

# EFICÁCIA DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## EFFECTIVENESS OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, A SYSTEMATIC REVIEW.

JEOVANA LIMA DE MOURA<sup>1</sup>, LUANA BRASIL FERREIRA<sup>2</sup>, MARINA FERNANDES DA LUZ<sup>3</sup>, TALITHA HAILLY DINIS DE CARVALHO SAFATLE<sup>4</sup> E FERNANDO YANO ABRÃO<sup>5</sup>

### RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência da metformina no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes. A obesidade é uma epidemia mundial e está relacionada a fatores como alimentação inadequada, sedentarismo e falta de atividade física. O excesso de peso pode ter consequências médicas e econômicas consideráveis na vida adulta e infantojuvenil, podendo promover problemas respiratórios, aumento do risco de fraturas e marcadores precoces de doenças cardiovasculares. No presente trabalho, foi realizada uma revisão sistemática, utilizando os bancos de dados Web of Science e Scopus, no período de 2019 a 2021. Foram selecionados 11 artigos que avaliaram crianças e adolescentes obesos. A primeira linha de tratamento é baseada em intervenções comportamentais relacionadas à alimentação, aos exercícios físicos e ao acompanhamento psicológico. A farmacoterapia somente é recomendada após a falha dessas intervenções. A metformina tem apresentado resultados positivos na perda de peso, na redução de IMC e gordura visceral e na melhora nos marcadores hemodinâmicos.

**Palavras-chave:** Farmacoterapia infantojuvenil. Intervenções. Sobrepeso.

### ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the efficiency of metformin in the treatment of obesity in children and adolescents. Obesity is a worldwide epidemic and is related to factors such as inadequate diet, sedentary lifestyle, and lack of physical activity. Overweight can have considerable medical and economic consequences in adult and child life, and may promote respiratory problems, increased risk of fractures, and early markers of cardiovascular disease. In the present work, a systematic review was conducted using the Web of Science and Scopus databases from 2019 to 2021. Eleven articles that evaluated obese children and adolescents were selected. The first line of treatment is based on behavioral interventions related to diet, exercise, and psychological monitoring. Pharmacotherapy is recommended only after failure of these interventions. Metformin has shown positive results in weight loss, BMI and visceral fat reduction, and improvement in hemodynamic markers.

**Keywords:** *Child and adolescent pharmacotherapy. Drug interventions. Overweight*

---

<sup>1</sup> Jeovana Lima de Moura - Discente do Curso de Farmácia - E-mail: jeovana.lima0994@hotmail.com

<sup>2</sup> Luana Brasil Ferreira - Discente do Curso de Farmácia - E-mail: luanabrasilferreira@yahoo.com

<sup>3</sup> Marina Fernandes da Luz - Discente do Curso de Farmácia - E-mail: marinafernandes626@gmail.com

<sup>4</sup> Talitha Hailly Dinis de Carvalho Safatle - Discente do Curso de Farmácia - E-mail: talithahaillydinis@hotmail.com

<sup>5</sup> Fernando Yano Abrão - Docente do Curso de Farmácia - E-mail: Fernando.abrao@facunicamps.edu.br

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial associada a comportamentos que favorecem o ganho de peso, como o desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas, o aumento da ingestão de alimentos ricos em carboidratos, gorduras e açúcares e o sedentarismo (OMS, 2021). Além disso, pode ser causada por danos hipotalâmicos, sendo este que regula o peso corporal, a ingestão e gasto de energia (TESSARIS *et al.*, 2021).

Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 11), a obesidade pode ser classificada como doença crônica complexa, definida por excesso de adiposidade que pode prejudicar a saúde. A obesidade adulta tem consequências médicas e econômicas consideráveis, resultando, assim, em maiores taxas de deficiência, excesso de mortalidade, menor produtividade e maiores custos médicos (CHEW *et al.*, 2019).

O Índice de Massa Corporal (IMC) elevado é um fator de risco para várias doenças não transmissíveis como doenças cardiovasculares (doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), distúrbios musculoesqueléticos (principalmente osteoartrite – uma doença degenerativa das articulações altamente incapacitante) e alguns tipos de cânceres (endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, rins e cólon). As crianças obesas, além de problemas futuros, também apresentam dificuldades respiratórias, hipertensão arterial, aumento do risco de fraturas, marcadores precoces de doenças cardiovasculares e resistência à insulina (OMS, 2021).

Em adultos, o Índice de Massa Corporal (IMC) é utilizado para classificar o sobrepeso e a obesidade. É definido pelo peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ). A OMS define sobrepeso com IMC maior ou igual a 25 e obesidade com IMC maior ou igual a 30. Para média populacional utilizando IMC, deve ser considerado um guia aproximado, pois indivíduos diferentes possuem graus diferentes de gordura. Para as crianças, a idade deve ser considerada ao se definir sobrepeso e obesidade. Em crianças menores de 5 anos, o sobrepeso é o peso para altura maior que 2 desvios padrão acima da mediana dos padrões de crescimento infantil da OMS. A obesidade é o peso para altura maior que 3 desvios padrão acima das medianas dos padrões de crescimento infantil da OMS. Por sua vez, para crianças de 5 a 19 anos, o sobrepeso é calculado utilizando o IMC para a idade maior que 1 desvio padrão acima da mediana de referência de crescimento da OMS e a obesidade é maior que 2 desvios padrão acima das medianas de referência de crescimento da OMS.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade triplicou desde 1975, em 2020, 39 milhões de crianças abaixo de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesas. No Brasil, a obesidade também afeta milhões de pessoas, inclusive crianças. Conforme o estudo nacional de

alimentação e nutrição infantil, em uma pesquisa com 14.558 crianças de 0 a 59 meses, 7% das crianças brasileiras estão com excesso de peso e 3% obesas, sendo a maior prevalência nas regiões Nordeste (3,4%), Sul (3,4%) e Sudeste (3,1%) (BRASIL, 2021).

O medicamento cloridrato de metformina é utilizado para tratamento de diabetes tipo 2, redução de peso, hiperinsulinemia e dislipidemia, além de ter mostrado ótimos resultados quanto à redução do Índice de Massa Corporal (IMC) (Carreras *et al.*, 2021). É oriundo de um composto ativo denominado Guanidina, composto este presente na planta medicinal *Galega officinalis*, utilizada na Europa medieval para o tratamento da diabetes (GRAHAM *et al.*, 2011).

A administração da metformina ocorre por via oral. Sua absorção é lenta e no intestino delgado, sendo excretada cerca de 90% por via renal e meia vida de 6 horas. A metformina não é hipoglicemiante; sendo assim, pode ser usada sob orientação médica por pacientes diabéticos, dependentes ou não de insulina (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

Sua farmacodinâmica causa uma diminuição na glicemia agindo diretamente nos hepatócitos, inibindo, assim, a gliconeogênese e a glicogenólise. Auxilia a captação de glicose pelo tecido muscular. O cloridrato de metformina não age aumentando os níveis de insulina no organismo; sendo assim, é um medicamento não hipoglicêmico em pacientes, mesmo em altas dosagens. Além disso, também age no epitélio intestinal, auxiliando a captação de glicose pelo tecido (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia da metformina no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes, seja ela em monoterapia, associada a intervenções multifatoriais incluindo mudanças de hábitos, dietas e exercícios físicos ou em comparação com intervenção cirúrgica.

## 2 METODOLOGIA

A partir das palavras chaves “metformin” AND “obesity” AND “children” nas bases de dados Scopus e Web of Science, a revisão sistemática foi desenvolvida utilizando o software Ryyan (Ouzzani *et al.* 2016). Foram reunidos 117 artigos, 23 eram duplicados, resultando em 94 artigos, destes 11 foram selecionados utilizando como critério de inclusão, artigos publicados entre 2019 e 2021 que se encaixam no tema da pesquisa e exclusão, artigos duplicados ou fora do tema proposto.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 11 estudos selecionados, 9 discutem intervenções farmacológicas; a maioria destes está diretamente relacionada à metformina, sendo em monoterapia ou associada a outras intervenções (tabela 1).

**Tabela 1:** Artigos que compõem o estudo

Artigo	Autores- Ano	Objetivo	Metodologia	Resultado
Avaliação de um programa de intervenção familiar em grupo para obesidade adolescente: ensaio piloto controlado randomizado	Chew <i>et al.</i> 2019	Avaliar o programa lite (intervenção no estilo de vida para adolescentes) em comparação aos cuidados habituais.	Crianças e adolescentes de 10 a 16 anos foram randomizados aleatoriamente em dois grupos (programa lite e cuidados habituais).	Os participantes do programa LITE mostraram diminuições significativas no peso, circunferência da cintura, e aumento da ingestão de vegetais, ao final de três meses no programa LITE, em comparação com os cuidados habituais.
Efeito da cirurgia médica versus terapia em rins diabéticos ao longo de 5 anos, adolescentes gravemente obesos com diabetes tipo 2	Bjornstad <i>et al.</i> 2020	Comparar as taxas de doença renal diabética ao longo de 5 anos em duas coortes de adolescentes gravemente obesos com diabetes tipo 2, submetidos a tratamento médico ou cirurgia bariátrica metabólica.	Análise secundária de dados coletados de participantes obesos de idade e distribuição racial semelhantes, escritos na avaliação longitudinal de adolescentes de cirurgia bariátrica metabólica TEEN-LABS, e opções de tratamento do diabetes tipo 2 em estudo para adolescentes e jovens (HOJE).	Em 5 anos, o IMC médio, a hiperfiltração e a excreção de albumina diminuíram nos pacientes TEEN-LABS. Em contrapartida, os pacientes do HOJE tiveram aumento do IMC médio, da hiperfiltração e da excreção de albumina.

<p>Tendências na prescrição de farmacoterapia antiobesidade para gerenciamento de peso pediátrico: dados do grupo de trabalho POWER</p>	<p>Borzutzky <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Descrever o uso de farmacoterapia destinada à redução de peso em pacientes pediátricos.</p>	<p>Nos programas de controle de peso pediátrico, participantes do programa Power preencheram uma pesquisa de perfil em 2014 e 2017. Estatísticas descritivas foram utilizadas para análise de dados.</p>	<p>Apenas 38 programas que completaram as duas pesquisas foram utilizados para resumir as mudanças na prática da prescrição. A metformina foi relatada como o agente mais comumente usado em 2014 e topiramato em 2017.</p>
<p>Farmacoterapia para o tratamento de sobrepeso e obesidade em crianças, adolescentes e jovens adultos em um grande sistema de saúde nos EUA</p>	<p>Czepiel <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Investigar padrões atuais de prescrição de medicamentos antiobesidade, desde a idade escolar até a idade adulta, em um grande programa de saúde unificado.</p>	<p>A coorte foi dividida em 3 grupos: crianças de 5-12 anos, adolescentes de 13- 18 anos e adultos de 19-25 anos.</p>	<p>A metformina foi o medicamento mais prescrito em todas as idades, incluindo o uso off-label para perda de peso entre crianças e adolescentes.</p>

<p>Tratamento de crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso.</p>	<p>Figlia <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Apresentar abordagens multicomponentes, farmacoterapia e cirurgia bariátrica no controle de peso de crianças e adolescentes.</p>	<p>Análise de dados baseados em evidências, incluindo programas de abordagens multicomponentes, cirurgia bariátrica, farmacoterapia e o uso de tecnologias.</p>	<p>Abordagens baseadas na família se mostraram mais eficazes quando se trata de crianças e adolescentes mais novos. Abordagens comportamentais e programas de autorregulação de fome e saciedade demonstraram uma redução no IMC comparados a grupo controle. A farmacoterapia só é aconselhada após a tentativa de intervenções comportamentais e dietas. A cirurgia bariátrica, comparada com grupos controle em uso apenas de medicação, mostrou-se mais eficiente no controle glicêmico e redução de IMC.</p>
<p>Efeitos da metformina no tecido adiposo epicárdico e retardo eletromecânico atrial de crianças obesas com resistência à insulina</p>	<p>Günes <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Demonstrar os efeitos da metformina no tecido adiposo epicárdico e atraso eletromecânico em pacientes usando metformina para resistência à insulina.</p>	<p>30 pacientes usando metformina para resistência à insulina foram incluídos no estudo. Pré-tratamento e pós-tratamento, o tecido adiposo epicárdico e retardo eletromecânico foram avaliados.</p>	<p>Após 3 meses de monoterapia com metformina, houve redução significativa na espessura do tecido adiposo epicárdico, no retardo eletromecânico, no peso e na massa corporal em crianças obesas.</p>

<p>Nenhum efeito de diabetes gestacional ou obesidade pré-gestacional em 6 anos, função ventricular esquerda da prole-acompanhamento do estudo RADIEL</p>	<p>Litwin <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Investigar a associação entre obesidade pré-gestacional e <i>diabetes mellitus</i> gestacional, composição corporal da prole e função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo na primeira infância.</p>	<p>Avaliação de acompanhamento em 6,1 anos após o pós-parto foi realizada entre junho de 2015 e maio de 2017 e incluiu ecocardiografia infantil, antropometria materna, composição corporal, pressão sanguínea, glicemia e lipídios.</p>	<p>Não foi observado nenhum efeito de hiperglicemia gestacional ou DMG sobre as crianças aos 6 anos de idade. O aumento no volume do átrio esquerdo atribuído à adiposidade da criança era clinicamente silencioso. A longo prazo, consequências para a função diastólica do ventrículo esquerdo permanecem em desconhecido.</p>
<p>O uso de metformina em mães obesas está associada à melhora do perfil cardiovascular na prole</p>	<p>Panagiotopoulou <i>et al.</i> 2020</p>	<p>Avaliar se a exposição no útero à metformina pode impactar no perfil cardiometabólico e na distribuição da gordura corporal nos filhos de mães obesas que participaram do estudo.</p>	<p>Foram avaliadas 151 crianças, 77 do grupo metformina e 74 do grupo placebo. Foram coletadas medidas de adiposidade, peso, altura, cintura, glúteo, meio da coxa e circunferências da panturrilha. Foram realizadas comparações dos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e cardiometabólicos.</p>	<p>O estudo demonstrou que a exposição do útero à metformina, em comparação com o placebo, está associada à redução da pressão arterial central.</p>

<p>Um estudo de tratamento de 24 meses com metformina em crianças com obesidade: mudanças na circulação de GDF-15 e associações com mudanças no peso corporal e gordura visceral</p>	<p>Carreras <i>et al.</i> 2021</p>	<p>Estudar se os níveis circulantes de GDF-15 eram levantados pelo tratamento com metformina e se eles estão relacionados a mudanças no peso corporal, na gordura hepática e nos parâmetros endócrino-metabólicos em crianças com obesidade.</p>	<p>As crianças do estudo foram alocadas aleatoriamente para receber metformina 850 mg ou placebo diariamente, durante 24 meses. Visitas de acompanhamento e exames adicionais foram feitos no início do estudo, aos 6, 12 e 24 meses de tratamento.</p>	<p>Não havia diferença nos níveis séricos de GDF-15 no início do tratamento nos dois grupos, mas foram aumentados significativamente no grupo tratado com metformina, em relação ao grupo tratado com placebo, aos 6 e aos 12 meses. Aos 24 meses, os níveis séricos de GDF-15 voltaram aos valores da linha de base. No grupo tratado com metformina, houve diminuição do peso corporal e redução do IMC.</p>
<p>Eficácia da metformina e fibra fermentável, terapia de combinação em adolescentes com obesidade grave e resistência à insulina: protocolo de estudo para um duplo-cego randomizado.</p>	<p>Deehan <i>et al.</i> 2021</p>	<p>Comparar, em adolescentes com obesidade, os efeitos metabólicos da metformina e das fibras fermentáveis em combinação com as de metformina ou fibra sozinha.</p>	<p>Adolescentes (de 12 a 18 anos) com obesidade, resistência à insulina (RI) e história familiar de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 receberam metformina (850 mg duas vezes / dia), fibras fermentáveis (35 g/dia) ou uma combinação de metformina mais fibra por 12 meses. Os participantes serão vistos no início do estudo, aos 3, 6 e 12 meses.</p>	<p>O ensaio ainda não começou o recrutamento. A data de início estimada do recrutamento é 1º de abril de 2021. A data estimada de término do recrutamento é 1º de março de 2023.</p>

Abordagem multidisciplinar para obesidade hipotalâmica em crianças e adolescentes: um estudo preliminar	Tessarís <i>et al.</i> 2021	Avaliar a eficácia de uma abordagem multidisciplinar.	O estudo envolveu quatro etapas: primeira etapa: início do tratamento multidisciplinar; segunda etapa: avaliação do ponto final; terceira etapa: tratamento farmacológico com metformina em pacientes com idade de 10 anos; quarta etapa: avaliação do desfecho.	Nove entre treze indivíduos tiveram diminuição de ganho de peso comparados aos dados iniciais. Os homens mostraram uma redução maior do IMC em relação às mulheres. Quatro pacientes iniciaram o tratamento com metformina; eles apresentaram redução de peso e IMC.
---	--------------------------------	---	--	--

Alguns estudos relacionam a obesidade infantil à obesidade pré-gestacional ou durante a gravidez. Panagiotopoulou *et al.* (2020) relataram em seu estudo que a obesidade materna aumenta os riscos de complicações na gravidez e de problemas neonatais e na vida pueril. Esses resultados incluem aumento da gordura corporal, resistência à insulina e riscos de doenças cardiovasculares. Diante disso, avaliaram a associação entre o uso de metformina em mães obesas e a melhora do perfil cardiovascular dos filhos. Com 151 mães, 51% foram medicadas com metformina durante o pré-natal e 49% não foram. Grávidas obesas tratadas tiveram menor ganho de peso e menos pré-eclâmpsia. As crianças não tiveram diferença significativa no peso ou altura. Crianças do grupo metformina tiveram uma menor área atrial esquerda (5,5cm<sup>2</sup>) comparadas ao grupo placebo (6,1cm<sup>2</sup>). Não houve diferença na pressão arterial sistêmica periférica e pressão sanguínea diastólica. A pressão de pulso foi inferior (36,1 mm Hg) em comparação ao placebo (37,5 mm Hg). O estudo demonstrou que a exposição no útero à metformina está associada à melhora da pressão arterial central. Também indicou efeitos benéficos relacionados à metformina para o sistema cardiovascular das crianças.

Litwin *et al.* (2020) avaliaram 201 pares de mães e filhos originários do programa de prevenção do diabetes gestacional finlandês (RADIEL), com o acompanhamento desde a gestação até os 6 anos de idade das crianças, a fim de verificar se o *Diabetes mellitus* gestacional

(DMG) e a obesidade pré-gestacional tinham algum efeito na função ventricular esquerda das crianças. Os participantes foram divididos em 3 grupos (mães com DMG negativo, DMG positivo com uso de dieta e DMG positivo em uso de medicação). O ganho de peso do primeiro ao terceiro trimestre foi maior no grupo DMG negativo (7,5 Kg) em comparação com DMG com dieta (6,4 kg) e DMG em uso de medicação (5,2 kg). A hipoglicemia das crianças ao nascer foi maior no grupo DMG em uso de medicação (22%), seguido de 17% nas crianças de mães com DMG com dieta e 2,9% em crianças de mães não DMG.

Concluiu-se que não havia nenhuma evidência de programação cardiovascular fetal na função cardíaca atribuída ao *Diabetes mellitus* gestacional encontrada na primeira infância. Além disso, foi constatada uma associação entre a composição corporal infantil e a obesidade pré-materna. Assim, relatou-se que a prevenção do ganho de peso precoce na prole de mães obesas deve ser analisada com uma estratégia para redução dos riscos cardiovasculares a longo prazo (LITWIN *et al.* 2020).

Chew *et al.* (2019) em seu estudo relacionaram as dificuldades no programa de obesidade infantil quando os pais também estão em sobrepeso ou, por não conseguir controlar o comportamento de seus filhos em relação ao tratamento, acabam desistindo. Coletivamente, uma grande proporção de pais experimentou dificuldade em gerenciar os problemas relacionados ao peso de seus filhos, particularmente pais com sobrepeso. A falta de melhora significativa com a intervenção sugere a necessidade de sessões de acompanhamento mais personalizadas em relação aos pais.

Avaliadas pelo programa LITE (intervenções no estilo de vida para adolescentes) em comparação com cuidados habituais (apenas acompanhamento pediátrico), as principais intervenções adotadas foram em relação à escolha de alimentação saudável, à prática de exercícios físicos e à redução do comportamento sedentário. Foram escolhidos 61 adolescentes entre 10 e 16 anos; ao final de 3 meses, obtiveram uma média de perda de peso de 0,175 kg. Já o grupo de cuidados habituais teve um aumento de peso, em média, de 1,48 kg. A circunferência da cintura do grupo LITE (2,70 cm) em relação aos cuidados habituais (3,11 cm) também foi melhor (CHEW *et al.*, 2019).

Com 6 meses de estudo, no programa LITE, houve uma melhora na percepção dos adolescentes sobre o apoio da família em relação a hábitos alimentares. Os participantes tiveram uma redução maior nos níveis de glicose de 120 minutos (0.95mg/dL) comparada aos cuidados habituais (0.42mg/dL). Aos 6 meses, não houve diferenças significativas entre os grupos; isso reforça a dificuldade em manter um estilo de vida saudável. O programa foi bem recebido pelos participantes, pois 84% indicaram que o programa era útil, 96% dos pais disseram que gostaram

do programa e 91% recomendariam o programa a outras pessoas. A limitação deste estudo está relacionada ao pequeno número da amostra e às altas taxas de abandono (CHEW *et al.*, 2019).

Figlia *et al.* (2020) relataram pontos positivos em programas de intervenção baseados em sessões com grupos de controle de peso pediátrico e participação das famílias. Outro ponto importante foi o uso de tecnologia móvel de saúde como estratégia de gerenciamento de controle de peso. Os aplicativos móveis foram uma maneira eficiente de envolver as crianças em mudanças de comportamento em relação à saúde, pois promovem uma forma divertida de interação, o que garante a adesão.

Outra iniciativa de saúde da população com uma abordagem para orientar as crianças, os adolescentes e suas famílias como um todo, o ensino Choose My Plate, nos Estados Unidos, tem como objetivo promover um estilo de vida mais saudável. Foi produzido utilizando recursos impressos e *on-line* para engajamento do público, chamando a atenção para alimentos menos industrializados, alternativas de variadas fontes de proteínas, incluindo carnes magras. A ideia era que os americanos poderiam se reeducar na hora da alimentação, aumentando o consumo de vegetais e diminuindo a proporção de grãos refinados e proteínas ricas em gordura, assim adicionando alimentos ao prato ao invés de retirá-los (FIGLIA *et al.*, 2020).

As altas taxas de obesidade infantil exigem terapias de combinação mais agressivas, incluindo mudanças comportamentais, medicação e intervenções cirúrgicas. As opções de tratamento utilizadas para obesidade infantil são baseadas em intervenções multidisciplinares, como dieta e mudança no estilo de vida. Apesar de demonstrarem algum resultado, tem sido muito modesto. (CZEPIEL *et al.*, 2020).

O estudo avaliou 1720 pacientes, entre eles 83 crianças, 492 adolescentes e 1145 adultos jovens. O IMC médio no início dos trabalhos no grupo das crianças (34,0) score de IMC 2,4 e adolescentes (39,1) score IMC 2,3 e adultos jovens (39,6). Foram incluídos 8 medicamentos no estudo; nem todos os medicamentos são prescritos exclusivamente para a perda de peso: bupropiona, fentermina, liraglutida, metformina, naltrexona, orlistat, topiramato e zonisamida. A metformina foi o medicamento mais prescrito em crianças (41;49,4%) e adolescentes (280; 56,9%) (CZEPIEL *et al.*, 2020).

Crianças com obesidade severa tiveram um resultado maior em relação à perda de peso (Escore Z IMC 0,17). Crianças negras tiveram um maior ganho de peso final (Escore Z IMC 0,27). No grupo dos adolescentes, os pacientes que utilizaram metformina tiveram uma menor perda de peso máxima (Escore Z 0,04) e perda de peso final (Escore Z 0,02) em relação ao grupo que utilizou fentermina e teve uma perda de peso maior (Escore Z 0,15). O estudo descreveu os padrões de prescrição farmacológica para perda de peso, diferenciando prescrição

geral e Off-label, e avaliou a eficácia desses medicamentos em alcançar a modificação de peso (CZEPIEL *et al.*, 2020).

Gunes *et al.* (2020) relacionam a obesidade em idade precoce a doenças no coração, visto que o atraso eletromecânico prediz fibrilação atrial e crianças obesas têm atraso eletromecânico. O tecido adiposo epicárdico se relaciona com o tecido adiposo visceral e causa uma resposta inflamatória local, aumentando a resistência à insulina. E, com fisiopatologia semelhante, aumenta os riscos cardiológicos.

O principal objetivo do estudo era demonstrar os efeitos da metformina no tecido adiposo epicárdico e o atraso eletromecânico em crianças usando metformina para resistência à insulina. Foram analisados 30 pacientes que não conseguiram perder peso apesar da dieta e dos exercícios físicos. A metformina foi administrada de acordo com altura e peso. Após 3 meses de terapia, houve uma diminuição significativa na espessura do tecido adiposo epicárdico (6,4 mm para 4,7mm), no atraso eletromecânico interatrial (23,6 ms para 18,1 ms) e intra-atrial (9,1 ms para 6,3 ms). Os níveis de insulina sérica foram reduzidos (21,4 mUI/L para 12,5 mUI/L). Os níveis de glicose, apesar de reduzidos, não foram significativos (89 mg/dl para 87,2 mg/dl). O peso (91,8 kg para 85,4 kg) e o índice de massa corporal (34 kg/m<sup>2</sup> para 31,8 kg/m<sup>2</sup>) também diminuíram (GUNES *et al.*, 2020).

Carreras *et al.* (2021) realizaram um estudo piloto para verificar se a dosagem de 850 mg /dia de metformina (24 meses) normalizaria problemas endócrinos e sobrepeso em crianças na pré-puberdade e puberdade com obesidade, além de observar níveis de GDF-15 (fator de crescimento e diferenciação celular, citocina da família TGF). Na referida pesquisa, 18 crianças (6-13 anos) com obesidade foram designadas aleatoriamente entre dois grupos para receber metformina ou placebo. No início do estudo, o nível sérico de GDF-15 era semelhante (79,5pg /ml); já no sexto mês, o GDF-15 aumentou significativamente no grupo metformina (117,8 pg /ml) em relação ao grupo placebo (80,1 pg/ml). O grupo metformina teve redução de gordura hepática de 10,47% aos 24 meses; já as crianças do grupo placebo apresentaram um aumento de 0,49% em relação à gordura visceral. O grupo metformina perdeu 5,49 cm<sup>2</sup>; já o grupo placebo, apenas 2,84cm<sup>2</sup> (CARRERAS *et al.*, 2021).

No estudo de Bjornstad *et al.* (2020), há uma análise secundária de dados de inscritos no programa TEENS-LABS (cirurgia bariátrica metabólica) e no programa HOJE (opções de tratamento do diabetes tipo 2 em estudo para adolescentes). A intenção dos pesquisadores era comparar as taxas de doença renal diabética, ao longo de 5 anos, nos dois grupos. A doença renal diabética tem sido a principal causa de insuficiência renal nos Estados Unidos e tem tido um aumento considerável em adolescentes com diabetes tipo 2. Assim, 30 participantes

TEENS-LABS passaram por cirurgia bariátrica (bypass gástrico e gastrectomia vertical). Participantes HOJE foram avaliados utilizando metformina isolada ou em combinação com rosiglitazona, ou estilo de vida intensivo na terapia, com insulina administrada para controle glicêmico.

Após acompanhamento de cinco anos, os resultados foram comparados entre os dois grupos. Nos participantes TEEN-LABS, o IMC inicial  $54,4 \text{ kg m}^2$  passou para  $42,9 \text{ kg m}^2$ , a hiperfiltração diminuiu de 21% para 18%, a excreção urinária de albumina diminuiu de 27% para 5%, a hemoglobina glicada de 6,8% passou para 5,9%, a triglicérides diminuiu de 152,7 mg/dL para 91,59 mg/dL e a sensibilidade à insulina aumentou de 0,04 mUI/ml para 0,12 mUI/ml. Nos participantes HOJE, o IMC inicial  $40,5 \text{ kg m}^2$  aumentou para  $41,7 \text{ kg m}^2$ , a hiperfiltração aumentou de 7% para 48%, a excreção urinária de albumina aumentou de 21% para 43%, a hemoglobina glicada passou de 6,2% para 8,8%, a triglicérides passou de 132,0 mg/dL para 187,0 mg/dL e a sensibilidade à insulina diminuiu de 0,04 mUI/ml para 0,03 mUI/ml. No final do estudo, pacientes submetidos à cirurgia bariátrica tiveram uma probabilidade menor de apresentar doença renal diabética em comparação com pacientes em uso apenas de medicação e mudanças no estilo de vida (BJORNSTAD *et al.*, 2020).

Tessarís *et al.* (2021) avaliaram a eficácia de uma abordagem multidisciplinar (cuidados endócrinos, intervenções dietéticas, exercícios físicos e avaliação psicológica) e tratamento farmacológico com metformina em 13 crianças e adolescentes com doença hipotalâmica, excesso de peso ou obesidade. O estudo foi dividido em quatro etapas, sendo a primeira o início do tratamento multidisciplinar, em que todos receberam dieta personalizada e avaliação psicológica. Na segunda etapa, pesquisadores fizeram a avaliação da eficácia terapêutica inicial com outro controle multidisciplinar. Na terceira etapa, foi introduzido tratamento farmacológico com metformina. E, na quarta etapa, verificaram a eficácia da metformina.

Na primeira análise, após 6 meses da primeira intervenção multidisciplinar, o principal resultado foi redução no ganho de peso ( $0,84 \text{ kg/mês}$  para  $0,29 \text{ kg/mês}$ ) dos 13 pacientes; 4 (30%) seguiram para a etapa em que foi inserida a metformina 500mg/dia e, após 10 dias, 1000 mg/dia. Os 4 pacientes tiveram redução de peso e IMC.

Borzutzky *et al.* (2020) utilizaram o método de Avaliação e Registro de Peso da Obesidade Pediátrica (POWER) para comparar resultados obtidos pelos médicos por meio ou não do uso da farmacoterapia. O Programa POWER proporcionou cruzar informações e levantar dados sobre os tratamentos eficazes contra obesidade. Cumpre enfatizar que 29 programas, em 2014, completaram a pesquisa e 30 programas em 2017; 16 programas completaram as duas pesquisas, coordenados pelo Centro Médico do Hospital Infantil de

Cincinnati. Em 2014, dos 29 programas somente 10 (34%) relataram a prescrição de fármacos para controle de peso, sendo a metformina o mais prescrito. Por sua vez, em 2017, 16 (53%) dos programas prescrevem fármacos como tratamento para obesidade, sendo o topiramato o mais prescrito; 3 programas relataram que não prescrevem medicação e 11 (37%) relataram a não indicação primária para perda de peso, mas prescrevem para apoiar a perda de peso quando outra indicação está presente (exemplo: o topiramato, primariamente prescrito para enxaqueca, apoia a perda de peso como efeito secundário). Em 2017, entre as razões para não oferecer terapias farmacológicas antiobesidade estavam a de que os médicos eram desfavoráveis, a falta de conhecimento sobre a prescrição, a falta de cobertura dos seguros e os estudos limitados sobre os resultados para a idade.

A maioria dos programas relatou o uso de farmacoterapias que promovem a perda de peso em crianças e adolescentes com obesidade como indicação primária ou auxiliar. A alta taxa do uso de metformina em 2014 provavelmente está associada à aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de diabetes em crianças a partir dos 10 anos de idade. Para o topiramato em 2017, as altas taxas devem estar relacionadas ao seu histórico de uso, na faixa etária pediátrica, para o tratamento de cefaleias e epilepsia. Ao levantar dados sobre obesidade, existe uma grande diferença na extração de dados entre estudos encontrados realizados com crianças e adolescentes em comparação a adultos (BORZUTKY *et al.*, 2020).

Deehan *et al.* (2021), em seu protocolo de estudo, tiveram como objetivo comparar os efeitos metabólicos da metformina sozinha ou associada a fibras fermentáveis ou os efeitos apenas das fibras fermentáveis em adolescentes obesos e determinar se as respostas se relacionam com as características (composicionais e funcionais) do microbioma intestinal. O estudo duplo-cego foi com adolescentes de 12 a 18 anos com obesidade, resistência insulínica e histórico familiar de *diabetes mellitus* tipo 2, usando metformina (850 mg 2 vezes ao dia) e fibras fermentáveis (35 g ao dia) ou uma combinação de metformina mais fibra por 12 meses.

Segundo Deehan *et al.* (2021), a microbiota intestinal pode influenciar a obesidade e seu metabolismo imunológico desregulado, facilitando a recuperação calórica, alterando a barreira intestinal e a homeostase imunológica. A pesquisa ainda sugere que a alteração da microbiota intestinal pode alterar o risco de desenvolver resistência à insulina; a combinação de metformina e fibra promove um efeito sinérgico, sendo mais eficaz do que a metformina ou a fibra sozinha. O recrutamento dos participantes estava com início previsto para 1 de abril de 2021 e data de finalização de recrutamento 1 de março de 2023.

O tratamento farmacológico deve ser introduzido após a falha de intervenções primárias, como dietas e exercícios físicos. A metformina tem demonstrado eficácia no tratamento da

obesidade entre crianças e adolescentes. Comparada com exercícios físicos e dieta, demonstrou resultados superiores. E, em comparação com intervenção como cirurgia bariátrica, o resultado foi melhor no grupo de intervenção cirúrgica.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os estudos aqui avaliados, a metformina tem sido amplamente prescrita e utilizada para a perda de peso em crianças e adolescentes. Este fato está relacionado com a falta de opções de fármacos antiobesidade aprovados para uso nesta faixa etária. Nos estudos que avaliaram o tratamento farmacológico com metformina em crianças e adolescentes obesos, podem ser observados resultados positivos na perda de peso, diminuição de IMC, melhora nos marcadores hemodinâmicos e perda de adiposidade corporal. A metformina, apesar de ser o medicamento mais prescrito entre crianças e adolescentes, foi associada a resultados negativos de perda de peso em comparação com fentermina, no grupo de adolescentes apoiou de forma mais consistente a perda de peso, apesar deste resultado a metformina tem demonstrado maior segurança para uso nessa faixa etária.

Em pacientes com obesidade severa, o resultado foi superior aos pacientes apenas obesos ou com excesso de peso. A performance foi diminuindo de acordo com a melhora do *status* de peso, indicando, assim, que a metformina tem uma influência menor na perda de peso conforme a melhora no metabolismo, quando comparada a intervenções cirúrgicas. O resultado foi melhor no grupo de intervenção cirúrgica, provavelmente devido à perda de peso consistente deste grupo durante o estudo. Cumpre ressaltar que pesquisas que comparam a metformina apenas a intervenções comportamentais, como terapia, dietas e exercícios físicos, tiveram um resultado superior ao estudo comparativo com intervenção cirúrgica.

#### 5 REFERÊNCIAS

BJORNSTAD, P. *et al.* Efeito da cirurgia médica versus terapia em rins diabéticos ao longo de 5 anos, adolescentes gravemente obesos com diabetes tipo 2, **Diabetes Care** v. 43, p. 187-195, jan. 2020. <https://doi.org/10.2337/dc19-0708>

BORZUTZKY, C. *et al.* Tendências na prescrição de farmacoterapia antiobesidade para gerenciamento de peso pediátrico: dados do grupo de trabalho POWER. **Pediatric Obesity**. 2020; e12701. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12701>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de dez anos no Brasil**. Brasília, 2021 Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/obesidade-infantil-afeta-3-1-milhoes-de-criancas-menores-de-10-anos-no-brasil>>. Acesso em: 12 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Em lançamento de campanha sobre obesidade infantil, Ministério da Saúde anuncia R\$ 90 milhões para prevenção da doença**. Brasília, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/em-lancamento-de-campanha-sobre-obesidade-infantil-ministerio-da-saude-anuncia-r-90-milhoes-para-prevencao-da-doenca>>. Acesso em: 12 out. 2021.

CARRERAS, G. *et al.* Um estudo de tratamento de 24 meses com metformina em crianças com obesidade: mudanças na circulação de GDF-15 e associações com mudanças no peso corporal e gordura visceral. **Pediatric Obesity**. 2021; e12845. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12845>

CHEW, C. S. E. *et al.* Avaliação de um programa de intervenção familiar em grupo para obesidade adolescente: ensaio piloto controlado randomizado. **Singapore Medical Journal** out. 2019. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019122>.

CZEPIEL, K. S. *et al.* Farmacoterapia para o tratamento de sobrepeso e obesidade em crianças, adolescentes e jovens adultos em um grande sistema de saúde nos EUA. **Front. Endocrinol.**, 13 May 2020 <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00290>.

DEEHAN, E. C. *et al.* Eficácia da metformina e fibra fermentável, terapia de combinação em adolescentes com obesidade grave e resistência à insulina: protocolo de estudo para um duplo-cego randomizado ensaio controlado. **Trials** 22, <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05060-8>.

FIGLIA, S. D. *et al.* Tratamento de crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso. **Science direct**, v. 50, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100871>.

GRAHAM, G. G. *et al.* Farmacocinética clínica da metformina. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 81-98, 2011.

GUNES, H. *et al.* Efeitos da metformina no tecido adiposo epicárdico e retardo eletromecânico atrial de crianças obesas com resistência à insulina. e. **Cambridge Care**, p 1-4, Jul, 2020. <https://doi.org/10.1017/S1047951120002103>

LITWIN, L. *et al.* Nenhum efeito de diabetes gestacional ou obesidade pré-gestacional em 6 anos, função ventricular esquerda da prole- acompanhamento do estudo RADIEL, **Acta Dialeológica** v.57, p.1463–1472 ,jul. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01571-z>

Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan —a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

PANAGIOTOPOULOU, O. *et al.* O uso de metformina em mães obesas está associado à melhora do perfil cardiovascular na prole. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.233, p. 246, fev.2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.054>.

RODRIGUES NETO, E. M. *et al.* Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

TESSARIS, D. *et al.* Abordagem multidisciplinar para obesidade hipotalâmica em crianças e adolescentes: um estudo preliminar. **Children**, v.8(7), p.531, jun. 2021. <https://doi.org/10.3390/children8070531>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesidade e sobrepeso**. 2021 Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 22 out. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Gráficos e tabelas**: referência de crescimento da OMS para crianças de 5 a 19 anos. 2021 Disponível em: <<https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>>. Acesso em: 27 out. 2021.



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO**

Eu Juana Brasil Ferreira RA 31456

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO ( )

NÃO AUTORIZAÇÃO (X)

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do

artigo intitulado: Eficácia da metformina no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Fernando Yano Abrão

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia. Modalidade afim \_\_\_\_\_

Juana Brasil Ferreira

Assinatura do representante do grupo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Orientador (a):

**Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.**

Goiânia, 25 de Janeiro de 2022