



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia

# **Impacto da cirurgia bariátrica e o potencial papel da metformina na sarcopenia**

Tânia Vanessa dos Santos

**Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Ana Luísa de  
Sousa Coelho

2022



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Departamento de Química e Farmácia

# **Impacto da cirurgia bariátrica e o potencial papel da metformina na sarcopenia**

Tânia Vanessa dos Santos

**Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação de: Professora Doutora Ana Luísa de  
Sousa Coelho

2022

# **Impacto da cirurgia bariátrica e o potencial papel da metformina na sarcopenia**

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

**Copyright© 2022 Tânia Vanessa dos Santos**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Criador de toda a vida existente neste planeta. Sem a Sua bondade não seria possível a existência de Vida, e não estaria aqui presente para cumprir mais um objetivo a nível académico e profissional.

Em segundo lugar, aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me deram. São eles os meus melhores amigos, aqueles que me deram a vida e que demonstram o seu amor nas alturas mais importantes.

No meu percurso académico conheci pessoas que inicialmente eram colegas, mas que se tornaram amigas para a vida, que passo a citar: Ana Campos, Carina Leiria, Francisca Portugal, Filipa Brás, Natalia Toma, Neuza Magalhães. A todas elas, pela força, carinho, risadas e por todos os momentos partilhados o meu muito obrigada. Um especial agradecimento à Neuza Magalhães por todo o apoio dado nesta última fase, pela sua força, palavras sábias e por me ajudar a focar neste trabalho.

À minha amiga Inês Coutinho e sua mãe, por todo o apoio dado e pela amizade verdadeira de décadas da nossa vida.

À minha orientadora, Ana Luísa, por todo o apoio e orientação na realização da minha tese. Sem a sua ajuda não seria possível a sua concretização.

## Resumo

A obesidade é uma doença que resulta de vários fatores e assola um grande número de pessoas, sendo considerada uma epidemia a nível mundial, com repercussões na qualidade de vida e comorbilidades associadas. Um dos tratamentos com eficácia comprovada no tratamento da obesidade é a cirurgia bariátrica. A redução da massa gorda após a cirurgia aporta grandes benefícios para o indivíduo, incluindo a remissão de comorbilidades como a diabetes *mellitus* tipo 2. Por outro lado, após a cirurgia bariátrica há também a perda de massa magra. A sarcopenia é uma doença associada à perda de função da massa muscular e à perda de massa magra, sendo a obesidade sarcopénica a junção desta perda de massa com a massa gorda aumentada. Assim, os objetivos deste trabalho são responder às seguintes três questões:

- Em pacientes adultos obesos sujeitos à cirurgia bariátrica, poderá surgir a sarcopenia como resultado da intervenção cirúrgica?
- Os obesos sarcopénicos sujeitos a esta cirurgia terão uma recuperação diferente dos que não apresentam a sarcopenia previamente?
- Há evidências científicas de que a metformina poderá prevenir e/ou tratar a sarcopenia?

O método utilizado para responder a estas questões foi a realização de uma revisão sistemática, dividida em duas questões de investigação: 1) relação entre a cirurgia bariátrica e a sarcopenia; 2) relação entre a metformina e a sarcopenia, visto que não foi possível encontrar resultados que englobassem as respostas aos objetivos de investigação.

Nos resultados apresentados não parece existir relação entre a cirurgia bariátrica e o desenvolvimento de sarcopenia, nem a obesidade sarcopénica parece influenciar o resultado da cirurgia bariátrica, no entanto, os trabalhos selecionados apresentam várias limitações. Quanto à metformina, é consensual o seu papel como um agente protetor da sarcopenia e outras doenças relacionadas com a idade, mas será também necessária mais investigação neste campo.

Conclui-se que este tema carece de mais investigação, com grupos de estudo com um maior número de indivíduos e com protocolos bem definidos relativamente à sarcopenia, para assim se auferir a relação entre a sarcopenia e cirurgia bariátrica, e o efeito farmacológico da metformina na prevenção e/ou tratamento da sarcopenia.

## Palavras-chave:

Obesidade; Cirurgia bariátrica; Sarcopenia; Obesidade sarcopénica; Diabetes mellitus tipo 2; II Metformina

## **Abstract**

Obesity is a disease that results from several factors and affects many people, being considered a worldwide epidemic, with repercussions on quality of life and associated comorbidities. One of the treatments with proven effectiveness in the treatment of obesity is bariatric surgery. The reduction in fat mass after surgery brings great benefits to the individual, including the remission of comorbidities such as type 2 diabetes. On the other hand, after bariatric surgery there is also a loss of lean mass. Sarcopenia is a disease associated with loss of muscle mass function and loss of lean mass, and sarcopenic obesity is the combination of this loss of mass with increased fat mass. Thus, the objectives of this work are to answer the following three questions:

- In obese adult patients undergoing bariatric surgery, can sarcopenia develop because of the surgical intervention?
- Will sarcopenic obese patients who undergo this surgery have a different recovery than those who do not previously have sarcopenia?
- Is there scientific evidence that metformin can prevent and/or treat sarcopenia?

The method used to answer these questions was to do a systematic review, divided into two research questions: 1) relationship between bariatric surgery and sarcopenia; 2) relationship between metformin and sarcopenia, because it was not possible to find results that incorporate the responses to the research objectives.

In the results presented, there seems to be no relationship between bariatric surgery and the development of sarcopenia, even does sarcopenic obesity seem to influence the outcome of bariatric surgery, however, the selected studies have several limitations. As for metformin, there is consensus on its role as a protective agent against sarcopenia and other age-related diseases, but more research is also needed in this field.

It is concluded that this topic needs further investigation, with study groups with a greater number of individuals and with well-defined protocols regarding sarcopenia, to obtain the relationship between sarcopenia and bariatric surgery, and the pharmacological effect of metformin on prevention and/or treatment of sarcopenia.

## **Keywords:**

Obesity; Bariatric surgery; Sarcopenia; Sarcopenic obesity; Type 2 diabetes mellitus; Metformin.

# Índice geral

Agradecimentos .....	I
Resumo .....	II
Palavras-chave: .....	II
Abstract.....	III
Keywords:.....	III
Índice de Figuras .....	VI
Índice de Diagramas .....	VI
Índice de Tabelas .....	VII
Lista de Abreviaturas.....	IX
1   INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Obesidade.....	11
1.2 Classificação da obesidade .....	12
1.3 Tratamento da obesidade .....	14
1.3.1 Não Farmacológico.....	14
1.3.2 Farmacológico .....	15
1.3.3 Cirurgia Bariátrica .....	19
1.4 Doenças não transmissíveis relacionadas à obesidade.....	20
1.4.1 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2.....	21
1.4.2 Sarcopenia e Obesidade Sarcopénica .....	22
1.4.3 Relação entre a Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 e a Sarcopenia.....	29
1.5 Metformina .....	29
1.5.1 Tratamento da Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	31
1.5.2 Outras Indicações Farmacológicas .....	31
1.5.3 Potencial Terapêutico na Sarcopenia.....	32
1.6 Hipótese de investigação da revisão sistemática .....	32
2   OBJETIVOS.....	34
3   MÉTODOS.....	35
3.1 Relação entre Cirurgia bariátrica e Sarcopenia.....	35
3.1.1 Protocolo da revisão sistemática.....	35
3.2 Relação entre Metformina e Sarcopenia .....	41
3.2.1 Protocolo da revisão sistemática.....	41
3.2.2 Elaboração do protocolo de investigação .....	42
3.3 Metodologia de análise dos doentes obesos sujeitos à cirurgia bariátrica no CTCO do CHUA .....	46
4   RESULTADOS .....	46

4.1	Avaliação da sarcopenia no indivíduo obeso antes e após a cirurgia bariátrica: Revisão sistemática .....	47
4.1.1	Seleção dos artigos .....	47
4.1.2	Características dos estudos incluídos .....	49
4.2	Avaliação da metformina no tratamento/prevenção da sarcopenia: Revisão sistemática .....	57
4.2.1	Seleção dos artigos .....	57
4.2.2	Características dos estudos incluídos .....	59
4.3	Avaliação da utilização da metformina após a realização da cirurgia bariátrica em doentes obesos do CTCO do CHUA .....	78
5	DISCUSSÃO .....	81
5.1	Avaliação da sarcopenia no indivíduo obeso antes e após a cirurgia bariátrica 81	
5.2	Avaliação da metformina no tratamento/prevenção da sarcopenia .....	85
5.3	Avaliação da utilização da metformina após a realização da cirurgia bariátrica em doentes obesos do CTCO do CHUA .....	88
6	CONCLUSÃO .....	89
7	BIBLIOGRAFIA .....	91
8	ANEXOS .....	108

## Índice de Figuras

Figura 1.1 – Eficácia dos medicamentos aprovados pela FDA atualmente em vigor, com a duração de cada tratamento (nº semanas) (Adaptado (3)).	18
Figura 1.2 – Técnicas de cirurgia bariátrica: banda gástrica ajustável por via laparoscópica (LAGB); gastrectomia vertical em manga; bypass gástrico em Y de Roux (RYGB); bypass biliopancreático com switch duodenal (BPDS) Adaptado de (51).	19
Figura 1.3 – Componentes da massa corporal, nomeadamente, massa livre de gordura, massa corporal magra, massa gorda, massa muscular esquelética, de acordo com as definições usadas na ressonância magnética (RM), absorciometria por raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotónica de raio x (DXA) ou tomografia computadorizada (TC). (Adaptado de (94)).	24
Figura 4.1– Dosagens da metformina isolada ou em associação que os pacientes obesos com DMT2 tomam antes da cirurgia bariátrica.	79
Figura 4.2– Evolução da toma da metformina ao longo do acompanhamento das consultas em doentes obesos, antes (0) e 1, 12 ou 36 meses após cirurgia bariátrica.	80

## Índice de Diagramas

Diagrama 1.1 – Mecanismos e consequências da sarcopenia e obesidade.	23
Diagrama 1.2 – Diagrama da sarcopenia segundo o algoritmo da EWGSOP2 para encontrar casos de estudo, fazer diagnóstico e quantificar a severidade na prática clínica. Estas etapas estão representadas como “Find-Assess-Confirm-Severity” ou “F-A-C-S”. Adaptado de Cruz-Jentoft et al. (100)	25
Diagrama 1.3 – Procedimento do diagnóstico de avaliação da obesidade sarcopénica segundo a EASO e a ESPEN. Adaptado (89).	28
Diagrama 1.4 – Relação entre sarcopenia e DMT2. Autoria própria	29
Diagrama 1.5 - Alvos intracelulares da metformina e os mecanismos subjacentes à sua inibição da gliconeogénese (Adaptado (114))	30
Diagrama 1.6– Relação entre os vários conceitos analisados nesta revisão sistemática. Autoria própria	33

Diagrama 3.1 - Resumo do processo de metodologia da investigação da relação entre cirurgia bariátrica e sarcopenia.....	40
Diagrama 3.2 - Resumo do processo de metodologia da investigação entre a metformina e a sarcopenia.....	45
Diagrama 4.1 – Contabilização dos artigos encontrados para a revisão sistemática. Q1 – Questão de investigação 1: cirurgia bariátrica e sarcopenia. Q2- Questão de investigação 2: metformina e sarcopenia.....	46
Diagrama 4.2 – Diagrama do processo de seleção das publicações incluídas na revisão sistemática para a questão de investigação 1 .....	48
Diagrama 4.3 - Diagrama do processo de seleção das publicações incluídas na revisão sistemática para a questão de investigação 2.....	58

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1.1 – Classificação da obesidade em adultos de acordo com o IMC.....	12
Tabela 1.2 – Comparação entre a EMA e a FDA (agências reguladoras dos medicamentos) sobre os tratamentos farmacológicos aprovados para a obesidade (3). 16	
Tabela 1.3 – Fármacos aprovados pela EMA para tratamento da obesidade a médio-longo prazo e comercializados em Portugal. ....	17
Tabela 1.4 – Comparação das diferentes definições e critérios diagnóstico de sarcopenia pelos vários grupos de trabalho .....	27
Tabela 3.1 – Definição da questão de investigação que relaciona a cirurgia bariátrica e a sarcopenia segundo o modelo PICO.....	36
Tabela 3.2 – Critérios de inclusão e exclusão para a questão de investigação da relação entre a cirurgia bariátrica e a sarcopenia .....	38
Tabela 3.3 - Definição da questão de investigação que relaciona a metformina e sarcopenia segundo o modelo PICO.....	41
Tabela 3.4 - Critérios de inclusão e exclusão para a questão de investigação 2 (metformina / sarcopenia).....	43

Tabela 4.1 – Características gerais dos estudos selecionados para a questão de investigação cirurgia bariátrica / sarcopenia .....	49
Tabela 4.2 – Comparação entre os artigos selecionados para o estudo entre a cirurgia bariátrica e a sua relação com a sarcopenia, para a revisão sistemática.....	51
Tabela 4.3 – Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia segundo os critérios EWGSOP2.....	54
Tabela 4.4 – Características gerais dos artigos selecionados para a análise da relação entre o efeito da metformina na doença da sarcopenia.....	60
Tabela 4.5 - Comparação entre os artigos selecionados de estudos animais na relação entre a metformina e a sarcopenia, para a revisão sistemática. ....	64
Tabela 4.6 – Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia nos estudos animais.....	68
Tabela 4.7 - Comparação entre os artigos selecionados com estudos humanos, no estudo entre a relação da metformina e sarcopenia, para a revisão sistemática.....	70
Tabela 4.8 - Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia entre os estudos com humanos.....	75
Tabela 8.1 – Comorbilidades associadas à obesidade. Adaptado de (62).....	108
Tabela 8.2 - Descrição das bases de dados utilizadas para a seleção de artigos para a revisão sistemática.....	109

## Lista de Abreviaturas

ABCD	Doença Crónica baseada na adiposidade, do inglês <i>Adiposity-based chronic disease</i>
ADA	Associação Americana de Diabetes, do inglês <i>American Diabetes Association</i>
AMP	Adenosina Monofosfato
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato, do inglês <i>5' adenosine monophosphate-activated</i> ou do inglês <i>5' AMP-activated protein kinase</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AWGS	Grupo de Trabalho Asiático para a Sarcopenia, do inglês <i>The Asian Working Group for Sarcopenia</i>
BIA	Análise de Impedância Bioelétrica, do inglês <i>Bioelectric Impedance Analysis</i>
BPDS	bypass biliopancreático com switch duodenal, ou BPD/DS do inglês <i>biliopancreatic diversion with duodenal switch</i>
CHUA	Centro Hospitalar Universitário do Algarve
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CTCO	Centro de Tratamento Cirúrgico da Obesidade
DCV	Doenças cardiovasculares
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DMT2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNTs	Doenças não transmissíveis
DXA	Absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotónica de raio x, do inglês <i>Bone density scan</i>
EASD	Associação Europeia para o estudo da Diabetes, do inglês <i>European Association for the Study of Diabetes</i>
EASO	Associação Europeia para o Estudo da Obesidade, do inglês <i>European Association for the Study of Obesity</i>
EMA	Agência Europeia dos Medicamentos, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia, do inglês <i>European Society of Cardiology</i>
EWGSOP	Grupo Europeu de trabalho sobre a Sarcopenia em pessoas idosas, do inglês <i>European Working Group on Sarcopenia in Older Groups</i>
FDA	Administração de Medicamentos e Alimentação, do inglês <i>Food and Drug Administration</i>

FFM	massa livre de gordura do inglês <i>Fat-free mass</i>
FM	massa gorda do inglês <i>Fat mass</i>
HTA	Hipertensão arterial
ICD	do inglês <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IFD	Federação Internacional da Diabetes, do inglês <i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LBM	massa corporal magra do inglês <i>Lean body mass</i>
mTor	Alvo da rapamicina de mamífero, do inglês <i>Mammalian target of rapamycin</i>
NASH	Esteato-hepatite não-alcoólica, do inglês <i>Nonalcoholic steatohepatitis</i>
NF-κB	Fator nuclear kappa B, do inglês <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NIH	do inglês <i>National Institutes of Health's</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Obesidade Sarcopénica
PRISMA	do inglês <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
RM	Ressonância magnética
RYGB	<i>bypass</i> gástrico em Y de Roux, do inglês <i>Roux-em-Y gastric bypass</i>
SG	gastrectomia vertical em manga, do inglês <i>sleeve gastrectomy</i>
SMM	do inglês <i>Skeletal muscle mass</i>
SPD	Sociedade Portuguesa de Diabetologia
SPEO	Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade
SPPB	do inglês <i>Short Physical Performance Battery</i>
TC	Tomografia computadorizada
TOS	do inglês <i>The Obesity Society</i>
TUG	do inglês <i>Timed Up and Go</i>
WHR	Índice de gordura e quadris do inglês <i>Waist-Hip Ratio</i>

# 1 | INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade

Atualmente vivemos numa sociedade industrializada, na qual o ambiente e o fator comportamental, combinados ou isoladamente, contribuem para o denominado “ambiente obesogénico”. Este resulta de um meio que promove comportamentos menos saudáveis. Assim, hábitos alimentares não saudáveis (alimentos altamente calóricos de baixo custo, com excesso de hidratos de carbono e de ácidos gordos saturados), o pouco incentivo à atividade física conduzindo a uma vida sedentária, vão contribuir para uma desregulação do balanço metabólico do indivíduo com posterior acumulação de gordura, e consequentemente, para o excesso de peso e para a obesidade (1–3).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é definida como “uma acumulação excessiva ou anormal de gordura, apresentando um risco para a saúde” (4). Generalizadamente, as várias organizações e sociedades relacionadas com a obesidade, definem-na como o excesso de gordura corporal acumulada, no entanto, em 2008 “*A Sociedade da Obesidade*” (*The Obesity Society* (TOS)), classifica-a como uma doença, e mais tarde, em 2016 como “uma doença crónica com vastas patologias bem definidas, incluindo a doença e a morte” (5,6). Para a TOS, a classificação da obesidade como uma doença pode ajudar a reduzir o estigma e a discriminação social dos indivíduos obesos, mantém a sociedade mais informada sobre a sua prevenção e as suas opções de tratamento, e estimula os profissionais de saúde a respeitar e a dignificar o tratamento da obesidade (5).

Os factos mais recentes que a OMS fornece sobre a obesidade a nível mundial são os seguintes:

- O número de pessoas obesas triplicou entre 1975 e 2016;
- Em 2016, mais de 650 milhões de pessoas adultas eram obesas, correspondendo a 13% da população mundial;
- O número de crianças e adolescentes obesas com faixas etárias compreendidas entre os 5 e os 19 anos, em 2016, ascendia a mais de 124 milhões e ao considerar o excesso de peso, o número aumenta para 340 milhões;
- Em 2019, cerca de 38,2 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos são obesas ou apresentam excesso de peso, e metade destas crianças vive no continente asiático (7).

Assim, verifica-se um progressivo aumento da obesidade em vários países, o qual tem sido descrito como uma pandemia, aumentando exponencialmente nos últimos 50 anos e afetando todas as faixas etárias (8,9). A nível mundial, existe uma maior percentagem de pessoas com obesidade do que pessoas

abaixo do peso normal, e o número de mortos é superior nas pessoas obesas do que nas pessoas desnutridas (4,8–10). A obesidade é um dos maiores desafios a nível de saúde pública mundial, tanto pelo seu impacto crescente no número de indivíduos afetados, como no nível da mortalidade e morbilidade associadas (11–13).

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), no ano de 2016 em Portugal, registou-se na faixa etária dos 18-65 anos, cerca de 1,4 milhões de pessoas com obesidade e cerca de 3,5 milhões de pessoas com pré-obesidade (ou seja, com um índice de massa corporal entre 25,00 e 29,99) (14). Estes dados colocam o nosso país a meio da tabela a nível mundial, sendo o impacto desta doença um fator preocupante a nível nacional (14). Segundo o estudo realizado em Portugal em 2015 pelo Instituto Nacional Ricardo Jorge (15), estima-se que o excesso de peso é superior no sexo masculino (30,8% das mulheres e 41,1% dos homens), verificando-se o oposto na obesidade, com maior prevalência no sexo feminino (15,4% das mulheres e 12,9% dos homens). Verificou-se ainda um maior predomínio de obesidade no nosso país conforme aumenta a faixa etária (65-74 anos – 41,8%) e inversamente com o nível de escolaridade (39,4%) (15). Conclusões semelhantes foram obtidas através do Inquérito Nacional de Alimentos e Perda Física (IAN-FA), que no mesmo período (2015-2016) realizaram um relatório metodológico sobre a alimentação e nutrição, a atividade física e o estado nutricional da população portuguesa (16) .

## 1.2 Classificação da obesidade

A OMS utiliza o Índice de Massa Corporal (IMC), que se obtém pela divisão do peso pelo quadrado da sua altura ( $IMC = \text{peso (Kg)}/\text{altura}^2(\text{m})$ ), para classificar o excesso de peso e a obesidade em pessoas adultas. Na Tabela 1.1 apresenta-se a classificação atual da obesidade segundo o IMC em indivíduos adultos (4).

*Tabela 1.1 – Classificação da obesidade em adultos de acordo com o IMC*

<b>Classificação</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco Comorbilidades</b>
Abaixo do Peso	< 18,50	Baixo (mas risco de outros problemas clínicos aumenta)
Peso Normal	18,50 – 24,99	Médio
Acima do Peso	≥ 25,00	
Pré-obesidade	25,00 – 29,99	Risco Aumentado

Obeso Classe I	30,00 – 34,99	Moderado
Obeso de Classe II	35,00 – 39,99	Severo
Obeso de Classe III	> 40,00	Muito Severo

A relação entre as comorbilidades e o IMC apresentadas na tabela 1.1 é algo simplista pois não tem em consideração um conjunto de fatores como o nível de atividade física do indivíduo, a alimentação e o grupo étnico, sendo o risco de comorbilidades cada vez maior conforme o aumento do IMC. É importante também associar ao IMC as medidas de distribuição da gordura (como o índice de gordura e quadris (WHR do inglês *Waist-Hip Ratio*), ou a circunferência da cintura) para o cálculo do risco das comorbilidades (4). A vantagem do IMC é a simplicidade do seu cálculo, o que permite, juntamente com outros dados clínicos, a prática clínica da obesidade e a sua investigação. No entanto, este índice apresenta algumas fraquezas, tais como (4,17,18):

- Os valores são os mesmos para ambos os géneros (feminino/masculino);
- O mesmo IMC pode não corresponder ao mesmo grau de gordura em diferentes populações, pois a proporção corporal entre as diferentes etnias é diferente;
- Não tem em consideração a massa muscular, que, por exemplo, aumenta em atletas e diminui com a idade;
- Não tem em consideração os diferentes locais onde se acumula a adiposidade;
- As diferentes populações apresentam variações no tipo de tecido adiposo, no músculo esquelético e em outros componentes da massa corporal magra;
- Indivíduos com IMC normal podem não ser metabolicamente saudáveis.

No entanto, o IMC é útil para estimar a prevalência da obesidade dentro de uma população e calcular os seus riscos associados (4).

A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) (em inglês “*International Classification of Diseases and Related Health Problems*” (ICD)), publicada pela OMS, encontra-se em 2022 na 11ª edição (CID-11 ou ICD-11), a qual classifica e padroniza as doenças por códigos (19–21). Esta classificação é utilizada mundialmente para a realização das estatísticas de mortalidade e morbidade, sendo estas estatísticas utilizadas em decisões na área da medicina, como, por exemplo, na pesquisa médica e na avaliação e planeamento de cuidados de saúde (19–21). Na

categorização da doença obesidade em adultos, com o código 5B81.01, classifica-a como o IMC maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>, com três níveis diferentes de gravidade (22). A Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO), em 2017, propõe uma revisão da versão beta do CID-11 a decorrer nesse ano, pois considera que a definição da obesidade proposta não reflete o conhecimento atual sobre a doença, estigmatiza os indivíduos, e há a possibilidade de o diagnóstico médico ser clinicamente irrelevante ou até não diagnosticado (23). Deste modo, em 2019-2020, a EASO propôs um novo termo de diagnóstico da obesidade denominado “*adiposity-based chronic disease*” (ABCD) (traduzindo “doença crônica com base na obesidade”), baseado num diagnóstico em três dimensões: etiologia, grau de adiposidade, riscos para a saúde (24). Este sistema de código deve promover um diagnóstico e tratamentos personalizados, reconhecendo as complicações da obesidade e a sua sindemia. Assim, para a EASO, o código ABCD significa: código “A” categoria patofisiologia ABCD; código “B” a classificação do IMC, código “C” complicações relacionadas com a obesidade; código “D” grau de severidade das complicações relacionadas no sistema ABCD (23,24). Propostas similares à EASO são realizadas nos Estados Unidos da América (EUA), pela Associação Americana dos Clínicos Endocrinologistas e a Universidade Americana de Endocrinologia, no qual o ABCD apresentado, o código “A” reflete a fisiopatologia, o “B” a classificação do IMC, o “C” as complicações cardiovasculares e biomecânicas solucionadas pela perda de peso e o “D” o grau da complicação da obesidade (25).

### **1.3 Tratamento da obesidade**

Existem várias formas de tratamento da obesidade que podem assumir uma intervenção não farmacológica, farmacológica e cirúrgica. A obesidade pode ser derivada de fatores ambientais, comportamentais, metabólicos e/ou genéticos, ou seja, é uma doença multifatorial (3,18). O aspeto da obesidade ser multifatorial aliada às dificuldades de definição do fenótipo do obeso com exatidão, dificulta o desenvolvimento de um tratamento eficaz “anti-obesidade” (3).

#### **1.3.1 Não Farmacológico**

O tratamento não farmacológico consiste na mudança do estilo de vida da pessoa, para um estilo de vida mais saudável. Este consiste em, por exemplo, realizar uma alimentação equilibrada em conjunto com exercício físico adequado a pessoas obesas, as quais devem ser acompanhadas por um conjunto de profissionais qualificados, como o nutricionista e médico fisiatra, respetivamente. Estas

recomendações, especialmente quando feitas em conjunto, apresentam bastantes benefícios a nível de saúde, tais como a diminuição da resistência à insulina, redução da inflamação, melhoria da função mitocondrial, diminuição da gordura muscular e hepática, perda de peso e redução do perímetro de cintura, e diminuição dos triglicéridos séricos (18,26,27). Doenças metabólicas associadas à obesidade, como a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), também são beneficiadas com este tipo de intervenções (18,28–30).

As dietas são uma questão importante para a perda de peso num doente obeso, no entanto, a grande maioria poderá não apresentar integridade científica (26). A comparação entre as diferentes dietas para perda de peso é um desafio, pois os alimentos são compostos por uma variedade de macronutrientes, e não existe uma prescrição dietética definida para o indivíduo obeso (26).

A opção de suplementação com prebióticos ou probióticos também está a ser avaliada como uma forma de tratamento não farmacológico. Há evidências científicas que apoiam o facto da obesidade e os distúrbios metabólicos, estarem intimamente relacionadas com mudanças na função e na composição da microbiota intestinal (sendo a composição desta diferente num indivíduo obeso e num indivíduo magro(31)), o que leva a vários estudos laboratoriais tanto de prebióticos como de probióticos, a serem testados como um potencial terapêutico para a obesidade, pois revelaram alguns resultados promissores na investigação científica (31). Assim, as bactérias encontradas no sistema digestivo, iriam melhorar o sistema barreira contra agentes patogénicos e funcionar como imunomoduladores, diminuindo a resposta inflamatória associada à obesidade, sem os efeitos colaterais dos fármacos (26,31). No entanto, faltam mais estudos para que estes suplementos possam ser um tratamento para a obesidade, pois fatores importantes como a dosagem, a duração do tratamento, os efeitos a longo prazo, ainda não se encontram definidos (26,31).

### 1.3.2 Farmacológico

É de salientar as diferenças existentes nos tratamentos farmacológicos aprovados para a obesidade pelas Agência Europeia do Medicamento (EMA - *European Medicines Agency*) e a *Food and Drug Administration* (FDA), que correspondem às agências reguladoras do medicamento na Europa e nos Estados Unidos da América, respetivamente. Nestas, é possível observar que a EMA apenas autoriza a comercialização dos tratamentos a médio-longo prazo (Orlistato, Naltrexona-bupropiona, e Liraglutido), enquanto a FDA autoriza a comercialização de tratamentos de curto prazo e longo prazo (Tabela 1.2). A classificação em curto ou longo prazo depende da natureza do medicamento, da eficácia, do mecanismo de ação e dos efeitos adversos associados (3).

Tabela 1.2 – Comparação entre a EMA e a FDA (agências reguladoras dos medicamentos) sobre os tratamentos farmacológicos aprovados para a obesidade (3).

AGÊNCIA REGULADORA DO MEDICAMENTO	TRATAMENTO DE CURTO PRAZO	TRATAMENTO DE MÉDIO-LONGO PRAZO
<b>EMA - <i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia do Medicamento)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orlistato</li> <li>• Naltrexona-bupropiona</li> <li>• Liraglutido</li> </ul>
<b>FDA - <i>Food and Drug Administration</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dietilpropiona</li> <li>• Fendimetrazina</li> <li>• Benzfetamina</li> <li>• Fentermina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orlistato</li> <li>• Naltrexona-bupropiona</li> <li>• Liraglutido</li> <li>• Lorcaserina</li> <li>• Fentermina–topiramato</li> </ul>

Houve medicamentos anteriormente aprovados como anti-obesidade, (dinitrofenol, aminorex fumarato, fenfluramina, fenfluramina-fentermina, sibutramina e rimonabant) que devido aos efeitos adversos graves foram retirados do mercado, tanto pela FDA como pela EMA (3,32). No desenvolvimento de novos fármacos, além de se ter em consideração os possíveis efeitos adversos, há também a dificuldade em desenvolver fármacos que atravessem a barreira hematoencefálica do cérebro e cheguem ao local de ação (hipotálamo), não existindo atualmente vias de administração seguras e eficazes para este local de ação (3).

Ao consultar a base de dados Infomed que pertence à entidade INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) (33), reguladora dos medicamentos de uso humano e os produtos de saúde em Portugal, é possível constatar que o medicamento com o princípio ativo orlistato (classificado como inibidor da lipase pancreática), neste momento, não é comercializado no nosso país, possivelmente pelos efeitos adversos graves e interações medicamentosas reportados (nefropatia e pancreatite por oxalato), e as potenciais interações com levotiroxina e medicamentos antiepiléticos (33). A Tabela 1.3 apresenta as características gerais dos medicamentos aprovados e comercializados em Portugal no ano de 2022 (34).

Tabela 1.3 – Fármacos aprovados pela EMA para tratamento da obesidade a médio-longo prazo e comercializados em Portugal.

	Combinação de antagonista opióide e antidepressivo	Agonista do receptor de GLP-1
<b>Nome genérico e dosagem</b>	Naltrexona 8 mg / Bupropion 90 mg	Liraglutido 6 mg/mL
<b>Nome comercial</b>	Mysimba®	Saxenda®
<b>Forma farmacêutica (unidades)</b>	Comprimidos (112 unidades)	Solução injectável em caneta pré-cheia (caixa contém 3 e 5 unidades de canetas)
<b>Posologia</b>	2 comprimidos, 2 vezes ao dia (início progressivo)	Dose de manutenção: 3 mg, uma vez ao dia
<b>Média de peso perdido em relação ao placebo</b>	2,0 a 4,1 Kg	5,8 a 5,9 Kg
<b>Efeitos adversos comuns</b>	Náuseas, vômitos, obstipação, cefaleias	Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação
<b>Efeitos adversos graves</b>	Depressão, alterações de humor	Pancreatite. Contraindicado em pessoas com insuficiência renal aguda e com carcinoma medular da tiróide

*Agonista do receptor GLP-1 – Agonista do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1*

Nos estudos realizados em Portugal sobre o excesso de peso e obesidade (15,16), denota-se que uma percentagem significativa de indivíduos obesos pertence a classes económicas mais desfavorecidas, e tanto o Mysimba® (embalagem de 1 mês) como o Saxenda® não são comparticipados pelo Estado português, sendo uma medicação cara para a realidade económica, o que pode dificultar o acesso da população a esta medicação (PVP atual Mysimba® = 116,58€; PVP atual Saxenda® 3 unidades = 152,86€; PVP atual Saxenda® 5 unidades = 244,37€) (33,34). Além do fator económico, há outros aspetos que podem limitar a adesão ao tratamento farmacológico dos doentes obesos a longo prazo, tais como o facto da posologia do Mysimba® ser de 4 comprimidos diários e a administração através de injeção subcutânea diária do Saxenda® (34).

Outro fator a considerar além da eficácia limitada dos atuais tratamentos na obesidade (inferior a 10% do peso corporal do doente em medicamentos aprovados pela FDA) (Figura 1.1), é também a segurança do doente devido aos efeitos adversos graves observados (3).

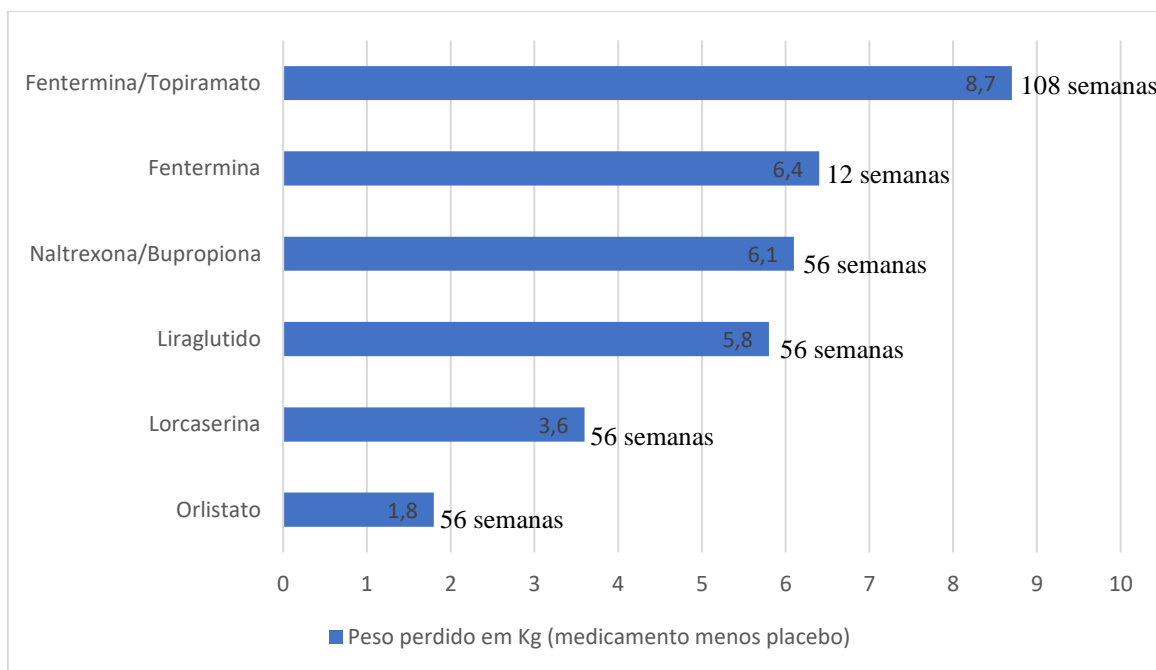


Figura 1.1 – Eficácia dos medicamentos aprovados pela FDA atualmente em vigor, com a duração de cada tratamento (nº semanas) (Adaptado (3)).

Entretanto, o desenho de novas classes farmacoterapêuticas estão a ser desenvolvidas para a obesidade, como a polifarmacologia unimolecular (molécula única que interage sinergicamente com vários recetores alvo) que se divide na classe de peptídeos poli-agonistas e administração de hormonas nucleares mediadas por peptídeos. Este *design* molecular tem como objetivo abranger simultaneamente vários fatores envolvidos no início e no desenvolvimento da obesidade e apresenta maior eficácia farmacológica comparativamente a fármacos de alvo único (3).

A classe de “peptídeos poli-agonistas” subdivide-se em: co-agonista com alvo GLP-1R e receptor glucagon “GLP-1R/GCGR” (primeiro composto a ser desenvolvido) (35), co-agonista com alvo GLP-1R e recetor GIP “GLP-1R/GIPR” (36), alvos tri-agonistas GLP-1, GIP e recetor glucagon “GLP1R/GCGR/GIPR” (apresentando resultados benéficos nos ensaios em animais) (3,37,38).

A classe de “administração de hormonas nucleares mediadas por peptídeos”, que combina peptídeos à base de hormonas com a farmacologia de hormonas nucleares, subdivide-se em: GLP-1 libertando estrogénio (39); glucagon libertando hormona tiroideia (40); GLP-1 libertando dexametasona (41). Esta classe tem vindo a ser estudada como um potencial terapêutico para a obesidade e DMT2, tendo estes conjugados moleculares apresentado resultados promissores nos estudos pré-clínicos (3,39). No entanto, são necessários mais estudos para avaliar cuidadosamente os parâmetros de segurança e eficácia antes de se avançar para os ensaios clínicos (3). Por último, nos avanços terapêuticos existe a classe de medicamentos conjugados visando recetores de frio (TRPM8) e de nicotina (nAChR) (3).

### 1.3.3 Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica é a opção terapêutica quando as mudanças do estilo de vida e a medicação não são suficientes para atingir clinicamente a perda de peso definida em doentes com obesidade grave (42,43). É o tratamento mais eficaz para reduzir o peso corporal em pessoas obesas, sendo selecionados os adultos obesos com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos, com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou  $IMC$  entre 35 e 39,99  $\text{Kg/m}^2$  com comorbilidades ou  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$  e  $< 35 \text{ Kg/m}^2$  com DMT2 (44,45). Esta cirurgia não é recomendada a adultos com  $IMC \geq 70 \text{ kg/m}^2$ , e também não é recomendada em crianças e adolescentes (17,44–48). Verificaram-se as condições de segurança e de eficácia desta cirurgia, atualmente com baixa taxa de mortalidade, com taxas de complicações pós-cirúrgicas que variam entre 10 e 17%, e onde cerca de 7% das pessoas obesas voltam a ser operadas (17,46).

Os procedimentos cirúrgicos bariátricos são categorizados em três tipos principais: restritivos, disabsortivo e combinados (restritivos com disabsortivo). Tecnicamente, podem ser realizados cirurgicamente (maioritariamente laparoscópica), ou por via endoscópica. As técnicas de cirurgia bariátrica mais utilizadas são (Figura 1.2): o *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB – “*Roux-em-Y gastric bypass*”), gastrectomia vertical em manga (SG - “*sleeve gastrectomy*”), banda gástrica ajustável (técnica em desuso, exceto na Austrália). Também existem as técnicas de *bypass* intestinal jejunio ileal (em desuso), gastroplastia vertical com banda, e *bypass* biliopancreático com switch duodenal (BPDS) (3,47,49,50).

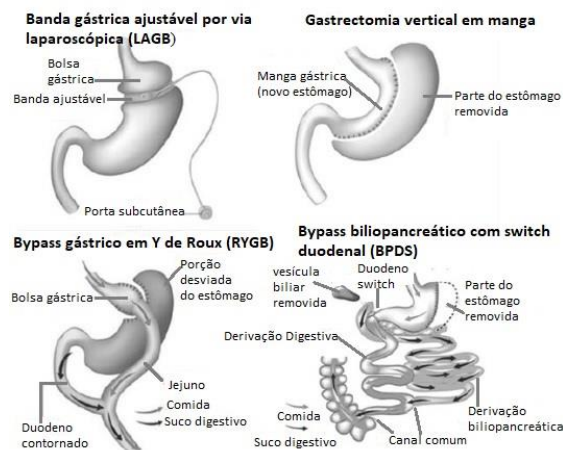


Figura 1.2 – Técnicas de cirurgia bariátrica: banda gástrica ajustável por via laparoscópica (LAGB); gastrectomia vertical em manga; *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB); *bypass* biliopancreático com switch duodenal (BPDS) Adaptado de (51).

Novas técnicas de cirurgia bariátrica por via endoscópica têm sido utilizadas nos Estados Unidos da América (EUA) e aprovados pela FDA, pois apresentam maior segurança e um menor custo (49,52). Estão indicadas para obesidade leve a moderada ( $IMC$  entre 30 a 40  $\text{Kg/m}^2$ ), ou para indivíduos que não conseguem manter a perda de peso por métodos não cirúrgicos, ou ainda para os que não estão qualificados para as atuais cirurgias ou com obesidade grave ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ), ou que não desejem

uma intervenção cirúrgica permanente. As técnicas consistem em balões intragástricos, gastroplastia endoscópica em manga (ESG) e cirurgia primária de obesidade endoluminal (49,53).

A técnica cirúrgica é mais eficiente do que o tratamento não cirúrgico, pois os indivíduos estudados tiveram uma maior perda de peso corporal, maiores taxas de remissão de diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), melhoria da qualidade de vida, melhoria da síndrome metabólica, e redução da toma de medicamentos anti-hipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes (50,54,55). A circunferência de cintura e vários parâmetros bioquímicos (glicémia, HbA1c, triglicéridos) diminuíram, e verificou-se um aumento do colesterol HDL (“*High-density lipoprotein*”) (50). Além dos benefícios já mencionados, outros estudos identificaram também as melhorias na saúde mental e física, redução da mortalidade 5 a 10 anos após a cirurgia e melhoria da vida sexual (17,56–58).

Contudo, após a realização da cirurgia bariátrica os doentes ficam mais suscetíveis a complicações nutricionais, com deficiências em macronutrientes (ex: proteínas) e micronutrientes (ex: vitamina D, cálcio), o que pode desencadear doenças como osteoporose, anemia. Estes doentes podem também apresentar uma descompensação nutricional pré-cirúrgica, com défices de vitamina D e ferro. Assim, é recomendável que o doente após a cirurgia faça suplementação com multivitamínicos adaptados às suas necessidades bioquímicas (26,51). Também se relata como efeitos indesejados após a cirurgia a possibilidade de voltar a necessitar de outra intervenção, os distúrbios gastrointestinais, ganho de peso, dietas alimentares restritivas que são difíceis de manter, a possibilidade de morte, excesso de pele, vazamento da linha anastomótica ou grampos, obstrução do intestino delgado, úlcera de estômago, fístulas gástricas, entre outros (17,47,51).

#### **1.4 Doenças não transmissíveis relacionadas à obesidade**

A obesidade e as doenças não transmissíveis (DNTs) estão intimamente correlacionadas, levando a um aumento de casos de morbidade e mortalidade. As DNTs que normalmente surgem nos obesos são: hipertensão arterial (HTA), doenças cardiovasculares (DCV), diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) que dar origem à esteato-hepatite não-alcoólica (NASH), apneia do sono, doenças ósseas (por exemplo osteoartrite) (18). Para além destas doenças, a obesidade está relacionada com um risco aumentado de pelo menos treze tipos de cancro, entre os quais: tiróide, estômago, fígado, rim, vesícula biliar, pâncreas, mama, endométrio, próstata, colón e recto, mieloma múltiplo (18,59–61). Estas comorbilidades associadas à obesidade estão normalmente associadas à diminuição da qualidade de vida e ao aumento do risco de morbimortalidade (Tabela 8.1, anexo) (62). Um estudo realizado em 2014 pelo *Centers for Diseases Control and Prevention - CDC (Centro para Controlo e Prevenção de Doenças)*, nos EUA, reportou

que 40% dos vários tipos de cancro diagnosticados estão correlacionados com excesso de peso ou obesidade, correspondendo a 631 000 pessoas, sendo a maior taxa no sexo feminino (63).

Dentro das várias doenças mencionadas relacionadas com a obesidade, iremos destacar a DMT2 e a sarcopenia, visto que são as condições patológicas que estão relacionadas com o objetivo deste trabalho de investigação.

#### 1.4.1 Diabetes Mellitus tipo 2

Segundo a OMS, a diabetes *mellitus*, denominada comumente de diabetes, é caracterizada pela presença de hiperglicemia crónica (quando não tratada), devido a um conjunto de doenças metabólicas (64). Na Europa, segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) (65), no ano de 2017, o número de diabéticos estimados é de 58 milhões, sendo a maior prevalência na Turquia, seguida da Alemanha e da Federação Russa (esta apresenta o maior número de crianças e adolescentes com diabetes tipo 1). Prevê-se que em 2045, neste continente, o número de diabéticos adultos atinga cerca de 66,7 milhões (65). Em Portugal, segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), no ano de 2018, a prevalência desta doença era de cerca de 13,6%, o que corresponde a mais de 1 milhão de portugueses com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos.

A diabetes, segundo a *American Diabetes Association* (ADA) pode ser classificada nas seguintes categorias (66):

- Diabetes tipo 1, associada à destruição das células beta pancreáticas, de origem autoimune, levando à deficiência dos níveis de insulina;
- Diabetes tipo 2, associada à resistência à insulina, devido a uma perda progressiva de secreção pelas células beta pancreáticas;
- Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (diabetes diagnosticado no 2º ou 3º semestre de gravidez, não diagnosticada antes da gestação)
- Outros tipos específicos de diabetes, causadas por outras doenças ou de origem genética (por exemplo: síndromes de diabetes monogénicas, doenças do pâncreas exócrino, por toma de medicamentos (glicocorticoides), ou induzida por produtos químicos).

A *European Society of Cardiology* (ESC), em conjunto com a *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), em 2019 reformularam as diretrizes já propostas em 2013, para o tratamento e prevenção da doença cardiovascular (DCV) nos indivíduos com ou em risco de desenvolver diabetes *mellitus* (DM) (67). Em 2013, a recomendação era que a metformina fosse sempre a primeira linha de

tratamento no diabético do tipo 2, em 2019, este fármaco passa a ser recomendado em doentes obesos e diabéticos, e em doentes sem doenças cardiovasculares ou com risco cardiovascular moderado (67).

A obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) apresentam uma forte associação, resultando o termo diabetesidade (“diabesity”) pela junção das duas doenças (68,69). Não está caracterizado quais são os mecanismos na obesidade que levam a uma resistência da insulina e conseqüentemente ao desenvolvimento da DMT2, no entanto, há várias hipóteses em estudo, como por exemplo, a expansibilidade do tecido adiposo ser limitada, e quando extravasa para o tecido não adiposo induzir lipotoxicidade, o que pode contribuir para a resistência da insulina, apoptose celular e inflamação (3).

A diabetes é uma doença que também diminui a qualidade de vida dos que sofrem da patologia (70), cujas complicações a longo prazo se traduzem em doenças como: retinopatia (perda potencial de visão), nefropatia (insuficiência renal), neuropatia periférica (risco de úlceras nos pés, amputações e neuroartropatia de Charcot (NAC)), DCV, acidente vascular cerebral (AVC), doenças vasculares periféricas, patologias periodontais, e neuropatia autonômica diabética (dos quais pode resultar alterações no sistema cardiovascular, gastrointestinal, urogenital e disfunção sexual) (3,71).

#### 1.4.2 Sarcopenia e Obesidade Sarcopénica

A sarcopenia é definida em 2019 pela *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (Grupo Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas), como um “distúrbio progressivo e generalizado do músculo esquelético associado ao aumento da probabilidade de desfechos hostis, como quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade” (72). Inicialmente, a sarcopenia estava descrita na população idosa como a perda de massa muscular e força (73), no entanto, atualmente, verifica-se que existem várias causas que originam esta doença e que pode ocorrer mais cedo na vida adulta (74–76). A sarcopenia está associada a outras doenças como a síndrome metabólica (devendo ser considerado nas DNTs) (77), insuficiência hepática (78), DCV (79) e osteoporose (80). Na população global a prevalência é entre 5 % a 40 %, acompanhada de um aumento exponencial com o aumento da idade (81), equivalente em ambos os géneros, sendo que a população não asiática apresenta um maior predomínio de sarcopenia relativamente aos asiáticos (82).

Atualmente, não foi adotada uma definição universal para o diagnóstico da sarcopenia (83). Na prática convencional, a sarcopenia tem sido subestimada e até negligenciada (81) devido: à complexidade em determinar a forma correta de medir as variáveis; na definição das variáveis a medir e em estabelecer quais os valores limite para o diagnóstico e tratamento da doença; e a melhor forma de avaliar qual a intervenção terapêutica da sarcopenia (83).

Novas evidências demonstram que a sarcopenia é também uma preocupação entre os obesos e as pessoas com outras doenças crônicas (84–87). A obesidade sarcopénica (OS) é definida como uma condição clínica na qual uma pessoa obesa, caracterizada por ter excesso de adiposidade apresenta massa magra reduzida (sarcopenia) (72,88,89). Tal como na sarcopenia, não existe um consenso universal da definição para a OS, dos critérios de diagnóstico, e dos valores limite para diagnóstico (90,91). O índice de mortalidade nas mulheres com obesidade sarcopénica é maior do que em mulheres sem obesidade, ou sem sarcopenia (92). Nos homens, também aumenta o risco de mortalidade comparado com homens obesos ou com homens só com sarcopenia (93). Entre a sarcopenia e a obesidade existe uma interação complexa de mecanismos fisiológicos comuns tais como a resistência à insulina, aumento das citocinas pró-inflamatórias, alterações hormonais, stress oxidativo, e consequências comuns como a diminuição da atividade física (Diagrama 1.1) (91).

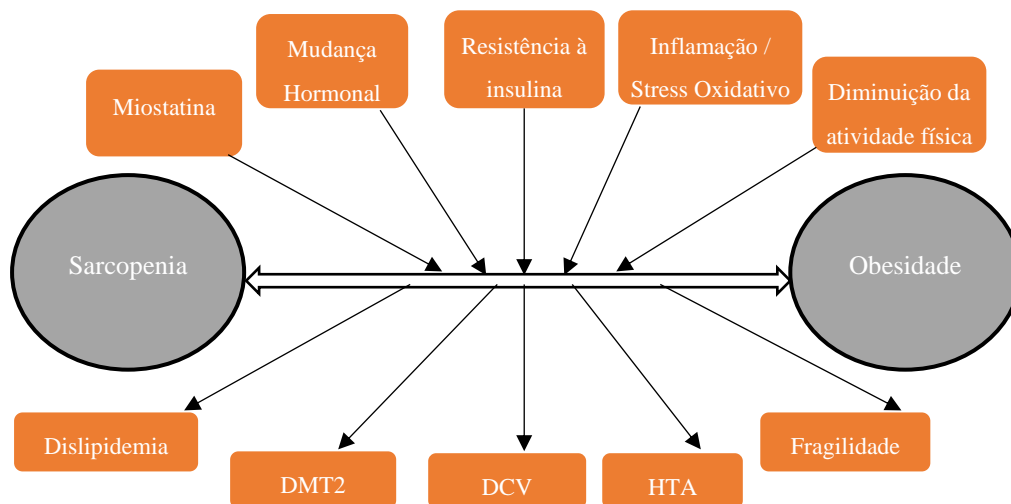


Diagrama 1.1 – Mecanismos e consequências da sarcopenia e obesidade.

DMT2 – diabetes mellitus tipo 2; DCV – Doença cardiovascular; HTA – Hipertensão arterial

Para compreender melhor a doença da sarcopenia, é importante conhecer a estrutura da massa corporal, e dos termos utilizados para a massa muscular, tais como: massa livre de gordura (*fat-free mass* (FFM)), a qual inclui osso, músculo esquelético, órgãos e água; massa corporal magra (*lean body mass* (LBM)), a qual inclui músculo esquelético, órgãos e água; massa muscular esquelética (*skeletal muscle mass* (SMM)) que corresponde ao músculo esquelético, e por fim, a massa gorda (*fat mass* (FM)) que inclui a gordura essencial e não essencial (Figura 1.3). As proporções exatas destes componentes podem variar conforme o indivíduo, e por isso, deve-se ter em atenção que estes termos não devem ser intercambiáveis (94). A massa muscular é fundamental num metabolismo saudável, pois tem funções importantes como: a termorregulação, acumulação de gordura, glicogénio e proteínas, na remodelação óssea e na preservação da função muscular (95). Uma perda substancial de massa muscular pode resultar em comprometimento funcional, metabolismo basal diminuído e numa inferior qualidade de vida do indivíduo (96–98).

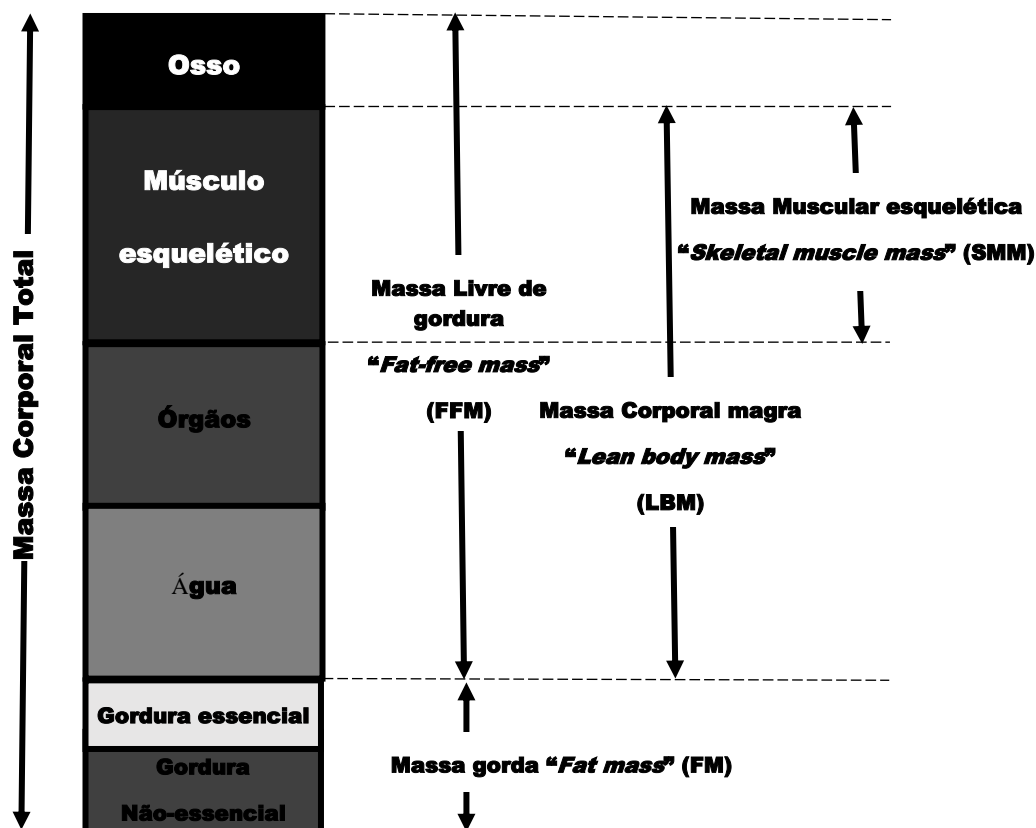


Figura 1.3 – Componentes da massa corporal, nomeadamente, massa livre de gordura, massa corporal magra, massa gorda, massa muscular esquelética, de acordo com as definições usadas na ressonância magnética (RM), absorciometria por raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotónica de raio x (DXA) ou tomografia computadorizada (TC). Nota: As proporções dos componentes são uma aproximação, pois varia de pessoa para pessoa. (Adaptado de (94)).

Em 2018, a EWGSOP2 utilizou como parâmetro primário de identificação da sarcopenia a fraca força muscular, pois é considerada a medida mais confiável da função do músculo esquelético (99). Após a avaliação da força muscular, o segundo critério é a qualidade ou quantidade de músculo, e o terceiro critério é o desempenho físico (99). Quando o indivíduo apresenta os três critérios (força muscular,

qualidade/quantidade muscular e desempenho físico) simultaneamente baixos, a sarcopenia é considerada grave (99). Para a triagem e diagnóstico desta doença a EWGSOP recomenda os seguintes passos: 1) Encontrar casos; 2) Avaliação; 3) Confirmação 4) Gravidade; com a abreviatura F-A-C-S, do inglês *Find cases - Assess - Confirm - Severity* (Diagrama 1.2) (99).

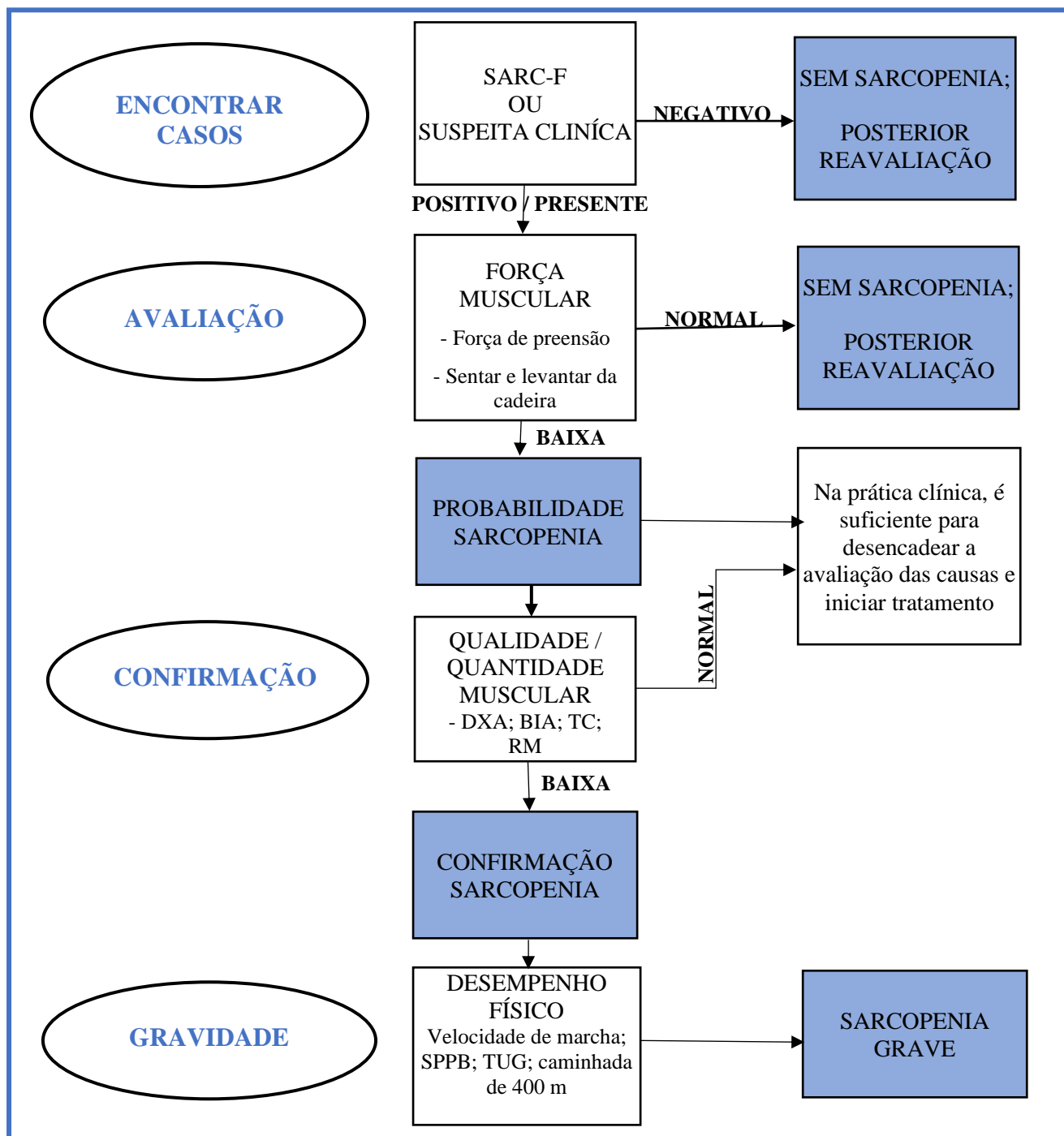


Diagrama 1.2 – Diagrama da sarcopenia segundo o algoritmo da EWGSOP2 para encontrar casos de estudo, fazer diagnóstico e quantificar a severidade na prática clínica. Estas etapas estão representadas como “Find-Assess-Confirm-Severity” ou “F-A-C-S”. Adaptado de Cruz-Jentoft et al. (100) SARC-F – Questionário de 5 perguntas de triagem da sarcopenia; DXA - Absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotônica de raio x, do inglês Bone density scan; BIA - Análise de Impedância Bioelétrica, do inglês Bioelectric Impedance Analysis ; TC - Tomografia computadorizada; RM - Ressonância magnética; SPPB do inglês Short Physical Performance Battery; TUG - do inglês Timed Up and Go.

Para identificar os indivíduos em risco de desenvolverem sarcopenia, a EWGSOP recomenda o uso de um questionário denominado de “SARC-F” (com 5 questões para triagem da sarcopenia), ou quando há suspeita clínica pelos sintomas apresentados pelo doente. Na avaliação da evidência da doença, é recomendado o método da força de prensão manual ou o método de sentar e levantar da cadeira, no entanto, em alguns casos especiais ou em investigação, também possa ser utilizado a flexão/extensão do joelho. Na fase de confirmação da sarcopenia, em que se avalia a quantidade e qualidade muscular, é aconselhado na prática clínica a absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotônica de raio x (DXA ou DEXA, do inglês *dual energy X-ray absorptiometry*), e nas investigações científicas, os métodos aconselhados são a DXA, a análise de impedância bioelétrica (BIA), a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM). Por fim, avalia-se a gravidade da doença com as medidas de desempenho físico como a velocidade de marcha, *Short Physical Performance Battery* (SPPB), *Timed Up and Go* (TUG) e testes de caminhada de 400 m (Diagrama 1.2) (99).

A definição de sarcopenia pela EWGSOP apresenta uma evolução, tendo o grupo reunido pela primeira vez em 2010, e posteriormente em 2018 (EWGSOP2) para atualizar a definição original de acordo com as evidências científicas. A última atualização foi em 2019, e foram modificados os seguintes pontos (72):

- Como característica chave da sarcopenia, a pouca força muscular do doente; na confirmação diagnóstico utiliza-se a deteção de baixa quantidade e qualidade muscular; como indicativo da gravidade da sarcopenia o fraco desempenho físico.
- Atualiza o algoritmo clínico para a deteção, diagnóstico, confirmação e gravidade da sarcopenia.
- Estabelece os limites claros para as variáveis que identificam e caracterizam a sarcopenia.

Para além da EWGSOP existem outras associações ou grupos de trabalho que definem a sarcopenia, no entanto, como já referido, não existe um consenso universal entre os valores limite de diagnóstico (Tabela 1.4). A definição do Grupo de Trabalho Asiático para a Sarcopenia (*The Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS)) é baseado na definição da EWGSOP, mas o diagnóstico da sarcopenia é adaptado às características da população asiática (composição corporal, características genéticas, etnia). O Grupo de Trabalho Internacional sobre Sarcopenia (*International Working Group on Sarcopenia* (IWGS)) não avalia a força muscular, e nos restantes parâmetros é similar à EWGSOP. A Fundação para o Projeto Sarcopenia do Consórcio de Biomarcadores do Instituto Nacional de Saúde (*Foundation for the National Institutes of Health Biomarkers Consortium Sarcopenia Project* (FNIH)) é o único

grupo a usar procedimentos estatísticos para identificar critérios para sarcopenia (baixa massa magra e força de prensão manual), em vez do consenso de especialistas (101).

Tabela 1.4 – Comparação das diferentes definições e critérios diagnóstico de sarcopenia pelos vários grupos de trabalho

	Força Muscular Fraca	Pouca Massa Muscular	Baixo Desempenho Físico
<b>AWGS (102)</b>	Força de prensão manual: M: < 28 Kg F: < 18 Kg	ALM / altura <sup>2</sup> : M: < 7 Kg/m <sup>2</sup> F: < 5,4 Kg/m <sup>2</sup>	Caminhada 6m: < 1,0 m/s Ou SPPB: ≤ 9 Ou Teste da cadeira: ≥ 12 seg (5 subidas)
<b>EWGSOP2 (72)</b>	Força de prensão manual: M: < 27 Kg F: < 16 Kg Teste da cadeira: > 15 seg (5 subidas)	ALM: M: < 20 Kg F: < 15 Kg Ou ALM / altura <sup>2</sup> : M: < 7 Kg/m <sup>2</sup> F: < 6 Kg/m <sup>2</sup>	Velocidade de marcha: < 0,8 m/s (curso de 4m) Ou SPPB: < 8 pontos Ou TUG: > 20 seg Ou Caminhada 400 m: ≥ 6 min ou não conclusão
<b>FNIH (103)</b>	Força de prensão manual: M: < 26 Kg F: < 16 Kg	H: ALM/IMC: < 0,789 kg/BMI F: ALM/IMC: < 0,512 kg/BMI	-
<b>IWGS (104)</b>	-	ALM / altura <sup>2</sup> : M: < 7,23 Kg/m <sup>2</sup> F: < 5,67 Kg/m <sup>2</sup>	Velocidade de marcha: < 1,0 m/s

ALM: Appendicular Lean Mass (massa magra apendicular)= soma da massa magra dos braços e pernas ; M: sexo masculino; F: sexo feminino; SPPB do inglês Short Physical Performance Battery; TUG - do inglês Timed Up and Go

Em relação à obesidade sarcopénica (OS), a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO - *European Association for the Study of Obesity*) e a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), juntaram-se para definir e criar critérios de diagnóstico, recomendando a presença de três componentes para a identificação da OS: baixa massa muscular, elevada FM, e baixa performance física (105,106).

O procedimento para o diagnóstico da SO passa por 2 níveis: triagem e diagnóstico. A triagem da SO é baseada na presença concomitante de valores elevados de IMC ou de circunferência de cintura (CC) (baseado nos limites da etnia) e indicadores de sarcopenia (sintomas clínicos, fatores de risco, ou questionários validados como o SARC-F (nos idosos) (105,106) (Diagrama 1.3).

O diagnóstico deve ser efetuado após parecer positivo da triagem em dois passos:

1. Alteração dos parâmetros funcionais do músculo esquelético, considerando a força muscular (ex: teste da cadeira);
2. Composição corporal alterada: % massa gorda elevada e massa muscular reduzida confirmada pela relação massa magra apendicular (ALM) ajustada ao peso (ALM/W) avaliada por DXA ou massa muscular esquelética total ajustada pelo peso (SMM/W), em que o W representa o peso.

Quando o diagnóstico está estabelecido, a OS deve ser estratificada em dois níveis: estadio I, se não houver complicações clínicas, e em estadio II, caso esteja associado a pelo menos uma complicação, atribuída a alterações da composição corporal ou da disfunção do músculo esquelético (89) (Diagrama 1.3).

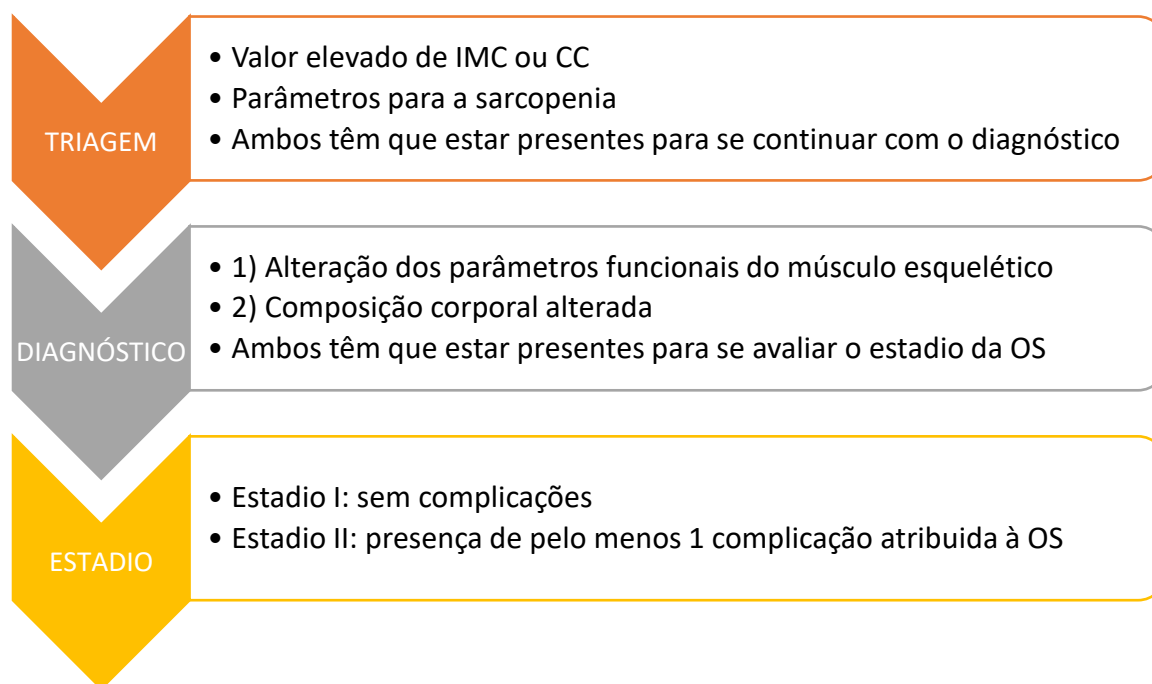


Diagrama 1.3 – Procedimento do diagnóstico de avaliação da obesidade sarcopénica segundo a EASO e a ESPEN. Adaptado (89).

IMC – Índice de massa corporal; CC - circunferência de cintura; OS – obesidade sarcopénica

### 1.4.3 Relação entre a Diabetes *Mellitus* tipo 2 e a Sarcopenia

Estudos revelam que pode haver uma correlação entre a DMT2 e a sarcopenia. Sendo a sarcopenia descrita como o declínio da massa muscular e da sua função, esta pode ser uma consequência da DMT2 como pode promover o desenvolvimento de DMT2 (101,107). A DMT2 é caracterizada por um conjunto de fenómenos como: resistência à insulina, aumento dos produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End-products* (Agnes)), fenótipo pró-inflamatório e stress oxidativo. Estes fenómenos podem conduzir a complicações microvasculares e macrovasculares, e interferirem com o normal funcionamento celular, causando a sua morte (108). A morte celular, por sua vez, pode levar a uma perda de massa, força e função do músculo esquelético, e ter como consequência o surgimento da sarcopenia. Também se coloca a hipótese da hiperglicemia crónica, em conjunto com a acumulação de AGEs nos músculos e cartilagem conduzirem à rigidez muscular, e,

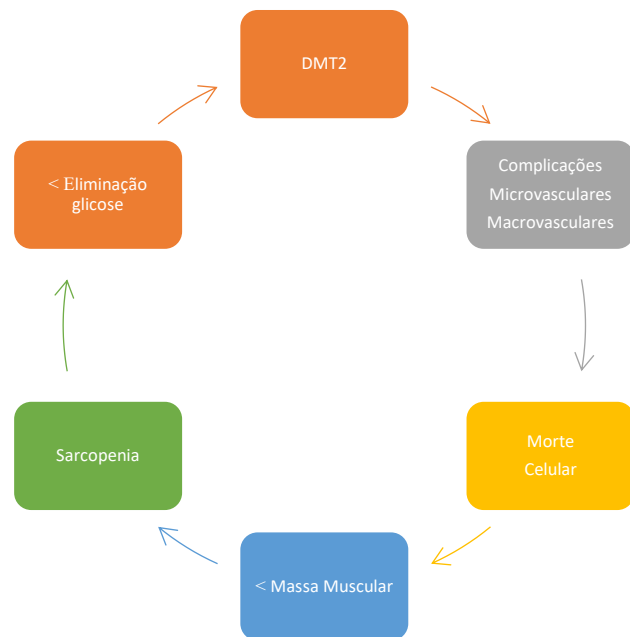


Diagrama 1.4 – Relação entre sarcopenia e DMT2. Autoria própria

consequentemente, à perda de função (109,110). No lado oposto, uma baixa massa muscular e baixa função muscular, podem levar a uma menor capacidade de captação de glucose pelo músculo e à consequente menor eliminação da glucose da circulação, com diminuição da taxa metabólica. Na população idosa, juntamente com o já mencionado, ocorre também uma diminuição da atividade física, pelo que nesta faixa etária, os indivíduos que apresentam sarcopenia podem conjuntamente apresentar DMT2 (101).

## 1.5 Metformina

A metformina foi originalmente extraída e purificada da planta *Galega officinalis*, tendo sido relatado em 1957 a sua primeira utilização no tratamento da diabetes, e por isso, apresenta mais de 60 anos de prescrição na prática clínica (111–113). É o medicamento mais prescrito em todo o mundo para o tratamento da DMT2, e classificada como um antidiabético oral, da classe das biguanidas (111–113).

A metformina tem a sua primeira ação antidiabética no fígado, onde inibe a gluconeogénese hepática. Foram identificados na mitocôndria dois alvos moleculares chave da metformina: glicerol-3-fosfato desidrogenase e a respiração mitocondrial através do complexo I (Diagrama 1.5) (114,115).

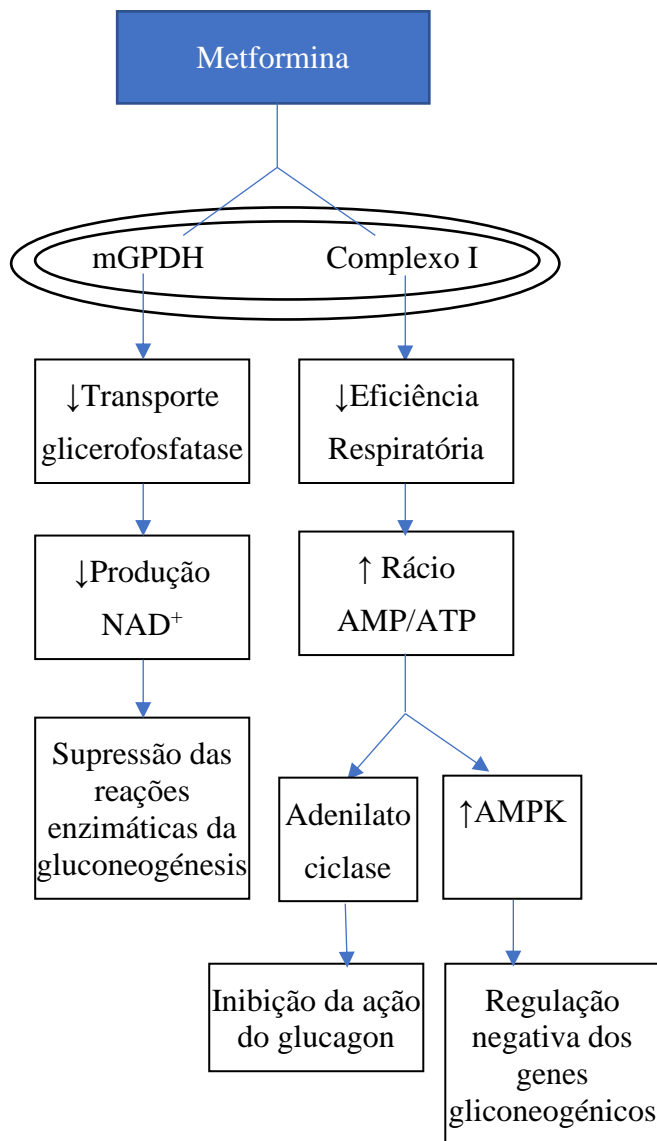


Diagrama 1.5 - Alvos intracelulares da metformina e os mecanismos subjacentes à sua inibição da gluconeogénese (Adaptado (114))

*mGPDH* - glicerol-3-fosfato desidrogenase; *NAD<sup>+</sup>* - Nicotinamida adenina dinucleotídeo (do inglês, de Nicotinamide adenine dinucleotide); *AMP* - adenosina monofosfato; *ATP* - adenosina trifosfato; *AMPK* - proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

A metformina inibe o complexo I da cadeia respiratória, desencadeando um aumento do rácio entre adenosina monofosfato (AMP) e a adenosina trifosfato (ATP) e, por sua vez, estimula a ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK). Esta atua como um sensor metabólico, regulando negativamente os genes chave da gluconeogénese hepática, e ao mesmo tempo aumentando o rácio AMP/ATP, o que leva à inibição da enzima adenilato ciclase, inibindo a ação do glucagon. Por

outro lado, a metformina inibe a glicerol-3-fosfato desidrogenase (mGPDH), que por sua vez diminui a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>) e suprime as reações enzimáticas da gluconeogénese (Diagrama 1.5) (114,115).

### 1.5.1 Tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 2

Como já mencionado, a metformina apresenta uma alta taxa de prescrição médica nas últimas décadas, sendo o medicamento mais comumente utilizado para o controlo da diabetes *mellitus* tipo 2 (DTM2) (116). Este medicamento reduz os níveis de glicose no sangue sem efeitos hipoglicemiantes elevados, melhorando a sensibilidade à insulina no fígado (117). As dosagens comercializadas em Portugal de metformina são: 500 mg, 700 mg, 850 mg, 1000 mg (33).

Quando o controlo glicémico com a metformina isolada não apresenta os efeitos desejados no controlo da diabetes, existem disponíveis associações de metformina com outros fármacos com ação antidiabética (33,118), tais como:

- MET + Inibidores SGLT2 (ISGLT2): Ebysect® ou Xigduo® - (Metformina 1000 mg ou 850 mg + Dapagliflozina 5mg);
- MET + Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP4): Vipdomet® (Metformina 1000 mg + Alogliptina 12,5 mg); Efficib® ou Janumet® (Metformina 1000 mg ou 850 mg + Sitagliptina); Eucreas® ou Icandra® (Metformina 1000 mg ou 850 mg + Vildagliptina 50 mg);
- MET + Tiazolidinedionas: Competact® (Metformina 850 mg + Pioglitazona 15 mg);
- MET + Glibenclamida: Glucovance® (Metformina 500 mg + Glibenclamida 2,5 mg).

Estas associações apresentam mecanismos de ação distintos que podem potenciar o efeito hipoglicemiante e originar maior eficácia terapêutica (118).

### 1.5.2 Outras Indicações Farmacológicas

A metformina pode ser utilizada no controlo de outras doenças, num esquema *off-label*, ou seja, pode ser eficaz para uma doença para a qual não foi aprovada pela entidade reguladora do medicamento (119).

Estudos apontam que a metformina pode apresentar benefícios em doenças cardiovasculares (120,121), esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) (122,123), vários tipos de cancro (124–128), doenças relacionadas com o envelhecimento, como doenças neurodegenerativas (129) e osteoartrite (130). Aparenta ser benéfica na síndrome dos ovários poliquísticos (SOP), especialmente em mulheres com excesso de peso ou com alterações menstruais (131,132). A metformina apresenta também efeitos benéficos em crianças do sexo feminino que nasceram prematuras com puberdade precoce (133).

Finalmente, também se tem vindo a estudar a possibilidade de a metformina ser utilizada na redução de peso em doentes obesos não diabéticos (134,135) e em pessoas com HIV com perturbações metabólicas (metabolismo dos lípidos e glucose) (136).

### 1.5.3 Potencial Terapêutico na Sarcopenia

A metformina tem múltiplas ações no metabolismo da glucose e na utilização da energia, e em outros caminhos fisiológicos, entre os quais poderão estar ações benéficas no tratamento da síndrome da fragilidade física e da disfunção muscular observada na sarcopenia (137). A administração de metformina poderá melhorar os sintomas da fragilidade por: diminuir a inflamação, diminuir a hiperglicemia, diminuir a resistência à insulina, pela ativação celular da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), pela inibição do sinal alvo mamífero da rapamicina (mTor) e pela inibição do fator nuclear kappa B (NF-κB) (Diagrama 1.6) (138–140). No entanto, o efeito protetor da metformina é principalmente atribuído à

ativação da AMPK (141,142). A metformina também demonstrou resultados de melhoria no metabolismo dos lípidos, na diminuição dos lipopolissacarídeos na corrente sanguínea e no aumento da fosforilação oxidativa no fígado e nos tecidos adiposos (143,144), sendo por isso, como mencionado, recomendado nas pessoas com excesso de peso no caso da DMT2, e também poderá ser uma opção na obesidade sarcopénica.



Diagrama 1.6 – Potenciais mecanismos de ação através dos quais a metformina poderá melhorar a função do músculo esquelético. Adaptado (137)

## 1.6 Hipótese de investigação da revisão sistemática

Como já referido, a cirurgia bariátrica é o tratamento com maior eficácia para a obesidade com maior gravidade. A cirurgia bariátrica induz a uma perda de peso comparativamente ao pré-cirúrgico de cerca de 32%, durante os dois anos seguintes à cirurgia, relativamente à perda de massa gorda e de massa muscular (145–147). Esta situação pode influenciar um agravamento de uma sarcopenia pré-existente,

ou induzir ao aparecimento da sarcopenia, especialmente nos primeiros meses após a cirurgia quando há maior perda de massa muscular, no entanto, os efeitos metabólicos não estão bem documentados (49,148–150).

De um modo geral, os doentes obesos sujeitos à cirurgia bariátrica apresentam a remissão da DMT2 (151), e por isso, existirá uma paragem da toma da metformina. Nesse caso, e existindo uma relação entre a realização da cirurgia bariátrica e o desenvolvimento e/ou progressão da doença da sarcopenia, poderá ser contraproducente desprezever a administração da metformina, se se provar existir um efeito protetor desta biguanida em relação à perda de massa e função muscular (Diagrama 1.7).

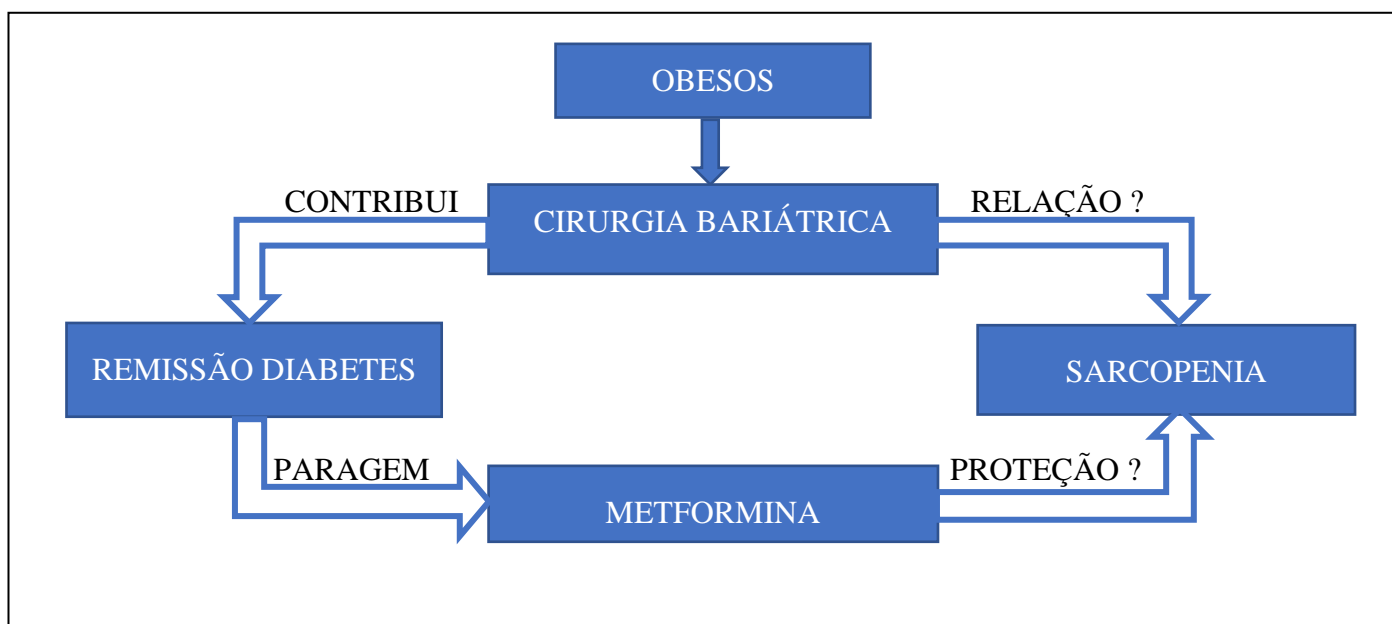


Diagrama 1.7 - Relação entre os vários conceitos analisados nesta revisão sistemática. Autoria própria

## 2 | OBJETIVOS

Os objetivos principais deste trabalho são: a identificação da relação entre a cirurgia bariátrica e a prevalência da sarcopenia no doente obeso; a presença da sarcopenia e a relação com a recuperação da cirurgia bariátrica; a avaliação dos potenciais benefícios da administração de metformina na prevenção da sarcopenia.

Nesse sentido, esta monografia estabelece as seguintes metas:

- Realização de uma revisão sistemática de modo a responder à questão sobre a prevalência de SO no doente submetido a cirurgia bariátrica, e o efeito da cirurgia no desenvolvimento de sarcopenia;
- Realização de uma revisão sistemática de modo a responder à questão sobre a eficácia da metformina na prevenção e/ou tratamento da sarcopenia no paciente obeso.
- Avaliação da continuação/descontinuação da administração de metformina dos obesos submetidos à cirurgia bariátrica no Centro de Tratamento Cirúrgico da Obesidade (CTCO) do Centro Hospitalar Universitário do Algarve (CHUA), analisando a terapêutica farmacológica no período de acompanhamento pós-cirurgia.

## 3 | MÉTODOS

Este tema foi dividido em duas questões porque a pesquisa nas várias bases de dados com os termos “metformin\*” AND “bariatric surgery” AND “sarcopen\*” conduzem a apenas um artigo denominado “*Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact*” (Composição corporal e o risco de cancro da mama e tratamento: mecanismos e impacto) que se desvia claramente do objetivo de investigação deste trabalho. Assim, primeiro procurou-se saber a relação entre a sarcopenia e a cirurgia bariátrica, e por outro lado, saber se a metformina poderá ser uma opção benéfica para os pacientes obesos sujeitos à cirurgia, mesmo que estes apresentem remissão da DMT2.

### 3.1 Relação entre Cirurgia bariátrica e Sarcopenia

#### 3.1.1 Protocolo da revisão sistemática

A metodologia utilizada para a realização desta revisão sistemática segue as seguintes etapas (152):

- Formulação da questão de investigação;
- Registo e produção de protocolo de investigação;
- Definição dos critérios de inclusão e exclusão;
- Desenvolvimento da melhor estratégia de procura de artigos para a questão de investigação;
- Seleção dos artigos científicos;
- Extração dos dados;
- Síntese dos dados.

Para a redação do protocolo, seguiu-se o método “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*” (PRISMA) (153).

#### 3.1.1.1 *Formulação da questão de investigação*

O primeiro passo da revisão sistemática foi a definição da questão de investigação, sendo esta etapa fulcral, visto que iria definir os termos de pesquisa de artigos e os critérios de inclusão e exclusão. Para se estruturar a questão de investigação recorreu-se ao modelo do acrónimo PICO: *Population* – qual a população em estudo?; *Intervention* – qual a intervenção a realizar neste estudo?; *Comparison* – a intervenção é comparada a que fatores?; *Outcome* – qual o resultado que se espera obter na realização da investigação (Tabela 3.1) (152,153).

Tabela 3.1 – Definição da questão de investigação que relaciona a cirurgia bariátrica e a sarcopenia segundo o modelo PICO

P	<i>Population</i> (População)	Doentes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, aos quais foi avaliada a existência / não existência de obesidade sarcopénica.
I	<i>“Intervention”</i> (Intervenção)	A intervenção consiste na realização da cirurgia bariátrica.
C	<i>“Comparision”</i> (Comparação)	Grupo de controlo: Indivíduos obesos não submetidas a cirurgia, mas com parâmetros clínicos semelhantes aos indivíduos obesos submetidos a cirurgia bariátrica; Indivíduos obesos submetidas à cirurgia bariátrica no período pré-cirúrgico; Indivíduos obesos sem sarcopenia.
O	<i>“Outcome”</i> (Resultado)	Avaliação da presença da sarcopenia (pré-existente) nos doentes obesos que realizam a cirurgia bariátrica, e o desenvolvimento da mesma no pós-cirurgia.

Questão de investigação 1: Os obesos sujeitos à cirurgia bariátrica perdem nos primeiros meses uma grande quantidade de massa gorda e massa magra. Em pacientes adultos obesos sujeitos à cirurgia bariátrica, poderá surgir a sarcopenia como resultado da intervenção cirúrgica? Os obesos sarcopénicos que são sujeitos a esta cirurgia terão uma recuperação diferente dos que não apresentam a doença da sarcopenia?

### 3.1.1.2 *Elaboração do protocolo de investigação*

#### 3.1.1.2.1 *Definição dos termos de pesquisa e respetivas bases de dados*

Para a realização desta revisão sistemática, as bases de dados selecionadas para a pesquisa de artigos científicos foram: *Pubmed, Web of Science, Scopus, Clinical trials*, descritas no Anexo 8.1. Não foram consideradas para esta revisão as publicações de *grey literature*.

Os termos de pesquisa empregues para a pesquisa de artigos científicos são: **(sarcopenia) OR (sarcopenic) OR (“sarcopenic obesity”) AND (“bariatric surgery”); (“sarcopen\*”) AND (“bariatric surger\*”).**

Para esta questão de investigação, na pesquisa avançada da base de dados *Pubmed*, selecionou-se “*all fields*”, e pesquisou-se pela keyword **((sarcopenia) OR (sarcopenic) OR (sarcopenic obesity)) AND (bariatric surgery)**, obtendo-se resultados desde 2011 a 2022.

Na base de dados *Web of Science*, recorreu-se à pesquisa avançada, no separador “*documents*” a pesquisa em “*all databases*”, e selecionando “*topic*” com a keyword **(“bariatric surgery”) AND (“sarcopen\*”) OR “title” (“bariatric surgery”) AND (“sarcopen\*”) OR “abstract” (“bariatric surgery”) AND (“sarcopen\*”),** obteve-se resultados desde 2018 a 2022. Depois dos resultados obtidos, na coluna do “*refine results*” em “*Document types*” opção “*other*” e “*editorial material*” fez-se “*exclude*”, e em “*article*” e “*review article*” selecionou-se “*refine*”, de modo a só ficar na pesquisa os artigos.

Na base de dados *Clinical Trials*, no campo “*condition or disease*” introduziu-se os termos **sarcopenia OR sarcopenic obesity**, e no campo “*other terms*” **bariatric surgery**.

Na base de dados *Scopus*, optou-se pelo “*basic search*” e no campo “*search within*” selecionou-se “*article title, abstract, keywords*”, e procurou-se com as keywords **(“sarcopen\*” AND “bariatric surgery”)**, apresentado resultados desde 2006 a 2022.

A PROSPERO (154) consiste numa base de dados que permite pesquisar as revisões que estão a decorrer, de modo a evitar a duplicação de revisões, e também permite registar revisões sistemáticas. Realizou-se uma pesquisa nesta base de dados com a seguinte combinação de *keywords*: **“metformin” AND “sarcopenia” AND “bariatric surgery”; “metformin” AND “sarcopenia”; “sarcopenia” AND “bariatric surgery”**. Ao efetuar esta pesquisa à data de realização desta tese, pode-se verificar que em Agosto deste ano, houve um registo do tema “*Changes in muscle mass, muscle strenght and physical performance after bariatric surgery: a systematic review*”, que vai de encontro aos objetivos da primeira questão desta revisão sistemática.

### 3.1.1.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para responder à questão de investigação, foram incluídos artigos originais, com possibilidade de acesso ao texto completo, pesquisados nas línguas de português e inglês, com resultados em ensaios em humanos. Foram excluídos os artigos de revisão, sem possibilidade de acesso ao texto integral, sem resultados, e/ou irrelevantes para a questão de investigação respetiva. A data de publicação dos artigos não foi motivo de exclusão, não tendo sido aplicado nenhum filtro de limitação de período temporal (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 – Critérios de inclusão e exclusão para a questão de investigação da relação entre a cirurgia bariátrica e a sarcopenia

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Humanos com obesidade;</li> <li>➤ Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos;</li> <li>➤ Índice de Massa Corporal <math>\geq 40</math> Kg/m<sup>2</sup> ou <math>\geq 35</math> Kg/m<sup>2</sup> com comorbilidades</li> </ul>	<p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estudos em animais e células</li> </ul>
<p>Doenças:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Obesidade;</li> <li>➤ Sarcopenia;</li> <li>➤ Obesidade sarcopénica.</li> </ul>	<p>Doenças:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hipertensão;</li> <li>➤ Cancro;</li> <li>➤ Doenças pulmonares;</li> <li>➤ Doenças renais;</li> <li>➤ Doenças gastrointestinais;</li> <li>➤ Doenças cardiovasculares;</li> <li>➤ Perda óssea;</li> <li>➤ Cirrose;</li> <li>➤ Esteatose hepática.</li> </ul>
<p>Tipo de artigos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Artigos originais;</li> <li>➤ Artigos de acesso livre;</li> <li>➤ Texto completo disponível;</li> <li>➤ Artigos em português, inglês e espanhol.</li> </ul>	<p>Tipo de artigos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Artigos de revisão;</li> <li>➤ Procedimentos de conferências;</li> <li>➤ Editorial;</li> <li>➤ Apenas disponível o resumo;</li> <li>➤ Artigos na língua alemã e russa.</li> </ul>
<p>Avaliação da sarcopenia:</p>	<p>Avaliação da sarcopenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Não incluir pelo menos 2 dos 3 critérios da avaliação da doença da sarcopenia considerados pela</li> </ul>

<p>Segundo os critérios da <i>European Working Group on Sarcopenia in Older Groups</i> (EWGSOP2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Força muscular;</li> <li>➤ Qualidade ou quantidade de músculo;</li> <li>➤ Desempenho físico.</li> </ul>	<p><i>European Working Group on Sarcopenia in Older Groups</i> (EWGSOP2).</p>
<p>Outros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Todos os tipos de cirurgia bariátrica.</li> </ul>	<p>Outros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Casos de subnutrição após a realização da cirurgia bariátrica;</li> <li>➤ Avaliação do efeito do exercício na massa muscular dos doentes após a cirurgia bariátrica;</li> </ul>

#### 3.1.1.2.1 Pesquisa dos Estudos

A pesquisa de artigos científicos decorreu entre 04 de fevereiro de 2022 e 31 de julho de 2022, usando os termos de pesquisa em português e inglês, sem limite do período das publicações, e utilizando as bases de dados anteriormente mencionadas.

#### 3.1.1.2.2 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de modo independente, tendo em consideração as seguintes etapas (152):

- Uso do programa Excel com recurso à função “filtro” para organizar os artigos de revisão e os artigos originais, excluindo os de revisão;
- Uso do programa Excel com recurso à função” formatação condicional” para identificar os artigos duplicados entre as bases de dados (*Pubmed* foi a base de dados de referência);
- Análise dos títulos e dos resumos de forma a remover os artigos que não vão de encontro aos objetivos da investigação;
- Aquisição dos textos integrais de todos os artigos potencialmente relevantes;
- Examinar se os artigos estão de acordo com os critérios de elegibilidade;
- Contactar os autores, quando apropriado, para solicitar o artigo completo;
- Tomar as decisões finais quanto à inclusão dos estudos antes de proceder à extração dos dados.
- Organização dos estudos seleccionados num programa de gestão de referências.

### 3.1.1.2.3 Extração e Síntese dos dados dos artigos

Realizada a identificação dos artigos relevantes para estas revisões, os estudos foram agrupados e tratados segundo as questões de investigação em curso e também segundo o tipo de ensaios (humanos ou animais). A metodologia utilizada encontra-se esquematizada no Diagrama 3.1.

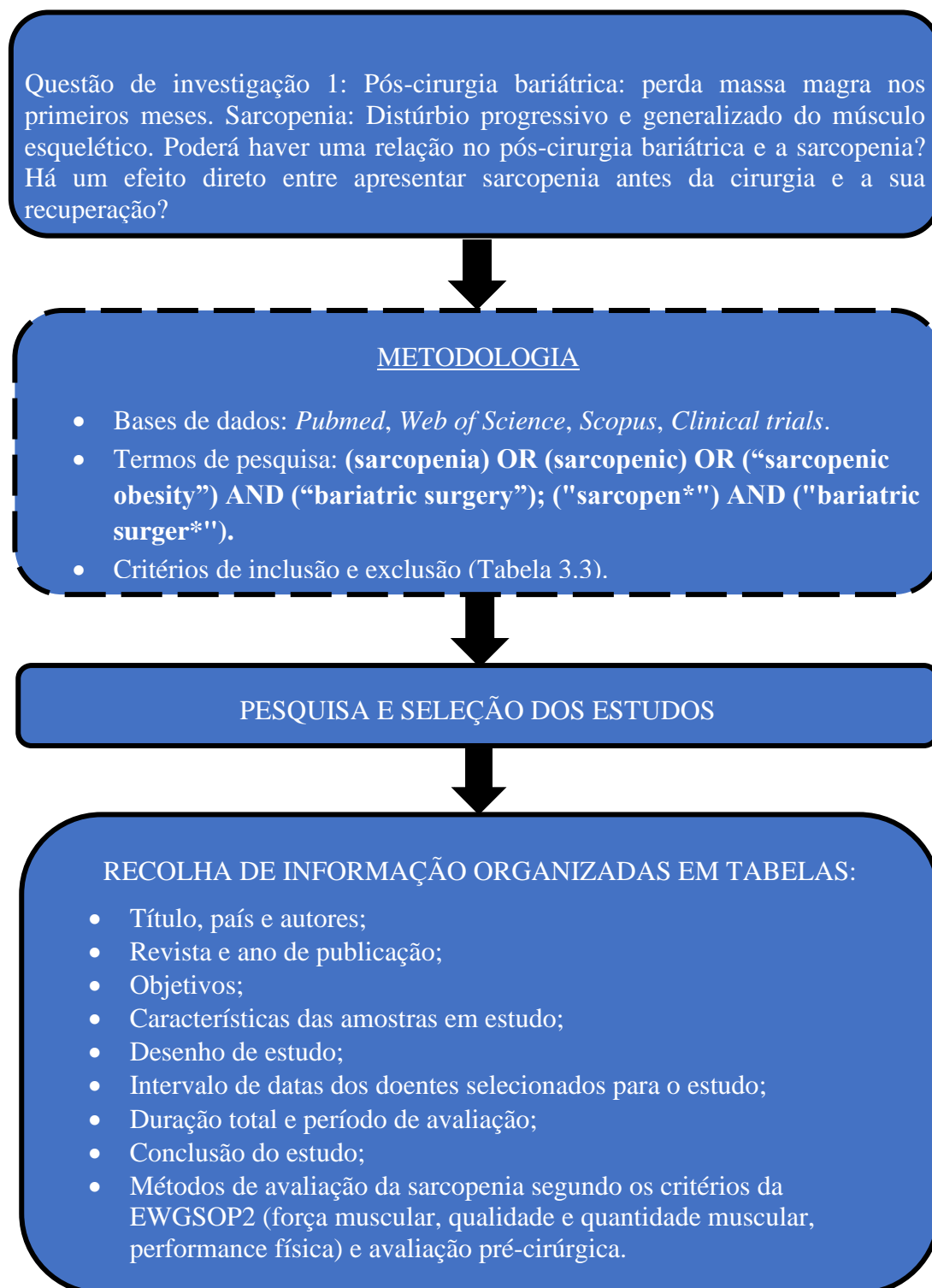


Diagrama 3.1 - Resumo do processo de metodologia da investigação da relação entre cirurgia bariátrica e sarcopenia

## 3.2 Relação entre Metformina e Sarcopenia

### 3.2.1 Protocolo da revisão sistemática

A metodologia utilizada para a realização desta revisão sistemática segue as seguintes etapas (152):

- Formulação da questão de investigação;
- Registo e produção de protocolo de investigação;
- Definição dos critérios de inclusão e exclusão;
- Desenvolvimento da melhor estratégia de procura de artigos para a questão de investigação;
- Seleção dos artigos científicos;
- Extração dos dados;
- Síntese dos dados.

Para a redação do protocolo, seguiu-se o método “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*” (PRISMA) (153).

#### 3.2.1.1 *Formulação da questão de investigação*

O primeiro passo da revisão sistemática foi a definição da questão de investigação, sendo esta etapa fulcral, visto que iria definir os termos de pesquisa de artigos e os critérios de inclusão e exclusão. Para se estruturar a questão de investigação recorreu-se ao modelo do acrónimo PICO: *Population* – qual a população em estudo?; *Intervention* – qual a intervenção a realizar neste estudo?; *Comparison* – a intervenção é comparada a que fatores?; *Outcome* – qual o resultado que se espera obter na realização da investigação (Tabela 3.3) (152,153).

Tabela 3.3 - Definição da questão de investigação que relaciona a metformina e sarcopenia segundo o modelo PICO

P	<i>Population</i> (População)	Humanos ou animais com sarcopenia ou obesidade sarcopénica
I	<i>“Intervention”</i> (Intervenção)	A intervenção consiste na administração de metformina, numa determinada dose estipulada pelo investigador, durante um período temporal, em animais ou humanos.

C	“ <i>Comparision</i> ” (Comparação)	A comparação é feita com um grupo de pessoas ou animais que está a tomar um medicamento placebo (controlo, sem princípio ativo).
O	“ <i>Outcome</i> ” (Resultado)	Se a metformina pode ou não ajudar a prevenir o desenvolvimento, ou tratar, a sarcopenia.

Questão de investigação 2: Há evidências científicas de que a metformina poderá prevenir e/ou tratar a sarcopenia?

### 3.2.2 Elaboração do protocolo de investigação

#### 3.2.2.1 *Definição dos termos de pesquisa e respetivas bases de dados*

Para a realização desta revisão sistemática, as bases de dados selecionadas para a pesquisa de artigos científicos foram: *Pubmed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Clinical trials*, descritas no Anexo 8.1. Não foram consideradas para esta revisão as publicações de *grey literature*. Para esta questão de investigação os termos de pesquisa utilizados são: **(metformin\*) AND (sarcopen\*)**.

Na base de dados *Pubmed* selecionou-se em pesquisa avançada “*Title/Abstract*”, e pesquisou-se pela keywords **(metformin\*) AND (sarcopen\*)**, obtendo-se resultados desde 2011 a 2022.

Na base de dados *Web of Science*, no separador “*documents*” a pesquisa em “*all databases*”, e selecionando “*topic*” e as keywords **(metformin\*) AND (sarcopen\*)**, no separador “*document types*” fez-se “*refine*” para “*articles*”, “*review articles*” e “*clinical trials*”, obtendo-se resultados desde 2011 a 2022. Depois dos resultados obtidos, na coluna do “*refine results*” em “*document types*” opção “*other*” e “*editorial material*” fez-se “*exclude*”, e em “*article*” e “*review article*” selecionou-se “*refine*” de forma a só ficar artigos nos resultados da pesquisa.

Na base de dados *Clinical Trials*, no campo “*condition or disease*”, introduziu-se o termo **sarcopenia** e no campo “*other terms*” **metformin\***.

Na base de dados *Scopus*, optou-se pelo “*basic search*” e no campo “*search within*” selecionou-se “*article title, abstract, keywords*”, pesquisando-se pelas keywords **(metformin\*) AND (sarcopen\*)**, e limitando as pesquisas no separador “*document type*” a “*article*” e “*review*”, obtendo-se resultados desde 2008 a 2022.

A PROSPERO (154) consiste numa base de dados que permite pesquisar as revisões que estão a decorrer, de modo a evitar a duplicação de revisões, e também permite registar revisões sistemáticas. Realizou-se uma pesquisa nesta base de dados com a seguinte combinação de *keywords*: “**metformin**” AND “**sarcopenia**” AND “**bariatric surgery**”; “**metformin**” AND “**sarcopenia**”; “**sarcopenia**” AND “**bariatric surgery**”. Ao efetuar esta pesquisa à data de realização desta tese, pode-se analisar que não decorria nenhuma revisão sistemática que fosse de encontro à segunda questão de investigação desta revisão sistemática.

### 3.2.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Para responder a ambas questões de investigação, foram incluídos artigos originais, com possibilidade de acesso ao texto completo, pesquisados nas línguas de português e inglês, com resultados em ensaios em humanos e animais (neste caso, exclusivamente para a questão de investigação 2). Foram excluídos os artigos de revisão, sem possibilidade de acesso ao texto integral, sem resultados, e/ou irrelevantes para a questão de investigação respetiva. A data de publicação dos artigos não foi motivo de exclusão, não tendo sido aplicado nenhum filtro de limitação de período temporal (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 - Critérios de inclusão e exclusão para a questão de investigação 2 (metformina / sarcopenia)

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estudo em humanos;</li> <li>➤ Estudo em animais (murganhos e/ou ratos).</li> </ul>	População: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Estudos em culturas celulares;</li> </ul>
Doenças: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Obesidade;</li> <li>➤ Sarcopenia;</li> <li>➤ Obesidade sarcopénica;</li> <li>➤ Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</li> </ul>	
Tipo de artigos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Artigos originais;</li> <li>➤ Artigos de acesso livre;</li> <li>➤ Texto completo disponível;</li> <li>➤ Artigos em português, inglês e espanhol.</li> </ul>	Tipo de artigos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Artigos de revisão;</li> <li>➤ Procedimentos de conferências;</li> <li>➤ Editorial;</li> <li>➤ Apenas disponível o resumo;</li> <li>➤ Artigos na língua alemã e russa.</li> </ul>

#### 3.2.2.2.1 Pesquisa dos Estudos

A pesquisa de artigos científicos decorreu entre 04 de fevereiro de 2022 e 31 de julho de 2022, usando os termos de pesquisa em português e inglês, sem limite do período das publicações, e utilizando as bases de dados já referenciadas.

#### 3.2.2.2.2 Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de modo independente, tendo em consideração as seguintes etapas (152):

- Uso do programa Excel com recurso à função “filtro” para organizar os artigos de revisão e os artigos originais, excluindo os de revisão;
- Uso do programa Excel com recurso à função “formatação condicional” para identificar os artigos duplicados entre as bases de dados (*Pubmed* foi a base de dados de referência);
- Análise dos títulos e dos resumos de forma a remover os artigos que não vão de encontro aos objetivos da investigação;
- Aquisição dos textos integrais de todos os artigos potencialmente relevantes;
- Examinar se os artigos estão de acordo com os critérios de elegibilidade;
- Contactar os autores, quando apropriado, para solicitar o artigo completo;
- Tomar as decisões finais quanto à inclusão dos estudos antes de proceder à extração dos dados.
- Organização dos estudos seleccionados num programa de gestão de referências.

#### 3.2.2.2.3 Extração e Síntese dos dados dos artigos

Realizada a identificação dos artigos relevantes para estas revisões, os estudos foram agrupados e tratados segundo as questões de investigação em curso e também segundo o tipo de ensaios (humanos ou animais). A metodologia utilizada encontra-se esquematizada no Diagrama 3.2.

Questão de investigação 2: Há evidências científicas de que a metformina poderá prevenir ou tratar a sarcopenia?

### METODOLOGIA

- Bases de dados: *Pubmed, Web of Science, Scopus, Clinical trials.*
- Termos de pesquisa: **(metformin\*) AND (sarcopen\*)**.
- Critérios de inclusão e exclusão (Tabela 3.4).

### PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

### RECOLHA DE INFORMAÇÃO ORGANIZADAS EM TABELAS:

- Título, país e autores;
- Revista e ano de publicação;
- Objetivos;
- Características das amostras em estudo;
- Desenho de estudo;
- Duração total da avaliação;
- Dosagem e posologia da metformina;
- Via administração;
- Conclusão do estudo;
- Métodos de avaliação da sarcopenia e avaliação pré-cirúrgica.

Diagrama 3.2 - Resumo do processo de metodologia da investigação entre a metformina e a sarcopenia

### 3.3 Metodologia de análise dos doentes obesos sujeitos à cirurgia bariátrica no CTCO do CHUA

A análise dos doentes obesos sujeitos à cirurgia bariátrica no CTCO do CHUA foi realizada a partir de uma tabela com dados de 316 indivíduos, que se submeteram à cirurgia bariátrica no período de 2015 a 2021. Esta tabela, que não está incluída neste trabalho pela questão da lei de proteção de dados, fornece as seguintes informações: ano da cirurgia; idade; género; medicação antes da cirurgia bariátrica, e no pós-cirurgia bariátrica nos meses 1, 12, 36. Fez-se um acompanhamento da toma da metformina por paciente nesse espaço temporal.

Este estudo está incluído num projeto de investigação atualmente aprovado pela Comissão de ética e Conselho de administração do CHUA, e está de acordo com a declaração de Helsínquia.

## 4 | RESULTADOS

Reconhecendo-se a ausência de consenso no efeito da cirurgia bariátrica no desenvolvimento de sarcopenia, e também no potencial da metformina na prevenção e/ou tratamento da sarcopenia, pretendeu-se realizar uma revisão sistemática para responder a estas questões. Como já mencionado, a pesquisa para esta revisão sistemática foi dividida em duas questões, pois não foi possível encontrar artigos que estudassem o benefício da utilização da metformina em doentes obesos sujeitos à intervenção cirúrgica e a sua relação com a prevenção da sarcopenia.

Encontraram-se três artigos que fazem a correspondência entre doentes obesos sujeitos à cirurgia bariátrica e a avaliação da sarcopenia segundo os critérios da *European Working Group on Sarcopenia in Older Groups* (questão 1), e 8 artigos que avaliam o efeito farmacológico da metformina, sendo 3 em estudo animal e 5 em estudo humano (Diagrama 4.1).

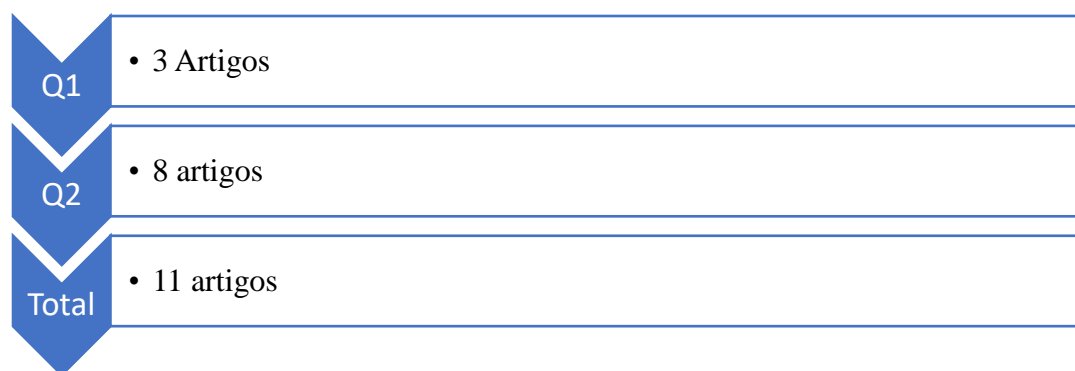


Diagrama 4.1 – Contabilização dos artigos encontrados para a revisão sistemática. Q1 – Questão de investigação 1: cirurgia bariátrica e sarcopenia. Q2- Questão de investigação 2: metformina e sarcopenia.

## **4.1 Avaliação da sarcopenia no indivíduo obeso antes e após a cirurgia bariátrica: Revisão sistemática**

### 4.1.1 Seleção dos artigos

Nas bases de dados selecionadas para esta questão de investigação (Diagrama 4.2):

- Foram identificados 69 artigos no *Pubmed* (a pesquisa retorna 71 resultados, mas 2 artigos são repetidos), dos quais 31 são excluídos por serem de revisão;
- No *Web of Science* a pesquisa retornou 104 resultados, dos quais 46 são artigos de revisão, e 55 artigos são duplicados com o *Pubmed*;
- No *Scopus*, a pesquisa retornou 121 resultados, dos quais 48 são artigos de revisão e 52 artigos são duplicados com o *Pubmed* e o *Web of Science*;
- A pesquisa no *Clinical Trials* retornou 6 artigos, mas nenhum deles apresenta os critérios de inclusão definidos para a pesquisa do tema (1 ensaio completo, 3 em recrutamento, 1 em não recrutamento, 1 convite).

Os restantes artigos excluídos não apresentam os critérios de inclusão definidos para a pesquisa do tema, restando, quando realizada a triagem, apenas 4 artigos selecionados pelo título e resumo, tendo sido um dos artigos excluído após a leitura completa por não apresentar resultados, ficando no final 3 artigos selecionados para a revisão sistemática (Diagrama 4.2).

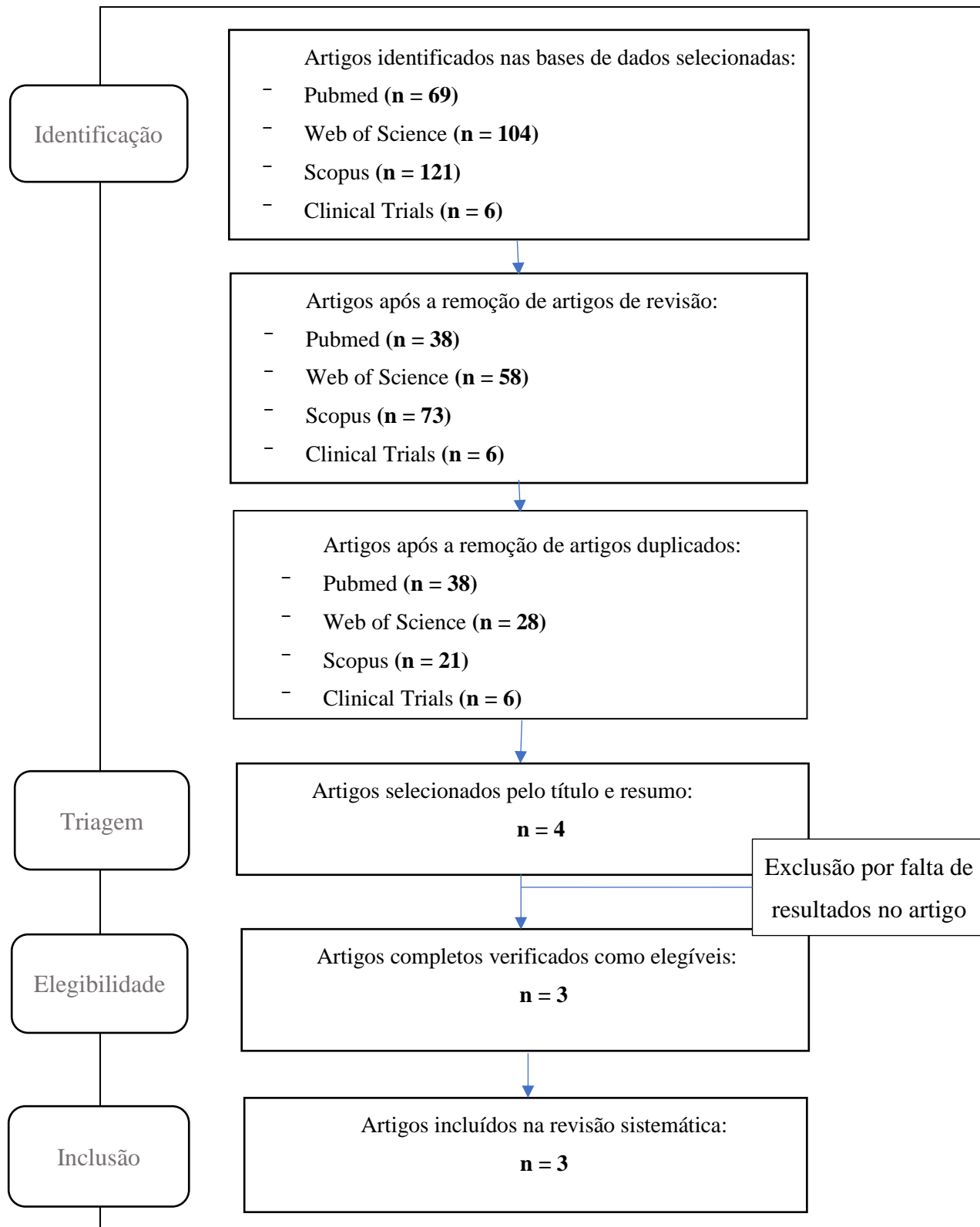


Diagrama 4.2 – Diagrama do processo de seleção das publicações incluídas na revisão sistemática para a questão de investigação 1: Avaliação da sarcopenia no indivíduo obeso antes e após a cirurgia bariátrica

#### 4.1.2 Características dos estudos incluídos

De forma a descrever e comparar os artigos incluídos na revisão sistemática de um modo metódico, foram realizadas as seguintes tabelas:

- Características gerais dos estudos selecionados para a questão de investigação cirurgia bariátrica / sarcopenia (Tabela 4.1);
- Comparação entre os artigos selecionados para o estudo entre a cirurgia bariátrica / sarcopenia (Tabela 4.2);
- Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia segundo os critérios da EWGSOP2 (Tabela 4.3).

Tabela 4.1 – Características gerais dos estudos selecionados para a questão de investigação cirurgia bariátrica / sarcopenia

TÍTULO	REVISTA (ANO)	AUTOR(ES)	OBJETIVO PRINCIPAL	REF.
Prevalence of sarcopenia in women at stable weight phase after Roux-en-Y gastric bypass	Archives of endocrinology and metabolism (2022)	Buzza, <i>et al.</i>	Avaliação da prevalência da sarcopenia em mulheres sujeitas à cirurgia bariátrica ( <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux).	(155)
Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery	Obesity Surgery (2021)	Coral, <i>et al.</i>	Avaliar a correlação entre os critérios de diagnóstico para a sarcopenia e as repercussões metabólicas, durante os primeiros 6 meses após a cirurgia bariátrica.	(156)
Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity	Obesity Surgery (2016)	Mastino, <i>et al.</i>	Determinar a influência da obesidade sarcopénica nos resultados das cirurgias de <i>bypass</i> gástrico e gastrectomia vertical, monitorizando as perdas de peso e a resolução das comorbilidades.	(157)

Ref. – Referência

O artigo *Prevalence of sarcopenia in women at stable weight phase after Roux-en-Y gastric bypass* é publicado pela revista *Archives of endocrinology and metabolism*, neste ano de 2022, tendo como objetivo a avaliação da prevalência da sarcopenia em mulheres sujeitas à cirurgia bariátrica (*bypass* gástrico em Y de Roux) (Tabela 4.1). Esta investigação foi realizada em pacientes que frequentavam a Clínica Ambulatória de Obesidade, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (155).

O artigo *Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery*, é publicado pela revista *Obesity Surgery*, em 2021, e tem como objetivo avaliar a correlação entre os critérios de diagnóstico para a sarcopenia e as repercussões metabólicas, durante os primeiros 6 meses após a cirurgia bariátrica (Tabela 4.1). Esta investigação foi realizada em pacientes que frequentavam o Hospital da Santa Casa da Misericórdia.

O artigo *Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity*, foi publicado pela revista *Obesity Surgery* em 2016, e tem como objetivo determinar a influência da obesidade sarcopénica nos resultados das cirurgias de bypass gástrico e gastrectomia vertical, monitorizando as perdas de peso e a resolução das comorbilidades, pondo a hipótese de que a presença da sarcopenia seja um fator pejorativo para a perda de peso após a realização da cirurgia (Tabela 4.1). Esta investigação foi realizada em pacientes que frequentavam o Hospital Civil de Lyon.

Tabela 4.2 – Comparação entre os artigos selecionados para o estudo entre a cirurgia bariátrica e a sua relação com a sarcopenia, para a revisão sistemática.

REF.	PAÍS	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA EM ESTUDO				DESENHO DE ESTUDO	INTERVALO DE DATAS DOS DOENTES SELECIONADOS PARA O ESTUDO	DURAÇÃO TOTAL DA AVALIAÇÃO	MOMENTO DA AVALIAÇÃO EM RELAÇÃO À CIRURGIA
		N	SEXO (M/F)	IDADE GC	IDADE GE				
(155)	Brasil	120 60 GC 60 GE	F = 100%	50.2 ± 9.7	50.3 ± 9,7	Estudo transversal observacional	Março 2017 a Maio de 2019	2 anos	24 m
(156)	Brasil	62	F = 88,4% M = 11,6%	38.1±11.1	39.0±10.4	Estudo prospectivo de coorte unicêntrico	Setembro 2017 a Dezembro 2018	6 meses	0 m; 6 m
(157)	França	69	M.C.S.= 39,1% M.S.S.= 41,3% F.C.S.= 60,9% F.S.S. = 58,7%	47 ± 1	44 ± 2	Estudo retrospectivo monocêntrico	2010 a 2012	1 ano	0; 3 m; 6 m; 12 m

F: feminino M: masculino; GC: grupo controle; GE: grupo estudo; MCS – Masculino Com Sarcopenia; MSS – Masculino Sem Sarcopenia; FCS – Feminino Com Sarcopenia; FSS – Feminino Sem Sarcopenia; Ref. – Referência

O artigo *Prevalence of sarcopenia in women at stable weight phase after Roux-en-Y gastric bypass*, é um estudo transversal observacional, que foi realizado no Brasil, em pessoas exclusivamente do sexo feminino, com uma média de idades idêntica no grupo de controlo e de estudo de  $50.2 \pm 9.7$  (grupo de controlo) e  $50.3 \pm 9,7$  (grupo de estudo), seleccionados durante o período de março 2017 a maio de 2019. Assim, foram seleccionadas 120 mulheres, que foram divididas em 60 no grupo de estudo, e em 60 no grupo controlo, e que apresentassem os seguintes critérios de inclusão: mulheres que realizaram a cirurgia bariátrica há mais de 2 anos, cujo peso estabilizou há mais de 6 meses, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. O grupo de controlo consistiu em mulheres não sujeitas à cirurgia bariátrica com obesidade (Tabela 4.2). Os critérios de exclusão para este estudo são: mulheres cujo peso não permitisse realizar os exames do protocolo, grávidas ou na recuperação pós-parto, com doenças crónicas não controladas, que usassem próteses ou ortóteses, ou que tomassem medicamentos que alteram a composição corporal ou o metabolismo ósseo. Este estudo conclui que apesar de existir uma perda de peso substancial, a prevalência da sarcopenia não aumentou no grupo sujeito à cirurgia bariátrica relativamente ao grupo não sujeito à intervenção cirúrgica, e as mulheres que realizaram a cirurgia demonstraram melhor performance física comparativamente com as que apresentam sarcopenia (155).

O artigo *Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery*, é um estudo prospetivo de coorte unicêntrico, que foi realizado no Brasil, com ambos os sexos, mas prevalência do sexo feminino (aproximadamente 88%), com uma média de idades idêntica no grupo de controlo e de estudo de  $38.1 \pm 11.1$  (grupo de controlo) e  $39.0 \pm 10.4$  (grupo de estudo), seleccionados durante o período de setembro 2017 a dezembro de 2018. Foram seleccionadas 62 pessoas, que foram avaliadas num período de 6 meses, das quais 41 pacientes foram submetidos à cirurgia gastrectomia vertical em manga e 21 pacientes foram submetidos *bypass* gástrico em Y de Roux, cujo grupo de controlo consistiu à comparação entre os resultados pré-cirúrgicos e pós-cirúrgicos (Tabela 4.2). Os critérios de inclusão para este estudo foram: idade entre os 18 e os 65 anos; obesos com  $IMC \geq 40$  ou  $IMC \geq 35$  associado a comorbilidades e a não responder a tratamentos médicos durante 2 anos; sem contra-indicação psicológica para a cirurgia; sem uma cirurgia bariátrica prévia. Este estudo conclui que através da realização da avaliação dos métodos da função muscular aos obesos após os 6 meses da

cirurgia bariátrica, esta não demonstrou uma redução da massa muscular esquelética (método BIA) em comparação com os resultados pré-operatórios, verificando-se até uma melhoria da força muscular (156).

O artigo *Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity*, é um estudo retrospectivo monocêntrico, que foi realizado em França, com doentes obesos de ambos os sexos, sendo 39,1% masculino com sarcopenia, 41,3% masculino sem sarcopenia, 60,9% feminino com sarcopenia e 58,7% feminino sem sarcopenia, selecionados durante o período de 2010 a 2012. De 239 pacientes, selecionou-se 100 indivíduos caucasianos, que após submetidos aos métodos de exclusão para este estudo restaram apenas 69 indivíduos a serem analisados, dos quais 12 fizeram uma segunda cirurgia bariátrica de revisão. Os critérios de exclusão foram gravidez, não apresentarem dados para follow-up, e  $IMC > 48$ . O grupo de controlo consistiu em indivíduos obesos sem sarcopenia. A média de idades no grupo de controlo é de  $47 \pm 1$  e no grupo de estudo é  $44 \pm 2$ , sendo por isso, faixas etárias semelhantes. Este estudo verifica como conclusão, que os resultados da cirurgia bariátrica 1 ano após a sua realização, não foram afetados pela presença da sarcopenia (taxas de remissão idênticas nos 2 grupos) (Tabela 4.2). A cirurgia bariátrica demonstra-se eficaz na meta de perder peso tanto nos doentes que apresentam sarcopenia como nos que não apresentam a doença (157).

Tabela 4.3 – Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia segundo os critérios EWGSOP2.

REFERÊNCIA	FORÇA MUSCULAR			QUALIDADE / QUANTIDADE MUSCULAR				DESEMPENHO FÍSICO				AVALIAÇÃO PRÉ-CIRURGICA
	Teste de Força de Preensão Manual	Sentar e levantar da cadeira (SST)	Teste Sentar contra a parede	DXA	BIA	TC	RM	Velocidade Marcha	SPPB	TUG	Teste Caminhada	
(155)	✓	✓		✓					✓		✓	✗
(156)	✓				✓			✓		✓		✓
(157)			✓		✓						✓	✓

DXA - Absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotônica de raio x, do inglês Bone density scan; BIA - Análise de Impedância Bioelétrica, do inglês Bioelectric Impedance Analysis ; TC - Tomografia computadorizada; RM - Ressonância magnética; SPPB do inglês Short Physical Performance Battery; TUG - do inglês Timed Up and Go.

No artigo *Prevalence of sarcopenia in women at stable weight phase after Roux-en-Y gastric bypass*, os parâmetros de avaliação da sarcopenia realizados foram os seguintes: força muscular: teste de força de preensão manual (dinamómetro Charder® MG 4800) e 5 repetições de sentar e levantar da cadeira (SST); quanto à qualidade/quantidade muscular foi realizado o DXA; e na avaliação do desempenho físico SPPB seguindo as recomendações do protocolo *National Institutes of Health's* (NIH) recomendado pela EWSOP2, e aplicando o SPPB validado em Portugal; o teste de caminhada consistiu em as mulheres andarem 4 m na velocidade normal. O diagnóstico da sarcopenia foi realizado em todos os doentes, em que LLM foi definida pelo *Apendicular Lean Mass index* (ALMI) = ALM/altura<sup>2</sup>, cujo valor <5,5 Kg/m<sup>2</sup> indica a presença da doença, juntamente com baixa força física, e no caso da sarcopenia grave quando a performance física também está comprometida segundo os critérios da EWSOP2. Assim no grupo em estudo, 37% foram diagnosticadas com sarcopenia e 14% com sarcopenia grave, enquanto no grupo controlo, 29% foram diagnosticados com sarcopenia e 11% com sarcopenia grave. Não foi realizada uma avaliação pré-cirúrgica, o que é uma limitação deste estudo (Tabela 4.3). Para além desta limitação, os autores identificam como limitações do seu estudo, o facto de ser só realizado em mulheres e os seus resultados não puderem ser extrapolados para o sexo masculino, os resultados serem para o tipo de cirurgia bariátrica RYGB e por isso, não se poder comparar com outros tipos de cirurgia bariátrica, e o número da amostra de doentes analisados ser limitada (60 grupo de estudo e 60 grupo controlo). Para além destes fatores, a natureza transversal do estudo é também uma limitação, visto que não apresenta uma avaliação pré- cirúrgica (composição corporal, força física, performance) dos doentes obesos, o que não permite uma comparação com os resultados pós-cirurgia. Por último, os autores referem a dificuldade de encontrar um grupo controlo com composição corporal semelhantes aos do grupo que realizaram a cirurgia, o que pode ter afetado a comparação da prevalência da sarcopenia.

No artigo *Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery*, os parâmetros de avaliação da sarcopenia realizados foram os seguintes: força muscular: teste de força de preensão manual; quanto à qualidade/quantidade muscular foram avaliados pelo BIA; e na avaliação do desempenho físico por TUG e velocidade de marcha. A sarcopenia foi determinada pelos limites de valores europeus: no sexo masculino preensão manual < 27 Kg e no sexo feminino preensão manual < 16 Kg; teste de velocidade de marcha ≤ 0,8 m/s; e teste TUG ≥ 20 segundos. Os resultados

apresentados neste estudo foram: teste de força de preensão manual antes da cirurgia: média de  $25,7 \pm 1,2$ ; teste de força de preensão manual 6 meses depois da cirurgia:  $25,4 \pm 1,0$ ; TUG antes da cirurgia:  $9,9 \pm 0,2$ ; TUG 6 meses depois da cirurgia:  $8,9 \pm 0,2$ ; velocidade de marcha antes da cirurgia:  $0,62 \pm 0,01$ ; velocidade de marcha 6 meses depois da cirurgia:  $0,69 \pm 0,01$  (Tabela 4.3). Os autores ressaltam como limitações do seu estudo o fato de incluírem dois tipos de cirurgia bariátrica diferente (RYGB e gastrectomia vertical), uma elevada taxa de desistência e perda de follow-up dos pacientes submetidos, o que leva a uma amostra de 62 doentes obesos para o estudo (amostra de pequenas dimensões), não diferenciação dos doentes obesos com diabetes dos restantes obesos. Para além destes são referidos como limitações aspetos gerais não incluídos no estudo, como a avaliação dos pacientes após a cirurgia, de praticarem exercício físico ou tomarem algum tipo de suplementação alimentar. Acrescenta-se ainda o fator de 88% das pessoas que participaram serem do sexo feminino, prevalecendo mais uma vez este género em relação ao masculino.

No artigo *Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity*, os parâmetros de avaliação da sarcopenia realizados foram os seguintes: força muscular: teste sentar contra a parede; quanto à qualidade/quantidade muscular foram avaliados pelo BIA; e na avaliação do desempenho físico 6m na velocidade normal. A sarcopenia foi identificada pelo index da massa muscular esquelética da sarcopenia (SMI) de Baumgartner ( $SM/altura^2$ ) (158) (Tabela 4.3). Os resultados obtidos na perda de peso durante um ano pós-cirurgia, mostram que a sarcopenia não tem impacto na recuperação dos doentes, tanto da RYGB como da SG. Os autores reconhecem como limitações o seu estudo ser retrospectivo, com uma amostra de tamanho pequeno (69 doentes obesos), com um seguimento temporal após a cirurgia de 1 ano, o que não permite avaliar a influência de sarcopenia em caso de aumento do peso. Os autores também referem que o método de avaliação da massa muscular esquelética por BIA pode ser menos preciso do que os métodos restantes (DXA, TC, RM), e não foi feita uma avaliação do impacto da cirurgia bariátrica na melhoria da qualidade de vida e autonomia dos doentes obesos sarcopénicos.

Apresentados os resultados encontrados entre a cirurgia bariátrica e a sarcopenia, passa-se para a questão de investigação seguinte, relativamente aos estudos encontrados sobre a metformina e a sarcopenia.

## **4.2 Avaliação da metformina no tratamento/prevenção da sarcopenia: Revisão sistemática**

### **4.2.1 Seleção dos artigos**

Nas bases de dados selecionadas, para esta questão de investigação (diagrama 4.3):

- O *Pubmed*, apresentou 32 resultados de pesquisa dos artigos, dos quais 10 artigos são de revisão;
- O *Web of Science* restituiu 61 resultados, em que apenas 27 são artigos, e desses 11 artigos são de revisão e 12 são duplicados com o *Pubmed*;
- No *Scopus*, a pesquisa restituiu 155 resultados, dos quais 136 são artigos, e desses 60 são artigos de revisão e 27 artigos são duplicados com o *Pubmed* e o *Web of Science*;
- A pesquisa no *Clinical Trials* retomou 1 artigo que foi incluído na revisão sistemática.

Após a exclusão dos artigos que não apresentavam os critérios de inclusão definidos para esta revisão, e de ser feita a triagem e a elegibilidade foram selecionados 10 artigos para a revisão sistemática (Diagrama 4.3).

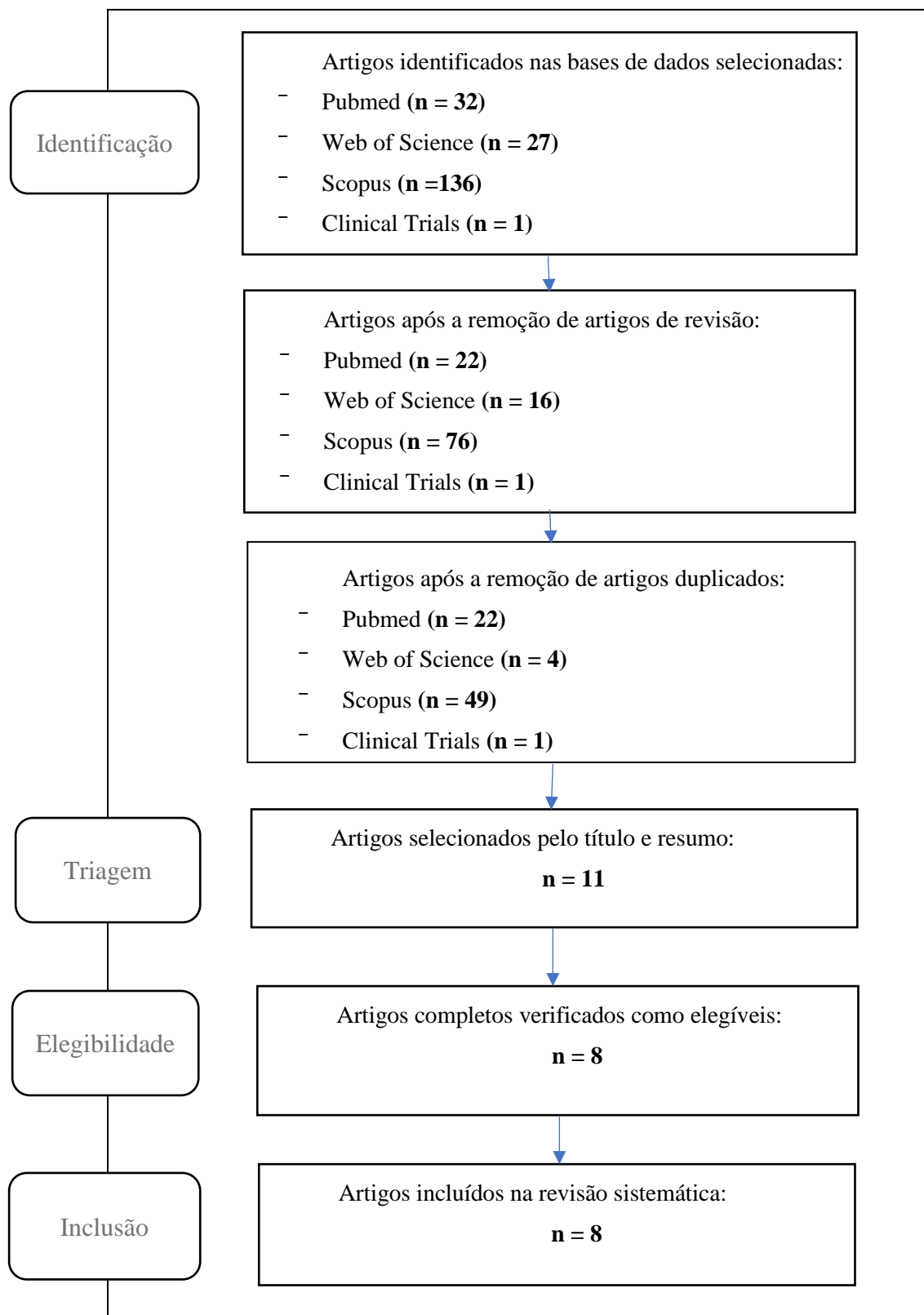


Diagrama 4.3 - Diagrama do processo de seleção das publicações incluídas na revisão sistemática para a questão de investigação 2

#### 4.2.2 Características dos estudos incluídos

De forma a descrever e comparar os artigos incluídos na revisão sistemática de um modo metódico, foi subdividido os estudos em animais dos estudos em humanos, e realizadas as seguintes tabelas:

- Características gerais dos artigos selecionados para a análise da relação entre o efeito da metformina na doença da sarcopenia (Tabela 4.4);
- Comparação entre os artigos selecionados com estudos animais, na relação entre a metformina e a sarcopenia, para a revisão sistemática (Tabela 4.5);
- Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia nos estudos animais (Tabela 4.6);
- Comparação entre os artigos selecionados com estudos humanos, no estudo entre a relação da metformina e sarcopenia, para a revisão sistemática (Tabela 4.7);
- Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia entre os estudos com humanos (Tabela 4.8).

Assim, em primeiro lugar, vai-se descrever os objetivos gerais de todos os estudos selecionados para esta questão de investigação na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 – Características gerais dos artigos selecionados para a análise da relação entre o efeito da metformina na doença da sarcopenia.

TÍTULO	REVISTA (ANO)	AUTOR(ES)	OBJETIVO PRINCIPAL	REF.	
Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin	Journal of Diabetes & Metabolic Disorders (2014)	Aghili, <i>et al.</i>	Medição da composição corporal em adultos recém-diagnosticados com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. Pesquisar o efeito farmacológico da metformina em relação à composição corporal, sensibilidade à insulina e à homeostase da glicose.	(159)	ESTUDOS EM HUMANOS
Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients	Acta Medica Indonesiana (2017)	Laksmi, <i>et al.</i>	Investigar o efeito da metformina na força de preensão manual, velocidade da marcha, nível sérico de miostatina e qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QoL) em idosos pré-frágeis não diabéticos.	(160)	
Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i> and the Effect of Metformin	Journal of Diabetes Research (2020)	Chen, <i>et al.</i>	Examinar os fatores de risco para a sarcopenia em idosos com diabetes <i>mellitus</i> tipos 2, e o efeito da metformina.	(161)	
A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes	Medicine (2020)	Cui, <i>et al.</i>	Estudar a sarcopenia em doentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, visto que as duas doenças estão correlacionadas, pretendendo-se prevenir e tratar a sarcopenia a nível clínico.	(162)	
Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans	Clinical Trials: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01804049">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01804049</a>		Estudar o uso da metformina, para prevenir o desenvolvimento de sarcopenia em idosos com pré-diabetes.	(163)	

Metformin Reduces the Signs of Sarcopenia in Old OXYS Rats	Advances in Gerontology (2016)	Kolosova, N. G. <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia da metformina em ratos OXYS com idades entre os 19-24 meses que apresentam sarcopenia.	(164)	ESTUDOS EM ANIMAIS
Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats	Oxidative medicine and cellular longevity (2019)	Hernández-Álvarez, David, <i>et al.</i>	Avaliar a combinação da administração de metformina com o exercício físico a ritmo moderado de longa duração, e o seu efeito na composição corporal, na força, no estado redox, e na taxa de sobrevivência em ratos fêmea Wistar.	(165)	
The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice	Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease (2022)	Lyu, Qiong, <i>et al.</i>	Estudar o efeito da metformina, durante 5 meses, em ratos com sarcopenia e obesidade sarcopénica.	(166)	

Ref. – Referências

As características gerais dos estudos em humanos são mencionadas a seguir:

O artigo *Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin*, é publicado pela revista *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, em 2014, tendo como principal objetivo a medição da composição corporal em adultos recém-diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, e pesquisar o efeito farmacológico da metformina em relação à composição corporal, sensibilidade à insulina e à homeostase da glicose (Tabela 4.4).

O artigo *Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients*, é publicado pela revista *Acta Medica Indonesiana*, em 2017, e tem como principal objetivo investigar o efeito da metformina na força de preensão manual, velocidade da marcha, nível sérico de miostatina e qualidade de vida relacionada à saúde (HR-QoL) em idosos pré-frágeis não diabéticos (Tabela 4.4).

O artigo *Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin* é publicado pela revista *Journal of Diabetes Research*, em 2020, e tem como principal objetivo examinar os fatores de risco para a sarcopenia em idosos com diabetes mellitus tipos 2, e o efeito da metformina (Tabela 4.4).

O artigo *A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes*, é publicado pela revista *Medicine*, em 2020, e tem como principal objetivo estudar a sarcopenia em doentes com diabetes mellitus tipo 2, visto que as duas doenças estão correlacionadas, pretendendo-se prevenir e tratar a sarcopenia a nível clínico (Tabela 4.4).

O artigo *Comparison of visceral fat reduction by ipragliflozin and metformin in elderly type 2 diabetes patients: sub-analysis of a randomized-controlled study*, é publicado pela revista *Diabetes Therapy*, em 2021, e tem como principal objetivo comparar os efeitos da ipragliflozina com os da metformina na gordura visceral em japoneses diagnosticados recentemente com DMT2 (Tabela 4.4).

Por fim, *Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans*, é um ensaio clínico que tem como objetivo estudar em indivíduos com mais de 65 anos com pré-diabetes, os benefícios do uso da metformina, para prevenir o desenvolvimento de sarcopenia, examinando também as alterações nas características histológicas musculares associadas ao tratamento com este medicamento (Tabela 4.4).

De seguida, ir-se-á mencionar as características gerais dos estudos em animais para esta revisão:

O artigo *Metformin Reduces the Signs of Sarcopenia in Old OXYS Rats*, é publicado pela revista *Advances in Gerontology*, em 2016, e tem como principal objetivo avaliar a eficácia da metformina em ratos OXYS com idades entre os 19-24 meses que apresentam sarcopenia (Tabela 4.4).

O artigo *Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats*, é publicado pela revista *Oxidative medicine and cellular longevity*, e tem como principal objetivo avaliar a combinação da administração de metformina com o exercício físico a ritmo moderado de longa duração, e o seu efeito na composição corporal, na força, no estado redox, e na taxa de sobrevivência em ratos fêmea Wistar (Tabela 4.4).

O artigo *The ameliorating effects of metformin on disarrangement on going in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice*, é publicado pela revista *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, em 2022, e tem como objetivo principal estudar o efeito da metformina, durante 5 meses, em ratos com sarcopenia e obesidade sarcopénica (Tabela 4.4).

Realizada a descrição das características gerais de todos os artigos, ir-se-á a seguir comparar as características dos estudos animais na Tabela 4.5. e comparar os métodos de avaliação da sarcopenia utilizados nestes estudos na Tabela 4.6.

Tabela 4.5 - Comparação entre os artigos selecionados de estudos animais na relação entre a metformina e a sarcopenia, para a revisão sistemática.

REF.	PAÍS	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA EM ESTUDO			PERÍODO AVALIAÇÃO	DOSAGEM E POSOLOGIA METFORMINA	VIA ADMINISTRAÇÃO DA METFORMINA
		ESPÉCIE	G.C.	G.E			
(166)	China	Murganhos machos C57BL/6 10 meses	Grupo OC n = 20 Dieta Normal + Grupo YC n = 20 ↓ OCV n = 8; OHV n = 8.	Grupo OH n = 20 Dieta Hipercalórica ↓ Grupo OCM n = 8; Grupo OHM n = 8.	5 meses	200 mg /Kg 1x dia	Via Intraperitoneal
(165)	México	Ratos Fêmea Wistar	Ratos sedentários Wistar	n = 30 (grupos n=5) Ratos a fazer exercício moderado –	24 meses	100 mg/Kg 1x dia	Via oral

				20 aos 24 meses + MTF 6m a 12 m (ratos com 12 a 24m e ratos 18 aos 24 meses)			
(164)	Rússia	Murganhos Machos <i>OXYS</i> e <i>Ratos Wistar</i>	n = 10 Ratos <i>Wistar</i>	n = 30 (grupos n=10) Ratos <i>OXYS</i> 19 – 24 meses	24 meses	(n= 10) 100 mg/Kg; (n= 10) 300 mg/Kg 1x dia	Via oral

*REF. – Referências; Grupo OC – Grupo controlo de ratos idosos com dieta normal; Grupo OH – Grupo de ratos idosos e com dieta hipercalórica; Grupo YC – Grupo controlo de ratos jovens e sem doença; Grupo OCV – Grupo de ratos idosos com dieta normal tratados com veículo; Grupo OHV – Grupo de ratos idosos com dieta hipercalórica tratados com veículo; Grupo OCM – Grupo de ratos idosos com dieta normal tratados com metformina; Grupo OHM - Grupo de ratos idosos e com dieta hipercalórica tratados com metformina*

O artigo *The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice*, utiliza murganhos da espécie C57BL/6, com cerca de 10 meses, que após 2 semanas se ambientarem ao local, são divididos inicialmente em 2 grupos: 20 murganhos para o grupo de controlo (OC) alimentados com uma dieta normal (10% de gordura), e 20 murganhos para o grupo de estudo (OH) com uma alimentação rica em gordura (cerca de 45%), durante 10 meses, tornando-se este grupo de murganhos idosos. Mais tarde, volta-se a comprar outro grupo de murganhos com 10 meses, para o grupo do controlo jovem (YC = 20 murganhos), de forma a identificar e seleccionar os murganhos sarcopénicos e com obesidade sarcopénica. O grupo de murganhos sarcopénicos e com obesidade sarcopénica foram aleatoriamente distribuídos em 4 subgrupos conforme seja o veículo (soro fisiológico): OCV=8 e OHV=8, ou metformina 200 mg/Kg/dia: OCM =8 e OHM=8. A metformina é administrada por via intraperitoneal, dissolvida em solução salina numa concentração final de 100mM, e cada murganho foi injetado com 200 µl desta solução. Os murganhos do grupo OCV e OHV foram injetados intraperiteonalmente com uma equivalente quantidade de soro fisiológico durante 5 meses (Tabela 4.5). No final da experiência, o comprimento da tíbia foi medido, e os músculos gastrocnémios foram dissecados, pesados e armazenados a -80°C para posterior análise. Neste estudo, conclui-se que os murganhos sarcopénicos e com obesidade sarcopénica administrados com metformina apresentam diminuição significativa da massa gorda, redução da deposição lipídica no músculo gastrocnêmio e diminuição dos níveis sistémicos de mediadores pró-inflamatórios. A metformina poderá ter um efeito benéfico na prevenção da sarcopenia relacionada com a idade.

No artigo *Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats*, foram utilizados ratos fêmea *Wistar (Rattus norvegicus)*, em 6 grupos (n=5): 1) ratos sedentários (S); 2) ratos sedentários tratados com metformina até aos 12 meses de idade, e que são posteriormente eutanasiados aos 24 meses (SM12); 3) ratos sedentários tratados com metformina a partir dos 18 meses de idade até atingirem os 24 meses quando são eutanasiados (SM18); 4) ratos que começaram a sua rotina de exercício desde os 4 meses de idade até à eutanásia (24 meses) (E); 5) ratos que começaram a sua rotina de exercício aos 4 meses de idade, e que continuaram até atingirem os 24 meses (idade da eutanásia) juntamente com 1 ano de metformina (EM12); 6) ratos que começaram a sua rotina de exercício aos 4 meses de idade, e que continuaram até atingirem os 24 meses (idade da eutanásia) juntamente com 6 meses de

metformina (EM18) (Tabela 4.5). Neste estudo conclui-se que a metformina, tanto no grupo sedentário como no grupo que pratica exercício, pode ativar o mecanismo que está diretamente relacionado com efeito hormético através do estado de modulação redox. Também, a metformina não influencia nos efeitos benéficos do exercício físico ao longo da vida, e também não aumenta a massa muscular, mas aumenta a sua longevidade.

No artigo *Metformin Reduces the Signs of Sarcopenia in Old OXYS Rats*, 10 ratos *Wistar* (grupo controle) e 30 ratos machos *OXYS*, foram inicialmente mantidos em um viveiro com 12h de luz e 12h de escuridão, com água e alimentação. O grupo experimental dos ratos machos *OXYS*, foi subdividido em 3 grupos de 10 ratos: um grupo controle sem administração de metformina, um grupo administrado com 100 mg/Kg, 1x ao dia, e um último grupo com 300 mg/Kg, 1x dia, sendo o medicamento administrado juntamente com a alimentação, nos ratos com idades compreendidas entre os 19-24 meses (Tabela 4.5). Neste estudo conclui-se que o tratamento farmacológico com metformina teve um efeito positivo nos componentes estruturais da parte músculo-esquelética dos ratos *OXYS*, onde se evidencia um retardamento da atrofia dos feixes musculares relacionados com a idade, diminuindo a necrose das fibras individuais, e inibindo a hipertrofia do tecido conjuntivo do perimísio, apresentando maior efeito no endomísio. A metformina melhorou significativamente o suprimento do sangue nas estruturas contráteis do músculo e no metabolismo dentro das fibras. Não existe evidências se a metformina tem um efeito direto no tecido conjuntivo ou se é mediada pela melhoria do suprimento sanguíneo muscular.

Tabela 4.6 – Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia nos estudos animais

REF.	FORÇA MUSCULAR	QUALIDADE / QUANTIDADE MUSCULAR				PERFORMANCE FÍSICA				OUTRAS FORMAS DE AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA
	Teste de Força de Preensão	DXA	BIA	TC	RM	Velocidade Marcha	SPPB	TUG	Teste Suspensão Grade	
(166)	✓	✓				✓			✓	
(165)	✓	✓								Histologia
(164)	✓									Contagem dos feixes musculares e do número de fibras ao microscópio

REF – Referências; DXA - Absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotônica de raio x, do inglês Bone density scan; BIA - Análise de Impedância Bioelétrica, do inglês Bioelectric Impedance Analysis; TC - Tomografia computadorizada; RM - Ressonância magnética; SPPB - do inglês Short Physical Performance Battery; TUG do inglês Timed Up and Go.

No artigo *The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice*, a força muscular foi medida pela força de preensão do membro anterior, medida com um medidor eletrónico de força de preensão, por cerca de 3 vezes, sendo utilizada a média dos valores. Este teste consiste em o murganho ser colocado numa cerca, e após o investigador certificar que o murganho segura a alavanca do sensor com firmeza, a cauda é arrastada em paralelo com a cerca até a pata ser libertada do sensor. Na quantidade/qualidade muscular foi utilizado o DXA, que confirmou os murganhos com obesidade, e na performance física o murganho é sujeito a o teste de corrida exaustiva, numa passadeira. Este teste consiste em primeiro, preparar os murganhos dois dias antes na passadeira sem inclinação a uma velocidade de 10 m/min. Quando se realiza o teste formal, a velocidade inicial é de 13m/min sem inclinação, que vai aumentando a velocidade a cada 2m/min, e a inclinação a 2° a cada 3 minutos, até que o murganho atinja 39m/min e 14° de elevação. Também é realizado um teste de suspensão da grade, em que o murganho é colocado no centro da grade, esta vira-se de forma ao murganho ficar com a cabeça para baixo, sendo medido o tempo em que o animal fica suspenso e cai em cima de uma almofada (Tabela 4.6).

No artigo *Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats*, os ratos são submetidos a esquemas de exercício diferentes, como exercício aeróbico, resistência progressiva, flexibilidade e equilíbrio. A composição corporal é avaliada por DXA, e a histologia do músculo por via do microscópio. O teste de força de preensão é realizado com um dinamómetro, que está verticalmente preso a uma grade de aço inoxidável e a força máxima de preensão foi registada quando o rato foi solto da grade, registado com as unidades Newton/kg de rato (Tabela 4.6).

No artigo *Metformin Reduces the Signs of Sarcopenia in Old OXYS Rats*, a força muscular foi medida pelo dinamómetro aos 24 meses de idade. Foram efetuadas medições das áreas dos perfis dos feixes musculares, e o número de fibras de feixes musculares foram contados através do microscópio, com uma ampliação de 5 vezes (Tabela 4.6).

Tabela 4.7 - Comparação entre os artigos selecionados com estudos humanos, no estudo entre a relação da metformina e sarcopenia, para a revisão sistemática.

REF.	PAÍS	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA EM ESTUDO				DESENHO DO ESTUDO	DOSAGEM E POSOLOGIA METFORMINA	DURAÇÃO TOTAL DA AVALIAÇÃO
		N	SEXO (M/F) IDADE	G.C.	G.E			
(159)	Irão	51	F = 59% M = 41% 52,67 ± 10,43	Semana 0	Semana 24	Estudo prospectivo, não-intervencional, observacional	Metformina 1000 mg 2x ao dia	6 meses
(160)	Indonésia	91	MMET = 19 MPL = 15 FMET = 24 FPL = 33 MET 67,77 ± 5,14 PL 70,04 ± 5,34	N=48 Placebo	N=43 Metformina	Estudo duplamente cego, controlado e aleatório	Metformina 500 mg 3x ao dia	4 meses
(161)	China	1427	N = 535 M = 37,5% N = 892 F = 61,3% 60-69: 61,3%	Pessoas sem sarcopenia 1279	Pessoas com sarcopenia 148	Estudo transversal	Não refere a dosagem. Apenas que foi utilizado metformina na forma isolada e juntamente com	Dados recolhidos em uma única visita ao ambulatório por endocrinologistas e enfermeiros

			70-79: 30,8% > 80: 7,8%				insulina injetável	treinados a partir de uma entrevista presencial.
<b>(162)</b>	China	132	M = 59 F = 73	94 pessoas sem sarcopenia	38 pessoas com sarcopenia	Estudo transversal	Não refere	1 ano, com dados recolhidos por questionário
<b>(163)</b>	E.U.A.	120	MPL = 90,7 % FPL = 9,3 % Média idade: 71,4 ± 6,5 MMET = 98,7 % FMET = 1,3 % Média idade: 71,2 ± 5,1	32 pessoas a tomar placebo	45 pessoas a tomar metformina	Estudo intervencional randomizado, duplamente cego	Inicialmente: 850 mg, 1x dia Depois de 1 mês: 850 mg, 2x dia	Avaliação dos parâmetros da sarcopenia durante 3 anos

REF. – Referências; F- Feminino; M – Masculino; MMET = Masculino e Metformina MPL = Masculino e Placebo FMET = Feminino e Metformina FPL = Feminino e Placebo MET= Metformina PL= Placebo

O artigo *Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin*, foi realizado no Irão, sendo um estudo prospetivo, não-intervencional, observacional, inicialmente com cerca de 51 indivíduos, 59% do género feminino, 41% do género masculino, com uma média de idades  $52,67 \pm 10,43$ , diagnosticados recentemente com DMT2. Este estudo decorreu durante 24 semanas (6 meses), com administração de 1000 mg, 2 vezes ao dia. Foram efetuadas comparações no início do estudo (semana zero) e na semana 24, das mudanças antropométricas e dos parâmetros da composição corporal (Tabela 4.7). Neste estudo conclui-se que houve melhoria significativa com a administração da metformina na composição corporal, sensibilidade à insulina e homeostase da glucose.

O artigo *Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients*, é um estudo duplamente cego, controlado e aleatório, que foi realizado na Indonésia, em cerca de 91 indivíduos, divididos em dois grupos: 43 indivíduos a tomar metformina, e 48 indivíduos a tomar placebo. Os participantes do estudo são indivíduos com o mínimo de 60 anos, recrutados de março de 2015 a junho de 2016, tendo o grupo da metformina uma média de idades de  $67,77 \pm 5,14$ , sendo 19 indivíduos do sexo masculino e 24 do sexo feminino, e no grupo do placebo  $70,04 \pm 5,34$ , sendo 15 indivíduos do sexo masculino e 33 do sexo feminino. Os participantes do estudo são pessoas com um *status* de pré-fragilidade com base no estudo de saúde cardiovascular e/ou segundo os index de fragilidade 40. Os critérios de exclusão foram desnutrição, diabetes mellitus, défice cognitivo, depressão e contraindicações à toma da metformina. A dosagem de metformina utilizada no estudo é de 500 mg, cuja posologia é de 3 vezes ao dia, durante 4 meses (Tabela 4.7). Este estudo conclui que, a administração da metformina na dosagem e posologia em estudo, em pessoas não diabéticas e em situação de pré-fragilidade, denota uma melhoria a nível da velocidade de marcha habitual clinicamente relevante, mas que não aumentou significativamente a força do aperto de mão, nem diminui o nível de miostatina sérico.

O artigo *Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin*, foi realizado na China, em 1427 indivíduos, sendo 37,5% do sexo masculino e 61,3% do sexo feminino, estando distribuídos pelos seguintes grupos etários: 60-69: 61,3%; 70-79: 30,8%, e >80: 7,8%. O número de indivíduos sem sarcopenia corresponde a 1279 (aproximadamente 89,6%), e número de indivíduos com sarcopenia é de 148 (aproximadamente 10,4%), selecionados entre maio de 2017 e agosto de 2019. Este é um estudo transversal, ou

seja, é um estudo observacional (Tabela 4.7). Os critérios de inclusão são: indivíduos com mais de 60 anos de idade com DMT2, e pessoas fisicamente ativas que concordem em participar no estudo. Os grupos em estudo foram subdivididos em indivíduos com uma dieta isolada (grupo controlo), hipoglicemiantes orais na forma isolada (metformina) ou combinação de hipoglicemiante oral com administração de insulina. Os critérios de exclusão são: AVC, síndrome do túnel cárpico, osteoartrite grave, incapacidade de realizar os testes de força, e falta de recolha de dados. Os dados dos indivíduos em estudo foram recolhidos uma única vez em ambulatório por endocrinologistas e enfermeiros treinados, a partir de uma entrevista presencial. Este estudo apresenta várias limitações, reconhecidas pelos autores, que são: o fato de o estudo ser transversal, ou seja, um estudo observacional em que o investigador não interage com a população da amostra de modo direto, só por observação, não permite determinar relações causais; todos os participantes eram fisicamente ativos, o que pode subestimar a prevalência da sarcopenia; não foi utilizado nenhum dos métodos recomendados pela AWGS para medir a massa muscular (DXA, BIA, RM, TC), tendo sido utilizado um analisador de taxa muscular com balança; e apesar de o foco ser o estudo da metformina, há outros medicamentos antidiabéticos e insulina, que poderão ter tido algum efeito protetor na sarcopenia. Concluiu-se que os fatores de risco para a sarcopenia na população asiática idosa com diabetes, parece estar relacionado com o sexo feminino, idade mais avançada, menor IMC, menor escolaridade, mostrando a metformina ser um agente protetor para a sarcopenia nestes pacientes.

O artigo *A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes*, é um estudo transversal (observacional), realizado entre março de 2017 e fevereiro de 2018, no departamento de endocrinologia, no Hospital da Universidade de Jilin, na China. Os indivíduos selecionados para o estudo encontravam-se internados no Hospital, e apresentavam mais de 65 anos de idade e DMT2. Foram excluídos do estudo indivíduos com neuropatia periférica grave, atrofia muscular, tumor maligno, distúrbio cognitivo grave e doenças autoimunes. No total participaram cerca de 132 indivíduos, 38 com sarcopenia, dos quais 55,3% são do género masculino e 44,7% do género feminino, com uma média de idades de 73,5 anos, e 94 indivíduos sem sarcopenia, dos quais 40,4% são do género masculino e 59,6% do género feminino, com uma média de idades de 68 anos (Tabela 4.7). Não apresenta as dosagens de metformina (Tabela 4.7), e os dados foram recolhidos por questionário durante um ano. O estudo refere que as pessoas que tomam metformina no grupo com sarcopenia (apenas 5 indivíduos) é significativamente menor do que no grupo sem sarcopenia

(39 indivíduos). Nas limitações deste estudo referidas pelos autores, está o facto de ser um estudo observacional, o que limita a conclusão da causa-efeito, o tamanho da amostra incluída no estudo ser pequeno. Na conclusão deste artigo, a administração de metformina está associada a um baixo risco de sarcopenia, juntamente com a prática do exercício físico regular.

O ensaio clínico *Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans*, foi realizado nos E.U.A., sendo estudo intervencional randomizado, duplamente cego, com 120 indivíduos, divididos em dois grupos: 60 indivíduos a tomar placebo e 60 indivíduos a tomar metformina. A posologia do placebo, consiste em uma cápsula por dia, via oral, durante um mês, passando para duas cápsulas por dia durante o restante estudo, enquanto a posologia da metformina, consiste em uma dosagem inicial de 850 mg, uma vez ao dia, por via oral, e após um mês duas vezes ao dia (Tabela 4.7). Os critérios de inclusão para este ensaio são: 120 indivíduos com idade superior a 65 anos, sedentários, com peso estável, com pré-diabetes identificada nos valores de glicose em jejum ( $\geq 100$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL), que consigam caminhar 400 m sem ajuda. Os critérios de exclusão consistem em condições médicas que afetam a massa ou a função muscular, e indivíduos que possuam condições físicas que os impossibilita de tomar metformina. Este ensaio clínico teve a duração de 3 anos, com visitas a cada 6 meses, e as medições do desempenho e da massa muscular foram realizadas anualmente. A população em estudo, apresenta uma média de idade aproximada de 71 anos ( $71,3 \pm 5,6$ ), e o número de indivíduos que completaram o ensaio foram 32 no grupo placebo e 45 no grupo metformina. O grupo placebo é constituído maioritariamente por pessoas do sexo masculino (90,7%), assim como no grupo da metformina (98,7%), e pertencem também maioritariamente à raça caucasiana (97.7% no grupo placebo e 92.2% no grupo da metformina). Por ser um ensaio clínico não foram encontradas as conclusões.

Tabela 4.8 - Comparação entre os métodos de avaliação da sarcopenia entre os estudos com humanos

REF.	FORÇA MUSCULAR			QUALIDADE / QUANTIDADE MUSCULAR				PERFORMANCE FÍSICA				OUTRAS FORMAS DE AVALIAÇÃO DA SARCOPENIA
	Teste de Força de Preensão Manual	Sentar e levantar da cadeira – SST	Teste Sentar contra a parede	DXA	BIA	TC	RM	Velocidade Marcha	SPPB	TUG	Teste Caminhada	
(159)				✓								Performance física avaliada por questionário. Classificação da sarcopenia pela definição de Baumgartner.
(160)	✓										✓	Nível sérico de miostatina
(161)	✓							✓				Utilizado um analisador de composição corporal com balança. Sarcopenia avaliada segundo os

												critérios do AWGS
(162)	✓			✓								Sarcopenia avaliada segundo os critérios do AWGS
(163)	✓			✓					✓		✓	Biopsia muscular (sub-grupo)

*DXA - Absorciometria de raios-x com dupla energia ou absorciometria bifotônica de raio x, do inglês Bone density scan; BIA - Análise de Impedância Bioelétrica, do inglês Bioelectric Impedance Analysis; TC - Tomografia computadorizada; RM - Ressonância magnética; SPPB - do inglês Short Physical Performance Battery; TUG - do inglês Timed Up and Go*

No artigo *Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin*, os parâmetros de avaliação da sarcopenia realizados foram os seguintes: medição da composição corporal, avaliando a qualidade/quantidade muscular por DXA, performance física avaliada por questionário. A classificação da sarcopenia é realizada pela definição de Baumgartner(158) (Tabela 4.8). As limitações deste estudo mencionadas pelo autor são: poucos participantes com idade superior a 60 anos, com uma amostra pequena de indivíduos, e não possuir um padrão nutricional dos participantes.

No artigo *Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients*, foram utilizados os seguintes parâmetros de avaliação da sarcopenia: teste de força de preensão manual, na avaliação da força muscular, na performance física foi realizado o teste de caminhada ao longo de 4 metros, e ainda analisado o nível sérico de miostatina (Tabela 4.8). As limitações deste estudo apresentadas pelos autores são: desistência dos participantes do estudo em cerca de 24% devido a efeitos secundários da metformina, pouca adesão ao tratamento, e morte, não cumprindo o mínimo de 60 participantes em cada grupo (metformina e placebo) no estudo. Não foram realizadas medidas de avaliação da resistência à insulina, nem dos mediadores inflamatórios, e também não se realizou a medição da força nas extremidades inferiores.

O artigo *Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin* e o artigo *A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes*, analisam os parâmetros da sarcopenia de forma idêntica (teste de força de preensão manual), pois ambos se realizaram na China, seguindo as indicações dadas pelo grupo de estudo AWGS, no entanto, o estudo de Chen *et al* avalia a quantidade/qualidade muscular com um aparelho simples de análise da composição corporal com balança (V. Body HBF-701 – Omron®), por questões económicas, e também avalia a velocidade de marcha (Tabela 4.8).

No ensaio clínico os parâmetros de avaliação da sarcopenia realizados foram os seguintes: força muscular avaliada pelo teste de força de preensão manual, qualidade/quantidade muscular avaliada por DXA, e a performance física foi avaliada por SPPB e teste de caminhada (Tabela 4.8). No início, e a cada 6 meses nas visitas de acompanhamento, os investigadores propõe analisar 32 indivíduos submetidos a uma biópsia muscular que serão utilizadas para as análises

histoquímicas e do transcriptoma (Tabela 4.8). Os resultados das análises estatísticas indicadas no ensaio clínico parecem indicar que a metformina não apresenta efeito na perda de massa magra total em idosos resistentes à insulina, nem teve influência no desempenho físico. Não se conseguiu realizar as análises histoquímicas e do transcriptoma resultantes da biopsia, pois houve perda de amostra e da sua integridade para análise.

### **4.3 Avaliação da utilização da metformina após a realização da cirurgia bariátrica em doentes obesos do CTCO do CHUA**

Como já mencionado, coloca-se a hipótese de a realização da cirurgia bariátrica poder desenvolver a doença da sarcopenia, devido à redução da massa muscular magra que os obesos perdem nos primeiros meses após a cirurgia. Portanto, seria importante avaliar se existe algum agente protetor que evite a perda da FFM, ou caso a doença esteja instalada, que tenha a capacidade farmacológica de a tratar, pondo-se a hipótese de a metformina desempenhar essa função como opção farmacológica.

Nos indivíduos com obesidade e diabetes, a metformina é o fármaco de primeira linha de opção, e através da análise de dados de uma amostra de pacientes do CTCO do CHUA, pretende-se analisar o número de indivíduos administrados com metformina pré- e pós-cirurgia. Esta informação poderá ser relevante para a avaliação da doença da sarcopenia, visto que devido à remissão da DM2 após a cirurgia, estes indivíduos deixam de tomar a medicação antidiabética.

Dos 316 doentes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no CTCO do CHUA durante o período de 09/01/2015 a 22/10/2021, são aproximadamente 80 % do género feminino e 20 % do género masculino, com uma média de idades de 46 anos. Antes da realização da cirurgia bariátrica existiam 65 doentes obesos (corresponde a 20,5% dos doentes obesos analisados) a fazer o tratamento farmacológico com metformina isolada ou conjugada, sendo as percentagens das dosagens e do tipo de metformina representadas na Figura 4.1.

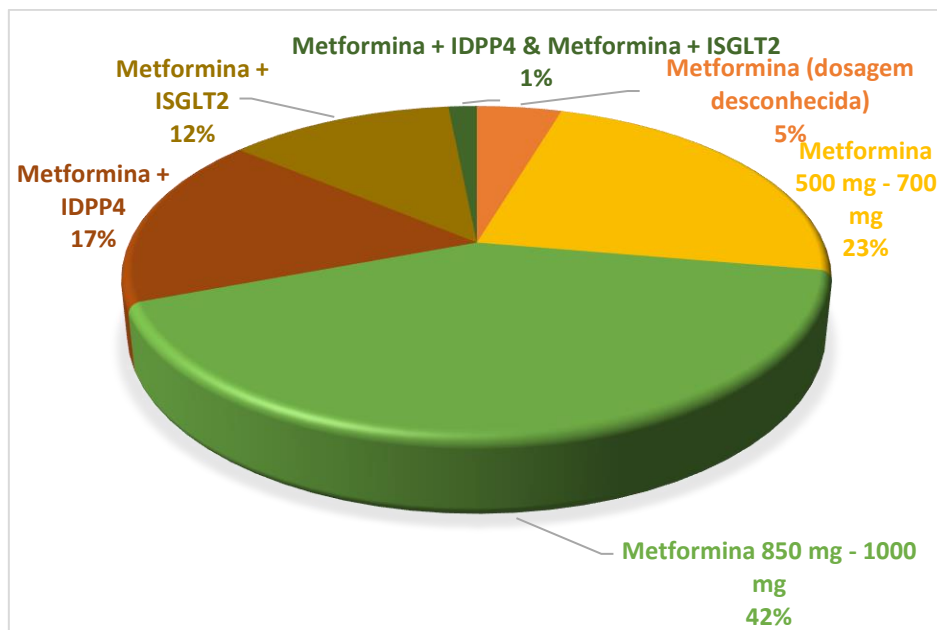


Figura 4.1– Dosagens da metformina isolada ou em associação que os pacientes obesos com DMT2 tomam antes da cirurgia bariátrica

Verifica-se que a maior percentagem dos doentes, utilizava a metformina entre 850 mg e 1000 mg (42%), seguida das dosagens entre 500 mg e 700 mg (23%) e cerca de 5% não há informação da dosagem de metformina. A associação de metformina com inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP4), ou gliptinas, é de 17% e a associação de metformina com inibidores de SGLT2 (ISGLT2) ou gliflozina, é de 12% e apenas 1% fazia as duas associações farmacoterapêuticas (Figura 4.1).

Um mês após a realização da cirurgia bariátrica, o número de doentes a tomar metformina reduz drasticamente, verificando-se que apenas 11 indivíduos mantêm a toma do fármaco (Figura 4.2). Passado 12 meses do pós-cirurgia o número reduz para 6 indivíduos, e o número de indivíduos analisados reduz para 269, pois ainda não existia registo dos doentes submetidos em 2021 na altura do registo dos dados. Na avaliação realizada após 36 meses da data da cirurgia, houve um ligeiro aumento para 7 indivíduos, não sendo um aumento significativo, tendo sido analisado os indivíduos submetidos cirurgicamente até 2018 (Figura 4.2).

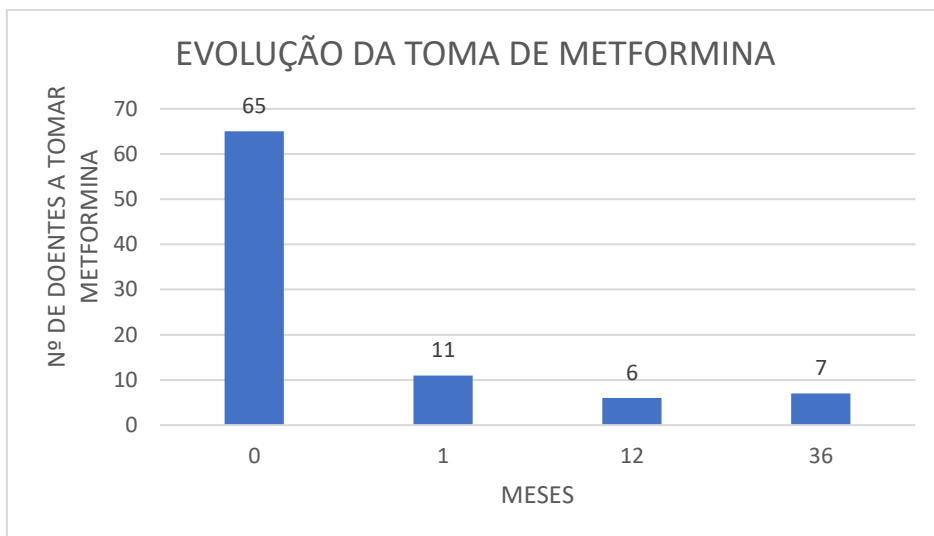


Figura 4.2– Evolução da toma da metformina ao longo do acompanhamento das consultas em doentes obesos, antes (0) e 1, 12 ou 36 meses após cirurgia bariátrica. Mês 0 (n=316); Mês 1 (n=316); Mês 12 (n=269); Mês 36 (n=150)

## 5 | DISCUSSÃO

O primeiro desafio na elaboração deste tema, consistiu na pesquisa de artigos nas várias bases de dados, pois não se encontraram resultados que façam uma correlação direta entre as palavras-chave. Nesta pesquisa, realizada tanto em português como em inglês, apenas foi encontrado um estudo que englobasse “bariatric surgery”, “sarcopenia” e “metformin”, que consiste numa revisão sobre o cancro de mama e a composição corporal, não indo, deste modo, de encontro aos objetivos desta revisão. Assim, este trabalho foi dividido em três partes: duas questões de investigação que resultam em duas revisões sistemáticas independentes e a análise de dados de doentes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no CTCO do CHUA. Primeiro analisou-se a potencial conexão entre a cirurgia bariátrica e a sarcopenia, depois a conexão entre a metformina e a sarcopenia, e, por fim, analisou-se casos reais, de modo a obter mais informação para melhor responder à questão global em estudo.

Na base de dados PROSPERO (154) encontrou-se uma revisão sistemática com intenção similar à primeira questão de investigação, ou seja, perceber se após a realização da cirurgia bariátrica ocorre mudanças a nível da massa muscular, força muscular e performance física, que são os três parâmetros que a EWGSOP2 recomenda na avaliação da sarcopenia (99). No entanto, apesar de existir artigos que avaliem se a metformina tem ou não influência a nível muscular, não existem estudos que avaliem a metformina como um agente protetor na sarcopenia em um doente obeso sujeito à cirurgia bariátrica.

### 5.1 Avaliação da sarcopenia no indivíduo obeso antes e após a cirurgia bariátrica

Para a redação do protocolo, seguiu-se o método “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*” (PRISMA), definindo-se a questão de investigação segundo o método PICO (152,153). No entanto, para esta questão de investigação foi difícil encontrar artigos que incluíssem as normas da EWGSOP2 para a avaliação da sarcopenia (99) juntamente com a realização da cirurgia bariátrica, e, como tal, após os critérios de inclusão e exclusão e a análise completa dos artigos, apenas foram selecionados três artigos. Pode-se constatar que os artigos são muito recentes, apresentando menos de 10 anos (2016-2022), o que pode indicar um interesse recente e crescente por esta área de investigação.

Nos três artigos selecionados (155–157) para responder a esta questão de investigação, é possível observar que apresentam conclusões similares relativamente à sarcopenia. Os resultados obtidos nos estudos são: nos indivíduos avaliados um ano após a cirurgia não parece existir influência da presença de sarcopenia com os resultados da perda de peso, tendo a cirurgia bariátrica apresentado eficácia tanto no grupo que apresentava sarcopenia como o que não sofria da doença (157); não existe um aumento da prevalência da sarcopenia no grupo de mulheres sujeitas à cirurgia (155); e na avaliação da força muscular após seis meses da cirurgia há uma melhoria da força muscular nos obesos intervencionados, sem perda da massa muscular esquelética (156). Assim, respondendo às questões de investigações colocadas nesta revisão sistemática, dir-se-ia que segundo os estudos encontrados não há relação entre a cirurgia bariátrica e o surgimento da sarcopenia, e que a presença da obesidade sarcopénica não tem influência na perda de peso após a intervenção cirúrgica.

No entanto, houve várias dificuldades em comparar estes três artigos. O primeiro ponto a observar é que nenhum utiliza o mesmo tipo de grupo controlo. Mastino *et al.*, utiliza indivíduos obesos sem sarcopenia (157), Coral *et al.*, compara os resultados obtidos pré-cirurgicamente com os resultados obtidos pós-cirurgicamente no mesmo grupo de pessoas (156), Buzza *et al.*, utiliza mulheres não sujeitas à cirurgia bariátrica com obesidade para comparar com mulheres obesas sujeitas à cirurgia bariátrica (155). Assim, é importante refletir na investigação da sarcopenia qual o grupo de controlo que devemos definir, e uniformizar esta questão para investigações futuras de modo a possibilitar comparações entre os vários estudos.

Além disso, estes artigos não apresentam homogeneidade em outros aspetos, tais como:

- Desenho de estudo: estudo transversal, estudo prospetivo, estudo retrospectivo;
- Duração total da avaliação: 6 meses, 1 ano, 2 anos;
- Momento de avaliação da sarcopenia em relação à cirurgia
- Critérios de avaliação da sarcopenia pelo método indicado pela EWGSOP2

Apenas o estudo de Buzza *et al.* não faz uma avaliação dos parâmetros da sarcopenia antes da cirurgia, e em nenhum estudo é utilizado o método da TC e RM na avaliação da qualidade/quantidade muscular.

Outro fator que se pode mencionar, são as várias limitações que os estudos apresentam, tais como: o tamanho da amostra analisada ser relativamente pequena (Mastino *et al.*, 69 indivíduos, Coral *et al.*, 62 indivíduos, Buzza *et al.*, 120 indivíduos, sendo 60 do grupo investigado e 60 do

grupo de controlo); predomínio do sexo feminino em relação ao sexo masculino, não se podendo assim extrapolar os dados obtidos para a população em geral, (Buzza *et al.* analisa apenas o sexo feminino, e há prevalência deste género também no estudo do Coral *et al.*); e por último, o tipo de cirurgia bariátrica utilizada nos artigos são diferentes, o que também não permite a extrapolação de dados para todos os tipos de cirurgia bariátrica.

Assim, podemos declarar que estes estudos não são comparáveis entre si, sendo também um aspeto importante a uniformizar em investigações futuras.

Atualmente, existem poucos estudos que relacionem a cirurgia bariátrica e a obesidade sarcopénica (148), tendo sido encontrado mais facilmente nas pesquisas efetuadas de artigos, a relação do pós-cirurgia bariátrica com a perda de massa magra, massa muscular esquelética e composição corporal, no entanto, sem a avaliação da doença criteriosamente (167).

Um dos estudos encontrados que não foi incluído na revisão, tenta gerar um prognóstico do surgimento da sarcopenia, um ano após a cirurgia bariátrica (148), mais especificamente, a gastrectomia vertical em manga, analisando assim 184 indivíduos com obesidade grave e uma média de idades de 42 anos. Faz a avaliação da composição corporal por TC, e calcula a sarcopenia pelo index SMI. Nos resultados deste estudo, antes da intervenção cirúrgica apenas 8% dos indivíduos apresentavam sarcopenia, e ao fim de um ano esse número aumenta para 32%. Este estudo levanta várias questões, visto que numa primeira análise parece existir um aumento da sarcopenia relacionado com a cirurgia, no entanto, a sarcopenia não pode ser apenas avaliada pela perda de massa magra, sendo também necessário avaliar a força muscular e o desempenho físico do indivíduo (99). No máximo, poder-se-á dizer que um ano após a gastrectomia vertical houve um aumento de pessoas com diminuição da massa muscular magra, mas não se pode afirmar que as mesmas desenvolveram sarcopenia, visto que a perda de função muscular e o declínio no desempenho físico no indivíduo não foram avaliadas. Para além disso, os resultados também podem estar relacionados com o tipo de cirurgia bariátrica realizada, pois põe-se a hipótese que com outra técnica cirúrgica, como por exemplo, a RYGB os resultados apresentados poderiam ser diferentes (168).

Um outro estudo, semelhante ao anterior, tenta avaliar o risco de desenvolvimento da sarcopenia dois anos após a realização da cirurgia bariátrica, comparando com os valores antes da cirurgia bariátrica. O estudo utiliza o DXA para a avaliação da massa magra em cerca de 19 indivíduos, mostrando nos resultados que houve uma redução significativa da massa muscular

esquelética e da massa mineral óssea, pondo em risco os indivíduos de desenvolverem a doença da sarcopenia. No entanto, este estudo tem de ser visto com um espírito crítico, pois para além do baixo número de indivíduos analisados, não há a avaliação da doença da sarcopenia (não avalia a força muscular, nem o desempenho físico), não apresentando dados que comprovem se essa perda de massa magra teve alguma influência no dia-a-dia dos indivíduos.

Um outro estudo encontrado, mas que não apresentava os critérios de inclusão, tinha como objetivo avaliar os resultados a longo prazo do tratamento cirúrgico para a obesidade mórbida e das suas comorbilidades, assim como, do decréscimo da massa muscular avaliado pré-cirurgicamente e pós-cirurgicamente (169). Para a análise da massa muscular, foi criado um subgrupo aleatório com 95 pessoas do grupo controlo e 83 pessoas submetidas a RYGB, que foram submetidas ao BIA antes da cirurgia e após 24 meses. No tipo de cirurgia RYGB, 14,5% foram diagnosticados com sarcopenia moderada, e após 24 meses esse número aumentou para 19,3%, e indivíduos com sarcopenia grave não existiam no pré-operatório e este diagnóstico verificou-se em 9,6% dos indivíduos passados 24 meses. Através da avaliação do BIA é possível observar um decréscimo na massa muscular esquelética e na massa mineral, pondo em risco o desenvolvimento da sarcopenia a longo prazo. Assim como nos estudos anteriores, é apenas avaliado o risco de sarcopenia e não a doença em si, e o método BIA sobrestima o valor da massa livre de gordura nos indivíduos obesos (170).

Este último estudo, apresenta pontos importantes que poderiam ser adaptados nos estudos da sarcopenia, como a avaliação dos parâmetros antropométricos (peso, IMC e o excesso de perda de peso EWG%) logo a seguir à cirurgia e em cada 6 meses até perfazer 2 anos, pois assim, as perceções das mudanças da composição corporal vão sendo acompanhadas a longo prazo. Seria importante para as futuras investigações sobre a sarcopenia, fazer uma avaliação da força muscular antes da cirurgia e semestralmente após a cirurgia, assim como o desempenho físico. A avaliação pré-operatória é um fator importante em ter em consideração, pois é essencial para se poder avaliar o impacto da cirurgia no desenvolvimento inaugural da sarcopenia.

Como referido anteriormente, não existe um método consensual para as variáveis que identificam e caracterizam a sarcopenia e a obesidade sarcopénica (OS), e também não existem valores limites de diagnóstico universais (83). Portanto, não existe uma padronização de avaliação desta doença, o que pode levar a que a mesma não seja diagnosticada, sendo este um ponto a melhorar pelos vários grupos de trabalho que estudam a sarcopenia (88).

Num artigo recente, foram comparados os critérios da EWGSOP2 e da ESPEN/EASO 2022 relativamente à obesidade sarcopénica em indivíduos sujeitos à cirurgia bariátrica, e na amostra de 186 indivíduos encontraram uma prevalência menor de OS utilizando os critérios da EWGSOP2 (0,7%-3,3%) do que utilizando os critérios da ESPEN/EASO 2022 (7,9% - 23%) (106). Além disso, também verificaram que o método de DXA deteta mais casos de OS relativamente ao método BIA (106). Isto demonstra que conforme os critérios utilizados e o método, o diagnóstico da sarcopenia pode variar.

## **5.2 Avaliação da metformina no tratamento/prevenção da sarcopenia**

Na segunda questão de investigação, que relaciona a metformina e a sarcopenia, também foram realizadas várias combinações de palavras-chave, pelos vários motores de busca, até encontrar a combinação que devolvesse um maior número de resultados. Feita a seleção pelos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados estudos em animais e em humanos, sendo subdivida a análise conforme o tipo de estudo.

Nos estudos selecionados em ratos e/ou murganhos, estes são realizados quando o animal atinge no mínimo 12 meses (considerado adulto), e aos 18 meses (considerado um idoso), sendo normalmente realizada a eutanásia do animal aos 24 meses. É possível observar que os três estudos estão de acordo no fato da metformina contribuir para o aumento da longevidade muscular (164–166), observando-se por exemplo um atraso na atrofia dos feixes musculares relacionados com a idade (164). No entanto, não há evidências se o efeito benéfico será por um efeito direto no tecido conjuntivo, ou pelo aporte do fluxo sanguíneo que melhora o tecido muscular (164). As dosagens e a forma de administração da metformina variam nestes estudos, estando a dosagem compreendida entre 100 mg/Kg a 300 mg/Kg, e tendo sido administrado por via intraperitoneal (166) ou por via oral (164,165). Foi observado um efeito benéfico da metformina em murganhos sarcopénicos, nomeadamente uma diminuição significativa de massa gorda, com uma redução da deposição dos lípidos no músculo gastrocnémio, e ainda diminuição dos níveis de mediadores pró-inflamatórios (166). Tal poderá representar futuramente, com mais estudos de investigação e garantindo a segurança dos indivíduos, um benefício em humanos que sofram de obesidade sarcopénica. Assim, os estudos com animais parecem indicar que a metformina, ao diminuir a massa gorda, diminuir os mediadores inflamatórios e diminuir a resistência à insulina, será potencialmente benéfica em doenças

relacionadas com a idade, como é o caso da sarcopenia, apresentando também benefícios na obesidade sarcopénica.

Nos estudos em humanos, foram selecionados quatro artigos, sendo dois dos artigos provenientes da China, e por isso, analisados simultaneamente devido às suas semelhanças e especificidades, e um ensaio clínico.

O primeiro artigo incluído (159), não vai de encontro ao objetivo de avaliar o efeito da metformina na sarcopenia, no entanto, este estudo avalia o efeito metformina na composição corporal, onde verificou uma melhoria significativa, o que poderá ser relevante em obesos sarcopénicos, e também uma melhoria da sensibilidade à insulina, fator importante tanto na doença da sarcopenia como na obesidade.

O artigo seguinte (160), avalia o efeito nos parâmetros da sarcopenia como a força de aperto de mão, velocidade de marcha. Neste estudo, houve uma melhoria na velocidade de marcha dos indivíduos, o que é um bom indicador para quem apresenta a doença, no entanto, não foi verificado uma melhoria na força do aperto de mão. Relativamente ao aperto de mão, o artigo que compara os efeitos da ipragliflozina (um antidiabético inibidor do transportador de sódio-glicose) com os efeitos da metformina, na gordura visceral em japoneses recentemente diagnosticados com DM2, refere nas suas conclusões que os indivíduos a tomar metformina 1000 mg, 1 vez ao dia, apresentam 8,8% de aumento da força do aperto de mão relativamente à ipragliflozina (171), logo este parâmetro deverá ser estudado em um maior número de indivíduos e por mais tempo noutras investigações futuras.

Nestes dois artigos incluídos, verifica-se que não existe uma uniformização na dose de metformina a investigar 2000 mg/dia (159) versus 1500 mg/dia (160), nem do período de avaliação, 6 meses (159), versus 4 meses (160).

Relativamente aos estudos realizados na China, as conclusões são adaptadas apenas à população chinesa, que apresenta características corporais diferentes da restante população mundial, e a sarcopenia apresenta limites de avaliação diferentes segundo a AWGS (102), sendo estes diferentes dos europeus definidos pela EWGSOP2 (72). Ambos são estudos transversais, ou seja, são estudos observacionais na qual o investigador não interage de modo direto com a população da amostra, e só regista o que observa, não se podendo afirmar uma causa-efeito da investigação em curso. No artigo de Chen *et al.*(161) há uma grande desproporção entre os 1279 indivíduos analisados sem sarcopenia, com os 148 indivíduos analisados com sarcopenia, que

apenas representam 10% da população em estudo. Além disso, este estudo não analisa apenas a metformina, visto que a população de DMT2 que participa também toma outros antidiabéticos orais e insulina, não ficando esclarecido se o efeito benéfico verificado na sarcopenia é mesmo deste medicamento. No artigo de Cui *et al.* (162), de 132 indivíduos analisados, apenas 38 apresentam sarcopenia, e destes apenas 5 indivíduos tomam metformina diariamente, o que parece ser um número relativamente baixo para retirar conclusões acerca do efeito da metformina na sarcopenia. Ambos os estudos concluem que a metformina apresenta um efeito protetor na doença da sarcopenia.

O único ensaio clínico encontrado, é de todos os estudos analisados, aquele que mais se aproxima à questão de investigação, no entanto, a principal limitação é o fato de não ter sido publicado um artigo sobre este ensaio, e assim, os dados apurados não foram analisados pelos revisores, faltando também as conclusões dos investigadores sobre o ensaio realizado.

Nos parâmetros de avaliação da sarcopenia é de ressaltar que nos estudos em humanos todos utilizaram o DXA para a avaliação da qualidade/quantidade muscular (159,160,162), exceto o estudo do Chen *et al.*, indicando razões económicas (161).

Uma meta-análise e revisão sistemática realizada recentemente sobre a prevalência e riscos da sarcopenia em doentes com DMT2, com base em estudos observacionais recolhidos das bases de dados *PubMed*, *Embase*, e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, coletando dados de 16800 diabéticos, conclui que a sarcopenia é frequente em doentes com DMT2, referindo também o potencial efeito protetor da metformina no caso do desenvolvimento da sarcopenia (172).

Os resultados dos ensaios em humanos não são conclusivos, sendo mencionado melhorias em aspetos relacionados com a sarcopenia, como a velocidade de marcha, e a composição corporal, referindo os estudos novamente como um agente protetor para a sarcopenia (159–162).

O estudo da metformina como um potencial tratamento para a prevenção e/ou tratamento da sarcopenia parece ser deveras importante, já que não existem opções terapêuticas para o tratamento da sarcopenia. assim como existe uma falta entendimento dos mecanismos que causam a doença, e ainda uma ausência de consenso nos seus parâmetros de diagnóstico. Há poucos estudos intervencionais em humanos que possibilitem tirar conclusões sobre a eficácia da metformina na sarcopenia, o que será o que será algo um ramo de investigação a desenvolver

num futuro breve, juntamente com a possibilidade de desenvolvimento de outras opções farmacológicas para a sarcopenia.

### **5.3 Avaliação da utilização da metformina após a realização da cirurgia bariátrica em doentes obesos do CTCO do CHUA**

Nos casos reais dos doentes obesos submetidos à cirurgia bariátrica no CHUA, há uma redução acentuada da toma de metformina pós-cirurgia bariátrica. Esse fator dever-se-á essencialmente à remissão da DMT2 após a cirurgia, pois, a grande maioria dos pacientes normalizam o valor de glicémia em jejum e/ou hemoglobina glicada (HbA1c), sendo assim retirada a medicação hipoglicemiante, e assim, reduzindo a medicação a um grupo de indivíduos que são muitas vezes polimedicados. Seria de fato interessante avaliar futuramente com estudos científicos se os indivíduos que param a toma da metformina estarão em maior risco de desenvolver a sarcopenia comparativamente com os doentes que, por não terem apresentado a remissão da DMT2, continuam a ser administradas com o fármaco, de forma a se poder avaliar se existe efeito protetor ou não em relação à sarcopenia. Com os dados existentes sobre estes doentes não foi possível retirar mais conclusões a este respeito.

No entanto, cabe referir que na análise dos dados dos doentes obesos do CHUA, existiram várias limitações, tais como:

- não foi fácil encontrar uma linha de seguimento nos pacientes analisados, pois perde-se o seguimento de uma grande percentagem dos indivíduos no pós-cirurgia;
- a informação da medicação apontada pelos médicos é muitas vezes a fornecida pelo doente, que poderá não saber a dosagem do medicamento que toma, nem o nome, o que pode levar à perda de rigor científico que é necessário para uma investigação;
- existem algumas falhas nos registos clínicos no seguimento pós-cirúrgico, dificultando a compreensão da paragem da metformina, por exemplo, se ocorre por remissão da DMT2 e desprescrição, ou se foi por decisão do paciente sem o aval médico;
- nas cirurgias mais recentes, a partir de 2018, não estão disponíveis ainda os dados para avaliação aos 36 meses após a cirurgia.

## 6 | CONCLUSÃO

Desta forma, como principais conclusões deste trabalho, pode-se referir:

- Segundo os estudos selecionados para a revisão sistemática, não há evidência entre o desenvolvimento da doença da sarcopenia após a cirurgia bariátrica. Esta questão de investigação carece de mais pesquisas científicas, com um maior número de indivíduos, um prazo longo, e critérios de sarcopenia bem definidos, de forma a se puder concluir se existe ou não conexão. Com os dados apresentados atualmente não é possível estabelecer esta relação;
- Relativamente à questão da obesidade sarcopénica, o estudo apresentado demonstrou que a recuperação dos indivíduos com e sem sarcopenia foi semelhante, não influenciando a sarcopenia no objetivo da perda de peso após a cirurgia bariátrica. No entanto, devido às limitações do estudo, é necessário efetuar mais investigações que corroborem estes dados, com um maior número de indivíduos analisados;
- A questão da metformina como agente protetor e/ou tratamento farmacológico da sarcopenia, não ficou totalmente comprovada, sendo também necessária uma maior investigação. No entanto, há vários estudos que parecem apontar que a metformina tem efeito benéfico a nível muscular, sendo comum encontrar estudos que referem a metformina como “agente protetor” na sarcopenia, e como potencial agente farmacológico em doenças relacionadas com o envelhecimento.



## 7 | BIBLIOGRAFIA

1. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Abr 1 [citado 2022 Out 12];107(4):833–9
2. Fisberg M, Maximino P, Kain J, Kovalskys I. Obesogenic environment – intervention opportunities. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2016 Mai;92(3):S30–9.
3. Dragano NRV, Fernø J, Diéguez C, López M, Milbank E. Reprint of: Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. *Neuroscience* [Internet]. 2020 Nov 1 [citado 2022 Ago 25];447:191–215.
4. Akram DS, Astrup A v., Atinmo T, Boissin JL, Bray GA, Carroll KK, et al. OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC [Internet]. World Health Organization - Technical Report Series. Singapore; 2000. 1–253 p. Disponível em: [https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=AvnqOsqv9doC&oi=fnd&pg=PA1&dq=world+health+organization+obesity&ots=6WH59oVS4N&sig=xVoP-3nVaiYjYxCpKxAeqP6aBAs&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=AvnqOsqv9doC&oi=fnd&pg=PA1&dq=world+health+organization+obesity&ots=6WH59oVS4N&sig=xVoP-3nVaiYjYxCpKxAeqP6aBAs&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
5. The Council of the Obesity Society. Obesity as a Disease: The Obesity Society Council Resolution. *Obesity* [Internet]. 2008 Jun;16(6):1151–1151. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2008.246>
6. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity* [Internet]. 2019 Jan 20;27(1):7–9.
7. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [citado 2022 Jul 16]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Mai 27 [citado 2022 Ago 16];15(5):288–98.
9. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet].

- 2019 Mar 1 [citado 2022 Ago 16];7(3):231–40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30704950>
10. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
  11. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Set 16;390(10100):1151–210.
  12. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mai 1;15(5):288–98.
  13. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005 Out 1;366(9492):1197–209.
  14. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE- Departamento da Qualidade na Saúde. PROCESSO ASSISTENCIAL INTEGRADO DA PRÉ-OBESIDADE NO ADULTO. 2016 Out 21 [citado 2022 Ago 22]; Disponível em: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp2020/wp-content/uploads/2020/01/Processo-assistencial-integrado-da-pre%CC%81-obesidade-no-adulto.pdf>
  15. Gaio V, Antunes L, Barreto M, Gil A, Kislaya I, Namorado S, et al. Prevalência de excesso de peso e de obesidade em Portugal: resultados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico. *INSA: Observações\_ Boletim Epidemiológico* [Internet]. 2018;22:29–33. Disponível em: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5588/5/Boletim\\_Epidemiologico\\_Observacoes\\_N22\\_2018\\_artigo7.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5588/5/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N22_2018_artigo7.pdf)
  16. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015- 2016: Relatório metodológico. 2017.
  17. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes*

- Rep [Internet]. 2015 Set 28 [citado 2022 Ago 18];4(3):363–70. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-015-0169-4>
18. Lustig RH, Collier D, Kassotis C, Roepke TA, Kim MJ, Blanc E, et al. Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol*
  19. Drösler SE, Weber S, Chute CG. ICD-11 extension codes support detailed clinical abstraction and comprehensive classification. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021 Nov 1;21.
  20. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021 Nov 1;21.
  21. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 22]. Disponível em: <https://icd.who.int/en>
  22. World Health Organization (WHO). ICD-11 Coding Tool Mortality and Morbidity Statistics (MMS) [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 22]. Disponível em: [https://icd.who.int/ct11/icd11\\_mms/en/release](https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release)
  23. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, Baker JL, Blaak E, Durrer Schutz D, et al. A Proposal of the European Association for the Study of Obesity to Improve the ICD-11 Diagnostic Criteria for Obesity Based on the Three Dimensions Etiology, Degree of Adiposity and Health Risk. *Obes Facts*
  24. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*
  25. Garvey WT, Mechanick JI. Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity (Silver Spring)*
  26. Sangiao-Alvarellos S, Baker JS, Supriya R, Dutheil F, Gao Y. Obesity: Treatments, Conceptualizations, and Future Directions for a Growing Problem. *Biology (Basel)*.
  27. Lee HS, Lee J. Effects of Combined Exercise and Low Carbohydrate Ketogenic Diet Interventions on Waist Circumference and Triglycerides in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021.

28. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2020 16:10
29. Li H, Dun Y, Zhang W, You B, Liu Y, Fu S, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD. *Life Sci.* 2021 Mai 15;273:119314.
30. Thorp A, Stine JG. Exercise as Medicine: The Impact of Exercise Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Hepatology Reports* 2020 19:4
31. Cerdó T, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*
32. Müller TD, Clemmensen C, Finan B, Dimarchi RD, Tschöp MH. Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists. *Pharmacol Rev*
33. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. INFOMED [Internet]. [citado 2022 Abr 1]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
34. Lecube Torelló A, Freitas P, Morereo S, Souto S, Tinahones FJ. Consenso ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: posicionamiento de las sociedades española y portuguesa para el estudio de la obesidad (seedo-speo) 2018. *Revista de la Sociedad Española de Cirugía de Obesidad y Metabólica y de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad* [Internet]. 2022
35. Day JW, Ottaway N, Patterson JT, Gelfanov V, Smiley D, Gidda J, et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2009 Oct 13
36. Sadry SA, Drucker DJ. Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*
37. Jall S, Sachs S, Clemmensen C, Finan B, Neff F, DiMarchi RD, et al. Monomeric GLP-1/GIP/glucagon triagonism corrects obesity, hepatosteatosis, and dyslipidemia in female mice. *Mol Metab.* 2017

38. Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* [Internet]. 2015
39. Finan B, Yang B, Ottaway N, Stemmer K, Müller TD, Yi CX, et al. Targeted estrogen delivery reverses the metabolic syndrome. *Nat Med*
40. Finan B, Clemmensen C, Zhu Z, Stemmer K, Gauthier K, Müller L, et al. Chemical Hybridization of Glucagon and Thyroid Hormone Optimizes Therapeutic Impact for Metabolic Disease. *Cell*
41. Quarta C, Clemmensen C, Zhu Z, Yang B, Joseph SS, Lutter D, et al. Molecular Integration of Incretin and Glucocorticoid Action Reverses Immunometabolic Dysfunction and Obesity. *Cell Metab*
42. Kenngott HG, Nickel F, Wise PA, Wagner F, Billeter AT, Nattenmüller J, et al. Weight Loss and Changes in Adipose Tissue and Skeletal Muscle Volume after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: a Prospective Study with 12-Month Follow-Up. *Obes Surg*
43. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, Redmond N, Rushkin M, O'Connor EA. Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*
44. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*
45. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care Durrer Schutz et al.: Management of Obesity by GPs. *Obes Facts*
46. Chang SH, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*
47. Srinivasan M, Thangaraj SR, Arzoun H, Thomas SS, Mohammed L. The Impact of Bariatric Surgery on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*

48. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*
49. Mohapatra S, Gangadharan K, Pitchumoni CS. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery.
50. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*
51. Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues.
52. Shahnazarian V, Ramai D, Sarkar A. Endoscopic bariatric therapies for treating obesity: a learning curve for gastroenterologists. *Transl Gastroenterol Hepatol*
53. Vargas EJ, Rizk M, Bazerbachi F, Abu Dayyeh BK. Medical Devices for Obesity Treatment: Endoscopic Bariatric Therapies. *Medical Clinics of North America*. 2018 Jan 1;102(1):149–63.
54. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Birch D, Karmali S, Manns B, et al. Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev* [Internet]. 2011 Ago
55. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*
56. Efthymiou V, Hyphantis T, Karaivazoglou K, Gourzis P, Alexandrides TK, Kalfarentzos F, et al. The effect of bariatric surgery on patient HRQOL and sexual health during a 1-year postoperative period. *Obes Surg*
57. Magallares A, Schomerus G. Mental and physical health-related quality of life in obese patients before and after bariatric surgery: a meta-analysis. *Psychol Health Med* [Internet]. 2015 Feb 17
58. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, van Scoyoc L, Yancy WS, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*

59. Koroukian SM, Dong W, Berger NA. Changes in Age Distribution of Obesity-Associated Cancers. *JAMA Netw Open*
60. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. OVERWEIGHT AS AN AVOIDABLE CAUSE OF CANCER IN EUROPE [Internet]. Vol. 91, *Int. J. Cancer*. 2001 Set
61. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*
62. SOCIEDADE PORTUGUESA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE (SPEO). Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto
63. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*
64. World Health Organization. Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva; 2020.
65. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS - Eighth edition [Internet]. 2017 [citado 2022 Set 27]. Disponível em: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
66. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [citado 2022 Set 27];42(Suppl 1):S13–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559228>
67. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*
68. Reifsnnyder PC, Leiter EH. Deconstructing and Reconstructing Obesity-Induced Diabetes (Diabesity) in Mice. *Diabetes*
69. Farag YMK, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*

70. Sikdar KC, Wang PP, MacDonald D, Gadag VG. Diabetes and its impact on health-related quality of life: a life table analysis. *Quality of Life*
71. Gavin JR, Alberti KGMM, Davidson MB, DeFronzo RA, Drash A, Gabbe SG, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*
72. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age*
73. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*
74. Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*
75. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*
76. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *Vina J*, editor. *PLoS One*
77. Lee J, Hong Y pyo, Shin HJ, Lee W. Associations of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity With Metabolic Syndrome Considering Both Muscle Mass and Muscle Strength. *J Prev Med Public Health*
78. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med*
79. Onoue Y, Izumiya Y, Hanatani S, Tanaka T, Yamamura S, Kimura Y, et al. A simple sarcopenia screening test predicts future adverse events in patients with heart failure. *Int J Cardiol*
80. Waters DL, Hale L, Grant AM, Herbison P, Goulding A. Osteoporosis and gait and balance disturbances in older sarcopenic obese New Zealanders. *Osteoporos Int*
81. Keller K. Sarcopenia. *Wien Med Wochenschr*

82. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*
83. Han A, Bokshan S, Marcaccio S, DePasse J, Daniels A. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. *J Clin Med*
84. Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D, et al. Sarcopenic obesity: time to meet the challenge. *Obes Facts*. 2018 Set 1;11(4):294–305.
85. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clinical Nutrition*
86. Kappus MR, Mendoza MS, Nguyen D, Medici V, McClave SA. Sarcopenia in Patients with Chronic Liver Disease: Can It Be Altered by Diet and Exercise? *Curr Gastroenterol Rep*
87. Kizilarslanoglu MC, Kuyumcu ME, Yesil Y, Halil M. Sarcopenia in critically ill patients. *J Anesth*
88. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clinical Nutrition*
89. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*
90. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*
91. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med*
92. Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Eur J Clin Nutr*
93. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc*

94. Nuijten MAH, Eijsvogels TMH, Montpellier VM, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*
95. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*
96. van Venrooij LMW, Verberne HJ, de Vos R, Borgmeijer-Hoelen MMMJ, van Leeuwen PAM, de Mol BAJM. Postoperative loss of skeletal muscle mass, complications and quality of life in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition*
97. Faria SL, Kelly E, Faria OP. Energy expenditure and weight regain in patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*
98. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr*
99. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE 2 (EWGSOP2), AND THE EXTENDED GROUP FOR EWGSOP2. *Age Ageing*
100. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [Internet]. 2019 Jan 1 [citado 2022 Ago 9];48(1):16–31. Disponível em: <https://academic.oup.com/ageing/article/48/1/16/5126243>
101. Mesinovic J, Zengin A, de Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*
102. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*
103. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *The Journals of Gerontology: Series A*

104. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*
105. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2022 Abr 1;41(4):990–1000.
106. Vieira FT, Godziuk K, Lamarca F, Melendez-Araújo MS, Lima RM, Prado CM, et al. Sarcopenic obesity diagnosis by different criteria mid-to long-term post-bariatric surgery. *Clinical Nutrition*. 2022 Set 1;41(9):1932–41.
107. Scott D, de Courten B, Ebeling PR. Sarcopenia: a potential cause and consequence of type 2 diabetes in Australia’s ageing population? *Med J Aust*
108. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*
109. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. *Eur J Appl Physiol*
110. Dalal M, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Fried LP, Semba RD. Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*
111. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*
112. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*
113. Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in Aging-Related Musculoskeletal Disorders. *Front Pharmacol*
114. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig*
115. Song Y, Wu Z, Zhao P. The Function of Metformin in Aging-Related Musculoskeletal Disorders. *Front Pharmacol*

116. Wessels B, Ciapaite J, van den Broek NMA, Nicolay K, Prompers JJ. Metformin Impairs Mitochondrial Function in Skeletal Muscle of Both Lean and Diabetic Rats in a Dose-Dependent Manner. *PLoS One*
117. Argaud' D, Roth' H, Wiernsperger' N, Leverve' XM. Metformin decreases gluconeogenesis by enhancing the pyruvate kinase flux in isolated rat hepatocytes. Vol. 213, *Eur. J. Biochem.* 1993.
118. Infarmed. Prontuário Terapêutico [Internet]. [citado 2022 Fev 28]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=metformina&x=0&y=0&rb1=0>
119. Vaz Carneiro A, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2013 Set;32(9):681–6.
120. Yen FS, Wei JCC, Chiu LT, Hsu CC, Hwu CM. Cardiovascular outcomes of metformin use in patients with type 2 diabetes and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Pharmacol*
121. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*
122. Rouabhia S, Milic N, Abenavoli L. Metformin in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: safety, efficacy and mechanism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*
123. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*
124. Hajjar J, Habra MA, Naing A. Metformin: an old drug with new potential. *Expert Opin Investig Drugs*
125. Vancura A, Bu P, Bhagwat M, Zeng J, Vancurova I. Metformin as an Anticancer Agent. *Trends Pharmacol Sci*
126. Faria J, Negalha G, Azevedo A, Martel F. Metformin and Breast Cancer: Molecular Targets. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*

127. Dowling RJO, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res*
128. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*
129. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone? *Trends in Endocrinology & Metabolism*
130. Feng X, Pan J, Li J, Zeng C, Qi W, Shao Y, et al. Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR. *Aging*
131. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*
132. Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*
133. Lin Z, Sui X, Li L, Wang Y, Zhao J. The effect of metformin on low birth weight girls with precocious puberty: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*
134. EL-Arabey AA. Update on off label use of metformin for obesity. *Prim Care Diabetes*
135. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*
136. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*
137. Rennie KJ, Witham M, Bradley P, Clegg A, Connolly S, Hancock HC, et al. MET-PREVENT: metformin to improve physical performance in older people with sarcopenia and physical prefrailty/frailty – protocol for a double-blind, randomised controlled proof-of-concept trial. *BMJ Open*
138. Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

139. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*
140. Bai B, Chen H. Metformin: A Novel Weapon Against Inflammation. *Front Pharmacol.* 2021 Jan 29;12.
141. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*
142. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*
143. Zhang E, Jin L, Wang Y, Tu J, Zheng R, Ding L, et al. Intestinal AMPK modulation of microbiota mediates crosstalk with brown fat to control thermogenesis. *Nature Communications* 2022 13:1
144. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci*
145. Davidson LE, Yu W, Goodpaster BH, DeLany JP, Widen E, Lemos T, et al. Fat-Free Mass and Skeletal Muscle Mass Five Years After Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*
146. Nuijten MAH, Montpellier VM, Eijsvogels TMH, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. Rate and Determinants of Excessive Fat-Free Mass Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg*
147. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*
148. Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, Njike-Nakseu M, et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. Meyre D, editor. *PLoS One*
149. Heshka S, Lemos T, Astbury NM, Widen E, Davidson L, Goodpaster BH, et al. Resting Energy Expenditure and Organ-Tissue Body Composition 5 Years After Bariatric Surgery. *Obes Surg*
150. Chaston TB, Dixon JB, O'Brien PE. Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*

151. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Medicine*
152. Donato H, Donato M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Med Port*
153. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*
154. University of York. PROSPERO [Internet]. University of York, Centre for Reviews and Dissemination. [citado 2022 Out 24]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
155. Buzza AFB, Machado CA, Pontes F, Sampaio LG, Contador JS, Sampaio CL, et al. Prevalence of sarcopenia in women at stable weight phase after Roux-en-Y gastric bypass. *Arch Endocrinol Metab*
156. Coral RV, Bigolin AV, Machry MC, Menguer RK, Pereira-Lima JC, Contin I, et al. Improvement in Muscle Strength and Metabolic Parameters Despite Muscle Mass Loss in the Initial Six Months After Bariatric Surgery. *Obes Surg*
157. Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric Surgery Outcomes in Sarcopenic Obesity. *Obes Surg*
158. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*
159. Aghili R, Malek M, Valojerdi AE, Banazadeh Z, Najafi L, Khamseh ME. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin. *J Diabetes Metab Disord*
160. Laksmi PW, Setiati S, Tamin TZ, Soewondo P, Rochmah W, Nafrialdi N, et al. Effect of Metformin on Handgrip Strength, Gait Speed, Myostatin Serum Level, and Health-related Quality of Life: A Double Blind Randomized Controlled Trial among Non-diabetic Pre-frail Elderly Patients. *Acta Med Indones*

161. Chen F, Xu S, Wang Y, Chen F, Cao L, Liu T, et al. Risk Factors for Sarcopenia in the Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus and the Effect of Metformin. Chiefari E, editor. *J Diabetes Res*
162. Cui M, Gang X, Wang G, Xiao X, Li Z, Jiang Z, et al. A cross-sectional study: Associations between sarcopenia and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Medicine*
163. Metformin and Muscle in Insulin-resistant Older Veterans [Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 25]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01804049>
164. Kolosova NG, Vitovtov AO, Stefanova NA. Metformin reduces the signs of sarcopenia in old OXYS rats. *Advances in Gerontology*
165. Hernández-Álvarez D, Mena-Montes B, Toledo-Pérez R, Pedraza-Vázquez G, López-Cervantes SP, Morales-Salazar A, et al. Long-Term Moderate Exercise Combined with Metformin Treatment Induces an Hormetic Response That Prevents Strength and Muscle Mass Loss in Old Female Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev*
166. Lyu Q, Wen Y, He B, Zhang X, Chen J, Sun Y, et al. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*
167. Nuijten MAH, Eijsvogels TMH, Montpellier VM, Janssen IMC, Hazebroek EJ, Hopman MTE. The magnitude and progress of lean body mass, fat-free mass, and skeletal muscle mass loss following bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*
168. Matos O, Ruthes EMP, Malinowski AKC, Lima AL, Veiga MS, Krause MP, et al. Changes in bone mass and body composition after bariatric surgery. *Gynecol Endocrinol*
169. Khitaryan AG, Khatsiev BB, Mezhunts A v., Sarkisyan A v., Melnikov DA, Orekhov AA, et al. Evaluation of the metabolic status and sarcopenia in the long-term period after Roux-en-Y gastric bypass and mini-gastric bypass surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*
170. Faria SL, Faria OP, Cardeal MDA, Ito MK. Validation study of multi-frequency bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry among obese patients. *Obes Surg*

171. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Takahashi S, Sakamoto K, Yokoh H, et al. Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study. *Diabetes Therapy*
172. Ai Y, Xu R, Liu L. The prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*

## 8 | ANEXOS

Tabela 8.1 – Comorbilidades associadas à obesidade. Adaptado de (62)

<b>Comorbilidades associada à obesidade</b>	
<b>Doenças metabólicas e endócrinas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome metabólica</li><li>• Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2</li><li>• Dislipidemia</li></ul>
<b>Doença cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertensão arterial</li><li>• Doença coronária isquêmica</li><li>• Doença cerebrovascular</li></ul>
<b>Doença pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença pulmonar restritiva</li><li>• Síndrome de hipoventilação-obesidade</li><li>• Síndrome de apneia obstrutiva do sono</li></ul>
<b>Doença músculo esquelética</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperuricemia e gota</li><li>• Osteoartrose</li></ul>
<b>Cancro</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cancro da mama (pós-menopausa)</li><li>• Cancro do endométrio</li><li>• Cancro da próstata</li><li>• Cancro colo-rectal</li></ul>
<b>Doença gastrointestinal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença de refluxo gastro-esofágico</li><li>• Litíase biliar</li><li>• Pancreatite</li><li>• Doença hepática</li></ul>
<b>Doença neurológica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Depressão Major</li><li>• Demência</li><li>• Doença de Alzheimer</li><li>• Doença de Parkinson</li></ul>

Tabela 8.2 - Descrição das bases de dados utilizadas para a seleção de artigos para a revisão sistemática.

BASES DE DADOS	HYPERLINK	DESCRIÇÃO DAS BASES DE DADOS
<b>Clinical trials</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>	Base de registo de ensaios clínicos, com financiamento público e privado, realizados mundialmente
<b>Pubmed</b>	<a href="http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>	Motor de busca de livre acesso da base de dados MEDLINE, onde se pode encontrar citações e resumos de artigos de investigação em biomedicina, e-books online e jornais científicos.
<b>Scopus</b>	<a href="http://scopus.com">scopus.com</a>	Banco de dados da EMBASE, de resumos e citações de literatura validadas como: revistas científicas, livros e arquivos de conferências. Apresenta informação de diversas áreas: ciência, tecnologia, humanidades, artes, medicina, entre outras.
<b>Web of Science</b>	<a href="http://webofscience.com">webofscience.com</a>	Pertence à <i>Clarivate Analytics</i> sendo uma plataforma multidisciplinar que permite o acesso a várias bases de dados, permitindo a pesquisa de resumos e citações de artigos científicos