

Louise Cominato

Médica assistente da Unidade de Endocrinologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria. Especialista em Endocrinologia Infantil pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Mestre em Pediatria Pela Universidade de São Paulo. Professora de Pediatria do Centro Universitário Lusiada. Docente do Centro de Apoio e Pesquisa em Pediatria - CAEPP do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina Da Universidade de São Paulo. Membro da Sociedade Brasileira de Pediatria. Membro do departamento de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria do Estado de São Paulo

Tulio Konstanyner

Pediatra e Epidemiologista graduado pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos (1992). Mestre e Doutor em Ciências Aplicadas à Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (2006 e 2009) e Pós-Doutor em Epidemiologia pela London School of Hygiene & Tropical Medicine (2010-2011). Pesquisador do Projeto CrecheFiciente, Bolsista e Assessor Científico da Fapesp, Professor de Pediatria do Centro Universitário Lusiada de Santos, Professor de Pós-Graduação do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade de Santo Amaro e Neonatologista do Hospital Geral de Itapeverica da Serra. Tem experiência na área da Medicina, Epidemiologia e Saúde Pública, com ênfase em Pediatria, Nutrologia, Neonatologia e Doenças Crônicas não Transmissíveis

Aline de Paula Souza Bezerra de Lima

Acadêmica do 6o ano de Medicina do Centro Universitário Lusiada - UNILUS

Daniela Bruno Conforti

Acadêmica do 6o ano de Medicina do Centro Universitário Lusiada - UNILUS. Atuou como membro de Ligas Acadêmicas com o objetivo de aprendizado, organização de eventos, ensino e publicação de trabalhos científicos. Tem interesse na área de Clínica Médica/Cardiologia. Sócia Acadêmica da Associação Paulista de Medicina

Lucas Kieling Bittencourt

Acadêmico do 6o ano de Medicina do Centro Universitário Lusiada - UNILUS

Marcella Rocha Machado de Oliveira

Acadêmica do 6o ano de Medicina do Centro Universitário Lusiada - UNILUS

Veridiana Tagliari de Angelo

Acadêmica do 6o ano de Medicina do Centro Universitário Lusiada - UNILUS

Artigo recebido em maio de 2015 e

aprovado em junho de 2015.

EFEITOS DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E NA RESISTÊNCIA À INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: Obesidade atinge crianças e adolescentes, aumentando a resistência à insulina e risco para DM2. Tratamentos atuais apresentam baixa eficácia em relação à perda de peso. **Objetivo:** Avaliar ação da metformina no IMC e na resistência à insulina em crianças e adolescentes obesos. **Materiais e Métodos:** Busca nas bases PubMed e MEDLINE, utilizando palavras-chave obesity, metformin, pediatric. Ensaio clínico randomizado com mais de 3 no escore Jadad foram incluídos. **Resultados:** Entre os 5 estudos, a dose máxima foi 2000 mg/dia, de 3 a 6 meses. A diminuição do IMC foi de 1,07 a 1,4 kg/m² comparado ao controle. Um estudo demonstrou diminuição significativa da resistência à insulina. **Conclusão:** A metformina reduz IMC em pacientes obesos, porém não reduz resistência à insulina. Maiores estudos são necessários para identificar candidatos à metformina.

Palavras-Chave: Metformina. Pediatria. Obesidade.

EFFECTS OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Obesity affects children and adolescents, increasing insulin resistance and risk for type 2 diabetes. Current treatments have low effectiveness in weight loss. **Objective:** To evaluate the action of metformin in BMI and insulin resistance in obese children and adolescents. **Materials and Methods:** Search in PubMed and MEDLINE, using keywords obesity, metformin, pediatric was performed. Randomized clinical trials with more than 3 on Jadad score were included. **Conclusion:** Metformin reduces BMI in obese patients, but does not reduce insulin resistance. Further studies are needed to identify candidates for metformin.

Keywords: Metformin. Pediatric. Obesity.

INTRODUÇÃO

A obesidade, além de ser considerada a desordem mais comum do mundo desenvolvido, apresenta-se com maior dimensão na juventude quando comparada aos adultos¹. Sua prevalência tem aumentado drasticamente na última década, tornando-se hoje uma epidemia de proporções mundiais²⁻⁶. Essa “epidemia de obesidade” é de grande impacto na saúde pública e pode resultar em aumento do risco para doenças cardiovasculares prematuras^{1,5}.

O desenvolvimento da obesidade parece ser influenciado por um complexo conjunto de fatores genéticos, metabólicos e neurais, e também por fatores comportamentais, hábitos alimentares e atividade física⁴. Os fatores sociais que contribuem para a obesidade incluem padrão de vida familiar, uma abundância de alimentos altamente calóricos disponíveis e a diminuição da motivação pessoal e/ou oportunidades para atividade física^{4,6}. A popularidade de atividades sedentárias, como assistir à televisão e jogar videogames, pode também ter contribuído para o aumento da prevalência da obesidade infantil^{4,7,8}.

Nos dias atuais, comorbidades relacionadas à obesidade ocorrem cada vez mais cedo e tendem a progredir para a idade adulta^{1,9}. Na criança, a obesidade é associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, aumento da resistência à insulina, aumento do risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esteatose hepática, apneia do sono e problemas psicológicos que podem levar a depressão^{1,10-13}. Suas consequências imediatas incluem a discriminação social, baixa autoestima e atraso acadêmico^{14,15}.

Em relação à DM2, na maioria dos casos ela é iniciada com excesso de peso, resistência à insulina e dislipidemia, avançando através de uma fase de jejum ou de hiperglicemia pós-prandial (intolerância à glicose) antes do aparecimento de sintomas clínicos^{16,17}. Indivíduos resistentes à insulina que compensam com hiperinsulinemia podem escapar da diabetes *mellitus*, porém ainda são propensos a outras complicações, como a aterosclerose precoce, a progressão da obesidade, acantose nigricans, hipercoagulabilidade, síndrome dos ovários policísticos, infiltração gordurosa do fígado, glomeruloesclerose segmentar focal e elevação na taxa de câncer^{16,18}.

O aumento dos níveis de insulina em jejum e de resistência à insulina durante a adolescência são os principais preditores de DM2 no adulto, sendo que o segundo índice sozinho pode ser um determinante de risco cardiovascular^{11,19}. Além disso, o excesso de gordura corporal está associado com a resistência à insulina e com a disfunção do metabolismo dos carboidratos, podendo-se prever o desenvolvimento de DM2 e/ou síndrome metabólica em crianças¹⁴. Sabe-se por inúmeras investigações que a intervenção intensiva no estilo de vida por dieta e exercício físico pode promover a perda de peso e diminuir a resistência à insulina, reduzindo o risco de desenvolver a DM2. Apesar de ser a primeira escolha terapêutica para a obesidade, na prática clínica, poucos pacientes obtêm resultados satisfatórios^{10,20}. Isso tem estimulado a pesquisa para abordagens farmacológicas no tratamento da obesidade e de suas comorbidades em crianças e adolescentes.

Atualmente, a única droga aprovada para o tratamento da perda de peso da faixa etária pediátrica é o Orlistat (Xenical)^{14,21}. Porém, outros medicamentos têm apresentado resultados promissores¹⁴. Entre eles, a metformina é um medicamento tradicionalmente usado como um agente hipoglicemiante para adultos e crianças maiores que 10 anos com DM2 ou com resistência à insulina²²⁻²⁴.

Esse medicamento pertence a classe das biguanidas e é utilizado em doses que variam de 250 a 1,000 mg duas vezes ao dia^{22,24,25}. A metformina estimula a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina que reduz a produção hepática de glicose, diminui a absorção de glicose intestinal e aumenta a sensibilidade à insulina por meio da melhoria da captação e utilização de glicose periférica²⁸. Além disso, inibe a lipogênese e pode reduzir a ingestão de alimentos por efeito supressor do apetite^{14,22,27,28}.

Os efeitos colaterais comuns incluem náuseas, flatulência, distensão abdominal e diarreia geralmente temporária. A acidose láctica, um efeito colateral descrito em pacientes adultos, não tem sido relatada em crianças^{22,24,29,30}.

Embora a metformina ainda não seja aprovada para o tratamento da obesidade em crianças, seu uso off label pode ser eficaz na perda de peso e em amenizar a resistência a insulina, tornando-se popular por sua segurança e por seus múltiplos benefícios cardiovasculares e metabólicos^{10,20,22,31,32}.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a ação da metformina no Índice de Massa Corpórea (IMC) e na resistência à insulina em crianças e adolescentes obesos, em comparação ao uso do placebo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca no banco de dados Medline e Pubmed foi realizada nos meses de abril e maio de 2014. As palavras chaves usadas foram obesity, metformin e pediatric. Os artigos foram selecionados a partir de seu título e seu resumo e então analisados na íntegra.

Estudos envolvendo crianças e adolescentes com obesidade e comorbidades associadas como doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome do ovário policístico, craniofaringioma e diabetes mellitus não foram incluídos.

Os critérios utilizados para inclusão dos trabalhos foram: crianças ou adolescentes com obesidade definida por IMC > 25 ou IMC para a idade \geq percentil 85. Apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparavam metformina com placebo foram incluídos nesta revisão sistemática. Na busca primária foram encontrados 170 artigos, dos quais 154 não se enquadraram nos critérios de inclusão e 6 eram coincidentes. O escore Jadad foi utilizado para verificar a qualidade metodológica de cada estudo e apenas 5 artigos apresentaram nota maior ou igual a três.

RESULTADOS

Foram analisados cinco ensaios clínicos randomizados.

Em 2001, Freemark e Bursey publicaram o primeiro ensaio sobre o uso da metformina na obesidade pediátrica. Conduziram um estudo duplo-cego e randomizado em 29 adolescentes brancos e negros de 12 a 19 anos (IMC > 30 kg/m²). Seu objetivo foi avaliar os efeitos da metformina no IMC, na leptina sérica, na tolerância à glicose e nos lipídios séricos em adolescentes obesos com hiperinsulinemia de jejum e histórico familiar de DM2. Os participantes receberam metformina (500mg 2 vezes ao dia) ou placebo. A metformina causou uma modesta, porém significativa perda de peso nas crianças (IMC -0,5) e diminuição da taxa de leptina sérica nas meninas (5,5%) do grupo de tratamento. Em contraste, houve um aumento ligeiro do IMC (+0,9; $p < 0,02$) e da leptina sérica (16,2%) nos pacientes do grupo controle. Foi observada uma redução de 1,4 no IMC dos adolescentes tratados com metformina, em comparação com o grupo tratado com placebo. A sensibilidade à insulina foi avaliada utilizando o modelo mínimo derivado de testes de tolerância à glicose intravenosa, não se alterando durante o estudo. Entretanto, ocorreu uma pequena elevação na taxa de sensibilidade à insulina quando avaliada pelos índices em jejum, incluindo a diminuição da insulina basal e glicemia ($p < 0,02$), o índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) e o índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina ($p < 0,01$)³³.

Srinivasan e colaboradores conduziram um ensaio crossover em crianças e adolescentes de 9 a 18 anos, entre eles, 13 meninos e 15 meninas de diferentes etnias – principalmente asiáticos e caucasianos. Os pacientes foram randomizados para receber metformina (1000 mg 2 vezes ao dia) ou placebo por 6 meses, com o período de washout durando duas semanas. Informações padronizadas sobre alimentação saudável e exercícios físicos foram passadas aos pacientes, porém não se foi adotado um real programa de modificação do estilo de vida. A metformina apresentou um melhor efeito terapêutico sobre o IMC, quando comparada ao placebo (-1,26; $p = 0,002$). A sensibilidade à insulina aumentou em 10 de 22 pacientes (45%) do grupo tratado com metformina e em 6 de 22 pacientes (27%) do grupo com placebo. Como no estudo citado anteriormente, a metformina foi efetiva em reduzir a insulina de jejum ($p = 0,011$) e modestamente a glicemia de jejum ($p = 0,048$), porém não se foi possível obter resultados significativos em relação à sensibilidade à insulina por modelo mínimo³⁴.

A Glaser Pediatric Research Network realizou um estudo duplo-cego, randomizado e multicêntrico para avaliar se a ação prolongada de metformina extended release (XR) seria efetiva em reduzir o IMC em adolescentes obesos. Setenta e sete adolescentes obesos (IMC \geq percentil 95 e peso < 136 kg) entre 13 e 18 anos e de diferentes etnias foram randomizados para receber metformina XR (2000 mg/dia) ou um placebo idêntico, além do programa de modificação de estilo de vida aplicado nos dois grupos. A metformina XR foi administrada em 39 pacientes e 38 participantes receberam placebo. A droga causou uma modesta, porém significativa redução no IMC (-0,9). Em

contraste, o IMC elevou-se ligeiramente no grupo tratado com placebo (+0,2; $p=0,03$). Não foram observados efeitos significativos da metformina XR nos índices de insulina (HOMA-IR, ISI, área de insulina abaixo da curva). Além disso, houve uma diminuição do efeito positivo da metformina XR no IMC no final do período de 12 meses pós-tratamento quando comparada com placebo (+1,3; $p=0,02$). A metformina não teve impacto significativo na massa magra ou gorda analisada por DXA e na gordura intraperitoneal ou subcutânea vistas na tomografia computadorizada abdominal³⁵.

O ensaio MOCA (Metformin in Obese Children and Adolescents) recentemente publicado é um ensaio duplo-cego, randomizado e multicêntrico conduzido em 6 centros pediátricos do Reino Unido, com o objetivo de avaliar o efeito da metformina no IMC. Crianças e adolescentes ($n=151$) de 8 a 18 anos foram randomizados para receber metformina (1000 mg pela manhã, 500 mg à noite) ou um placebo idêntico por 6 meses. Forneceram-se conselhos padronizados para um estilo de vida saudável a todos os participantes. A metformina foi associada a uma redução significativa no IMC quando comparada ao placebo (diferença média ajustada entre os grupos -1,07; $p=0,005$). Não foram observados efeitos significativos da metformina nos índices de resistência à insulina (insulina de jejum, HOMA-IR, Whole Body Insulin Sensitivity Index)³⁶.

Em 2012, Evia-Viscarra e colaboradores publicaram um ensaio duplo-cego e randomizado em adolescentes obesos de 9 a 18 anos para comparar as concentrações séricas de citocinas inflamatórias, interleucina 6 (IL-6), proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), adiponectina e fator de necrose tumoral α (TNF α) antes e após 3 meses de tratamento com metformina em adolescentes obesos com resistência à insulina. Vinte e seis adolescentes foram randomizados para receber metformina (500 mg/dia) ($n=12$) ou placebo ($n=14$) durante os primeiros 8 dias. A dose foi então aumentada para um comprimido a cada 12h (dose total de metformina de 1000 mg/dia) durante 3 meses. Ambos os grupos receberam recomendações alimentares e de exercício físico (caminhada moderada por 30 minutos, 3 vezes por semana). Em relação ao IMC, ambos os grupos demonstraram uma redução significativa entre o início e o final do tratamento. O grupo da metformina inicialmente possuía um IMC de 33,44 ($\pm 5,82$) e após a intervenção, 32,71 ($\pm 5,77$). Observou-se um aumento nas concentrações de insulina sérica no grupo placebo ($p=0,01$). Em contraste, no grupo tratado com metformina, estes níveis foram reduzidos ($p=0,64$). O valor calculado para o índice HOMA-IR demonstrou um aumento significativo no grupo de placebo ($p=0,005$) e uma redução aparente no grupo tratado com metformina, apesar desta não ser significativa³⁷.

DISCUSSÃO

A presente revisão incluiu estudos com o objetivo de avaliar os efeitos da metformina no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes. A média de idade dos participantes foi de 8 a 18 anos, sendo que a maioria se encontrava no período da adolescência³³⁻³⁷.

Em todos os estudos³³⁻³⁷ observou-se uma diminuição significativa do IMC nos usuários da metformina que variou de 1,07 a 1,4 kg/m² no período de 339 ou 6 meses³³⁻³⁶, quando comparado ao grupo tratado com placebo. A maior perda de peso ocorreu no estudo de Freemark, o qual possuía a maior média de IMC anterior a intervenção (41,5 $\pm 0,9$), apesar de nenhuma recomendação ou alteração do estilo de vida ter sido proposta³³. Srinivasan também não utilizou intervenção alguma e obteve a segunda maior diminuição no IMC (-1,26) em comparação ao grupo controle³⁴. Dois estudos (Kendall e Evia-Viscarra) realizaram apenas recomendações sobre dieta e exercício físico, enquanto o de Wilson e colaboradores submeteu seus pacientes a um programa estruturado de modificação de estilo de vida³⁵⁻³⁷.

Mudanças na alimentação e a adição de exercícios físicos, levando em conta características individuais, são os principais elementos determinantes para uma perda de peso sustentável e duradoura³⁸. É esperado que, quanto mais intensa a modificação do estilo de vida, maior seja a diminuição no IMC. Entretanto, isso não foi observado nos estudos, podendo ser explicado por: (1) intervenções não adequadas para promoção de perda de peso efetiva (2) diferentes IMC pré-intervenção³³⁻³⁷.

A perda de peso, mais especificamente de gordura, implica em diminuição da circunferência abdominal, a qual se apresenta como marcador de risco cardiovascular³⁹. A gordura visceral está relacionada ao desenvolvimento da resistência à insulina em adolescentes^{40,41} e a diminuição desta, ao contrário da subcutânea, apresenta maiores benefícios metabólicos em adultos⁴². Em um dos estudos³⁴ foi encontrada uma diminuição significativa da circunferência abdominal. No entanto, o autor sugere que o resultado encontrado seria uma consequência da perda de gordura subcutânea, e não da perda de gordura visceral, o que poderia ser uma das causas de ineficiência da droga em reduzir a resistência à insulina nos pacientes.

Para determinar essa redução, os índices HOMA-IR, QUICKI, modelo mínimo de sensibilidade à insulina e/ou WBSI foram utilizados pelos estudos apresentados³³⁻³⁷. Dentre esses índices, o mais utilizado atualmente na prática clínica é o HOMA-IR, por ser uma ferramenta útil de fácil aplicação⁴³. De todos os estudos analisados, apenas Freemark demonstrou redução significativa desse índice³³. A diminuição da insulina de jejum é um dos parâmetros mais fortemente associados à diminuição da resistência à insulina⁴⁴. Houve uma diminuição significativa da insulina de jejum quando comparada ao placebo somente no estudo de Srinivasan³⁴. No estudo de Freemark a insulina de jejum diminuiu de forma significativa apenas no grupo tratado com metformina provavelmente devido aos níveis elevados de insulina antes da intervenção³³.

Diferentes doses de metformina foram utilizadas nos estudos. O efeito terapêutico da droga parece não se alterar conforme sua dose. Freemark fez uso de 1000 mg por dia e obteve uma diferença no IMC de -1,4 em relação ao placebo³³. Srinivasan e Wilson fizeram uso do dobro da dose do medicamento (2000 mg por dia) e obtiveram uma redução de 1,26 e 1,1, respectivamente^{34,35}. Esta última diminuição representa aproximadamente 3 kg de diferença em um indivíduo de estatura de 165 cm³⁵.

O período de intervenção foi relativamente curto em quatro estudos^{33, 24, 36,37} e apenas um durou mais que seis meses³⁵. A falta de estudos prolongados utilizando a metformina acarreta em uma limitação na análise de sua eficácia em longo prazo. Os efeitos após a interrupção do tratamento parecem ter sido revertidos. O estudo de Wilson seguiu os pacientes por mais seis meses após intervenção e o IMC retornou a valores próximos ao início do estudo³⁵.

Além disso, o número de participantes utilizados nos estudos foi também relativamente pequeno. Apenas um estudo utilizou uma amostra com mais de 100 participantes³⁶.

CONCLUSÃO

A metformina é capaz de reduzir o IMC em pacientes obesos de 8 a 18 anos, independente das intervenções no estilo de vida. Diferentemente dos seus efeitos observados em adultos, o medicamento parece não ter a mesma eficácia em reduzir a resistência insulínica na faixa etária pediátrica. Estudos com maior tempo de acompanhamento e maior número de participantes são necessários para identificar potenciais candidatos à terapia com metformina.

REFERÊNCIAS

1. Rogovik AL, Chanoine JP, Goldman RD. Pharmacotherapy and weight-loss supplements for treatment of paediatric obesity. *Drugs*. 2010 Feb 12; 70(3):335-46.
2. Fleischman A, Rhodes ET. Management of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes in children: consensus and controversy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009; 2:185–202.
3. World Health Organization. World Health Statistics 2009. Disponível em: <http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf>. Acesso em 7 agost 2009.
4. Acosta MC, Manubay J, Levin FR. Pediatric obesity: parallels with addiction and treatment recommendations. *Harv Rev Psychiatry*. 2008; 16(2):80-96.
5. Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group. Intraperitoneal fat and insulin resistance in obese adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Feb; 18(2):402-9.
6. Nammi S. et al. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J*. 2004; 3:3.
7. Marshall SJ. et al. Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(10):1238–46.
8. Baur LA, Hazelton B, Shrewsbury VA. Assessment and management of obesity in childhood and adolescence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct 4; 8(11):635-45.
9. US Preventive Services Task Force. Screening and interventions for overweight in children and adolescents: recommendation statement. *Pediatrics*. 2005; 116 (1):205-9.
10. McDonagh MS. et al. 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.
11. Burgert TS. et al. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes*. 2008 Dec; 9(6):567-76.

EFEITOS DA METFORMINA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E NA RESISTÊNCIA À INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
EFFECTS OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

12. Weiss R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362–2374.
13. Mauras N. et al. Metformin use in children with obesity and normal glucose tolerance—effects on cardiovascular markers and intrahepatic fat. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(1-2):33-40.
14. Matson KL, PharmD, Fallon RM. Treatment of Obesity in Children and Adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012; 17(1):45–57.
15. Centers for Disease Control and Prevention US Department of Health and Human Services. Overweight and Obesity. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/obesity/index.html>>. Acesso em: 19 nov. 2011.
16. Atabek ME, Pirgon O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 21(4):339-48.
17. Freemark M. Pharmacologic approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3-13.
18. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2526-2539.
19. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies. *Pediatr Drugs.* 2003; 5:291-299.
20. Brufani C. et al. Systematic review of metformin use in obese non diabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(2):78-85.
21. US Food and Drug Administration. Orlistat Update Pediatric Advisory Committee Meeting. March 22, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM205380.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2011.
22. Dolinsky DH, Armstrong SC, Kinra S. The clinical treatment of childhood obesity. *Indian J Pediatr.* 2013 Mar; 80 Suppl 1:S48-54.
23. Iughetti L. et al. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: present and future. *J Obes.* 2011; 2011:928165.
24. Wald AB, Uli NK. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current agents and future directions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009 Sep; 10(3):205-14.
25. Kay JP. et al Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism.* 2001 Dec; 50(12):1457-61.
26. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002; 137:25 – 33.
27. Prager R, Schernthaner G, Graf H: Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent mellitus. *Diabet Med.* 1988; 5:315-319.
28. Groop L. et al: Different effects of insulin and oral ant-diabetic agents on glucose and energy metabolism in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1989; 32:599-605.
29. August GP. et al; Endocrine Society. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4576–99.
30. Penildon S. *Farmacologia – Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010; 8. ed., p.818.*
31. Catoira N. et al. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: current status and perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11:2973–2983.
32. Quinn SM. et al. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obesity Rev.* 2010; 11:722–730.
33. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001 Apr; 107(4):E55.
34. Srinivasan S. et al. 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.
35. Wilson DM. et al. Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group. Metformin extended release treatment of adolescent obesity: a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial with 48-week follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Feb; 164(2):116-23.
36. Kendall D. et al. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan; 98(1):322-9.

37. Evis-Viscarra ML. et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(1-2):41-9.
38. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Nutrologia. *Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação.* São Paulo, 2008.
39. Pereira PF. et al. Circunferência da cintura e relação cintura/estatura: úteis para identificar risco metabólico em adolescentes do sexo feminino? *Rev Paul Pediatr.* set 2011; 29(3):372-377.
40. Weiss R. et al. The “obese insulin sensitive” adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3731–3737.
41. Rodriguez G. et al. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(Suppl 3):S54–S58.
42. Park HS, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med.* 2005; 22:266–272.
43. Vasques ACJ. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. *Arq bras endocrinol metab.* fev 2008; 52(1):32-39.
44. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq bras endocrinol metab.* abr 2006; 50(2): 208-215.