



Metformina na Obesidade de Crianças e Adolescentes

Demonstra contribuir positivamente para a redução do IMC, peso corporal e ainda auxiliar na redução do colesterol total em crianças e adolescentes obesos³.



O tratamento com metformina demonstra ser clinicamente útil, seguro e bem tolerado para auxiliar na redução do ganho de adiposidade e ainda, melhorar a glicemia em jejum em crianças obesas⁴.

Metformina + fluoxetina é eficaz na redução do sobrepeso em crianças e adolescentes, com significativa redução do IMC e circunferência da cintura⁸.

A obesidade é uma epidemia mundial e sua prevalência praticamente dobrou desde 1980. Ela aumenta o risco de desenvolvimento de dislipidemia, hipertensão, doença cardíaca coronariana, diabetes tipo II, acidente vascular cerebral (AVC) e redução da expectativa de vida¹. As intervenções no estilo de vida são a primeira linha de tratamento da obesidade infantil. Porém, muitas pessoas não são capazes de reduzir e manter a redução do peso corporal apenas com estas intervenções. Para crianças, a utilização da terapia medicamentosa é recomendada em situações específicas como: crianças com idade inferior a 12 anos – Apenas quando estas são acometidas por comorbidades severas, como apneia do sono ou aumento de pressão intracraniana e crianças com idade acima de 12 anos – Quando comorbidades físicas e/ou psicológicas estão presentes¹.

Metformina^{1,2}:

Fármaco amplamente utilizado em pacientes resistentes à insulina, vem sendo empregado no tratamento da obesidade em pacientes com mais de 10 anos. Em crianças obesas, a preocupação com a resistência à insulina e diabetes tipo 2, levou à utilização da metformina. Evidências demonstram que a metformina reduz a progressão da intolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, além de promover modesta perda de peso. Isto ocorre devido à ação não-insulinotrópica da metformina além de seus efeitos em aumentar a saciedade e no trato gastrointestinal. A metformina produz redução da massa gorda, sensibilidade à insulina, colesterol e triglicérides.

Review sistemático dos benefícios e riscos da metformina no tratamento da obesidade em crianças de até 18 anos de idade, sem diagnóstico de *diabetes mellitus*³.

Neste review, foram incluídos 75 estudos, dos quais 14 eram ensaios clínicos randomizados. Estes ensaios incluíam no total de 946 crianças e adolescentes, na faixa etária média de 10 a 16 anos, com IMC entre 26-41. Nestes estudos foram avaliados os resultados de IMC, peso, pressão sanguínea e lipídeos e efeitos adversos. A dose de metformina variou de 1000 – 2000mg em doses divididas em duas vezes ao dia.

PARÂMETROS	RESULTADOS
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)	<ul style="list-style-type: none"> As crianças que administraram metformina tiveram redução apresentaram maiores reduções do IMC do que os atribuídos ao grupo controle; Foram avaliados os resultados estratificados por duração do estudo, a maior diferença, favorecendo a metformina, foi vista na estimativa agrupada de 7 ensaios clínicos de 6 meses. Dois estudos com 1 ano de duração não mostrou diferença estatisticamente significativa; Análises de subgrupos apresentaram maiores diferenças na redução do IMC em pacientes com IMC na <i>baseline</i> de 35 ou maior comparado aqueles com IMC inferior a 35, embora ambos tenham sido estatisticamente significativos; Estudos com maior proporções de meninas tiveram menor reduções no IMC em relação aos estudos com mais meninos, mas ambas as análises foram estatisticamente significativas; Análises com base na média de idade indicaram que as crianças mais jovens tiveram maiores reduções no IMC comparado com os adolescentes; Análises de dose de metformina mostrou apenas uma pequena diferença em efeito com a dose de 2000mg/dia comparado a doses menores.
PESO CORPORAL	<ul style="list-style-type: none"> Evidências mostraram uma maior perda de peso estatisticamente significativa nos pacientes que administraram metformina comparado ao grupo controle; A maior diferença na perda de peso foi observada em 6 meses, enquanto que em um estudo de um ano não demonstrou nenhuma diferença significativa entre os grupos; Maiores diferenças na perda de peso foram encontradas em pacientes com IMC de 35 ou maior comparado aqueles cujo IMC na <i>baseline</i> era inferior a 35, embora ambos tenham sido estatisticamente significativos; Estratificando por sexo e dose de metformina não houve diferença importante entre os grupos.
LIPÍDEOS E PRESSÃO SANGUÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> Evidências mostraram ligeiramente maior redução do colesterol total no grupo que recebeu metformina comparado ao grupo controle; Uma pequena, mas significativamente maior alteração nos triglicérides foi encontrada no grupo que recebeu metformina; Apenas 4 estudos relataram alterações na pressão arterial, mas essas mudanças não foram consistentes em todos os estudos.
EFEITOS ADVERSOS	<ul style="list-style-type: none"> A metformina foi relativamente bem tolerada, não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento e não houve caso de acidose láctica relatado; Os eventos adversos mais comumente relatados foram de natureza gastrointestinal, que foram geralmente resolvidos com o tempo ou a redução de doses.

Evidências sugerem que a administração de metformina possa contribuir positivamente para a redução do índice de massa corporal, peso corporal e ainda contribuir para redução do colesterol total em crianças e adolescentes obesos³.

Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado avaliou o efeito da metformina no escore do índice de massa corporal, fator de risco metabólico e adipocinas em crianças obesas⁴.

Neste estudo, 151 crianças obesas e jovens, idade de 8-18 anos e escore médio de IMC 3,4, com hiperinsulinemia e/ou glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose reduzida foram submetidos aos seguintes protocolos de tratamento, durante 6 meses:

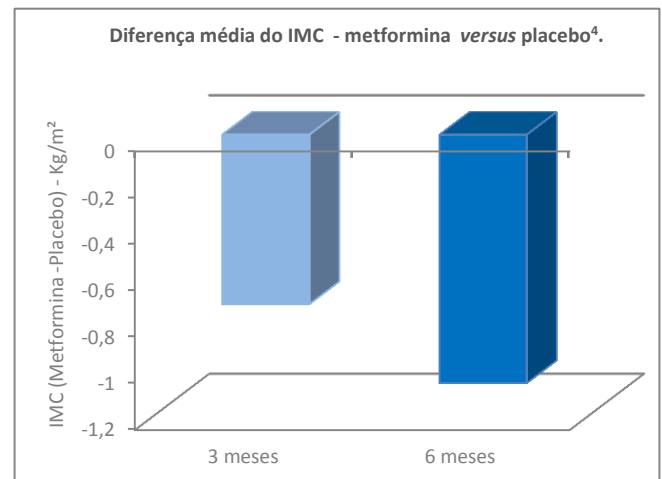
Grupo 1 (n=74):
Metformina 1g de manhã + 500mg à noite.

Grupo 2 (n=77):
Placebo.

A principal medida foi a de redução do escore de IMC em 6 meses. Os desfechos secundários incluíram os níveis de insulina e glicose a partir de testes de tolerância de glicose oral, alanina aminotransferase (ALT) e razão de leptina e adiponectina (ALR) aos 3 e 6 meses.

Resultados:

- A metformina foi associada à redução significativa no escore do IMC comparado com o placebo ($p=0,02$). Esta redução no grupo metformina foi evidente nos primeiros 3 meses e sustentado até o final dos 6 meses;
- Os pacientes que receberam metformina apresentaram peso significativamente menor em ambos os 3 e 6 meses em relação à *baseline*;
- Ainda, a metformina foi associada à redução da glicose em jejum aos 3 meses no grupo tratado com metformina comparado ao placebo, que foi sustentada durante os 6 meses;
- A ALT melhorou significativamente no grupo tratado com metformina aos 3 meses, mas isto não foi sustentado até o final dos 6 meses e a ALR melhorou significativamente em 3 meses no grupo metformina comparado ao placebo e manteve-se sustentada ao final de 6 meses;
- Boa adesão à terapia foi relatada e eventos adversos leves foram relatados que incluíam: diarreia, náusea e dor abdominal.



O presente estudo demonstra que o tratamento de curta administração de metformina é clinicamente útil, seguro e bem tolerado para auxiliar na redução do ganho de adiposidade e ainda, melhorar a glicemia em jejum em crianças obesas⁴.

Outro estudo retrospectivo com 217 crianças com síndrome metabólica, idade de 8-18 anos, que administrou metformina na dose que variava de 750mg duas vezes ao dia a 1000mg duas vezes ao dia, durante um ano, demonstrou que a administração deste fármaco proporciona melhora significativa no IMC, colesterol total e LDL nestas crianças⁵.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE METFORMINA⁴

Metformina	500mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar duas cápsulas pela manhã e uma cápsula à noite ou conforme orientação médica.

Em outro estudo envolvendo também adolescentes obesos, porém com tolerância normal à glicose, os efeitos metabólicos e cardiovasculares da metformina foram avaliados. Os resultados demonstraram que o uso deste fármaco em crianças obesas é bem tolerado e apresenta efeito benéfico sobre o IMC e controle autonômico do coração, além de melhorar a sensibilidade à insulina⁶.

Já outro estudo demonstrou que a terapia com metformina em pacientes pediátricos insulinoresistentes promoveu melhora na composição corporal e nos níveis séricos de insulina, apresentando boa tolerabilidade e segurança⁷.

Estudo randomizado, triplo-cego, placebo controlado avalia a eficácia da combinação de metformina + fluoxetina no tratamento da obesidade em pacientes entre 10 e 16 anos⁸.

Neste estudo, 180 pacientes, idade entre 10 e 16 anos, foram randomizados em quatro grupos e submetidos aos seguintes tratamentos:

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
1ª semana: Metformina 500mg	1ª semana: Fluoxetina 10mg	1ª semana: Metformina 500mg + Fluoxetina 10mg	1ª semana: Placebo
2ª semana: Metformina 1000mg	2ª semana: Fluoxetina 15mg	2ª semana: Metformina 1000mg + Fluoxetina 15mg	2ª semana: Placebo
3ª semana: Metformina 1500mg	3ª semana: Fluoxetina 20mg	3ª semana: Metformina 1500mg + Fluoxetina 20mg	3ª semana: Placebo

O estudo teve duração de vinte e quatro semanas. As doses estabelecidas foram aumentadas gradualmente e permaneceram estáveis após a terceira semana. Foram avaliados parâmetros como medidas antropométricas, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura.

Resultados:

- Após 12 semanas de tratamento, os pacientes que utilizaram o tratamento com metformina, fluoxetina, ou a combinação destes, apresentaram diminuição significativa do IMC quando comparados ao placebo ou ao início do tratamento;
- O grupo tratado com fluoxetina + metformina apresentou os melhores resultados de redução do IMC e da circunferência abdominal após 12 e 24 semanas de tratamento quando comparado aos demais grupos;
- Os resultados dos tratamentos foram mais evidentes nas 12 semanas iniciais de tratamento, reduzindo sua eficácia após este período;
- Não foram observados efeitos adversos durante as 24 semanas de tratamento.

MÉDIA DE VARIAÇÃO DOS PARÂMETROS ANALISADOS APÓS 12 E 24 SEMANAS DE TRATAMENTO⁸.

	12 semanas	24 semanas
Δ Índice de massa corporal (Kg/m²)		
Metformina (Grupo 1)	-1,1 (0,2) ^{*#}	0,9 (0,1)
Fluoxetina (Grupo 2)	-1,2 (0,3) ^{*#}	-0,6 (0,1)
Metformina + Fluoxetina (Grupo 3)	-1,2 (0,2) ^{*#}	-0,9 (0,02) ^{§‡}
Placebo (Grupo 4)	-0,5 (0,05)	0,2(0,04)
Δ Circunferência da cintura (cm)		
Metformina (Grupo 1)	2,1 (0,4) ^{*#}	-0,4(0,03)
Fluoxetina (Grupo 2)	-1,3 (0,5)	-0,4 (0,02)
Metformina + Fluoxetina (Grupo 3)	-2,5 (0,4) ^{*#}	-1,1 (0,2) ^{§‡}
Placebo (Grupo 4)	-0,4(0,05)	-0,2 (0,04)

*p<0,05 (início vs 12 semanas); §p<0,05 (semana 12 vs semana 24); #p<0,05 (entre grupos após início do tratamento vs 12 semanas); ‡p<0,05 (entre grupos após início do tratamento vs 24 semanas).

A associação de metformina + fluoxetina em dose única diária é eficaz na redução dos parâmetros como índice de massa corporal e circunferência da cintura, com maior eficácia nas 12 semanas iniciais de tratamento⁸.

Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

Tratamento para as duas semanas iniciais

CÁPSULAS CONTENDO FLUOXETINA	
Fluoxetina	5mg ⁸
Excipiente para cápsulas qsp	Uma unidade
+	
CÁPSULAS CONTENDO METFORMINA	
Metformina	500mg ⁸
Excipiente para cápsulas qsp	Uma unidade

Mande 35 cápsulas de fluoxetina e 21 cápsulas de metformina para as duas semanas iniciais de tratamento.

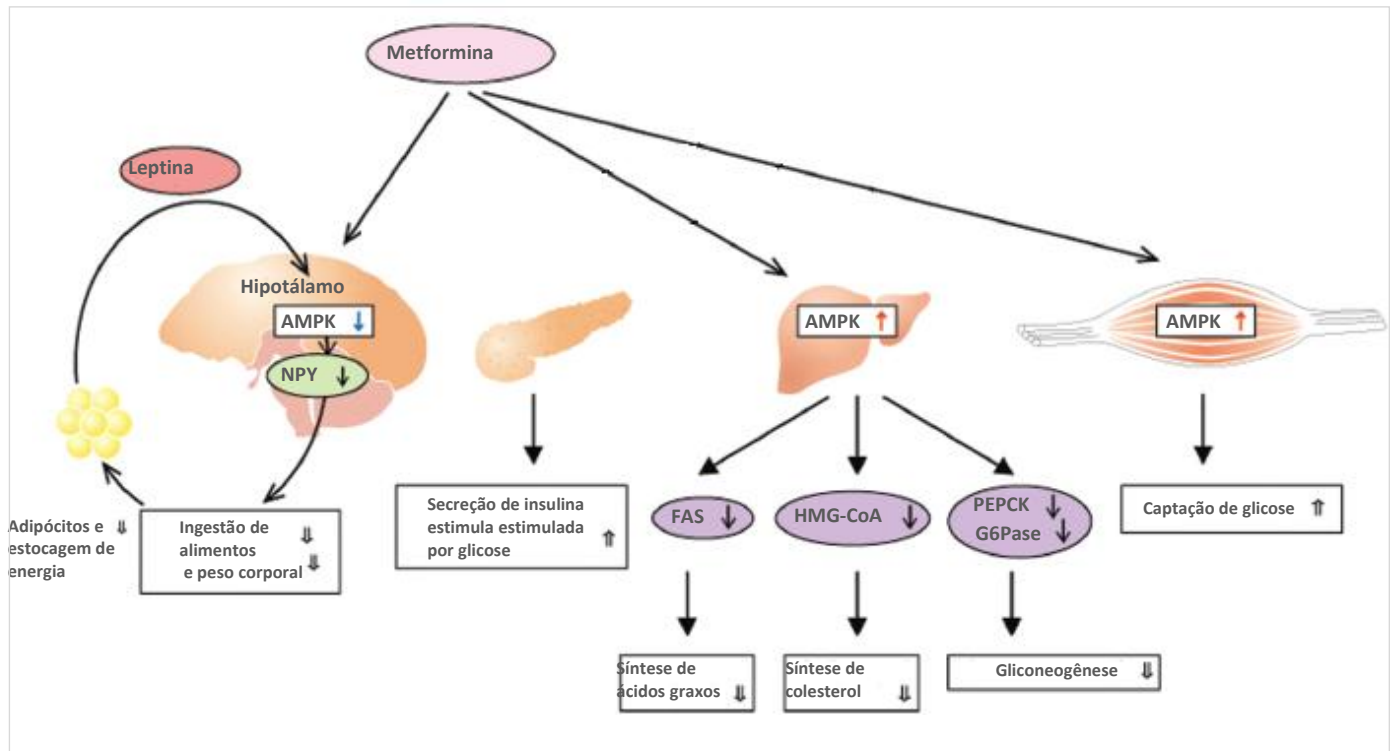
1ª semana: Administrar duas cápsulas de fluoxetina e uma cápsula de metformina ao dia.
2ª semana: Administrar três cápsulas de fluoxetina e duas cápsulas de metformina ao dia.

Tratamento a partir da terceira semana

CÁPSULAS CONTENDO FLUOXETINA	
Fluoxetina	15mg ⁸
Excipiente para cápsulas qsp	Uma unidade
+	
CÁPSULAS CONTENDO METFORMINA	
Metformina	1500mg ⁸
Excipiente para cápsulas qsp	Uma unidade

Administrar uma dose ao dia.

*A combinação da metformina + fluoxetina para redução de peso corporal em indivíduos obesos demonstra que após seis de tratamento há redução de 9,32% do peso corporal e 10,14% do IMC dos pacientes, com reduzidos relatos de efeitos colaterais⁹.



A metformina inibe a gliconeogênese, atrasa a absorção gastrointestinal de glicose e reduz a ingestão de alimentos, prevenindo o ganho de peso em pacientes obesos. Recentemente, foi revelado que estas ações da metformina estão relacionadas com a ativação de AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato). O principal efeito deste fármaco é uma diminuição da produção de glicose hepática através da supressão leve do complexo de cadeia respiratória mitocondrial I. A metformina ativa AMPK indiretamente através do aumento da razão AMP:ATP como resultado da inibição do complexo de cadeia respiratória mitocondrial I. AMPK ativado também diminui o ácido graxo e a síntese de colesterol e induz a oxidação de ácidos graxos. No músculo, a metformina estimula a AMPK e induz a absorção de glicose. Em contraste, a metformina inibe a AMPK no hipotálamo. Através da metformina a fosforilação do AMPK induzida por baixa glicose é inibida e a expressão do ácido ribonucleico mensageiro do neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo orexigênico, é suprimida no hipotálamo. Assim, o efeito anoréxico da metformina pode ser explicado pela inibição da AMPK e da expressão NPY¹⁰.

Efeitos adversos da metformina: calafrios, diarreia, dor de cabeça, indigestão, aumento de peso leve, náuseas, dores de estômago.

Literatura Consultada

Pesquisado em Novembro de 2014.

1. Petkar R, Wright N. Pharmacological management of obese child. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Jun;98(3):108-12.
2. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, et al. Treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4600-5.
3. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. JAMA Pediatr. 2014 Feb;168(2):178-84.
4. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, Kibirige M, Mathew V, Matyka K, McGovern A, Stirling H, Tetlow L, Wales J, Wright N, Clayton P, Hall C. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):322-9.
5. Luong DQ, Oster R, Ashraf AP. Metformin treatment improves weight and dyslipidemia in children with metabolic syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Sep 11.
6. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, Dziura J, Yeckel CW, Katz S, Tamborlane WV, Caprio S. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. Pediatr Diabetes. 2008 Dec;9(6):567-76. Epub 2008 Aug 27.
7. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, Ward GM, Cowell CT. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91(6):2074-80.
8. Rezvanian H, Hashemipour M, Kelishadi R, Tavakoli N, Poursafa P. A randomized, triple masked, placebo-controlled clinical trial for controlling childhood obesity. World J Pediatr. 2010 Nov;6(4):317-22.
9. Dastjerdi MS, Kazemi F, Najafian A, Mohammady M, Aminorroaya A, Amini M. An open-label pilot study of the combination therapy of metformin and fluoxetine for weight reduction. Int J Obes (Lond). 2007 Apr;31(4):713-7.
10. Nakano M, Inui A. Metformin and incretin-based therapies up-regulate central and peripheral Adenosine monophosphate-activated protein affecting appetite and metabolism. Indian J Endocrinol Metab. Dec 2012; 16(Suppl 3): S529-S531.