al.* **Fatores associados à obesidade e sobrepeso em escolares**. Revista Texto & Contexto – Enfermagem, [S.I], v.23, n.3,2014. Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072014001740013> Acesso em: 26 jun. 2020.

SPILLERE, V. G. B. **O uso indevido de psicotrópicos anorexígenos na sociedade**. 2011. 55 p. Monografia (Pós- Graduação em Saúde Mental) - Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2011.

TING, R.Z. *et al.* **Fatores de risco da deficiência de vitamina B12 em pacientes recebendo metformina**. Archives Internal Medicine, v. 166, n. 18, p. 1975-1979, 2006.

WANDERLEY, E.N; FERREIRA, V. A. **Obesidade: uma perspectiva plural**. Ciência Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v.15, n.1, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100024>. Acesso em: 27 mai. 2020.