



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Análise da efetividade do tratamento medicamentoso em
crianças e adolescentes obesos**

Marcus Vinicius Sacramento França

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária Solange Della-Cella.
Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos/SIBI-UFBA

F814 França, Marcus Vinicius Sacramento

Análise da efetividade do tratamento medicamentoso em
crianças e adolescentes obesos/Marcus Vinicius Sacramento.-
Salvador, 2013.

77p.

Orientadora: Prof^ª Isabel Carmen Fonseca Freitas
1.Obesidade.2.Crianças-obesidade. 3.Adolescentes –
obesidade.4.Tratamento médico I. Freitas, Isabel Carmen
Fonseca.II.Universidade Federal da Bahia.III. Título.

CDU:616-056.257



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Análise da efetividade do tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes obesos

Marcus Vinicius Sacramento França

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Monografia: *Análise da efetividade do tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes obesos*, de **Marcus Vinicius Sacramento França**.

Professor orientador: **Isabel Carmen Fonseca Freitas**

COMISSÃO REVISORA

- **Isabel Carmen Fonseca Freitas (Presidente)**, Professora Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Isabel Freitas

- **Leandro Dominguez Barretto**, Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Leandro Dominguez Barretto

- **Domingos Macedo Coutinho**, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Domingos Macedo Coutinho

- **Caroline Brandi S. Sales**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PgPAT).

Assinatura: Caroline Brandi S. Sales

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2013.

*Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.
Porém, há os que lutam toda a vida.
Esses são os imprescindíveis.*

(Bertolt Brecht)

Aos meus pais, Marilene e Claudemário França.

EQUIPE

- Marcus Vinicius Sacramento França, acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
Correio-e: marcus90franca@gmail.com
- Isabel Carmen Fonseca Freitas, mestrado e doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Professora adjunto de Pediatria na Universidade Federal da Bahia e Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, especialista em Endocrinologia Pediátrica e Medicina da Adolescência.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- A Professora Isabel Carmen Fonseca Freitas por sua orientação durante a realização desse trabalho, pela paciência, atenção, compreensão e disponibilidade para esclarecer dúvidas, realizar correções, ensinamentos e aconselhamentos.
- Ao amigo Marcos Castro, que sempre se mostrou solícito nos momentos em que necessitei de ajuda.
- Ao Professor José Tavares-Neto, por suas orientações e exigências necessárias.
- A minha família, pelo carinho e suporte.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
I. RESUMO.....	3
II. OBJETIVOS.....	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	5
IV. METODOLOGIA.....	20
V. RESULTADOS.....	21
VI. DISCUSSÃO.....	42
VII. CONCLUSÕES.....	51
VIII. SUMMARY.....	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
IX. ANEXOS	
ANEXO I. QUADRO METFORMINA	
ANEXO II. QUADRO SIBUTRAMINA	
ANEXO III. QUADRO ORLISTAT	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I	7
Figura II	8
Figura III - Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989 e 2008-2009.....	11
Figura IV - Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989 e 2008-2009.....	11
Figura V - IMC recém nascidos até 2 anos de idade, sexo feminino	15
Figura VI - IMC de 5 a 19 anos de idade , sexo masculino	15
Figura VII - IMC entre 0 e 5 anos, sexo feminino.....	16
Figura VIII	16

I. RESUMO

Introdução: estudos recentes apontam para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes. Essa população torna-se mais exposta ao risco de desenvolver diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças ortopédicas, SAHOS, dentre outras comorbidades. **Objetivo:** avaliar a efetividade do tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes obesos. **Metodologia:** trata-se de uma revisão de literatura incluindo ensaios clínicos avaliando o uso de orlistat, metformina e sibutramina nessa faixa etária, escritos em português, inglês e espanhol, de livre acesso e divulgados a partir de 2000. **Resultados:** observou-se, através dos 19 artigos referentes ao uso de metformina, sibutramina e orlistat, redução no IMC, colesterol LDL e HDL, triglicérides, na insulinemia, glicemia e aumento da taxa leptina adiponectina (ALR) maiores no grupo de intervenção. Na população que usou metformina e orlistat, observou-se maior frequência de eventos adversos gastrointestinais. Já nos grupos que usaram sibutramina, houve uma menor redução nos níveis pressóricos e frequência cardíaca. Com este medicamento foram observadas as seguintes reações adversas: cefaléia, xerostomia, obstipação, equimoses. **Discussão:** na maioria dos estudos registra-se maior redução do IMC no grupo experimental como principal desfecho observado. Em relação ao aumento da sensibilidade e redução da resistência à insulina, houve resultados contraditórios, a depender do parâmetro utilizado para avaliação. Ao utilizar-se a análise minimal, não se identifica vantagens nessas características com o uso da metformina. Já através dos índices *QUICK*(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), *ISI*(Insulin Sensitivity Index) e *HOMA*(Homeostasis Model of Assessment), observa-se, em alguns estudos, bons resultados. Possivelmente a *ALR* permita uma melhor avaliação na sensibilidade à insulina. Em relação à sibutramina o decréscimo do IMC e seu efeito benéfico na redução nos níveis pressóricos foram diminuídos pelo aumento da atividade simpática decorrente do uso desse medicamento. Quanto ao uso do orlistat observou-se redução da absorção de gordura relacionado com menor absorção de vitaminas lipossolúveis, tais como a vitamina D e possivelmente de outros nutrientes. No entanto, não houve comprometimento do crescimento estatural dos pacientes tratados com esta droga. **Conclusão:** O uso de orlistat ou metformina ou sibutramina associado à mudança no estilo de vida contribui para redução ponderal, no entanto, não sabemos se isto é mantido em longo prazo. Alguns estudos relataram melhora no perfil glicêmico e lipídico na população pediátrica. No entanto, há necessidade de novos estudos analisando função hepática, renal e eventos adversos relacionados ao uso de tais medicamentos.

Palavras chave: 1. Obesidade; 2. Crianças; 3. Adolescentes; 4. Metformina; 5. Orlistat; 6. Sibutramina.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Analisar a literatura em relação à efetividade do tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes obesos.

SECUNDÁRIOS

1. Identificar os critérios de indicação para o uso de metformina, sibutramina e orlistat no tratamento da obesidade na população pediátrica.
2. Descrever as vantagens e desvantagens do uso de metformina no tratamento da obesidade na população pediátrica.
3. Relatar as vantagens e desvantagens do uso de sibutramina no tratamento da obesidade na população pediátrica.
4. Registrar as vantagens e desvantagens do uso de orlistat no tratamento da obesidade na população pediátrica.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. OBESIDADE: DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

A obesidade é uma doença crônica multifatorial decorrente de aspectos genéticos, ambientais, comportamentais e neuroendócrinos. É caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que pode atingir níveis capazes de comprometer o bem-estar e a saúde do indivíduo (DGS, 2005; Frelut e cols., 2000).

Para a OMS, a obesidade é caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal com potencial prejuízo à saúde, decorrente de vários fatores, sejam esses genéticos ou ambientais, como padrões dietéticos e de atividade física ou ainda fatores individuais de susceptibilidade biológica, entre muitos outros, que interagem na etiologia dessa patologia (OMS, 1997). O aumento do peso secundário ao aumento da adiposidade em indivíduos entre zero e doze anos é denominado obesidade infantil (Ferreira e cols., 2007). Considerando-se que, segundo a OMS, a adolescência tem como limites cronológicos 10 e 19 anos, pode-se concluir que a obesidade pediátrica compreende a faixa etária de zero a 19 anos. Trata-se de um problema de saúde pública com conseqüências mais drásticas e precoces, tais como: doença cardiovascular, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensão arterial, doenças osteoarticulares, dentre outras (Silva e cols., 2007).

Segundo Bouchard, a obesidade pode ser classificada em (Dâmaso, 1993):

- a) Obesidade tipo I: excesso de massa gorda total sem nenhuma concentração de gordura em região corporal específica;
- b) Obesidade tipo II: obesidade andróide, com excesso de gordura subcutânea na região abdominal e do tronco;
- c) Obesidade tipo III: excesso de gordura viscerο-abdominal;
- d) Obesidade tipo IV: obesidade ginecóide, com excesso de gordura gluteofemoral.

A obesidade também pode ser exógena, nutricional ou secundária, que é multifatorial e endógena ou hormonal ou primária. A obesidade é classificada em hiperplásica e hipertrófica. A primeira é a mais comum na infância e adolescência e decorre do aumento da quantidade de adipócitos, relacionando-se com maiores chances de desenvolvimento de obesidade na fase adulta. Já no tipo hipertrófico se dá apenas o aumento do tamanho da célula adiposa (Soares e cols., 2003).

A obesidade exógena é o resultado do desequilíbrio entre a ingestão e o consumo energético (Friedman e cols., 2000). O consumo energético total é composto por consumo

energético basal, atividade física e consumo da termogênese. O primeiro componente representa até 70% do consumo energético total e corresponde à taxa calórica diária necessária para manter as funções vitais do organismo em repouso (McArdle e cols., 1992). O consumo relacionado à atividade física pode variar de 20 % a 80%. O outro componente do consumo energético é a termogênese, que decorre do gasto com a mastigação, trânsito alimentar, digestão e absorção de alimentos (Scopinaro, 1999).

A existência de mecanismos de reserva energética foi necessária em períodos de privação alimentar. No entanto, o acúmulo excessivo de gordura como mecanismo de reserva energética resulta em obesidade (Spiegelman & Flier, 2001). As principais fontes de energia para o organismo são carboidratos, lipídios e proteínas. Como a capacidade de armazenar glicogênio e proteínas é limitada em comparação a reserva de lipídios no tecido adiposo, todo excesso de energia ingerido é convertido em tecido adiposo principalmente (Flier e cols., 1998; Laycock e cols., 1996).

O acúmulo excessivo de lipídios no tecido adiposo leva a liberação excessiva de ácidos graxos no sangue, conseqüência também do aumento da atividade simpática na obesidade. O excesso de ácidos graxos livres aumenta a lipotoxicidade no retículo endoplasmático e mitocôndrias de alguns órgãos como o fígado e o pâncreas. Esse aumento também está relacionado à disfunção dos receptores de insulina, levando a hiperglicemia devido a resistência à insulina e gliconeogênese hepática compensatória (Boden e cols.,1994; Pan e cols., 1997; Richard, 2007).

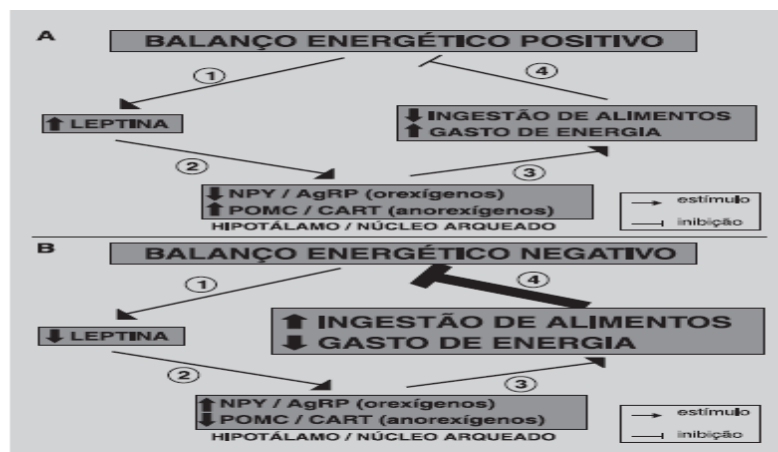
Fatores genéticos estão associados de 24 a 40% da variação do IMC em pacientes obesos podendo, dessa maneira, influenciar na resposta do organismo a ingestão de alimentos e gasto energético (Bouchard e cols.,1994). Os adipócitos, os protagonistas na obesidade, produzem a adiponectina, leptina e resistina. A leptina estimula neurônios hipotalâmicos estimulador de proopiomelanocortina (POMC), cuja molécula é clivada em hormônio liberador da melanocortina (MSH), que se liga a seu receptor(MC4R) e estimula a anorexia. Portanto, mutações no gene da proopiomelanocortina, da leptina (POMC), no receptor da melanocortina (MC4R) estão relacionadas à hiperfagia e obesidade grave de início precoce, além de alterações gonadais e/ou adrenais, na densidade óssea e nos níveis séricos de insulina. Camundongos homozigotos com mutação no gene ob são obesos devido à carência de leptina (Farooqi e cols., 1998, 1999, 2001 e 2003; Clement e cols., 2003; Krude e cols., 1998; Yaswen e cols., 1999).

A leptina, ao ligar-se a receptores hipotalâmicos, reduz a secreção de neuropeptídeo Y(NPY), peptídeo relacionado ao gene aguti e aumenta os níveis de melacortina, da

alfamelanotrofina e CART (peptídeo regulado pela cocaína-anfetamina) (Figura I) (Rodríguez Scull, 2003). Além disso, a leptina estimula, a nível hipotalâmico, a liberação de tireotrofina e receptores noradrenérgicos (Bjorback e cols., 2002). A via desencadeada através de receptores adrenérgicos alfa 1 e beta 3 estimula a perda de peso e a anorexia. Já os outros receptores atuarão de maneira oposta no peso e no apetite. (Leibawits e cols., 1970). A serotonina, cuja liberação é estimulada por vias olfatórias e gustatórias, modula a quantidade e a qualidade dos alimentos ingeridos, reduzindo o percentual de ácidos graxos nas refeições (Smith e cols., 1998). Os peptídeos intestinais também contribuem para a regulação do apetite. A colecistocinina e o peptídeo liberador da gastrina, por exemplo, são anorexígenos. O peptídeo semelhante ao glucagon possui ação insulínica: aumentando os níveis de insulinemia, reduzindo a produção de glucagon, a glicemia e aumentando a saciedade (Meier e cols., 2002).

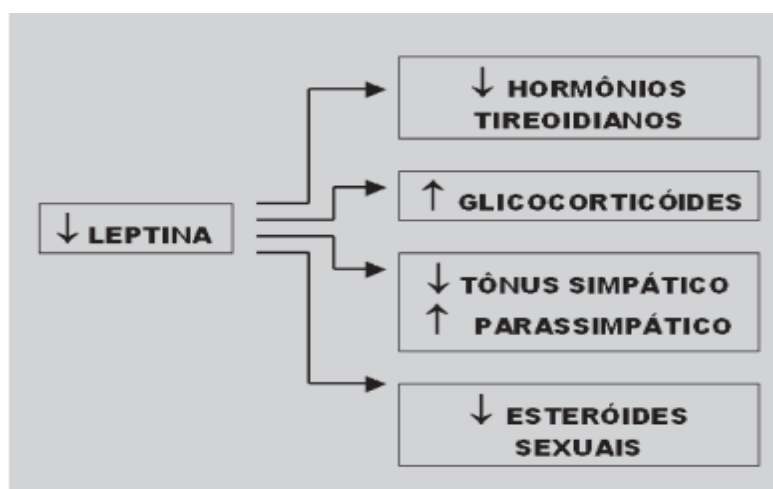
Os neurônios do núcleo arqueado que respondem a leptina possuem projeções para o núcleo hipotalâmico dorsomedial, ventromedial, área lateral do hipotálamo e outras áreas do cérebro, estimulando a secreção de certas substâncias como o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) e liberador da corticotrofina (CRH) (Figura II), além de agirem na secreção de norepinefrina, serotonina e dopamina (Donato Jr. e cols., 2004).

FIGURA I



Donato Jr. e cols., 2004.

FIGURA II



Donato Jr. e cols., 2004.

Quanto maior o peso de um indivíduo, maiores são os níveis de leptina devido à hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos. Sendo assim, logicamente haveria um incremento ao gasto energético e anorexia. No entanto, não é isso que se percebe em obesos. Para esse fato, surgiu a hipótese de que esses indivíduos apresentariam resistência à leptina (Hofbauer e cols., 2002). Outros autores propuseram que a leptina atuaria de maneira mais ou menos eficiente de acordo com a variação de seus níveis séricos: foi observado, em humanos, maior eficiência da leptina durante a queda de sua produção em comparação ao seu aumento. Portanto, indivíduos em franco ganho de peso teriam maior quantidade de leptina, no entanto, esse hormônio não seria tão eficiente. Já durante a perda ponderal, a queda nos níveis desse anorexígeno repercutiria de maneira mais notória. Sendo assim, a leptina pode ser entendida como um hormônio de defesa para situações de baixa ingesta e alto gasto energético (Flier e cols., 2002).

Essa diferença da responsividade à leptina pode ser explicada pela saturação do transporte da leptina pela barreira hematoencefálica, retroalimentação negativa entre a concentração sérica de leptina e seus receptores (ob-R) (Halaas e cols., 1997). A proteína SOCS-3 (supressor do sinal de citocina 3) atuaria nessa via de *downregulation*. Essa proteína é produzida após ligação do receptor com a leptina e inibe o mesmo. Sendo assim, quanto mais leptina, maior seria a produção de SOCS-3 e menor a responsividade a esse hormônio (Bjorbaek e cols., 1998).

A resposta do organismo diante à exposição a uma grande quantidade de alimento é a conversão de moléculas em triglicérides e sua estocagem no tecido adiposo para posterior utilização em momentos de privação energética, garantindo, dessa forma, a sobrevivência

(Obici e cols., 2002). Vale ressaltar que a ingestão, o gasto e o acúmulo calórico são regulados por várias vias neuro-hormonais a fim de contrarregular o ganho excessivo de peso. Assim, pessoas se tornam obesas talvez por não serem capazes de controlar esse desequilíbrio entre a ingesta e o gasto energético (Campfield e cols., 2002).

Existem algumas síndromes genéticas relacionadas à obesidade. As mais conhecidas são Prader-Willi e Badert Biedl. A síndrome de Prader-Willi decorre da mutação na região 15q11-13 e é caracterizada por hiperfagia, obesidade e hipotonia iniciadas no primeiro ano de vida, além de deficiência mental, hipogonadismo hipogonadotrópico e alguns dismorfismos (Pina-Neto e cols., 1997). Outra síndrome genética associada à obesidade é a síndrome de Badert Biedl, relacionada a mutação nas regiões cromossômicas 11q13,15q22.3-q23 e 16q21 e caracterizada por polidactilia, retinopatia pigmentar, doença renal, hipoplasia genital e retardo mental (Green e cols., 1989; Harnet e cols., 1988).

Os hábitos de vida são fortes aliados no combate à obesidade. Uma pesquisa realizada dentro do projeto Programa de Estudos e Vigilância Nutricional de Escolares (PREVINE) demonstrou que a porcentagem de gordura corporal nas crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade apresentava correlação direta e significativa com o tempo médio diário de permanência sentado e uma correlação inversa e significativa com o tempo médio diário de sono (Giugliano e cols., 2004). Fonseca e cols. (1998) observaram que existe uma relação direta entre horas diárias em frente à televisão e aumento de IMC em adolescente. Há registros de uma tendência a ganho de gordura corporal em indivíduos entre 8 e 13 anos menos ativas (Sunnergardh e cols., 1996).

A urbanização, os hábitos rotineiros, a melhora dos níveis socioeconômicos, o acesso fácil a eletroeletrônicos, a falta de espaços adequados e a violência urbana contribuem para o aumento do sedentarismo em crianças. Quando a criança passa maior tempo ocupada diante de aparelhos eletrônicos, o automatismo das refeições aumenta e a qualidade das mesmas diminui, o que favorece a ingestão de alimentos com pouco valor nutritivo (Silveira e cols., 2006). Além disso, a mídia estimula crianças a desejarem determinados alimentos de elevada densidade energética, que possuem baixo valor nutricional na maioria das vezes (Freitas e cols., 2009). Filhos de pais obesos possuem maior propensão a desenvolverem obesidade não apenas devido à hereditariedade, mas também aos hábitos alimentares dos pais (Rech e cols., 2007). Crianças, cujas mães voltam ao trabalho precocemente, possuem maiores chances de sobrepeso e obesidade devido ao desmame precoce e também por serem mais “agradadas” com alimentos com alto valor calórico. Filhos de mães primíparas, bem como o peso ao nascer parecem ser fatores de risco para desenvolvimento de obesidade (Jesus e cols., 2010).

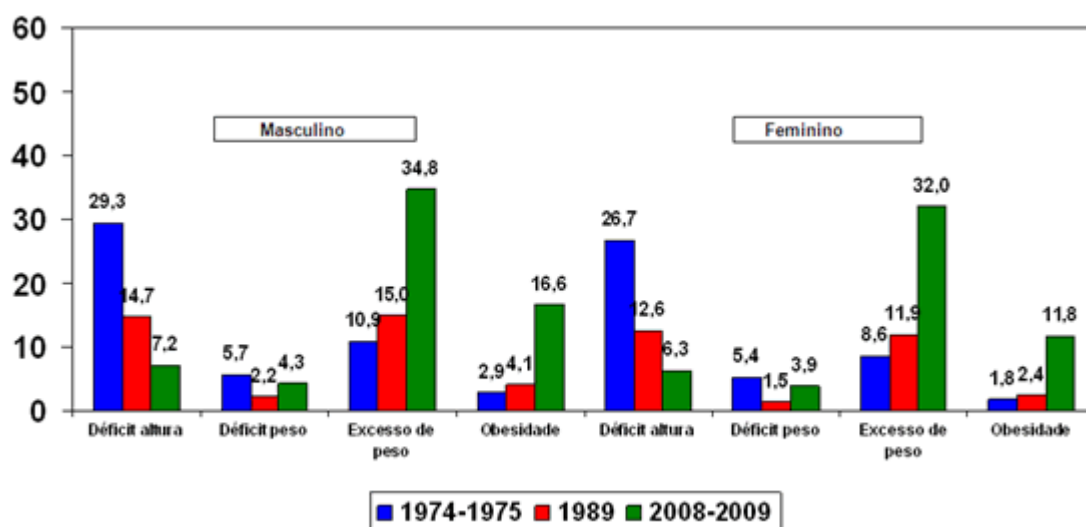
Nos adolescentes, a maturação sexual relaciona-se não só com aumento estatural e ponderal, desenvolvimento da musculatura e depósito de gordura, este último principalmente em garotas (Duarte e cols., 1993). Outro fator de risco dietético para obesidade nesse grupo seria o hábito de omitir refeições, principalmente o desjejum (Tojo e cols., 1994). Associa-se a esses, o aumento do consumo de dietas de *fast foods* (Paston e cols., 2002). Hábitos alimentares indisciplinados, sedentarismo e aspectos genéticos parecem estar relacionados ao aumento do IMC em adolescentes, principalmente do gênero masculino (Fonseca e cols., 1998).

III.2. OBESIDADE PEDIÁTRICA: EPIDEMIOLOGIA

Segundo a IOTF (*International Obesity Task Force*), a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes nos Estados Unidos triplicou nas últimas três décadas de 5% para 16%. Tendência semelhante foi verificada em outros países como Brasil, China, Austrália, Grã-Bretanha, Rússia, França e Alemanha. No Brasil, o aumento da prevalência de excesso de peso acompanha o cenário internacional. Desde 1974/75, nosso país se encontra num processo de transição nutricional, caracterizado pela redução da desnutrição e aumento da obesidade, decorrente de alterações epidemiológicas, sociais, culturais e demográficas (Popkin e cols., 1993). A transição nutricional deu-se em conjunto com alterações no padrão socioeconômico da população brasileira a partir da década de 70 devido a industrialização, crescimento da produção agropecuária e de bens não duráveis, que passaram a ser mais acessíveis a maior parte da população (Freitas Junior e cols., 2007). Diante de dados ENDEF – Estudo Nacional da Despesa Familiar (1974/75) e do PPV – Pesquisa sobre Padrões de Vida(1996/97), observa-se que na faixa entre 8 e 16 anos de idade há uma elevação de 4,1% para 13,9% no sobrepeso no sudeste e nordeste brasileiro.

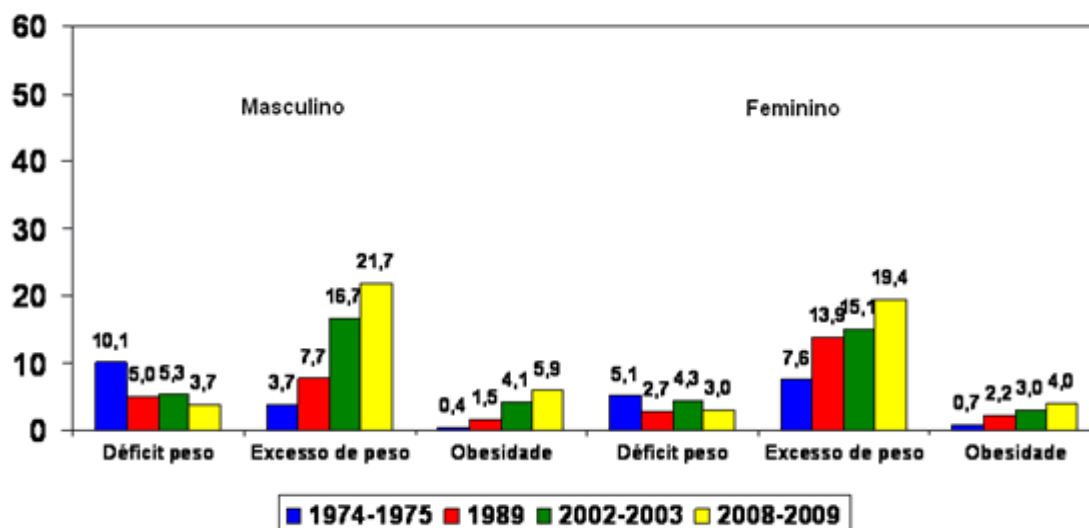
O POF 2009 - Pesquisa de Orçamentos Familiares (realizado pelo IBGE e o Ministério da Saúde) mostrou que uma em cada três crianças de 5 a 9 anos estava acima do peso preconizado pela OMS. O sobrepeso no sexo masculino (10 e 19 anos) aumentou de 3,7% (1974-75) para 21,7% (2008-09). Já dentre as mulheres de mesma idade houve um aumento de 7,6% para 19,4%. Seguem abaixo alguns gráficos retirados dessa pesquisa, nos quais se pode verificar aumento de indivíduos com sobrepeso e obesidade em ambos os sexos, na faixa de 5 a 9 anos e também entre 10 e 19 anos. Vale ressaltar essas variáveis apresentaram comportamento semelhante na população com 20 anos ou mais (IBGE).

FIGURA III - Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989 e 2008-2009



Fonte: POF 2008-2009, IBGE

FIGURA IV- Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989 e 2008-2009



Fonte: POF 2008-2009, IBGE

Entre os anos de 1980 e 2000, um estudo realizado com adolescentes nordestinos que se alistaram no Exército brasileiro, calculou a taxa de obesidade entre jovens com média de 18 anos, a cada cinco anos (1980, 85,... e 2000). Após análise dos dados, concluiu-se que a obesidade e o sobrepeso dos adolescentes estudados se comportam de forma ascendente,

sendo que o primeiro aumentou 4,41 e o segundo aumento 2,47 vezes em um período de 20 anos. (Vasconcelos e cols., 2003).

Leão e cols. (2003) realizaram em 1999 um estudo em Salvador que buscou analisar a prevalência de obesidades em estudantes de escolas públicas e privadas com idade entre 5 e 10 anos. A prevalência global de obesidade foi 15,8%, sendo de aproximadamente 30% nas escolas privadas e 8,2% em escolas públicas. Nessa pesquisa foi observado relação entre obesidade e nível socioeconômico, sedentarismo e dieta hipercalórica.

Schuch e cols. (2013), ao analisarem pré-escolares na região sul, observaram que quanto menor o número de moradores no domicílio, a escolaridade materna, o número de filhos na família, maior o excesso de peso na população estudada. Mães adolescentes e partos prematuros estão relacionados a menor sobrepeso. Observou-se relação positiva entre renda per capita e excesso de peso em crianças menores de cinco anos (Vitolo e cols., 2008).

III. 3. OBESIDADE PEDIÁTRICA: COMPLICAÇÕES

Com o aumento da obesidade em crianças e adolescentes, certas doenças, antes mais encontradas em adultos, passaram a acometer crianças como a hipertensão, dislipidemias e diabetes mellitus tipo 2. O *IV National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES IV) mostrou uma prevalência de 32% de síndrome metabólica em pacientes obesos entre 1999-2000 (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2008). A presença de dislipidemia, com aumento de colesterol LDL e redução de HDL também está em franca associação com a obesidade infantil. Essa alteração no perfil lipídico aumenta o risco de aterogênese que pode se iniciar na infância e tem repercussões na fase adulta, aumentando dessa forma o risco cardiovascular (Freedman e cols., 1999). Importante atentar ao aumento da produção de interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, inibidor do ativador de plasminogênio 1, que contribuem para atividade inflamatória endotelial, predispondo a formação de estrias e placas ateromatosas (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2008).

Provavelmente devido à maior atividade do sistema renina – angiotensina – aldosterona no obeso e maior adiposidade visceral, há aumento dos níveis pressóricos. Tanto que reduções ponderais estão relacionadas à redução da pressão arterial diastólica e sistólica (Ferrannini e cols., 1997). Oliveira e cols. (2004), em Feira de Santana, relataram que há uma associação 13 vezes maior em crianças obesas e o desenvolvimento de hipertensão arterial.

A resistência à insulina com hiperinsulinismo pode evoluir para diabetes tipo 2. A *acantose nigricans* é um sinal presente em dobras cutâneas principalmente da axila e pescoço relacionado ao hiperinsulinismo ou secundário à glicemia capilar elevada. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda o rastreamento de diabetes em crianças com sobrepeso que preencherem os seguintes critérios: 1. História familiar de diabetes tipo 2; 2. Sinais de resistência à insulina e 3. Indivíduos afro-americanos, índios, hispano-americanos, dentre outros grupos étnicos (Flegal e cols., 2006). O Estudo do Coração de Belo Horizonte concluiu que a maioria dos estudantes obesos e com sobrepeso analisados apresentaram erro alimentar, com alto consumo de *junk food*, pouca atividade física e muito tempo frente à televisão. Observou-se que o sobrepeso e a obesidade estão relacionados a níveis mais elevados de colesterol total, colesterol LDL, pressão arterial e baixos níveis de colesterol HDL (Ribeiro e cols., 2006).

A resistência insulínica e o estresse oxidativo podem levar ao acúmulo de gordura nos hepatócitos, a esteatose hepática não alcoólica, que pode evoluir para esteatohepatite e até mesmo para cirrose hepática. A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) pode representar uma manifestação clínica da resistência periférica à insulina (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2008).

Doenças ortopédicas também podem ser observadas como lordose lombar, anteroversão da pelve, cifose torácica, deslizamento da epífise da cabeça do fêmur, dentre outros. Algumas alterações dermatológicas tais como: *acantose nigricans*, estrias, celulites, infecções fúngicas e acne acometem crianças e adolescentes obesos.

Indivíduos obesos apresentam risco elevado para a Síndrome da Apneia Hipopnéia do Sono (SAHOS). Os principais achados são: sonolência diurna, sono agitado, relato de roncos. Além dessa, são complicações respiratórias encontradas em obesos: tendência a hipóxia devido ao aumento do peso corporal, aumento da demanda e do esforço respiratório, redução da eficiência da musculatura, da reserva funcional, microectasias, infecções, asma, dentre outros (Mello e cols., 2004).

Um estudo avaliando dois grupos de crianças depressivas mostrou maior proporção de sintomas depressivos em crianças com obesidade quando comparadas as com peso normal (Csabi e cols., 2000). Todavia não há consenso na literatura sobre a associação entre obesidade e depressão. Carvalho e cols. (2011) analisaram a ansiedade em um grupo com idade entre 9 e 13 anos e concluíram que o nível de ansiedade estava dentro dos limites de normalidade esperados para a faixa etária. Sabe-se que a obesidade está associada ansiedade em adultos. No entanto, há relatos que crianças obesas são menos desejadas como amigas e

mais rejeitadas por colegas de classe quando comparadas a não obesas. Além disso, há relatos de crianças obesas se auto avaliando como mais deprimidas, desmotivadas e com baixa estima (Strauss e cols., 1984; Costa e cols., 2012).

Keller & Stevens (1996), ao acompanharem adolescentes obesas do sexo feminino por um período de sete anos, concluíram que elas apresentaram menor quantidade de anos na escola, menor incidência de casamento, renda familiar baixa e insatisfação com imagem corporal ao serem comparadas com adolescentes não obesas. Outras complicações da obesidade são maior frequência de câncer de endométrio, mama, próstata, vesícula biliar, cólon e reto, aumento do risco cirúrgico e de mortalidade e da incidência de colelitíase.

III. 4. OBESIDADE PEDIÁTRICA: DIAGNÓSTICO

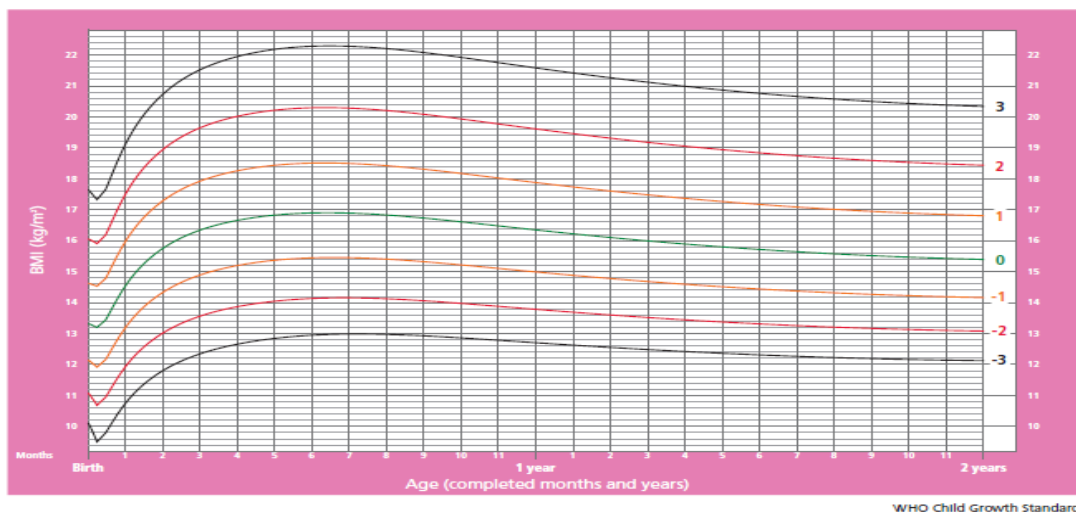
O Índice de Massa Corpórea (IMC) não é tão adequado para diagnóstico de obesidade e sobrepeso em crianças e adolescentes, pois não se correlaciona com a morbimortalidade, como observado em adultos (Barlow & Dietz, 1998). Por isso, a OMS preconiza o uso de curvas em escores z e percentis para IMC, que leva em consideração a idade e o sexo do paciente.

Há evidência da relação positiva entre a circunferência abdominal em crianças e o risco para complicações metabólicas como hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia (Goran e cols., 1999). No entanto, ainda são discutíveis os valores de referência para circunferência abdominal na população pediátrica. Supõe-se que crianças com percentual de gordura superior a 33% e circunferência abdominal a partir de 71 cm estão com risco cardiovascular aumentado (Taylor e cols., 2000)

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, para recém-nascidos a crianças com 5 anos(OMS):

- Obesidade: IMC maior que 3 desvios padrão acima da média padronizada pelo OMC.
- Sobrepeso: IMC menor que 3 e maior que 2 desvios padrão acima da média padronizada pela OMC.
- Desnutrição: IMC menor que 2 desvios padrão abaixo da média.

FIGURA V - IMC recém nascidos até 2 anos de idade, sexo feminino

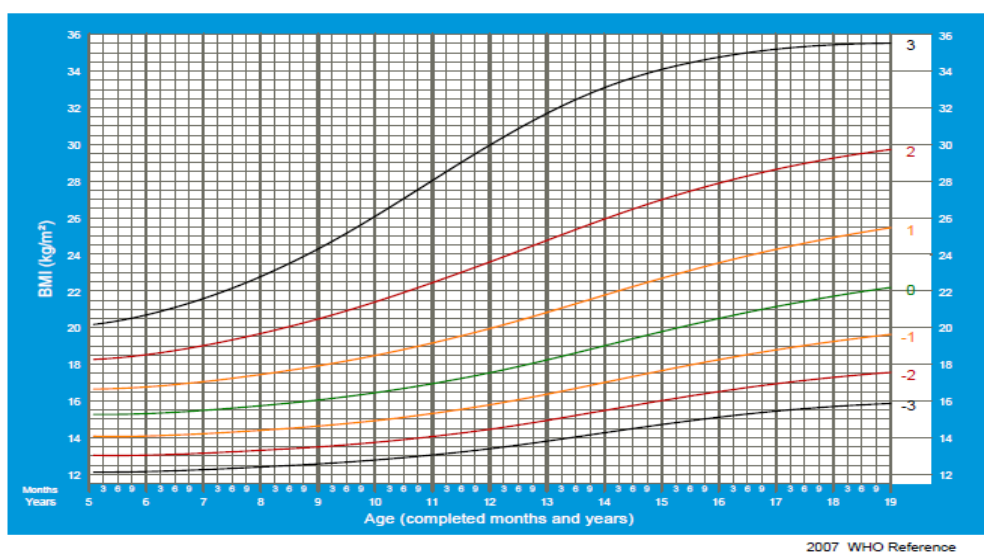


Fonte: OMS.

Já para crianças de 5 a 19 anos de idade (OMS):

- Obesidade: IMC maior que dois desvios acima da média.
- Sobrepeso: IMC maior que um desvio acima da média.
- Desnutrição: IMC menor que 2 desvios abaixo da média.

FIGURA VI - IMC de 5 a 19 anos de idade , sexo masculino.



Fonte: OMS

De acordo com o Centro para Controle de Doenças e Prevenção (CDC), os valores de referência para os percentis, entre 2 e 19 anos, são(CDC):

- Obesidade: IMC a partir do percentil 95.
- Sobrepeso: IMC a partir do percentil 85 e menor que 95.
- Eutrofia: IMC a partir do percentil 5 e menor que percentil 85.
- Desnutrição: IMC menor que percentil 5.

FIGURA VII – IMC entre 0 e 5 anos, sexo feminino

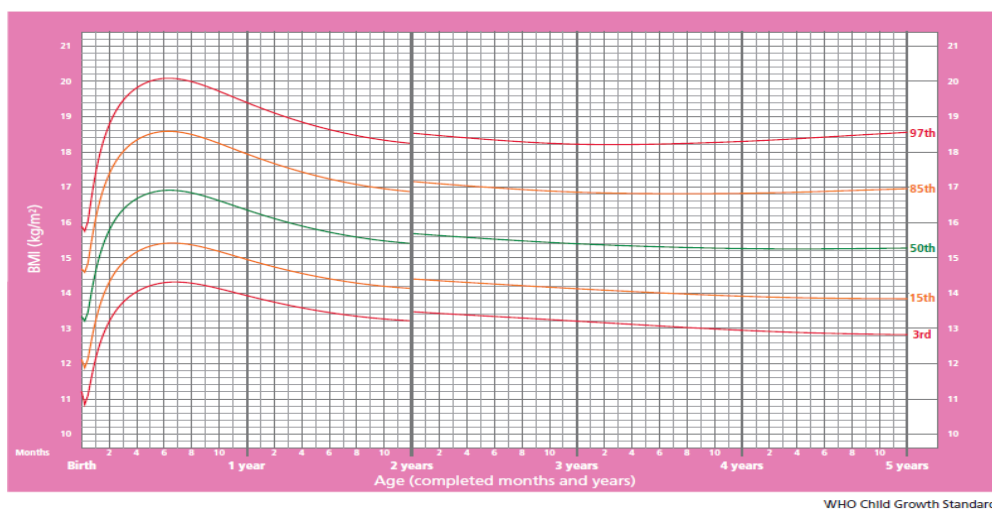
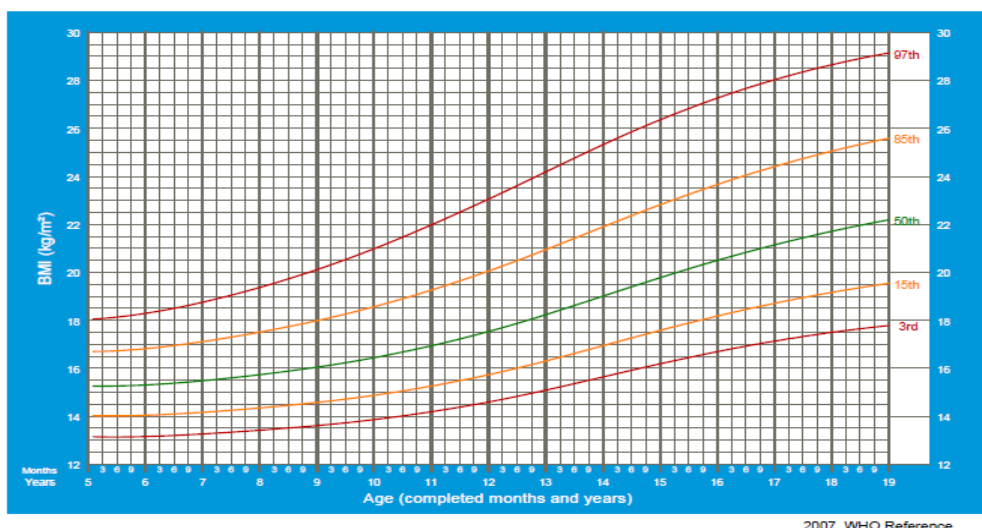


FIGURA VIII – IMC entre 5 e 19 anos, sexo masculino



Fonte: OMS.

A IOTF (*Internacional Obesity Task Force*) considera sobrepeso os indivíduos com valores de percentil entre 85% e 95% e obesidade com percentil acima de 95 % para gênero e

faixa etária (Cole e cols., 2000). As dobras cutâneas tricípital, bicipital, subescapular e suprailíaca, perímetro abdominal, do quadril e braquial também são utilizadas para avaliação da adiposidade (Rodrigues e cols., 1998). O índice P/E, para maiores de dois anos, maior que 120 % classifica uma criança como obesa, já entre 110 e 120 % como sobrepeso (Escrivão e cols., 2000).

III.5. OBESIDADE PEDIÁTRICA: PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O tratamento convencional fundamenta-se em reduzir a ingestão de alimentos hipercalóricos e aumentar o gasto energético através da modificação dos hábitos alimentares, comportamento e envolvimento familiar (ABESO, 2009). É indispensável que sejam observados as preferências alimentares, a quantidade e os locais onde são realizadas as refeições, a ingestão de líquidos durante as refeições, as crenças e tabus, etc (Mello e cols., 2004). Importante também é a avaliação do comportamento alimentar dos pais, já que a criança segue o mesmo padrão (Birch e cols., 2002). Deve-se evitar perder muito peso e priorizar a manutenção ou o ganho ponderal moderado a fim de garantir crescimento e desenvolvimento normais, ingestão de macro e micronutrientes em quantidade adequadas para sexo e idade, manutenção da massa muscular, redução do apetite e ausência de seqüelas psicológicas (Mello e cols., 2004). Do total de calorias da dieta, 15% devem provir de proteínas, 50% a 55%, dos carboidratos e 30%, das gorduras (ABESO, 2009).

A ginástica formal realizada na academia, por ser uma atividade monótona, pouco lúdica, geralmente não apresenta boa adesão de crianças e adolescentes. Portanto, atrelar atividade esportiva à diversão seria uma opção para aumentar a frequência de exercício: jogar bola, descer escadas do local onde mora, caminhar na quadra, ajudar nos afazeres domésticos. É evidente que o incremento do gasto energético com diminuição de hábitos sedentários e aumento de exercício físico é determinante para perda de peso. É consenso que a prescrição deve ser adequada ao sexo e à idade. (Mello e cols., 2004; Dao e cols., 2004). A atividade física associada à dietoterapia é mais eficiente na perda de peso, além de preservar a massa magra e impedir a redução da taxa metabólica (Epstein e cols., 1996). Algumas recomendações a respeito do exercício físico para crianças são: praticar diariamente atividade física moderada ou vigorosa durante 60 minutos no mínimo, adicionando para adolescentes exercícios de resistência e reduzir ao máximo o tempo de atividades sedentárias (Associação Americana de Cardiologia).

O tratamento conservador, com atividade física e mudança dos hábitos alimentares ou dietoterapia, deve ser iniciado antes de outras opções terapêuticas e ser realizado por no mínimo seis meses. O tratamento medicamentoso pode ser feito em paralelo com os anteriores em alguns casos em específicos, nos quais é observado obesidade mórbida ou associada a comorbidades como depressão, hiperinsulinismo, diabetes mellitus, etc. Alguns fármacos utilizados para adolescente e/ou criança são fluoxetina, sertralina, orlistat, sibutramina e metformina (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2008).

A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), é uma substância reconhecidamente eficaz para o tratamento dos sintomas da depressão humana. Essa droga tem função anorexígena e contribui para perda de peso (Edwards e cols., 1995). A sertralina pertence à mesma classe farmacológica que a fluoxetina. O principal problema do último medicamento é que os pacientes costumam recuperar o peso após seis meses de uso de medicação (Goldstein e cols., 1994). Esses medicamentos são mais indicados para pacientes com bulimia nervosa, depressão e apnéia do sono, já que reduz o sono REM, principalmente a fluoxetina (Federação Latino-Americana de Sociedades da Obesidade). Os efeitos adversos observados são a sintomas gastrointestinais, distúrbios do sono, diminuição de libido, sudorese, tremor, amnésia e sede (Arterburn e cols., 2001).

A sibutramina é um medicamento anorexígeno de ação central, inibindo a recaptação de noradrenalina e serotonina, reduzindo o apetite e aumentando a termogênese em animais de experimentação (Stock e cols., 1997). A presença de efeitos cardiovasculares simpaticomiméticos é previsível devido a estrutura molecular de a sibutramina ser comum a noradrenalina, serotonina e dopamina. O tratamento com esse medicamento leva ao aumento de 3-5mmHg na pressão arterial diastólica e de 2 a 4 batimentos por minuto na frequência cardíaca. A perda de peso leva a redução da pressão nesses pacientes (Bray e cols., 1997). Além disso, há melhora nos distúrbios metabólicos observados nesses pacientes (Sjonstrom e cols., 1999).

O orlistat é inibidor das lipases gastrintestinais, impedindo assim a digestão de um terço dos triglicérides ingeridos, que atravessa o trato gastrointestinal e é eliminado nas fezes. Esse efeito estimula, em longo prazo, o consumo de alimentos com menor teor lipídico (Zhi e cols., 2002; Aronne e cols., 1998). A perda de peso com o uso desse medicamento está relacionada à redução na pressão sistólica e diastólica, correção de vários distúrbios relacionados à obesidade como hiperinsulinemia, glicemia, dislipidemia, dentre outros (Sjonstrom e cols., 1998; Hollander e cols., 1998). Os efeitos gastrointestinais mais comuns

são fezes oleosas, flatulência excessiva com ou sem eliminação de gordura, aumento do número de evacuações e urgência fecal e geralmente de curto prazo (Mancinni e cols., 2002).

A metformina é uma biguanida utilizada no tratamento de diabetes tipo 2. Essa droga diminui a produção hepática de glicose por atuar na gliconeogênese e glicogenólise além da absorção intestinal de glicose e eleva a sensibilidade periférica à insulina. Tudo isso contribui para redução da glicemia. A metformina tem efeito na redução do colesterol LDL e também reduz o apetite, sendo assim responsável por perda ponderal e indicada para uso em pacientes obesos e diabéticos tipo 2. (Álvarez e cols., 2011).

Há poucas evidências sobre o tratamento cirúrgico na obesidade pediátrica. Em 2009, o Grupo Internacional de Endocirurgia Pediátrica indicou alguns critérios para cirurgia bariátrica em adolescentes. Os pacientes devem apresentar IMC acima de 35 com comorbidades severas como diabetes mellitus tipo 2, apnéia do sono moderada a severa, pseudotumor cerebral. Adolescentes com IMC maior que 40, mesmo com comorbidades brandas (dislipidemia, hipertensão, apnéia obstrutiva do sono, incontinência urinária, paniculites, esteato-hepatite, refluxo gastroesofágico e artropatias relacionadas ao peso) preenchem critérios para terapia cirúrgica. Além disso, é necessário que o adolescente tenha atingido 95% da estatura adulta e o estadiamento de maturação sexual compatível com Tanner 4, tenha modalidades prévias de perda de peso mais convencionais mal sucedidas, demonstre compromisso com o acompanhamento pós-operatório durante avaliação psicológica pré-operatória, evite gravidez até um ano após cirurgia e assuma responsabilidade de seguir as orientações nutricionais (Brandt e cols., 2010).

IV. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão de literatura visando buscar e analisar o conhecimento publicado sobre o tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes obesos. As bases de dados utilizadas para realização da busca foram: PubMed e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*).

Os critérios de inclusão foram: estudos de intervenção envolvendo crianças e adolescentes obesos submetidas a tratamento com metformina, orlistat ou sibutramina, escritos em português, inglês e espanhol, de livre acesso e divulgados a partir de 2000. Artigos científicos em outros idiomas e envolvendo outras faixas etárias foram excluídos dessa revisão de literatura.

As seguintes palavras foram utilizadas para realização da busca: *metformin* , *sibutramine*, *orlistat*, *child*, *adolescent*, *obesity*, *anti-obesity agents*, *pediatric*, e *therapy*. Assim, foram incluídos no estudo 8 artigos analisando o uso de metformina, 6 referentes a sibutramina e 5 estudos avaliando o tratamento com orlistat para população pediátrica.

V. RESULTADOS

V.1. Uso de metformina na população pediátrica

O Estudo MOCA (Metformina em crianças e adolescentes obesos) foi um ensaio clínico multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, paralelo e estratificado por gênero e idade (8-13 anos e 14-18 anos) realizado no Reino Unido. Pacientes com tolerância a glicose alterada, com ou sem glicemia de jejum elevada, e/ou hiperinsulinemia e com IMC acima do percentil 98 foram incluídos nos estudo. Pacientes excluídos apresentaram glicosúria, cetonúria, alguma doença crônica ou anormalidade cromossômica, além de episódio prévio de acidose láctica.

O grupo 1, formado por 74 participantes, usou metformina, acrescentando-se 0,5 g, a cada semana, chegando a dose máxima na terceira semana (1,5g): dois comprimidos logo após o desjejum e um após o jantar por um período de seis meses. O grupo placebo(grupo 2) foi constituído por 77 pessoas. Os pacientes foram examinados inicialmente, no mês 3 e no final do estudo. Foram avaliados história familiar de diabetes tipo 2, etnia, pressão arterial, medidas antropométricas,estágio puberal, leptina, resistina, adiponectina, lactato, bilirrubina, alanina aminotransferase(ALT), proteína C reativa(PCR), colesterol total, HDL e LDL, triglicérides e tolerância a glicose oral. A resistência e a sensibilidade à insulina foram medidas através do índice *HOMA* e do *QUICKI* e *WBISI*(Whole-Body Insulin Sensitivity *Index*), respectivamente.

As características iniciais dos participantes do estudo foram: idade média de 13,7 anos, IMC 36,5 kg/m²(desvio padrão=6,3), peso de 98,3kg (desvio de 23kg), 67,5% do sexo feminino, 65,6% eram pós-púberes, 76,2% dos participantes eram caucasianos, 22,5% eram asiáticos e o restante de origem africana e caribenha. 89% dos pacientes apresentaram história familiar de diabetes tipo 2. Todos os participantes apresentaram resistência à insulina elevada e baixa sensibilidade a esse hormônio. Os níveis de proteína C reativa mostraram-se elevados: 45,7 % com valores maiores que 1 e menores que 3 mg/L e o 54,3% com valores acima de 3 mg/L.

No estudo, o desvio padrão do IMC foi reduzido, em seis meses, de + 3,44(SD 0,57) para + 3,35(SD 0,65) no grupo experimental contra + 3,34(0.5) para + 3,31(0.54) no controle (P=0,02). Observou-se diferença significativa no desvio padrão do IMC em 3 meses de tratamento: - 0,08 , variando de - 0, 13 a - 0,03, com P =0,003. O IMC, nos 3 primeiros meses, foi reduzido de 37,1 para 36,56 no grupo experimental, com uma média de diferença

de $-0,73 \text{ kg/m}^2$, comparando ao placebo. No sexto mês, a diferença de IMC $-1,07 \text{ kg/m}^2$ ($P=0,005$). Foram afastadas perdas no IMC devido à redução de peso relativa, já que não foram encontradas alterações consideráveis na estatura. Além disso, o uso de metformina em adolescentes/crianças obesos esteve relacionado à redução na glicemia de jejum sustentada por três meses (diferença média de $-0,16 \text{ mmol/L}$, $P=0,047$) e por seis meses, no entanto, sem significância estatística. Os níveis de leptina, adiponectina e resistina não apresentaram mudanças significativas. Já a fração adiponectina – leptina aumentou significativamente em 3 meses no grupo metformina comparado ao placebo, apresentando diferença média de 32%, $P=0,02$.

Em termos de segurança no uso do medicamento, os pacientes apresentaram nos três primeiros meses, aumento significativo da alanina transaminase, que não se manteve nos seis meses. Além disso, 20 de 74 pacientes em uso de metformina (27%) e 8 de 77 do grupo controle (10%) apresentaram efeitos adversos gastrointestinais como diarreia, náusea e dor abdominal. Não houve alteração importante do lactato, do lipidograma, da pressão arterial e da PCR.

Srinivasan e cols.(2006) analisaram o uso de metformina em 28 participantes entre 9 e 18 anos durante um ano em Westmead. Os critérios de inclusão foram obesidade, suspeição clínica de resistência a insulina, razão insulinemia de jejum - glicose maior que 4,5 ou presença de acantose nigricans. Os critérios de exclusão foram diabetes tipo 1 ou 2 conhecidas, contraindicações à terapia com metformina e/ou à ressonância magnética e peso maior que 120 Kg. A média de idade foi idade 12,5 anos (SD 2,2); 50 % apresentava-se no estágio 1 ou 2 na classificação de Tanner (havia significativamente mais mulheres no estágio 3, 4 e 5), peso igual a 89,9 Kg (SD 17,6), altura de 159,4 cm (SD 10,2), IMC de $35,2 \text{ kg/m}^2$ (SD 5,1) e circunferência abdominal de 106,8 cm (SD 12,3). 64% dos participantes eram asiáticos, 25 %, europeus e 11% eram miscigenados. 89 % dos participantes apresentavam *acantose nigricans* e 89% apresentavam história familiar de síndrome metabólica.

28 pacientes foram randomizados para receber metformina (13 indivíduos) ou placebo (15 indivíduos) nos primeiros seis meses. Após isso, passaram por um período de 2 semanas de observação antes da realização do cruzamento. Não houve diferenças nas variáveis relatadas acima em ambos os grupos. As doses do medicamento foram acrescidas, a cada 3 semanas, atingindo o valor máximo de 1g duas vezes ao dia. Os pacientes foram avaliados através do teste de tolerância a glicose oral, absorciometria com raio X, ressonância magnética do abdome, função hepática, creatinina e lactato séricos, antropometria, estágio puberal, etc. A acantose foi classificada de acordo com a extensão no pescoço e a visibilidade.

No final, apenas 22 pacientes foram analisados, pois os outros 6 saíram do estudo devido a não aderência.

A metformina contribuiu com significância estatística na redução do IMC e da circunferência abdominal. Apesar de estar relacionada à perda do tecido adiposo subcutâneo ($P=0,002$), o mesmo não acontece com a gordura visceral ($P=0,231$) da população pediátrica analisada nesse ensaio clínico. Além disso, essa droga levou a uma discreta redução na insulina de jejum sem nenhuma alteração significativa na glicemia de jejum. A sensibilidade a insulina melhorou em 45 % dos pacientes em uso de metformina e 27%, no placebo ($P=0,21$). Apenas dois pacientes mostraram-se intolerantes a 2 g de metformina, sendo necessária a diminuição para 750 mg, duas vezes, diariamente devido a náuseas. Não houve diferenças entre os grupos na função hepática, nos níveis de lactato e creatinina séricos.

Freemark & Bursey (2001) realizaram um ensaio clínico duplo cego e controlado por placebo que contou com a participação inicial de 32 pacientes, que apresentavam IMC acima de 30 kg/m², idade entre 12 e 19 anos, estagio Tanner 3, insulina de jejum acima de 15microU/mL e pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau com diabetes tipo 2. Todos pacientes apresentaram glicemia de jejum normal, hemoglobina glicada menor ou igual a 6% e não apresentavam glicosúria ou cetonúria. Administrou-se um comprimido no desjejum e outro no jantar, totalizando uma dose diária de 1g. 2 pacientes do grupo 1 (placebo) e um do grupo 2 (experimental) saíram do estudo devido a questões não relacionadas a toxicidade da droga e a complicações do ensaio.

O grupo placebo apresentou idade média de 15,4, 8 mulheres para 7 homens, 7 brancos para 8 negros, IMC médio de 38,7, glicemia de jejum de 72 mg/mL, insulina de jejum de 28 microU/mL, hemoglobina glicada de 5,5% e leptina de 28,0 em homens e 47,7 em mulheres. O grupo 2 apresentou idade média de 14,4, 3 mulheres para 11 homens, 9 brancos para 5 negros, IMC médio de 41,5 kg/m², glicemia de jejum de 84,9 mg/mL, insulina de jejum de 31,5 microU/mL, hemoglobina glicada de 5,6% e leptina de 30,2 em homens e 50,7 em mulheres.

O grupo de intervenção apresentou uma perda ponderal, enquanto que o grupo controle apresentou um aumento no IMC ($P<0,02$). Ainda no grupo intervenção, a redução na leptina sérica foi significativa no sexo feminino (redução de 5,5%, $P<0,05$), ocorreu declínio na glicemia de jejum em ambos os gêneros ($P<0,02$) e nos níveis glicêmicos associados além da redução da insulinemia de jejum ($P<0,01$). Nas adolescentes do grupo placebo, houve um aumento de 16,2% na leptina. A diferença nos níveis séricos de leptina entre as adolescentes dos 2 grupos foi estatisticamente significativa ($P<0,02$).

Apesar de haver um decréscimo na insulinemia e nos níveis glicêmicos de jejum e pós prandiais, segundo a análise minimal, a sensibilidade a insulina não mostrou mudanças, já de acordo com os índices *HOMA* e o *QUICKI*, a sensibilidade periférica a insulina apresentou pequenas, porém, significativas alterações nos pacientes desse estudo piloto ($P < 0,01$). Não houve mudanças estatisticamente significantes na hemoglobina glicada e no perfil lipídico, com exceção a fração LDL/HDL. O lactato sérico e o perfil hepático nesses pacientes não sofreram alteração. 6,25% (1 paciente) apresentou náusea e 18,75% (3 pacientes) apresentou desconforto abdominal no grupo metformina contra 1 paciente do grupo placebo. Um paciente apresentou enxaqueca.

Harden e cols.(2006), analisando adolescentes norte americanos obesos com síndrome metabólica, detectaram uma prevalência de 55% de síndrome metabólica na população estudada. Foram estudados 63 adolescentes entre 11 e 18 anos, com IMC igual ou superior ao percentil 95 para idade e gênero e que estivessem sendo acompanhados para controle da obesidade pelo Centro de Ciências de Saúde em Tennessee por, no mínimo, seis meses. Os critérios de exclusão foram diabetes mellitus tipo 1, hipopituitarismo, síndrome de *Prader Willi*, hipotireoidismo não controlado e paciente que tivessem recebido outras drogas antiobesidade.

Os critérios utilizados para detectar síndrome metabólica foram: obesidade (IMC acima ou igual ao percentil 95), hipertensão arterial (pressões sistólica e diastólica acima ou igual do percentil 85), hipertrigliceridemia (triglicérides maior ou igual a 110 mg/dL), HDL menor ou igual a 40 mg/dL em garotas e menor ou igual a 42 mg/dL em garotos e intolerância à glicose.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: metformina (37 participantes) e não metformina. As maiores diferenças entre os grupos relacionam-se a maior presença de afro-americanos, que possuíam maiores IMC, e ausência de pacientes com diabetes mellitus no grupo não metformina. Pacientes com diabetes foram excluídos do grupo metformina (12 pacientes) em algumas análises estatísticas; assim, os componentes da síndrome metabólica não apresentavam diferentes prevalências dentre os dois grupos após essa exclusão.

Ao analisar-se o emprego de dietoterapia, mudanças de hábitos, exercício físico e uso de metformina nesses adolescentes foi identificada uma redução no IMC relativo, levando-se em conta o ganho estatural e ponderal do indivíduo decorrente do crescimento. Este efeito foi maior no grupo de intervenção por seis meses ($P < 0,05$), considerando-se a exclusão de pacientes diabéticos.

A presença de SM(Síndrome Metabólica) e número de componentes, DM 2, gênero, idade, raça, número de visitas e severidade da obesidade (IMC relativo) foram avaliados como preditivos para perda de peso. No entanto, apenas as variáveis DM 2 (P=0.0133) e IMC relativo(P=0.0489) tiveram correlação significativa com a redução ponderal: pacientes com maior IMC perderam mais, enquanto que os que apresentaram DM2 perderam menos.

Rezvanian e cols.(2010) analisaram o uso de metformina e fluoxetina associadas a alterações no estilo de vida em adolescente e crianças obesas. Trata-se de um ensaio clínico randomizado triplo cego com 180 participantes referenciados ao *Pediatric Obesity and Metabolic Syndrome Research Clinic* com duração de 12 meses .

Os critérios de inclusão foram idade entre 10 e 18 anos, tratamento não farmacológico mal sucedido por 3 meses, IMC igual ou maior a percentil 95 de acordo com gênero e idade. Critérios de exclusão foram obesidade sindrômica, distúrbios endócrinos, inabilidade física, uso crônico de medicamentos, uso de inibidores da monoamina oxidase(IMAO), história de timopatias em parentes de primeiro grau e indivíduos com doença crônica.

Participantes foram aconselhados a praticar exercício físico (pelo menos 30 min/dia, podendo ser dividido em 2 ou 3 sessões, de 15 ou 10 min) e mudança na dieta, além de reduzirem tempo sedentário (uso de eletrônicos por menos de 2 horas/dia). A dieta recomendada continha 30% de gordura, 15% de proteínas, 55% de carboidratos com valor energético correspondente a altura.

Quatro grupos de 45 participantes foram formados. O grupo 1 utilizou metformina, com dosagem aumentada semanalmente, de 500 para 1.500mg/dia. O grupo 2 usou fluoxetina, 10mg/dia nas três primeiras semanas e 30mg/dia, a partir daí. O grupo 3 usou uma combinação de metformina e fluoxetina e o grupo 4, o placebo.

Os grupos 1, 2, 3 e 4 não apresentaram diferenças iniciais estatisticamente significantes no IMC, desvio padrão do IMC, idade, circunferência abdominal e relação cintura quadril. Após 12 semanas de tratamento, o IMC reduziu nos grupos 1, 2 e 3 (-1,1 ; -1,2; -1,2 com SD de 0,2; 0,3; 0,3 respectivamente e P<0,05). A circunferência abdominal reduziu significativamente apenas nos grupos que usaram metformina unicamente ou associada a fluoxetina(-2,1 e -2,4; com SD de 0,4 e P<0,05). Após 12 meses do fim de intervenção com drogas, o grupo 3 foi o único a apresentar menor IMC e circunferência abdominal que o inicial(P<0.05). O IMC do grupo 2 também foi menor, no entanto, não apresentou significância estatística.

Nos grupos em que foi usada a metformina, encontrou-se as seguintes reações adversas relacionadas: cefaleia (2,5%), dor abdominal (2,5%), diarreia(7,3%). Eventos

relacionados à fluoxetina foram: boca seca(7,3%) e diarreia(2.5%). Todos os eventos foram transitórios e leves.

Clarson e cols.(2009) realizaram um estudo por seis meses com 31 participantes, caucasianos, púberes, entre 10 e 16 anos, com o IMC maior ou igual ao percentil 95 de acordo com o gênero e idade e índice *HOMA* maior que 30. Os critérios de exclusão foram glicemia de jejum maior ou igual que 6mmol/L e contraindicação a terapia com metformina. Os participantes apresentavam, pelo menos, um parente de segundo grau com Diabetes Mellitus 2, sendo que 28% possuíam parentes de primeiro grau com DM 2. Além disso, 60% apresentavam acantose nigricans.

Dos 31 participantes, seis foram excluídos do estudo devido a não adesão a intervenção comportamental ou a circunstâncias sociais. 11 participantes(7 garotas) participaram do grupo A(mudanças do estilo de vida associadas a metformina) e 14(5 garotas) apenas realizaram melhora no estilo de vida(grupo B). Insulina, glicemia de jejum, AST e ALT, nitrogênio uréico no sangue(BUN), creatinina, adipocinas, colesterol e frações e triglicérides foram dosados no início e no final do estudo.

A dose inicial de metformina foi de 500mg/dia, aumentando-se a cada semana 500 mg até atingir a dose máxima de 1500mg/ dia, que foi bem tolerada. A intervenção multidisciplinar nos hábitos de vida com duas visitas individuais mensalmente e duas sessões em grupo. Aconselhamentos na dieta foram realizados duas vezes em cada bimestre individualmente.

Além disso, participantes eram aconselhados a escolher a atividade física que mais lhe agradasse e a praticar 30 minutos diários. A cada bimestre, educadores físicos acompanhavam pacientes para avaliar e recomendar alterações no exercício. Os participantes também eram acompanhados pela assistência social a fim de identificar possíveis barreiras psicossociais à adesão a atividade física.

O IMC e o IMC z score apresentavam valores semelhantes em ambos os grupos inicialmente. Seis meses após, essas duas variáveis foram significativamente reduzidas no grupo A ($P<0.05$). Não houve diferença na pressão arterial entre os grupos no início e no final do ensaio. Insulinemia de jejum e índice *HOMA* diminuíram no grupo B($P<0.05$), no entanto, essa tendência não foi observada nos pacientes que usaram metformina. Além disso, a variação entre o início e o final do índice *HOMA* e da insulinemia também não foi significativa estatisticamente. Em ambos os grupos houve um aumento nos níveis séricos de HDL($P<0.05$), enquanto que reduções no LDL($P<0.05$) e triglicérides($P<0.01$) foram observadas apenas no grupo A. O grupo B apresentou aumentos no HDL discretamente

maiores. A fração adiponectina/leptina aumentou nos dois grupos($P < 0.05$). O nível de resistina não apresentou variações importantes.

Os resultados dos grupos supracitados foram comparados com os obtidos em um grupo de 25 adolescentes obesos(12 do sexo feminino) que foram conduzidos com terapia comportamental convencional apenas com IMC e z score semelhantes a dos outros dois grupos. Observou-se, nesse grupo, um aumento de 1.1 ± 0.31 ($P < 0.005$) no IMC e de $+0.06 \pm 0.02$ ($P < 0.05$) no IMC z score. No grupo A e B, o IMC apresentou variação de -1.8 ± 0.8 ($P < 0.05$) e $+0.5 \pm 0.3$ ($P > 0.05$), respectivamente. Em relação ao delta IMC z score, os resultados obtidos foram -0.16 ± 0.07 ($P < 0.05$) e -0.02 ± 0.03 ($P > 0.05$). 9% dos pacientes tratados com metformina descontinuou o tratamento devido a não aderência.

Wiegand e cols. realizaram um ensaio clínico, duplo cego, randomizado em adolescentes obesos europeus com alto risco de desenvolverem Diabetes Mellitus tipo 2(IMC superior ao percentil 97, acantose nigricans, sinais de síndrome metabólica, glicemia de jejum alterada e história familiar de DM2) ou teste de tolerância oral a glicose alterado. 86 pacientes(30,9%) foram incluídos na pesquisa: obesos, entre 10 e 17 anos, índice HOMA maior que percentil 3 ou maior que percentil 95, não diabéticos e com função renal e hepática normais. Os critérios de exclusão foram gravidez, diabetes, enzimas hepáticas maiores que 1.5 do limite superior, creatinina maior que 1,5 mg/dL, doença crônica ou mental.

Os pacientes e a família foram convidados a participar de um tratamento anti-obesidade individualizado para família. Inicialmente, foi realizada entrevista que avaliou fatores relacionados a perda ponderal: nutrição, atividade física, uso de eletrônicos, questões familiares e psicossociais. As respostas às questões conduziram a orientação no que diz respeito a saúde do participante individualmente. Após isso, a família juntamente com o paciente escolheu uma das metas: redução de 4 para 2 horas de televisão, caminhar à escola por 10 minutos em vez de tomar a condução ou beber chá sem açúcar durante um período de 1-2 meses. A cada 4-8 semanas havia reuniões disciplinadoras com a equipe multiprofissional. Além das atividades físicas no colégio, os participantes tiveram recomendação de duas sessões semanais de atividade física com duração de 45 minutos cada.

Após seis meses de intervenção no estilo de vida, 14 pacientes obtiveram redução no IMC maior que $2\text{kg}/\text{m}^2$ e/ou não apresentaram resistência a insulina. Além disso, dois pacientes apresentaram abandonaram o estudo. Os setenta pacientes restantes seguiram o estudo e foram randomizados de acordo com o gênero, idade e estágio puberal: 36 pacientes receberam metformina, 500mg, duas vezes ao dia e 34 pacientes participaram do grupo placebo por 6 meses. Os dois grupos (metformina e placebo) não apresentaram diferenças

entre os gêneros(72 % do sexo feminino contra 62%, $P = 0,35$), etnia(87,3% caucasianos contra 91,2%, $P = 0,11$), idade(15,1 contra 15,0 anos) e estágio puberal(Tanner maior que III 87,1% contra 90,5%, $P = 0,71$).

No início da terapia medicamentosa foram realizadas avaliação clínica, antropometria, hemograma, teste de tolerância a glicose oral e análise de bioimpedância em ambos os grupos. Três meses após, grupo placebo e intervenção submeteram-se à antropometria, contagem de pílulas e exame de sangue. No final da intervenção (décimo segundo mês), foram repetidos os testes realizados há 6 meses atrás, além de contagem de pílulas.

A adesão à mudança no estilo de vida melhorou após o uso de medicamento. Efeitos adversos gastrointestinais foram relatados em 20% dos participantes(13,9% do grupo metformina e 26,5% no placebo). 3 % do grupo intervenção e 8,8% do controle abandonaram o estudo devido a esses sintomas. Sintomas inespecíficos como fraqueza e fadiga foram relatadas por 8,3 % e 11,8 % do grupo metformina e placebo, respectivamente, com remissão espontânea. Um paciente no primeiro grupo e dois no segundo não aderiram ao tratamento e foram excluídos.

Nos 6 primeiros meses de ensaio, o IMC aumentou de 33.1 ± 4.7 para 34.9 ± 5.4 kg/m^2 ($P < 0.001$), o índice *HOMA* de 5.0 ± 2.7 para 5.9 ± 3.1 ($P < 0.001$) e a glicemia de jejum $87,7 \pm 6,7$ para $94,7 \pm 10,6$ mg/dl ($P < 0,001$). Nos 6 últimos meses, o índice *HOMA* melhorou em ambos os grupos, significativamente no grupo que usou a metformina. Nesse período, o IMC foi reduzido em 53% no grupo metformina e 36% no placebo ($P = 0,054$). *ISI* melhorou apenas no grupo que usou metformina ($P = 0,008$). Parâmetros de avaliação do risco cardiovascular permaneceram os mesmos após uso de metformina.

Fu e cols.(2007) analisaram o efeito de usar a metformina associada a melhoria dos hábitos de vida e a consequência na síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos chineses. Selecionou-se participantes entre 7 e 16 anos , com peso acima do percentil 97, moderado ou severamente obesos, com excesso de 30 e 50 % do peso padrão para idade, respectivamente(seguinto a padronização de diagnóstico de obesidade pediátrica na China) e com síndrome metabólica. Para serem classificados nessa síndrome, adolescentes e crianças necessitariam possuir minimamente 3 critérios: obesidade central, pressão arterial sistólica ou diastólica acima do percentil 95, HDL abaixo do percentil 5, tolerância a glicose alterada ou diabetes tipo 2.

348 participantes foram inscritos: 253 moderadamente obesos e 95 gravemente obesos. Observou-se que os pacientes com idade maior ou igual a 7 e menor que 10 (136 indivíduos) apresentavam menor prevalência de síndrome metabólica que os 212 pacientes entre 10 e 14

anos (4.41% contra 14.15%, $P < 0.004$). Os critérios de exclusão foram distúrbios endócrinos, doenças renais, hepatopatias e uso de medicamentos que elevassem a pressão arterial, a glicemia, colesterol e triglicérides. 251 pacientes dos inscritos (72.13%) apresentavam pelo menos uma complicação como dislipidemia, hipertensão, esteatose hepática não alcoólica, dentre outras e foram excluídos da pesquisa. Restaram 97 participantes, dos quais 36 (23 garotos/13 garotas) foram incluídos no grupo com síndrome metabólica e 61 (38 garotos/23 garotas) foram considerados apenas obesos (sem síndrome metabólica). Simultaneamente foi acompanhado um grupo de crianças e adolescentes saudáveis (24 participantes), com o IMC entre o percentil 25 e 75, com idade, sexo e estágio puberal correspondente aos participantes da pesquisa, foram acompanhadas também.

Todos os participantes incluídos no estudo receberam orientação alimentar visando redução do consumo calórico 2500kcal/dia e estímulo a prática de exercício físico de baixa intensidade, durante 30 minutos no mínimo, por 2 a 3 vezes na semana por um período de 90 dias. 30 de 36 pacientes do grupo com síndrome metabólica que apresentavam mais de 10 anos aceitaram receber o tratamento com metformina, 500mg, durante 3 meses.

Houve aumento no IMC, no índice *HOMA* e na relação cintura quadril e redução na adiponectina e no índice de sensibilidade a insulina (*WBISI*) em todos os grupos, com significância estatística ($P < 0,01$). O grupo com síndrome metabólica apresentou aumento nos níveis pressóricos sistólicos, colesterol total e LDL, glicemia pós-prandial e triglicérides significante se comparado aos outros dois grupos ($P < 0.01$). O HDL reduziu significativamente nesse grupo ($P < 0.001$).

No grupo com síndrome metabólica, 20 participantes dos 30 concluíram o tratamento com metformina. Os eventos observados na primeira semana de tratamento foram redução no apetite (23,33%), náuseas (6,7%), aumento de evacuações (6,7%). Os pacientes com síndrome metabólica que usaram metformina apresentaram redução no IMC, pressão sistólica, glicemia pós-prandial, triglicérides, colesterol e índice *HOMA* e aumento significativo na adiponectina ($P < 0.001$) em relação aos que não usaram medicamento nesse grupo.

V.2. Uso de sibutramina na população pediátrica

Berckowitz e cols.(2003) analisaram o efeito da sibutramina associada a mudança de hábitos em adolescentes londrinos (146 inicialmente) de 13-17 anos com IMC entre 32 e 44 em um ensaio clínico realizado em duas fases, cada uma durando seis meses. Pacientes cardiopatas, com diabetes tipo 1 ou 2, transtornos psiquiátricos maiores, gravidez, usando

medicações para redução ponderal ou com contra-indicação para associação com sibutramina, perda de peso maior que 5 kg nos primeiros seis meses de estudo e tabagistas foram excluídos do estudo.

Adolescentes juntamente com a família foram incluídos num programa de mudança comportamental para perda de peso: sessões em grupo com nutricionistas, psiquiatras, psicólogos. Foram estimulados a consumir de 1200 a 1500 kcal/dia na dieta e praticar atividade física aeróbica por 120 minutos por semana ou mais.

Na primeira semana da primeira fase, todos pacientes receberam placebo. Na segunda semana, o grupo intervenção utilizou 5 mg/dia de sibutramina em vez de placebo. Na semana 3, aumentou-se para 10 mg/dia e na sétima, a dose foi 15mg/dia. Durante a fase dois do estudo, todos os pacientes usaram sibutramina, com aumentos na dose semelhantes aos descritos anteriormente.

Na primeira fase, foi obtido um decréscimo no IMC de 8.5% contra 4% no placebo(P=0,001). Na fase dois, o grupo placebo apresentou redução de 2,4% no IMC contra 0,2% do grupo que usou sibutramina desde o início (P=0,057). Adolescentes tratados com sibutramina desde o mês um apresentaram perda ponderal de 7,0 kg (8,6% no IMC). Já aqueles que iniciaram a terapia medicamentosa no mês 7 apenas perderam 4,5kg (6,4% do IMC). A diferença na variação no IMC entre os dois grupos não foi significativa estatisticamente.

A adesão foi estimada pela quantidade de pílulas ingeridas do total da prescrição. No grupo placebo, a adesão foi de 78,3% contra 79,1% do grupo de intervenção. Em relação ao apetite, observou-se reduções maiores nos pacientes que receberam sibutramina precocemente, no mês 3 e 6. No mês 12, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no apetite.

Reduções (em ambos os grupos) nos triglicérides, colesterol total, insulinemia, glicemia e resistência à insulina ocorreram. No décimo segundo mês, houve aumento no HDL e reduções na insulinemia e no índice *HOMA* permaneceram. Nessa fase, houve associação entre redução no IMC com aumento nos níveis de colesterol HDL, redução no *HOMA*, insulinemia, glicemia, colesterol total e triglicérides.

Houve um aumento na pressão sistólica de 1.8 mmHg, nos primeiros três meses, em adolescentes tratados com sibutramina. Nesse mesmo período, houve uma redução de 3.6 mmHg na pressão sistólica de adolescentes que utilizaram placebo(P=0,02). No sexto mês, o grupo intervenção ganhou 0.4 mmHg contra uma perda de 4.0 mmHg no outro

grupo($P=0,06$). Foi identificado no grupo intervenção o aumento na frequência cardíaca de 5-6 bpm nos seis primeiros meses e de 7.6 nos 6 últimos meses(no grupo placebo).

Em relação aos efeitos adversos cardiovasculares 19 de 43 pacientes do grupo de intervenção (44,1%) tiveram a dose da sibutramina diminuída ou descontinuaram o tratamento devido a aumento da pressão arterial e na frequência cardíaca. 16,8% dos pacientes em uso de sibutramina apresentaram aumento na frequência cardíaca e/ou na pressão arterial. Verificou-se que os pacientes apresentaram pressão sistólica aumentada de 112,3 para 122,3 e diastólica de 55.6 para 64.2 ($P<0,001$). A frequência cardíaca foi aumentada de 77,5 para 91,8 bpm ($P<0,001$).

Durante a administração de sibutramina, sua dose foi reduzida para 10 mg em 16 participantes, para 5 em sete pacientes e suspensa em 10 participantes (60% por aumento na pressão arterial ou na frequência cardíaca, 20% equimoses, 10% complexos ventriculares prematuros e 10% por *rush* cutâneo não esclarecido).

García-Morales et cols.(2003) avaliaram 46 adolescentes mexicanos entre 14 e 18 anos, com IMC maior que o percentil 95%, por seis meses, em um estudo duplo-cego, randomizado e placebo, no qual foi adicionado 10mg de sibutramina associada a exercício físico e reeducação alimentar por seis meses. O grupo sibutramina apresentava 23 adolescentes, 14 do sexo feminino. Já o grupo placebo apresentava 12 mulheres.

Houve redução de peso de 92.5 pra 85.7 no grupo em uso de sibutramina com perda de 7.3 kg (CI 95%). A circunferência abdominal apresentou redução de 8.0 cm (CI 95%) e IMC de 9.2%(CI 95%). Já no grupo placebo, a perda ponderal foi de 4.3kg, a circunferência abdominal reduziu de 3.8cm e o IMC de 5.2% (CI 95%). As comparações entre ambos os grupos foram significantes estatisticamente ($P<0.05$). Não houve aumento nos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos comparando os dois grupos. Observou-se uma redução na frequência cardíaca no grupo placebo e aumento nos pacientes que usaram medicamentos ($P>0.05$).

No grupo sibutramina, um paciente apresentou aumento da pressão no terceiro mês de tratamento e três apresentaram aumento da frequência cardíaca no primeiro, segundo e quarto mês de tratamento. Dentre os pacientes que usaram placebo: dois apresentaram aumento da pressão arterial no terceiro mês e dois apresentaram aumento da frequência cardíaca no primeiro e terceiro mês. Outros eventos adversos, cuja ocorrência limitou-se aos 2 primeiros meses, foram observados em 4 dos 23 pacientes (17,3%) que usaram sibutramina: cefaléia, boca seca, cefaléia associada a náusea ou a fraqueza e palidez. No grupo controle, 4 pacientes

de 23 (17,3%) apresentaram cefaléia, dois casos associados a sonolência e um caso boca seca.

No Hospital Universitário de Maastricht, Van Mil e cols.(2007) analisaram obesos entre 12 e 18 anos(atraves de um ensaio clínico randomizado e duplo cego), selecionados inicialmente mediante IMC maior ou igual ao percentil 97(para gênero e idade), depois através da prega cutânea tricípital maior ou igual ao percentil 97(para gênero e idade) com obesidade persistente após perda de peso sob supervisão profissional. Pacientes com obesidade secundária a causas endócrinas e que possuíssem comorbidades foram excluídos do estudo.

24 adolescentes selecionados foram divididos em dois grupos: grupo sibutramina (6 homens e 6 mulheres) e grupo placebo (5 homens e 7 mulheres). O estudo conteve duas fases de 12 semanas, em ambas as fases houve restrição dietética e planejamento de exercício físico. Na primeira fase, pacientes usaram placebo ou sibutramina, 5 mg, pela manhã, nas duas primeiras semanas. A partir daí, a dose foi aumentada para 10mg. Um paciente do sexo feminino foi descontinuado do grupo sibutramina prematuramente e 3 participantes do grupo placebo(2 homens e 1 mulher) foram excluídos do estudo, no início da fase 2, devido a ganho ponderal de 2,1kg.

O acompanhamento foi realizado na semana 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12. Na primeira consulta, analisou-se a pressão arterial, frequência cardíaca, eletrocardiograma, idade óssea, exames laboratoriais, avaliação nutricional, composição corporal e gasto energético além do estágio puberal (critérios de Tanner). Não houve diferenças significantes nas variáveis anteriormente citadas em ambos os grupos. Nas consultas subseqüentes, foram avaliados a pressão arterial, a frequência cardíaca, eventos adversos e a adesão ao tratamento. No final da fase 1(período de intervenção), o gasto energético e a avaliação nutricional foram reanalisados. Na fase 2, as consultas foram realizadas nas semanas 13, 14, 16, 18, 20, 22 e 24, verificando-se todas as variáveis observadas na fase 1 e sem o uso de medicamentos.

No período de intervenção medicamentosa, nenhuma mudança na composição corporal foi observada e a redução no IMC não apresentou diferenças entre os grupos. O IMC relativo reduziu mais no grupo intervenção que no placebo, já o nível de atividade física e o gasto energético total residual aumentaram no grupo placebo ($P<0.05$).

Na fase 2, o IMC diminuiu no grupo placebo e aumentou insignificamente no grupo sibutramina, apresentando uma diferença significativa estatisticamente entre os dois grupos. A taxa de metabolismo basal aumentou no grupo placebo e diminuiu no grupo

sibutramina. O gasto energético e o nível de atividade física não puderam ser medidos por problemas logísticos.

A pressão diastólica apresentou redução significativa ($P < 0.001$) no grupo placebo. A diferença entre as variações na pressão arterial e frequência cardíaca não foram estatisticamente significantes. 4 (33,33%) participantes do grupo sibutramina apresentaram, em duas ocasiões, frequência cardíaca maior que 100. Também nesse grupo, 1 (8,33%) paciente apresentou, em duas ocasiões, pressão diastólica maior que 85, assim como 1 do grupo placebo. Pressão sistólica de 155 foi observada em um paciente do grupo placebo, que apresentava o maior IMC de ambos os grupos. 41 eventos adversos aconteceram nos paciente que usaram sibutramina, no grupo placebo foram observados 22, sendo que queixas abdominais (58,33% no grupo intervenção contra zero no grupo placebo) foram as que apresentaram significância estatística ($P < 0.01$). Um relato de sintomas depressivos foi identificado no grupo sibutramina e levou a descontinuidade do tratamento. Outros eventos adversos foram: rash cutâneo (16% sibutramina contra zero placebo), tontura (25% intervenção e 8,33% placebo), dismenorréia (25% contra zero no placebo), aumento do apetite (33,33% intervenção e 16,6% placebo), alterações articulares e síndromes gripais (com incidência igual 16,6% e 50%, respectivamente). Vale ressaltar que os eventos citados anteriormente não apresentaram significância estatística ($P = 0.16$).

Daniels e cols.(2007) realizaram um ensaio clínico, duplo cego e randomizado com duração de 12 meses que analisou os efeitos cardiovasculares do tratamento de adolescentes obesos com sibutramina.

Os adolescentes foram selecionados em 33 centros, nos Estados Unidos, com idade entre 12 e 16 anos, com IMC com no mínimo 2 unidades acima do percentil 95 e menor ou igual a 44kg/m². Doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1 e 2, pressão arterial maior que 130X85mmHg (hipertensos em tratamento e compensados não foram excluídos), frequência cardíaca maior que 95, doenças psiquiátricas maiores, gravidez, tabagismo, uso de medicamentos que interferissem no peso ou contra-indicação ao uso de sibutramina.

Nesse estudo 498 pacientes foram selecionados e randomizados em dois grupos: 368 receberam 10mg/dia sibutramina e 130, 10mg/dia placebo, além de mudanças de estilo de vida. 56.6% eram brancos, 21.1% negros e 15.7% hispano-americanos. As consultas eram realizadas com a seguinte frequência: Até a segunda semana, os pacientes eram examinados semanalmente; até a semana 12, duas vezes ao mês, e mensalmente a partir daí. Exame físico geral com ênfase no aparelho cardiovascular era realizado, analisando-se a pressão arterial,

freqüência cardíaca, IMC. Além disso, eram pesquisados eventos adversos e a adesão ao tratamento.

No mês seis, os pacientes que não tivessem perdido pelo menos 10% de seu IMC inicial, tinham a dose de sibutramina/placebo aumentada para 15mg/dia. Se fossem observadas elevação (em relação a última consulta) na pressão arterial sistólica(PAS), diastólica(PAD) e freqüência cardíaca(FC) maior ou igual a 20mmHg, 15mmHg e 20bpm, respectivamente, ou PAS maior que 150mmHg, PAD maior que 95mmHg e/ou FC maior que 110 bpm em relação a avaliação médica inicial, os pacientes eram retirados do estudo ou acompanhados até retorno dos sinais vitais aos limites aceitáveis.

O grupo controle apresentava uma freqüência cardíaca menor que o grupo que usaria sibutramina (75.2 bpm contra 77.2 bpm). Não houve diferenças importantes entre a idade média, peso, altura, etnia, IMC pressão arterial sistólica e diastólica entre os dois grupos. 76 % dos pacientes do grupo intervenção(grupo 1) concluíram o tratamento contra 62% do grupo placebo(P=0.001). A adesão no grupo 1 foi de 89.1 %, já no grupo placebo(grupo 2), a adesão foi 83.9%. 47.9% do grupo 1 necessitou de aumento da dose para 15 mg a partir do mês 6.

Após 12 meses, os pacientes em uso sibutramina apresentaram maior redução no IMC: a diferença entre os dois grupos foi de 2.6 Kg/m²(P<0.001). Redução no IMC maior ou igual a 5 % foi observada em 62.3% do grupo 1 e 18.1 % do grupo 2. Reduções maiores ou iguais a 10% aconteceram em 38.8% do grupo 1 e 5.5 % do grupo 2(P<0.001).

Houve diferenças significativas na incidência de taquicardia entre os grupos: 13% do grupo sibutramina e 6% do grupo controle. 2% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a esse evento. 1% dos pacientes que usaram sibutramina foram retirados do estudo devido a hipertensão arterial.

Diferenças entre a pressão arterial sistólica, diastólica e freqüência cardíaca final e inicial no grupo intervenção foram -2.1mmHg, -0.1 mmHg, -0.2 bpm contra - 2.1mmHg, - 1.1 mmHg e -1.8 bpm no grupo placebo. Houve uma maior redução nesses sinais vitais nos pacientes do grupo placebo em comparação ao sibutramina, ambos com redução do IMC menos que 5 %. Os pacientes que obtiveram maior redução no IMC também apresentaram melhores médias de sinais vitais.

Godoy-Matos e cols.(2005) avaliaram o uso de sibutramina em adolescentes no Rio de Janeiro por um semestre, com idade entre 14 e 17 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m² e com idade óssea de um indivíduo adulto. Os critérios de exclusão foram diabetes mellitus, endocrinopatias levando a obesidade, hiperlipidemia severa, transtornos psiquiátricos,

história de bulimia ou anorexia, hipertensão incontrolável, doenças cardiovasculares, perda de peso de 3 kg ou mais nos 2 meses antecedentes ao estudo, uso prévio de 3 meses de medicamentos para ganho ou perda ponderal, abuso de álcool e outras drogas, interrupção recente do tabagismo, gravidez ou lactação.

Sessenta e oito pacientes receberam aconselhamento dietético para redução de 500 kcal/d na ingestão no início da fase de seguimento. A atividade física moderada diariamente por no mínimo 30 minutos também foi estimulada. Houve um período de 4 semanas de acompanhamento, no qual os pacientes usaram placebo. Os pacientes que voltaram e usaram pelo menos 75% dos comprimidos foram randomizados em dois grupos: grupo 1(10mg/dia de sibutramina) e grupo 2(10 mg/dia de medicamento placebo), cada grupo com 30 participantes com aproximadamente 80% do sexo feminino. Os participantes foram avaliados medindo-se a circunferência abdominal e do quadril, dosando colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e insulinemia. Realizou-se também o ecocardiograma em duas visitas, no entanto, apenas em duas visitas.

A redução no IMC foi maior no grupo sibutramina (3.6 +/- 2.5 kg/m²) que no placebo(0,9 +/-0,9 kg/m²), com P <0.001. Diferenças significantes também aconteceram na circunferência abdominal e no quadril, no entanto a razão não foi significativa. A diferença no peso e no IMC entre os grupos foi estatisticamente significativa desde a semana quatro do estudo. Depois de 24 semanas de estudo, o grupo sibutramina apresentou uma redução de 10,39 kg(se = 0.75) e o placebo, 2,78(se = 0.82 kg), P<0,0001. A média de redução no IMC foi de 3.67 kg/m²(se = 0.35) e 1.10 kg/m² (se= 0.38;) para grupo 1 e 2, respectivamente(P < 0.0001). 5 vezes mais adolescentes que usaram sibutramina reduziram seu peso de, no mínimo, 10% do inicial (em relação ao placebo), com P < 0,0001. Além disso, 25% do grupo sibutramina perdeu a partir de 15 % do peso inicial; Já no grupo placebo, valores parecidos não foram obtidos, P < 0,001.

Observou-se maior redução nas pressões diastólica e sistólica e frequência cardíaca no grupo placebo. No entanto, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Ecocardiograma no final do estudo não demonstrou valvulopatia e disfunção diastólica. Houve uma redução no VLDL, nos triglicerídeos e na fração colesterol total/LDL no grupo sibutramina (P< 0,05 pra os dois primeiros e P<0,07 para o último parâmetro).

Os eventos adversos que acometeram mais de 10% dos participantes (% sibutramina vs. % Placebo) foram: boca seca(23.3 vs. 10.0), cefaléia(43.3 vs.70.0), constipação (40.0 vs. 13.3), dor abdominal(10.0 vs. 13.3), resfriado(30.0 vs. 36.7) e tontura (10.0 vs. 6.7). A única diferença significativa foi a incidência de constipação (P = 0,039).

Corrêa e cols.(2005) buscaram avaliar o efeito da sibutramina sobre a saciedade de adolescentes no Rio de Janeiro. Os participantes avaliados estavam recebendo 10mg/dia de sibutramina ou placebo por 24 semanas em uma pesquisa que analisava o uso da sibutramina nessa população no ensaio clínico realizado por Godoy-Matos e cols.(2005). Os pacientes apresentavam entre 14 e 18 anos incompletos, idade óssea adulta e IMC entre 30 e 45 kg/m². Foram excluídos do estudo pacientes com diabetes melitus, , hiperlipidemia grave(colesterol maior que 300 mg/dL ou triglicérides maior que 500 mg/dL), obesidade devido a endocrinopatia, insuficiência renal ou hepática, glaucoma, hipertensão arterial descontrolada(diastólica supina maior que 110 mmHg), cardiopatia, depressão e outros transtornos psiquiátricos, perda ponderal superior a 3 kg no último ano, uso de betabloqueadores, beta agonistas, diuréticos, esteróides sistêmicos e anorexígenos.

Os pacientes (47) foram orientados a seguirem arduamente a dieta e os horários corretos de alimentação e evitou-se a prática de exercício físico nos dias da aferição da saciedade, que foi avaliada através da escala analógica de saciedade. Nos dias escolhidos para medição, a sibutramina era tomada às 9 horas e as medidas eram realizadas entre 9h, 12h e 18h antes das refeições e 10, 13 e 19 h, após as refeições. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na saciedade entre os dois grupos.

V. 3. Uso de orlistat na população pediátrica

Chanoine e cols.(2005) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, em 32 centros estadunidenses e canadenses. 539 adolescentes entre 12 e 16 anos, após duas semanas de uso de placebo, foram randomizados em uma proporção de 2 intervenção(120mg, 3 vezes ao dia) para 1 placebo(3 vezes ao dia também) e permaneceram assim por 52 semanas. Não foram observadas diferenças gritantes entre as características de ambos os grupos. Os pacientes foram submetidos a dieta para produzir redução ponderal de 0,5 a 1,0 Kg por semana e usaram complexo multivitamínico diariamente. Além disso, pacientes foram encorajados a mudança dos hábitos de vida e a inclusão de atividade física no dia-a-dia sempre que possível.

Esses adolescentes apresentavam IMC maior que duas unidades acima do percentil 95. Os critérios de exclusão foram IMC a partir de 44 kg/m², peso maior que 130 kg ou menor que 55 kg, perda ponderal maior que 3 kg em 3 meses, diabetes, transtornos psiquiátricos, distúrbios gastrointestinais, bulimia, uso de laxativos, uso de metilfenidato ou anfetamina e uso de anorexígenos nos 3 meses que antecederam o estudo.

Observou-se uma redução do IMC maior no grupo de intervenção (0,55 contra 0,31, com $P=0,001$) nas doze primeiras semanas. A partir da quarta semana, o grupo placebo apresentou perda de peso menos acentuada e, após a décima segunda semana, ambos os grupos tiveram aumento na massa corpórea, no entanto, o grupo de intervenção apresentou ganho mais moderado de peso no final dos seis meses. Além disso, perdas consideráveis na circunferência abdominal foram relatadas: -1.33 cm contra + 0.12 cm do grupo placebo ($P<0.05$) e na pressão arterial diastólica ($P=0.04$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos níveis de colesterol e frações, triglicérides, insulina e glicemia.

Eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal foram encontrados em maior frequência no grupo intervenção, com intensidade moderada a grave. Os mais incidentes foram: esteatorréia (50,3% contra 8,3% no grupo placebo), fezes gordurosas (23,3% contra 1,3%), escape de gordura (29% contra 3,9% no grupo placebo), dor abdominal (21,9% contra 11%). Esses eventos levaram a descontinuidade do tratamento em 2% dos pacientes do grupo orlistat. Eventos não relacionados ao sistema digestório foram: cefaléia (38.1 contra 30% do grupo placebo), infecção do trato respiratório superior (32.4 contra 26.5% no placebo), dentre outros.

As alterações eletrocardiográficas observadas nos pacientes do estudo não foram relacionadas ao tratamento, segundo o parecer dos cardiologistas. Não foram observadas redução nos níveis de vitaminas A, D, E e betacaroteno. Apesar dos níveis de estrogênios apresentarem uma diferença entre as garotas do grupo do orlistat e em relação ao placebo (-7.5pg/mL VS +0.7pg/mL) ($P=0.05$), não houve diferença no ganho de altura, na maturação sexual e na densidade óssea de ambos os gêneros.

Ozkan e cols.(2004) analisaram a adição de orlistat ao tratamento convencional de adolescentes obesos. Os adolescentes selecionados apresentavam as seguintes características: índice peso-altura maior que 140% sem associação com endocrinopatias, síndromes genéticas ou medicamentos e adolescentes entre 10 e 16 anos com tanner 2 ou mais. Após randomização foram formados dois grupos: controle com 20 pacientes e experimental com 22 pacientes, que usaram 120mg de orlistat associado a complexo multivitamínico diariamente. Os dois grupos apresentam distribuição equivalente de gêneros e idades próximos (12.9+/-2.4 anos para o grupo orlistat e 12.5+/-2.2 para controle).

Todos os participantes foram submetidos à redução da ingesta calórica e exercício físico com duração mínima de 30 minutos. Sete pacientes do grupo orlistat foram retirados do estudo no primeiro mês devido a eventos adversos gastrointestinais. Cinco pacientes do

grupo controle abandonaram o estudo devido a não adesão às consultas bimensais. O restante dos participantes permaneceram no estudo num período com duração média de 11.7+/- 3.7 meses no grupo intervenção e 10.2+/-3.7 meses no grupo controle.

O peso inicial no grupo orlistat era maior (82.1 +/- 20.9 kg contra 73.9 +/- 15.3kg), apesar de não haver significância estatística. A média inicial do IMC foi 32.5kg/m² e 31.2kg/m² para grupo orlistat e placebo, respectivamente(P=0.018). A relação peso-altura no primeiro grupo foi de 171% contra 153% no segundo, com um P=0.026. O grupo orlistat apresentou uma variação no IMC de -4.09+/-2.9. Já o outro apresentou um aumento de +0.11+/-2.49 (P<0.001). A variação ponderal foi de - 6,27+/-5,4 kg nos pacientes que usaram orlistat e de 4,16+/-6,45 kg no grupo controle(P<0,001)

Eventos gastrointestinais moderados foram observados em todos os pacientes que usaram o medicamento, sendo que 5 abandonaram o estudo por aumento da defecação, um saiu por alopecia severa e um espasmo muscular não associado hipocalcemia.

McDuffie e cols.(2004) analisaram o uso de orlistat associado a mudanças de comportamento em 20 adolescentes afroamericanos e caucasianos durante seis meses. Os participantes do estudo tinham entre 12 e 17 anos, IMC médio de 44.1+/-12.5 e maior que o percentil 95 para idade, sexo e etnia, além da presença de alguma comorbidade: insulina>15 microU/L, glicemia entre 110-125mg/dL no jejum ou entre 140-200mg/dL no teste de tolerância oral a glicose, diabetes tipo 2, triglicérides maior 200 mg/dL, colesterol total maior que 200 mg/dL e LDL maior que 130mg/dL. Pacientes com história de abuso de substâncias, doença psiquiátrica foram excluídos do estudo, uso recente de anorexígenos e perda ponderal maior que 5% nos últimos seis meses foram excluídos do estudo. Pacientes foram estimulados a atividade física e mudança alimentar e acompanhados, usaram 120 mg diário de orlistat nas refeições mais 500 UI de vitamina A, 400 UI de vitamina D, 30 UI de vitamina E e 25 mcg de vitamina K, todas as noites.

O peso foi acompanhado semanalmente nos 3 primeiros meses e após isso, mensalmente. A altura, o IMC e a circunferência abdominal foram medidas em intervalos de 3 meses.Exames laboratoriais avaliados foram TSH, T4I, leptina, colesterol total e frações, triglicérides, apolipoproteínas, glicemia, hemoglobina glicada, insulina, vitaminas A, D, E e K, cálcio, fósforo, magnésio, zinco e ferro, saturação de transferrina, paratormônio , osteocalcina e fosfatase alcalina osso específica e total. Urina de 24 horas foi coletada e exame de fezes de 72 horas foi solicitado. O período exato de realização desses exames laboratoriais não foi descrito no artigo. Além disso, foi realizado o teste de tolerância intravenosa a glicose e analisada a sensibilidade do paciente a insulina.

Para análise de eventos adversos nos 3 primeiros meses os pacientes eram requeridos semanalmente e depois desse período, mensalmente. Em períodos de 3 meses, os pacientes eram submetidos a um questionário de revisão de sistemas a fim de detectar eventos adversos esperados e não esperados.

A estatura apresentou aumento de $1,5\pm 1,8$ cm nos seis meses ($P<0,002$). Vale ressaltar que não houve variação de estatura, peso e estágio puberal entre as raças. O peso dos participantes foi reduzido em média de $117,6\pm 1,4$ para $112,2\pm 1,4$ kg ($P<0,02$). A circunferência diminuiu de $112,2\pm 1,1$ para $109,6\pm 1,2$ cm ($P=0,02$) e o IMC diminuiu de $42,7\pm 1,3$ para $40,7\pm 1,4$ kg/m² ($P=0,02$). Caucasianos tiveram maior redução no peso, IMC, IMC SD, circunferência abdominal e leptina que os afro-americanos, $P<0,05$; $P=0,003$; $P<0,03$; $P=0,03$; $P=0,09$, respectivamente.

15 de 20 pacientes completaram o tratamento. Sendo que dos 5, apenas um atribuiu a sua saída do estudo aos eventos gastrointestinais. A média de adesão foi de 81%. Os caucasianos relataram perda de 15% das doses, já os afro-americanos relataram 23% de perda de doses ($P=0,36$). Foi verificada uma subestimação entre a quantidade de cápsulas não tomadas relatadas e verificadas ($P<0,02$). A excreção fecal de gordura aumentou de $5,41\pm 4,01$ mg para $17,16\pm 12,87$ mg, após seis meses de tratamento ($P<0,001$). Os eventos adversos observados eram leves e transitórios: fezes gordurosas (85% dos pacientes), escape de gordura (60%), flatulência excessiva (55%) e defecação aumentada (50%).

Não foram observadas mudanças significativa nos níveis séricos de vitaminas A, E e K. Uma redução nos níveis de vitamina D foi observada no primeiro mês: $14,9\pm 6,8$ para $10,6\pm 3,9$, $P<0,02$. Esses três pacientes tiveram os níveis de vitamina D reestabelecidos com suplementação (50000 IU/d por um mês). Os níveis de ferro sérico aumentaram, no entanto ficaram dentro da normalidade. Houve um aumento da saturação de transferrina de 15 para 18% ($P=0,006$). Os níveis de leptina caíram de $30,9\pm 1,6$ ng/mL para $22,4\pm 1,8$ ng/mL no terceiro mês ($p=0,004$) e permaneceu de $23,5\pm 1,8$ ng/mL no mês seis. Indicadores de resistência insulínica melhoraram: insulinemia em jejum de $24,5\pm 1,8$ para $17,8\pm 1,7$ e fração insulina/glicose de $0,26\pm 1,84$ para $0,19\pm 1,79$ uU/mL com $P=0,002$. O índice *QUICKI* aumentou ($P<0,003$) e o índice *HOMA* caiu ($P=0,002$). Houve redução no colesterol total e no HDL de $173,8\pm 1,2$ para $151,4\pm 4,6$, $P<0,0001$ e $117,5\pm 1,3$ para $97,7\pm 1,2$, $P<0,0001$. Não houve alterações nos outros exames laboratoriais.

Norgren e cols. (2003) realizaram um estudo piloto com 11 crianças obesas pré-púberes em Estocolmo, Suécia. Os critérios de inclusão foram idade entre 7 e 12 anos, obesidade primária como IMC maior que 4 desvios padrão do normal. Os critérios de

exclusão foram síndromes reconhecíveis, aberrações cromossômicas, desordens alimentares, transtornos psicológicos severos, distúrbios endócrinos que possam levar a obesidade secundária, asma severa e retardo do crescimento. A idade média do grupo foi de 10,7 anos (8,3 – 12,3). A relação homem/mulher foi de 4/7 e os participantes estavam no estágio 1 e 2 de Tanner. A dose de orlistat recebida foi de 120 mg por dia, dividida em 3 ou 4 doses.

Nas doze primeiras semanas, as crianças não foram submetidas a nenhuma intervenção e apresentaram aumento de peso médio de 2,6 kg (0,9 – 6,4kg, $P = 0,003$). Todos pacientes foram submetidos ao tratamento medicamentoso por 12 semanas e apresentaram perda ponderal média de 4,0 kg (- 12,7 a 2,5 kg, $P = 0,016$). A adesão foi autorreferida e raramente foi relatado um esquecimento de ingerir o medicamento (98%). Não se observou efeito da droga no crescimento longitudinal. A composição corporal foi analisada pela absorciometria por raio X e concluiu-se que a perda de peso relacionou-se com a redução de massa gorda (coeficiente de regressão: 0,953 e $P < 0,01$). Triglicérides, colesterol e vitamina D não apresentaram alteração significativa no final do tratamento. Já vitaminas A e E apresentaram redução com significância estatística ($P = 0,028$). Gonadotrofinas, testosterona, função tireoidiana, creatinina, uréia, potássio, sódio, cálcio, fosfato, ácido úrico, insulina e glicose não apresentaram variações importantes nesse período.

Zhi e cols.(2003) analisaram, a curto prazo, o balanço fisiológico de alguns macro e microminerais em adolescentes obesos tratados com orlistat nos Estados Unidos. Trata-se de um ensaio clínico do tipo duplo cego, randomizado, controlado por placebo e com grupos paralelos. Incluíram-se no estudo 22 obesos, com IMC superior ou igual ao percentil 85, sem outras morbidades e entre 12 e 16 anos. Adolescentes do sexo feminino não poderiam estar menstruando ou com previsão de menstruação para os dias de dosagem dos minerais (dias 15 - 21), já que os níveis séricos de ferro, por exemplo, poderiam ser afetados.

Os participantes foram randomizados em dois grupos: grupo placebo e grupo orlistat, cada um contendo 16 pacientes, ambos recebendo 120 mg de medicamento e em acompanhamento dietético para controle de minerais por 21 dias. Segundo as referências estadunidenses de ingestão de minerais para crianças. A eliminação de minerais pela urina e pelas fezes, os níveis de orlistat e metabólitos no sangue, a eliminação de gordura nas fezes foram monitorados no estudo.

As características iniciais do grupo placebo foram: 37,5 % do gênero masculino, 56,25% eram caucasianos, 24 % de hispano-americanos e o restante era formado por afro-americanos, a idade média foi de 14,1 anos, peso de 99 kg, a altura de 1,69 m e o IMC de 34. O grupo que usou orlistat apresentou idade, altura, peso e IMC parecidos aos citados

anteriormente e foi formado por 43,75 % do gênero masculino, 37,5 % eram caucasianos, 37,5 % afro-americanos e o restante hispano-americanos.

No final do estudo o grupo placebo apresentou maior perda ponderal: 7,8% contra 7,0% do placebo. Dos 30 pacientes que concluíram o estudo, 3 não tiveram sua amostra fecal avaliável. Dos 27 pacientes com amostra fecal avaliável, não houve diferença significativa nos radiomarcadores fecais (cálculo indireto dos minerais eliminados por via fecal). Durante os dias 15 a 21, a quantidade média de gordura ingerida foi de 59g/dia. O grupo orlistat eliminou 16 g/dia pelas fezes e o placebo, 4 g/dia. Não houve alterações significantes no balanço de minerais cálcios, fósforo, magnésio, zinco e cobre entre os dois grupos. O ferro apresentou redução em ambos os grupos : 2,2 mg/dia e 2,4 mg/dia no placebo e intervenção, respectivamente. A excreção urinária de creatinina e os eletrólitos não foram atingidos pelo uso de medicamento.

Durante os 21 dias, o orlistat foi bem tolerado. 15 sujeitos tratados com orlistat e 13 com placebo relataram pelo menos um evento adverso (47 eventos no placebo e 66 no grupo orlistat). O grupo intervenção apresentou maior frequência de eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal : 25 eventos em 13 pacientes tratados com orlistat contra 13 eventos em 9 pacientes. O único evento adverso com significância estatística foram fezes gordurosas, que aconteceu em 44 % dos pacientes do grupo intervenção e em nenhum paciente em uso de placebo. Esses eventos variaram de severos a moderados e não levaram a descontinuação do tratamento.

V. DISCUSSÃO

1) Metformina

Segundo o FDA(Food and Drug Administration), a metformina é indicada como o tratamento adjuvante à atividade física e dieta para controle dos níveis glicêmicos em pacientes com diabetes tipo 2. A idade mínima indicada é 2 anos, com dose entre 1 a 2,5g (Manna, 2002). Os estudos analisados(ANEXO I) apresentaram participantes com idade entre 7 e 18 anos, obesos, com diabetes ou, ao menos, com hiperinsulinemia, resistência aumentada e/ou sensibilidade reduzida a insulina ou história familiar de diabetes mellitus tipo 2.

Apesar de Mc Govern e cols.(2008) referir tratamento ineficaz com esse medicamento em pacientes não diabéticos, estudos como o de Freemark & Bursey(2000) e Srinivasan e cols.(2006), analisados nesse trabalho, apresentaram amostra formada por pacientes sem diabetes tipo 1 ou 2. Utilizou-se na maioria dos estudos uma dose diária de 1g de metformina por um período de seis meses. Um dos estudos que utilizou uma dose maior, 1,5g por dia, apresentou uma das maiores frequências de eventos adversos e aumento transitório de ALT no terceiro mês de tratamento. O ensaio que utilizou a menor dose de metformina, 500mg por dia, mostrou mudanças favoráveis na glicemia, triglicérides, colesterol, índice HOMA, pressão arterial em pacientes com síndrome metabólica. No entanto a amostra desse estudo era constituída por um único grupo étnico:chineses.

No ensaio MOCA observou-se redução no IMC, na glicemia de jejum e índice HOMA e aumento na fração adiponectina leptina (ALR) no grupo intervenção comparado ao placebo, mesmo sem mudança no estilo de vida. Os níveis de ALT mostraram-se aumentados após três meses de terapia com metformina. No sexto mês, os níveis normalizaram. Tendência parecida foi observada na glicemia de jejum, provavelmente devido à redução da amostra, já que alguns pacientes (25,68%) saíram do grupo metformina, à redução da adesão ao tratamento ou ao declínio da efetividade do medicamento. Não foram observadas alterações favoráveis nos índices de resistência e sensibilidade a insulina. Apenas a ALR apresentou alteração significativa reforçando a relação entre essa taxa e a sensibilidade a insulina observada por Zaletel e cols.(2010). ALR mostrou-se marcador mais sensível de aumento da sensibilidade a insulina. Esse estudo apresentou uma grande taxa de abandono ao tratamento tanto no grupo de intervenção quanto no placebo (28,57 %), além disso, não foram associadas mudanças no estilo de vida, assim como nos estudos de Freemark e cols.(2001) e Srinivasan e

cols.(2006) que poderiam fornecer resultados melhores. Taxa de abandono parecida (27%) foi observada no estudo de Srinivasan e cols.(2006).

Em concordância com o ensaio MOCA, esses autores observaram redução no IMC. Além disso, houve diminuição significativa na circunferência abdominal devido à redução no tecido adiposo subcutâneo. Isso explicaria, em partes, a sensibilidade a insulina inalterada observada pelos ensaios clínicos analisados por essa revisão. A gordura visceral está relacionada ao desenvolvimento de resistência a insulina por adolescentes (Park & Lee, 2005). ALR não foi analisada no estudo a fim de se examinar a relação entre essa taxa e a sensibilidade insulínica. Além disso, nesse estudo, 27, 27% dos pacientes apresentaram mudança no estágio puberal, o que influencia essas variáveis.

Diferenças significantes na leptina entre o grupo intervenção e placebo foi observada ($P<0,02$) por Freemark e cols.(2011), além da redução no IMC, como nos outros estudos. A sensibilidade não apresentou alterações de acordo com a análise minimal. Já através dos índices *QUICKI* e *HOMA* observaram-se modificações. Acredita-se que a metformina tenha agido mais no débito hepático de glicose que na sensibilidade à insulina, sendo assim, as reduções na glicemia e insulinemia deveram-se a redução da gliconeogênese e na glicogenólise hepática. No entanto, reduções no IMC em pacientes diabéticos e não diabéticos relaciona-se a aumento da sensibilidade a insulina (Ferrannini & Camastra, 1998). Conseqüentemente, Rezvanian e cols.(2010) observaram que pacientes que usaram metformina apenas ou associada a fluoxetina apresentaram reduções na circunferência abdominal, sugerindo que esse medicamento age sim na sensibilidade à insulina.

Harden e cols.(2006) mostraram que a metformina associada a hábitos de vida saudáveis é mais eficiente na redução do IMC que apenas alterações no estilo de vida. Resultados semelhantes foram encontrados por Clarson e cols.(2009), Wiegand e cols.(2010) e Rezvanian e cols.(2010). Esse último, ao analisar associação com a fluoxetina, demonstrou que pacientes que foram tratados nesse esquema terapêutico combinado conseguiram manter o IMC e a circunferência abdominal menor que a inicial, por 12 meses, ao menos. Talvez porque a fluoxetina seja capaz de modificar hábitos alimentares reduzindo o apetite e o peso em indivíduos normais e em portadores de desordens alimentares (Halford e cols., 2005).

Clarson e cols.(2009) observaram reduções significantes no índice HOMA e na insulinemia no grupo placebo apenas. ALR mostrou-se aumentada em ambos os grupos. Isso reforça a discussão a respeito da relação entre essa taxa e a sensibilidade/resistência a insulina, levantada por Kendall e cols.(2012). O HDL aumentou em ambos os grupos, reforçando a relação entre essa fração do colesterol e a atividade física. A metformina

mostrou correlacionar-se com reduções no LDL e triglicérides. Fu e cols.(2007) reforçam o uso da metformina nos componentes da síndrome metabólica, mostrando aumento dos níveis de adiponectina. Vale ressaltar que esse estudo possui um pequeno número amostral (25 participantes), além de ser constituído apenas por caucasianos.

Wiegand e cols.(2010) mostraram que a atividade física e dietoterapia não foram suficientes para manter ou diminuir o IMC, o índice HOMA e a glicemia de jejum durante seis meses. Com a introdução da metformina ao tratamento, os autores observaram reduções significantes nesses valores, evidenciando a necessidade do tratamento medicamentoso na população pediátrica com resistência a insulina, associado à atividade física para melhorar do perfil glicêmico desses pacientes.

Os eventos adversos foram observados em seis dos oitos estudos analisados. Os eventos gastrointestinais foram relatados em todos os seis estudos, tais como desconforto abdominal, náusea, diarreia, aumento das evacuações. Além desses, foi relatado também cefaléia por Rezvanian e cols.(2010) e astenia por Wiegand.(2010). Nesse último estudo, houve maior freqüência de eventos adversos no grupo placebo, evidenciando a importância da crença no tratamento e o efeito placebo.

Observou-se descontinuação do tratamento devido a eventos gastrointestinais 3% do grupo de intervenção vs. 8,8% no placebo (Wiegand e cols., 2010). Rezvanian e cols.(2010) não observaram saída devido a efeitos colaterais e considera-os como transitórios e leves. Freemark e cols.(2011) necessitaram reduzir a dose medicamentosa em 6,25% dos pacientes do grupo intervenção para 500mg devido a queixas de náuseas intermitentes. Srinivasan e cols.(2006) também reduziram a dose de 1g para 750mg em 15,38% dos pacientes que usaram metformina devido a náuseas. Não houve alterações no lactato, na creatinina e no perfil hepático, com exceção do estudo MOCA, que observou aumento significativo da ALT no terceiro mês e posterior normalização no sexto mês. Achados referentes aos eventos adversos estão em conformidade aos encontrados por Park e cols.(2005), que observaram na literatura analisada maior freqüência de eventos gastrointestinais em pacientes que usaram metformina e apenas um caso de abandono do estudo devido a esses sintomas.

Não houve registros de acidose láctica nos estudos analisados, provavelmente porque foram excluídos pacientes com disfunção cardíaca, respiratória, renal e hepática, condições que aumentam o risco desse evento. Portanto, mialgias, esforço respiratório, letargia e dor abdominal em pacientes que estejam em uso de metformina devem conduzir-nos a suspeita de acidose láctica, já que esses pacientes possuem maior risco de desenvolver tais complicações.

2) Sibutramina

Segundo a ABESO, a sibutramina pode ser uma opção terapêutica nos casos de obesidade resistente ao tratamento não farmacológico, a partir dos 12 anos de idade, na ausência de hipertensão não controlada ou distúrbios psiquiátricos. As doses habitualmente usadas variam de 10 a 15 mg (ABESO, 2010). Analisou-se 6 estudos (ANEXO II) que associaram, na sua maioria, 10 mg de sibutramina a atividade física geralmente por um período de seis meses. Os pacientes desses ensaios apresentavam idade entre 12 e 18 anos.

Berckowitz e cols. (2003) aumentaram gradativamente as doses de sibutramina até 15 mg/dia e esse tratamento foi mantido por um período de 12 meses. O uso de sibutramina por mais de seis meses relaciona-se a reduções mínimas no IMC (0,2%). No entanto, são necessários outros estudos para análise da significância estatística da redução do IMC com o uso desse medicamento por mais de um semestre. Paralelamente a redução no IMC nos seis primeiros meses, observou-se maior redução no apetite no mês três e seis, $P < 0,001$ e $P = 0,002$, no grupo que usou sibutramina. No décimo segundo mês, não houve diferença no apetite de ambos os grupos.

No décimo segundo mês do estudo foi observado aumento no colesterol HDL, reduções na insulinemia e no índice HOMA no mês doze. A melhora do perfil lipídico, da sensibilidade e resistência à insulina estiveram relacionados à redução do IMC. Durante a análise desses dados, não houve separação entre o grupo que usou sibutramina desde o início e o que a usou apenas na fase dois. Isso limita a análise da relação entre a duração do tratamento com sibutramina e alterações nesses achados laboratoriais nos pacientes estudados.

O uso de sibutramina relacionou-se ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica no grupo intervenção nos seis primeiros meses e em ambos os grupos entre o sexto e o décimo segundo mês. No grupo placebo, observou-se redução na pressão arterial e na frequência cardíaca. Provavelmente os efeitos da redução do IMC na pressão arterial foram anulados pela estimulação simpática da sibutramina. Foi necessária redução na dose de sibutramina de 15 para 10 mg em 16 participantes e para 5 mg em 7 adolescentes devido a aumento dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca. 11,6% dos pacientes mantiveram níveis pressóricos e de frequência cardíaca aumentados levando ao desligamento do estudo. A descontinuidade do tratamento deveu-se, além do aumento da pressão arterial ou da frequência cardíaca (60%), à equimoses (20%), complexos ventriculares prematuros (10%), *rush* cutâneo (10%). A presença de complexos ventriculares prematuros assintomáticos

reforça a necessidade do acompanhamento eletrocardiográfico dos pacientes em uso desse medicamento.

García-Morales e cols.(2006) utilizaram uma dose menor que o estudo anterior: 10 mg/dia. Essa dose não levou a descontinuação do tratamento por eventos adversos, como observado no estudo de Berckowitz e cols. Os eventos observados no grupo de intervenção foram cefaléia, boca seca, cefaléia associada a náusea ou a fraqueza e palidez, além do aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Esses eventos também foram observados no grupo placebo e a incidência deles foi similar em ambos os grupos (17,3%).

Van Mil e cols.(2007), após uso de sibutramina 5-10mg durante 12 semanas, observaram menor redução na taxa de metabolismo basal que o grupo placebo e não houve diferença na redução do IMC-SDS entre os grupos. Após suspensão medicamentosa nas seguintes 12 semanas, observou-se aumento insignificante do IMC-SDS nesse grupo e redução no grupo placebo. O nível de atividade física e o gasto energético residual aumentaram na primeira fase no grupo placebo. Essas variáveis não puderam ser medidas na fase dois. O aumento no IMC desses pacientes pode relacionar-se a um possível efeito tardio da sibutramina, já que nesse grupo houve um aumento tardio da massa gorda livre, no entanto, não houve diferença significativa na variação do IMC-SDS entre os grupos. O grupo placebo apresentou redução da pressão diastólica associada à atividade física e alterações na dieta. Apesar da mudança no estilo de vida ocorrer no grupo sibutramina, talvez o efeito do medicamento na pressão tenha mascarado os efeitos benéficos do exercício físico e dietoterapia nos níveis pressóricos.

Focando no metabolismo basal, observa-se que na fase 1, houve redução menor no grupo sibutramina. Ao ser exposto a restrição calórica, o organismo reduz o metabolismo basal a fim de poupar energia. Nos indivíduos em uso de sibutramina, essa redução foi mascarada pelo uso do medicamento. Já na fase 2, houve redução menor no metabolismo basal do grupo placebo, provavelmente devido a redução da aderência a dietoterapia.

Em relação aos efeitos adversos, observou-se a frequência cardíaca elevada como principal sinal encontrado (4 pacientes no grupo sibutramina apresentando FC maior que 100 em duas ocasiões diferentes). A pressão diastólica acima de 85 mmHg teve incidências semelhantes em ambos os grupos, certamente, devido ao pequeno número amostral e a pequena duração da intervenção medicamentosa, já que esse dado é contrário ao que foi observado no estudo de Berckowitz e cols.(2003), no qual 11,6% dos pacientes descontinuaram o tratamento por aumento dos níveis pressóricos e/ou frequência cardíaca. A quantidade de outros eventos adversos no grupo sibutramina supera em 86,36% a do grupo

placebo: queixas abdominais, rash cutâneo e dismenorréia foram relatados apenas no grupo de intervenção medicamentosa, sendo que o único com significância estatística foram as queixas abdominais. Durante o período de *follow-up*, houve aumento do apetite em 33,33% dos pacientes que usaram sibutramina. Essa informação pode estar relacionada ao discreto aumento no IMC-SDS nesse grupo durante essa fase. As queixas abdominais foram observadas no período de intervenção e, em crianças, pode relacionar-se a nervosismo, queixa relatada por adultos em uso de sibutramina.

Daniels e cols.(2007) utilizaram inicialmente a dose de 10 mg de sibutramina nos seis primeiros meses e 15 mg nos seis últimos se não houvesse redução no IMC satisfatória. Esses pacientes apresentaram redução no IMC de 5 % (62,3%) e de 10%(38,8%). Esses dados reforçam os estudos anteriormente citados, com exceção do estudo de Van Mil e cols.(2007).

Vale ressaltar que o ensaio clínico realizado por Daniels e cols.(2007) possui um número amostral de 498 pacientes contra um total de 24 pacientes, além disso, em alguns pacientes foi utilizada dose de 15 mg diários e a duração do estudo foram doze e não seis meses. O grupo que usou sibutramina apresentou 13% de taquicardia contra 6% do grupo placebo. Além disso, 1% dos pacientes descontinuou o estudo devido a HAS secundário ao uso de sibutramina. Observou-se relação desse medicamento com menor redução na pressão arterial diastólica e na frequência cardíaca, sem significância estatística. Essa relação reforça o efeito do uso da sibutramina nessas variáveis mesmo com redução no IMC. Importante pontuar que quanto maiores as reduções observadas no IMC, maiores as reduções nos sinais vitais supracitados.

Outra questão a ser abordada é o fato de os sinais vitais reduzirem em ambos os grupos, em especial, nos pacientes que usaram sibutramina por doze meses. Sabe-se que esse medicamento inibe a recaptção de serotonina e norepinefrina resultando em aumento do estímulo simpático no sistema cardiovascular, por exemplo. Isso explicaria o aumento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca. No entanto, a medida que a estimulação simpática aumenta, há uma contrarregulação, a nível central: a sibutramina exerce efeito inibitório clonidina-like, reduzindo os sinais vitais relatados. Somando-se a isso, o tônus vagal é aumentado em adolescente. Isso favorece menores efeitos de hiperestimulação simpática promovidos pela sibutramina.

Godoy-Matos e cols.(2005) reforçam bons resultados com o uso de sibutramina 10mg/dia durante seis meses: o número de adolescentes que conseguiu perder 10 por cento do peso inicial foi 5 vezes maior que no grupo placebo, redução no VLDL, nos triglicerídeos e na

fração colesterol total/LDL. Assim como em alguns estudos citados, houve maior redução na pressão arterial e na frequência cardíaca no grupo que não usou sibutramina. Em relação à saciedade dos participantes da amostra desse estudo, Corrêa e cols.(2005) não observaram alterações significativas na saciedade talvez devido à subjetividade da avaliação utilizada.

Os eventos adversos, em sua maioria, foram observados com maior frequência no grupo sibutramina: boca seca(23.3 vs. 10.0), cefaleia(43.3 VS.70.0), constipação (40.0 vs. 13.3), dor abdominal(10.0 vs. 13.3), resfriado(30.0 vs. 36.7) e tontura (10.0 vs. 6.7). A constipação foi o único com significância estatística. Não se observou descontinuidade do tratamento como nos estudos de Daniels e cols.(2005) e Berckowitz e cols.(2003) devido a maior dose utilizada nesses estudos, maior duração do tratamento, maior tamanho da amostra, menor redução no IMC e peso e/ou diferenças étnicas.

3) Orlistat

Os cinco estudos analisados(ANEXO III) apresentaram crianças e adolescentes entre 7 e 17 anos. Em todos os estudos a dose diária utilizada foi de 120mg, 3 vezes ao dia. Entretanto, 3 estudos associaram a intervenção medicamentosa à atividade física e dietoterapia, além disso, esses estudos apresentaram a maior duração: 6 a 12 meses. Houve aumento significativo de gama GT no estudo de Norgren e cols. (2003). No entanto, as transaminases não aumentaram. Zhi e cols. (2003) não observaram alterações significantes na creatinina sérica. Os outros ensaios analisados não avaliaram a função hepática e/ou renal. O único estudo cuja amostra não era formada por adolescentes foi o de Norgren e cols. (2003), contudo, apresentava apenas 11 participantes europeus e o uso do medicamento foi limitado a 12 semanas.

Zhi e cols. (2003) observaram que em adolescentes o uso de orlistat durante 3 semanas não leva a redução na absorção de minerais (cálcio, magnésio, ferro, cobre, zinco e fósforo) e está relacionado a um aumento da excreção fecal de gordura de 4 vezes. Esse estudo apresentou um pequeno número amostral (22 participantes) e curta duração. Esses pacientes não foram acompanhados após o término do estudo a fim de se identificar alterações posteriores nos níveis dos eletrólitos. Do mesmo modo, o metabolismo de cálcio e a 25-Hidroxivitamina D, osteocalcina e piridinolina não foram analisados. Esse aspecto é de extrema importância já que a vitamina D pode apresentar alterações em seus níveis séricos secundários a baixa absorção de gordura a nível gastrointestinal, podendo, a longo prazo, levar ao hiperparatireoidismo secundário, por exemplo. São necessários estudos avaliando os efeitos do orlistat na redução da absorção desses minerais por um período maior que 3

semanas, já que reduções no IMC mais significantes são observadas em uso de orlistat por um período maior. Vale ressaltar que o tratamento com orlistat no período de 21 dias não promoveu redução ponderal maior que o encontrado no grupo placebo.

Norgren e cols. (2003) demonstraram que a redução no IMC observada nos pacientes tratados com orlistat relacionou-se a perda de massa gorda e não a redução da velocidade de crescimento. No entanto, Dietz & Hartung (1985) relataram que há uma relação entre a perda de peso e a redução na velocidade de crescimento. Essa contradição entre as informações deve-se, talvez, a pequena quantidade de participantes no estudo (11 pré-adolescentes) e ao curto período de acompanhamento (12 semanas de tratamento). Redução nos níveis de vitaminas lipossolúveis A e E foram observados, reforçando, assim, a necessidade de acompanhamento mais duradouro desses pacientes.

Não foram observadas alterações na função tireoidiana, adrenal, gonadal e no metabolismo ósseo. McDuffie e cols. (2012), ao oferecer complexo multivitamínico aos participantes do estudo open label, contornou a redução nos níveis de vitamina A e E observada no ensaio de Norgren e cols. (2003). Além disso, o aumento nos níveis séricos de ferro e da saturação de transferrina podem também ser explicados pela suplementação. No entanto, houve redução de vitamina D, que foi corrigida pelo aumento dos níveis de ingestão desse composto. O uso de orlistat parece contribuir para redução nos níveis de colesterol total e LDL, IMC, peso e circunferência abdominal, além da insulinemia, resistência e sensibilidade a insulina. Importante observar diferenças nessas variáveis entre os adolescentes norte-americanos caucasianos e negros. O primeiro grupo apresentou alterações melhores nesses parâmetros. Alterações atribuídas ao menor gasto de energia em repouso dos afro-americanos e também ao maior IMC inicial observado nesse grupo, o que estaria relacionada a menor taxa de atividade física. Vale ressaltar que esse estudo apresenta apenas 20 participantes, sendo necessárias precauções para possíveis análises das variações entre as etnias.

Segundo Ozkan e cols. (2004), associando-se o uso de orlistat à atividade física e restrição calórica, obtêm-se maior redução no IMC. Em alguns pacientes, que apenas mudaram o estilo de vida, o aumento do IMC foi percebido. No entanto, não ficou claro se o aumento do IMC no grupo placebo deveu-se a acréscimo da massa magra nesses pacientes. Em adultos, o uso de orlistat e a consequente redução no peso está relacionado ao menor risco cardiovascular e prevenção do aparecimento precoce do diabetes tipo 2 (Pinelli e cols., 1999; Rossner e cols., 2000). Nesse estudo, não houve monitorização dos níveis de vitamina A, D, E e K, mas houve suplementação vitamínica.

Chanoine e cols. (2005) mostraram que a maior redução no IMC dos pacientes que usaram orlistat relacionou-se a maiores reduções na massa gorda: perda de 0,6 kg no grupo placebo contra 2,53kg de massa gorda no grupo de intervenção. O aumento de massa magra e do conteúdo mineral ósseo ocorreu similarmente em ambos os grupos, evidenciando que a redução no IMC não é relacionada a redução do crescimento e desnutrição. Ao contrário do encontrado por McDuffie e cols. (2004), observou-se diferença nos níveis de estradiol entre as adolescentes do sexo feminino que usaram orlistat e as que pertenceram ao grupo placebo. A redução do estradiol em mulheres relaciona-se a redução do IMC.

Os eventos adversos mais relatados nos seis estudos analisados relacionam-se ao trato gastrointestinal. O mais frequente é a esteatorréia, seguida por fezes gordurosas e escape gorduroso. Até no ensaio de Zhi e cols. (2003), com a menor duração (21 dias), foi observada significativa diferença entre a incidência de esteatorréia no grupo intervenção. O estudo de Chanoine e cols. (2005), com o maior número amostral, observou outros eventos adversos como dor abdominal, cefaléia, alopecia e infecção das vias aéreas superiores. Ozkan e cols. (2004), com o segundo maior número amostral, observaram espasmo muscular e também alopecia. Chanoine e cols. (2005) e Ozkan e cols. (2004), apesar de apresentarem uma ampla diferença na quantidade de participantes do estudo, possuem praticamente a mesma duração de tratamento com orlistat. Essa seria a provável explicação para maior incidência de eventos adversos nesses ensaios, quando comparados a outros estudos analisados nessa revisão. Um paciente (de 20) descontinuou o tratamento no ensaio de McDuffie e cols. devido a queixas gastrointestinais. Eventos gastrointestinais foram leves e transitórios (McDuffie e cols., 2004), leves a moderados (Chanoine e cols., 2005; Zhi e cols., 2003), leves em todos pacientes e responsáveis pela descontinuidade de 31,83% do grupo intervenção (Ozkan e cols., 2004). Norgren e cols. (2003) não relataram de maneira clara os eventos adversos, referindo diarreia frequente em 2 pacientes de 11. Isso foi atribuído pelos autores à baixa adesão a dietoterapia, já que esses pacientes também apresentaram menores reduções no IMC.

O orlistat é permitido a partir dos doze anos de idade em alguns países como EUA, Cuba, China, países da União Européia (August e cols., 2008). Segundo a ABESO, o uso desse medicamento aqui no Brasil segue a mesma indicação internacional e é recomendado o monitoramento de vitamina D. Nesta perspectiva, o orlistat deve ser utilizado 3 vezes ao dia, antes ou até uma hora após as principais refeições, em cápsulas de 120mg e de 60mg (ABESO, 2010).

VI. CONCLUSÕES

1. O uso da metformina em indivíduos entre 7 e 18 anos, em doses de 1 a 1,5g, geralmente por um período de 6 meses, relaciona-se com redução de IMC, nos níveis glicêmicos e colesterol LDL. Esses resultados são maiores, quando há associação com atividade física e dietoterapia.
2. O uso de metformina relacionou-se a elevação de ALT, sendo necessária monitorização da função hepática durante o tratamento.
3. O uso de metformina está relacionado a eventos adversos gastrointestinais transitórios leves a moderados: náuseas, diarreia e vômitos.
4. O uso de sibutramina associado a mudanças no estilo de vida em indivíduos entre 12 e 18 anos, em doses de 10mg/dia, geralmente por um período de 6 meses, relaciona-se com redução no IMC e em alguns estudos a melhora do perfil lipídico.
5. O uso de sibutramina relacionou-se a menores reduções nos níveis pressóricos e frequência cardíaca, sendo recomendável acompanhamento dos níveis pressóricos e padrão eletrocardiográfico durante o tratamento.
6. Os principais eventos adversos associados à sibutramina foram : taquicardia, aumento da pressão arterial, cefaléia, equimoses, constipação, complexos prematuros ventriculares, xerostomia, tontura e fraqueza.
7. O uso de orlistat associado a mudança no estilo de vida, em indivíduos com idade entre 12 e 18 anos, numa dose de 120mg/dia, geralmente por um período de seis meses, relaciona-se a redução de IMC.
8. O uso de orlistat requer suplementação vitamínica já que esse medicamento reduz a absorção de vitaminas lipossolúveis.

9. Há necessidade de estudos analisando possíveis alterações na função hepática e renal, nos níveis de colesterol, na sensibilidade e resistência a insulina, decorrentes do uso do orlistat.

10. Os principais eventos adversos associados ao orlistat foram : esteatorréia, escape gorduroso e fezes gordurosas. Além de alopecia, cefaléia e dor abdominal. Esses eventos foram classificados de moderados a graves.

VII. SUMMARY

Analyse of effectiveness in pharmacological therapy in obese children and adolescents.

Introduction: recent studies show the increase in prevalence of obesity and overweight in children and adolescents. This population becomes open to some diseases as diabetes, hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, osteoarticular disease, etc. **Objective:** to evaluate effectiveness of pharmacological therapy in obese children and adolescents. **Methods:** this review included clinical trials analyzing the use of orlistat, metformin and sibutramine in age bracket, written in portuguese, english and spanish, free access and published from 2000. Results: 19 articles was included in this review. Reduction in BMI, LDL, HDL, total cholesterol, triglyceride, insulinemia, glycemia an increase in adiponectin leptin ratio(ALR) greater in intervention group. People who used orlistat or metformin have presented gastrointestinal side effects more frequently than placebo. Sibutramine group have presented minor reduction in pressoric levels and heart beat. Xerostomy, headache, obstipation and ecchimosis. **Discussion:** most of studies related greater reductions in BMI as mean outcome. There were contradictories results in insulin sensitivity and resistance. Beyond index as QUICK(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), ISI(Insulin Sensitivity Index) and HOMA(Homeostasis Model of Assessment), it was observed reductions in insuline sensitivity and resistance. ALR may be a better way to evaluate insulin sensitivity. In relation to sibutramine, the reductions in BMI and benefits on pressoric levels were decreased due to simpatic hyperstimulation. Orlistat have reduced the absorption of fat and vitamins A,D, E e K. There was no influence on growth. **Conclusion:** The use of orlistat, metformin or sibutramine and physical activity and alimentar reeducation have been associated to reduction in BMI. However, we don't know if these changes are sustained. Some studies related improve in LDL, HDL, cholesterol and triglyceride. We need more studies analyzing hepatic, renal function and side effects.

Key words: 1.Obesity 2.Child 3.Adolescent 4.Metformin 5.Sibutramine 6. Orlistat

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aronne LJ. Modern medical management of obesity: the role for pharmacological intervention. *J Am Diet Assoc* 1998;98(Suppl 2):S23-6.
2. Arterburn D, Noël PH. Extracts from “Clinical Evidence” – Obesity. *Br Med J* 2001;322:1406-9.
3. Atualizações das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. ABESO/SBEM, 2010.
4. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1805-12.
5. Birch LL. Childhood Overweight: family environmental factors. In: Chen C, Dietz WH, editors. *Obesity in Childhood and Adolescence*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; 171-76.
6. Birch LL. Psychological influences on the childhood diet. *J Nutr*. 1998;128(2 Suppl):S407-10.
7. Bjorback C, Hollenberg AN. Leptin and melanocortin signaling in the hypothalamus. *Vitam Horm* v.65, p.281-311, 2002.
8. Bjorbaek C, Elmquist J, Frantz J, Shoelson S, Flier J. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol. Cell.*, v.1, p.619-625, 1998.
9. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994;93:2438-2446.
10. Bouchard C. Genetics of obesity: overview and research direction. In: Bouchard C, ed. *The Genetics of Obesity*. Boca Raton; p.223–233, 1994.
11. Brandt ML, Harmon CM, Helmrath MA, Inge TH, McKay SV, Michalsky MP. Morbid obesity in pediatric diabetes mellitus: surgical options and outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(11):637-645.
12. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
13. Calliari LE, Kochi C. Síndrome Metabólica na Infância e Adolescência. In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN, Lima JG, Carra MK, editors. *Tratado de Obesidade*. Itapevi: AC Farmacêutica, 2010: 225-238.

14. Campfield LA, Smith FJ. Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol. Rev.*, v.83, p.25-58, 2002.
15. Carvalho AMP., Netto JRC., Bugliani MAP., Borges CD., Mariano FN., Brancaloni APL., Gorayeb R. Maturidade emocional, locus de controle e ansiedade em pré-adolescentes obesos. *Paidéia*, v.11(20), p.39-47, 2001.
16. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. Jun 2005 15;293(23):2873-83.
17. Clarson CL, Mahmud FH, Baker JE, Clark HE, McKay WM, Schauteet VD, Hill DJ. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine*. Aug 2009;36(1):141-6.
18. Clement K, Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res*. v.53, p.721-725, 2003.
19. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
20. Colli, AS. Maduración sexual de los adolescentes de São Paulo. In: Organización Panamericana de la Salud. *La salud del adolescent y joven en las Americas*. Washington, D.C., 1985:249-58 .
21. Corrêa LL, Platt MW, Carraro L, Moreira RO, Faria Júnior R, Godoy-Matos AF, Meirelles RM, Póvoa LC, Appolinário JC, Coutinho WF. Avaliação do Efeito da Sibutramina Sobre a Saciedade por Escala Visual Analógica em Adolescentes Obesos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Apr;49(2):286-90.
22. Csabi G., Tenyi T., & Molnar, D. Depressive symptoms among obese children. *Journal of Eating Weight Disorders*, v.5(1), p.43-45, 2000.
23. Dâmaso, AR. Obesidade na Infância e na adolescência. In: TEIXEIRA, Luzimar R. Educação Física Escolar Adaptada: postura, asma, obesidade e diabetes na infância e adolescência. São Paulo: EEFUSP/EFPP, p.127-137, 1993.
24. Daniels SR, Long B, Crow S, Styne D, Sothorn M, Vargas-Rodriguez I, Harris L, Walch J, Jasinsky O, Cwik K, Hewkin A, Blakesley V. Cardiovascular effects of sibutramine in the treatment of obese adolescents: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e147-57.

25. Dao HH, Frelut ML, Peres G, Bourgeois P, Navarro J. Effect of a multidisciplinary weight loss intervention on anaerobic and aerobic aptitudes in severely obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:870-8.
26. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-
27. Direcção-Geral de Saúde, Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Lisboa: DGS; 2005.
28. Duarte MFS. Maturação física: uma revisão na literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad. Saúde Pública, 1993; 9(Supl.1): 71-84.*
29. Edwards JC. Drug choice in depression. Selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *CNS Drugs.* 1995;4:141-59.
30. Epstein LH, Cleman KJ, Myers MD. Exercise in treating obesity children and adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28(4), 428-435, 1996.
31. Farooqi IS, Jebb SA, Langmark G. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* v.341, p.879–884, 1999.
32. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature.* v. 414, p.34–35, 2001.
33. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.*; v.348, p.1085–1095, 2003.
34. Farooqi S, Rau H, Whitehead J. Ob gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc.* v.57, p.471–475, 1998.
35. Ferrannini E, Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur J Clin Invest.* 1998;28(suppl 2):3–7.
36. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Hypertension in obesity. *Hypertension* v. 30, p.1144-49, 1997.
37. FERREIRA, Sherley *et al.* Obesidade infantil: etiologia e conseqüências para a saúde. *Re-PRISCILLA ROSA QUEIROZ RIBEIRO & GILSON CAIXETA BORGES vista Digital.* Buenos Aires, mar. 2007. ano 11. n. 106. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd106/obesidade-infantil-etilogia-e-consequenciaspara-a-saude.htm>>. Acesso em: 03 abr. 2010.
38. Flier JS, Elmquist JK. Energetic pursuit of leptin function. *Nat. Biotechnol.*, v.15, p.20-21, 1997. *Obes.*; 2002; 26(2): S18-S27.

39. Flier JS, Foster DW. Eating Disorders: Obesity, anorexia nervosa and bulimia. En: William's textbook of Endocrinology. 9 ed. Philadelphia: Sunders company; p.1061-83, 1998.
40. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*; v.103, p.1175-82, 1999.
41. Freemark M, Bursey. 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.
42. Freitas ASS, Coelho SC, Ribeiro LR. Obesidade infantil: influência de hábitos alimentares inadequados. *Saúde & Amb Rev* 2009 Jul-dez;4(2):9-14.
43. Frelut ML, Navarro J. Obesity in the child. *Press Med*, v.29, supl.10, p. 572- 577, 2000.
44. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*, v. 404, p.632-634, 2000.
45. Fu JF, Liang L, Zou CC, Hong F, Wang CL, Wang XM, Zhao ZY. Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jan;31(1):15-22.
46. García-Morales LM, Berber A, Macias-Lara CC, Lucio-Ortiz C, Del-Rio-Navarro BE, Dorantes-Alvárez LM. Use of sibutramine in obese mexican adolescents: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Trial. *Clin Ther*. 2006 May;28(5):770-82.
47. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 suppl):615S-619S.
48. Goldstein DJ, Rampey Jr AH, Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Levine LR. Fluoxetine: a randomized clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:129-35.
49. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;70:149S-56S.
50. Green JS, Parfrey PS, Harnett JD. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence Moon-Biedl syndrome. *N Engl J Med* v.321, p.1002-9, 1998.

51. Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* v.94, p.8878-8883, 1997.
52. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-american trial of orlistat for weight loss and improvement in glycemic profile in obese diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* (no prelo).
53. Harden KA, Cowan PA, Velasquez-Mieyer P, Patton SB. Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents. *J Am Acad Nurse Pract.* 2007 Jul;19(7):368-77.
54. Harnett JD, Green JS, Cramer BC. The spectrum of renal disease in Laurence -Moon-Biedi syndrome. *N Engl J Med;* v.319, p.615-8, 1988.
55. Hofbauer, KG. Molecular pathways to obesity. *Int. J. Obes.* v.26, supl.2, p.S18-S27, 2002.
56. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1288-94.
57. http://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/en/index.html
58. Ibele AR, Mattar SG. Adolescent bariatric surgery. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1339-1351.
59. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). POF 2008 2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil Brasil: IBGE, 2010.
60. Jesus GM, Vieira GO, Vieira TO, Martins CC, Mendes CMC, Castelão ES. Fatores determinantes do sobrepeso em crianças menores de quatro anos de idade. *J de Pediatr* 2010;86(4):311-316.
61. Keller C., Steves KR. Assessment, etiology, and intervention in obesity in children. *Nurse Practitioner*, 1996, 21(9):31-42.
62. 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.
63. Krude H, Biebermann H, Luck W. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.*, v.19, p.155-157, 1998.

64. Laycock JF, Wise P. Disorders of lipid metabolism and obesity. En: Laycock JF. *Essential Endocrinology*. 3 ed. New York: Oxford University Press Inc; p.338-52, 1996.
65. Leibawits SF. Reciprocal hunger-regulating circuits involving alpha-and beta-adrenergic receptors located respectively in the ventromedial and lateral hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*. v.67: p.1063-70,1970.
66. Manna TD. *Endocrinologia Pediátrica*. 2. ed. São Paulo. Ed. Sarvier. 2002. P.229-239.
67. Marcus MD, Wing RR, Ewing L, Kern E, McDermott M, Gooding W. A double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine plus behavior modification in the treatment of obese binge-eaters and non-binge-eaters. *Am J Psychol* 1990;147:876-81.
68. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, Van Hubbard S, Yanovski JA. Efficacy of Orlistat as an Adjunct to Behavioral Treatment in Overweight African American and Caucasian Adolescents with Obesity-related Comorbid Conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Mar;17(3):307-19.
69. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, Hettinger A, Singhal V, Kamath C, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4600 – 4605
70. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspective. *European journal of Pharmacology*. Vol 440. Issue 2-3, p 269-79, 2002.
71. Norgren S, Danielsson P, Jurolid R, Lötbörn M, Marcus C. Orlistat treatment in obese prepubertal children: a pilot study. *Acta Paediatr*. 2003 Jun;92(6):666-70.
72. Oliveira, AM. Fatores Ambientais e Antropométricos Associados à Hipertensão Arterial Infantil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*., v. 48 (6): 849-854, dez. 2004.
73. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr*. 2004 Dec;163(12):738-41.
74. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997;46:983-988.
75. Park HS, Lee K 2005 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* 22:266–272.

76. Paston WSC. Prevalência da obesidade e facilidade de acesso a fast foods. *Nutr Pauta*; v.56 supl.10, p.8-9, 2002.
77. Pinelli L, Elerdini N, Faith MS, Agnello D, Ambruzzi A, De Simone M, Leggeri G, Livieri C, Monetti N, Peverelli P, Salvatoni A, Seminara S, Uasone R, Pietrobelli A (1999) Childhood obesity. Results of a multicenter study of obesity treatment in Italy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 [Suppl 3]: 795–799.
78. Popkin BM, Ge K, Zhai F, Guo X, Ma H, Zohoori N. The nutrition transition in China: A cross sectional analysis. *Eur J Clin Nutr*; v.47, p.333-46, 1993.
79. Rech RR, Halpern R, Mattos AP de, Bergman ML de A, Constanzi CB, Alli LR. Obesidade Infantil: complicações e fatores associados. *R Bras Ci e Mov* 2007; 15(4):47-56.
80. Rezvani 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.
81. Richard NR. The pathophysiology of Obesity and its Clinical Manifestations. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 November; 3(11): 856–863.
82. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G(2000) Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 8: 49–61.
83. Scopinaro N. The physiology of weight change. Obesity on line, 1997 (fecha de acceso 1999) <http://www.obesity-online.com/>.
84. Shubha S., Geoffrey RA., Louise AB, Sarah PG, Mirijana T, Fabian Y, Glenn MW, Christopher TC. 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.
85. Siddhanta U, Morgan K, Rosseti L. Identification of a biochemical link between energy intake and energy expenditure. *J. Clin. Invest.*, v.109, p.1599-1605, 2002.
86. Silva, AJ. Enquadramento conceptual, in: SILVA, Antônio José *et al. Obesidade Infantil*. Montes Claros: CGB Artes Gráficas, cap. 3. p. 79-164., 2007.
87. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS intervention study. *Obes Res* 1999;7:477-84.

88. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-72.
89. Smith BR, York DA, Bray GA. Hypothalamic infusion of serotonin or serotonin receptor agonist suppressed fat intake in a macronutrients diet, paradigm. *Am J Physiol.* 1998; 277: R802-R11.
90. 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.
91. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(Suppl.):S25-S29.
92. Strauss CC. Personal and interpersonal characteristics associated with childhood obesity. *Journal of Pediatric Psychology*, 1984; 10(3): 337–343.
93. Sunnergårdh J. Physical activity in relation to energy intake and body fat in 8- and 13-year-old children in Sweden. *Acta Paediatr. Scand.*, v.75, p. 955-63, 1986.
94. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-5.
95. Tojo R.. Nutrición en el adolescente. Factores de riesgo biopsicosociales. *An. Españoles Pediatr.*, 1991; 35 (Supl.46): 74-83.
96. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 2):497-504.
97. Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, Delemarre-van de Waal HA, Gerver WJ, Saris WH. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1409-14.
98. Wiegand S, l'Allemand D, Hübel H, Krude H, Bürmann M, Martus P, Grüters A, Holl RW. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2010 Oct;163(4):585-92.
99. Yaswen L, Diehl N, Brennan MB. Obesity in the mouse model of proopiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med.* v.5, p.1066–1070, 1995.

100. Zaletel J, Barlovic DP, Prezelj J 2010 Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 33:514–518
101. Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 n° 5 Outubro 2002absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy humanvolunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1103-8.
102. Zhi J, Moore R, Kanitra L.The Effect of Short-Term (21-Day) Orlistat Treatment on the Physiologic Balance of Six Selected Macrominerals and Microminerals in Obese Adolescents. *J Am Coll Nutr.* 2003 Oct;22(5):357-62.

ANEXO I

Uso da metformina na população pediátrica

Autores/Ano	Local de Estudo	Características Amostrais	Tratamento	Duração	Eventos Adversos	Outros Resultados
Kendall e cols. / 2012	Reino Unido	151 adolescentes e crianças com idade média entre 8 e 18 anos e IMC 36,5 kg/m ² . 67,5% do sexo feminino, 65,6% eram pós-púberes, 76,2% dos participantes eram caucasianos, 22,5% eram asiáticos e o restante de origem africana e caribenha. 89% com DM tipo 2 e o restante com resistência a insulina.	1,5 g de metformina/ placebo	6 meses	Eventos gastrointestinais : 27% metformina vs. 10% placebo	Redução maior do IMC no grupo experimental (P=0,02). Redução da glicemia por três meses(P= 0,047) e aumento da fração adiponectina - leptina(P = 0,02). Aumento da ALT nos três primeiros meses no grupo intervenção.
Srinivasan e cols./ 2006	Austrália	28 Crianças e adolescentes entre 9 e 18 anos, com IMC médio de 35,2 kg/m ² , 64% dos participantes eram asiáticos, 25 por cento, europeus e 11% eram miscigenados , não diabéticos .	2 g de metformina/placebo por seis meses.	1 ano	13,33% do grupo metformina apresentou náuseas.	Redução significativa estatístico do IMC e da circunferência abdominal. Não houve alterações significantes na sensibilidade e na glicemia de jejum.
Freemark & Bursey/ 2000	EUA	32 pacientes com idade entre e IMC acima de 30 kg/m ² , idade entre 12 e 19 anos, 55,11% de brancos. Todos não diabéticos e com história familiar de DM tipo 2 ou 1.	1 g de metformina/placebo	6 meses	6,25% (1 paciente) apresentou náusea e 18,75% (3 pacientes) apresentou desconforto abdominal no grupo metformina contra 1 paciente do grupo placebo.	Houve redução do IMC no grupo intervenção. A insulinemia, LDL/HDL e os níveis glicêmicos de jejum e pós prandiais foram reduzidos nesse grupo.
Harden e cols. / 2006	EUA	63 adolescentes entre 11 e 18 anos, 68% mulheres e 76% afroamericanos com	Metformina/placebo + mudanças no estilo de vida por seis meses	6 meses	Não foi analisado	Maior redução no IMC relativo durante os seis meses de tratamento no grupo metformina.

		IMC igual ou superior ao percentil 95 e com componentes da síndrome metabólica.				
Rezvanian e cols. / 2010	Irã	180 crianças e adolescentes com idade entre 10 e 18 anos, IMC igual ou maior a percentil 95.	Metformina(dose máxima 1,5g/dia)/ fluoxetina(30mg/dia)/ associação/ placebo + mudança no estilo de vida	12 semanas	Associados a metformina:cefaléia(2,5%), dor abdominal(2,5%), diarreia(7,3%).	A circunferência abdominal reduziu significativamente apenas nos grupos que usaram metformina unicamente ou associada a fluoxetina(P<0,05). O IMC reduziu nos três grupos que usaram medicamentoso(P< 0,05).
Clarson e cols. / 2009	Canadá	25 participantes, caucasianos, púberes, entre 10 e 16 anos, com o IMC maior ou igual ao percentil 95 e HOMA maior que 30.	1,5g de metformina e/ou MEV	6 meses	Não foram relatados	IMC reduzido no grupo metformina.Em ambos os grupos houve um aumento nos níveis séricos de HDL(P<0.05), enquanto que reduções no LDL(P<0.05) e triglicérides(P<0.01) foram observadas apenas no grupo de intervenção. ALR aumentou em ambos grupos.
Wiegand e cols./ 2010	Alemanha	70 Obesos entre 10 e 17 anos, índice HOMA maior que percentil 3 ou maior que percentil 95, não diabéticos.	1 g de metformina/placebos por 6 meses + MEV por 1 ano	12 meses	Efeitos adversos gastrointestinais foram relatados em 20% dos participantes(13,9% do grupo metformina e 26,5% no placebo). 3 % do grupo intervenção e 8,8% do controle abandonaram o estudo devido a esses sintomas.	O IMC foi reduzido em 53% no grupo metformina e 36% no placebo .Melhoria no índice HOMA significante no grupo metformina.
Fu e cols./ 2007	China	97 obesos entre 7 e 16 anos , com peso acima do percentil 97, moderado ou severamente obesos com síndrome metabólica	500 mg de metformina/placebo + MEV	3 meses	Os eventos observados na primeira semana de tratamento foram redução no apetite(23.33%), náusea(6.7%), aumento de evacuações(6.7%).	Maior redução no IMC, pressão sistólica, glicemia pós-prandial, triglicérides, colesterol e índice HOMA e redução significativa na adiponectina(P<0.001) nos pacientes com SM em uso de metformina.

ANEXO II

Uso da sibutramina na população pediátrica

Autor(es)/ Ano	Local de Estudo	Características Amostrais	Tratamento	Duração	Eventos Adversos	Outros Resultados
Berkowitz e cols./ 2003	University of Pennsylvania, EUA.	82 pacientes com idade entre 13 e 17 anos, IMC entre 32 e 44, 54,9% eram brancos, 55% do sexo feminino.	Sibutramina, na dose máxima de 15 mg/dia, por doze meses, no grupo de intervenção e apenas nos seis últimos meses no placebo, associada a programa de mudança comportamental.	12 meses	Descontinuidade do tratamento: Aumento da pressão arterial ou da frequência cardíaca(60%), equimoses(20%), complexos ventriculares prematuros(10%), rash cutâneo (10%). 44,1% do grupo sibutramina necessitou de ajuste de dose na fase 1 devido a aumento dos níveis pressóricos.	Maior redução do IMC no grupo intervenção, pelo menos nos seis primeiros meses(P=0,001). Reduções nos triglicérides, colesterol total, insulinemia, glicemia e resistência a insulina em ambos os grupos(P<0,05).
García-Morales e cols. / 2006	Cidade do México.	46 mexicanos entre 14 e 18 anos, com IMC maior que o percentil 95%, 56,6% do sexo feminino.	10mg de sibutramina associada a exercício físico e reeducação alimentar por seis meses	6 meses	Cefaléia, boca seca, cefaléia associada a náusea ou a fraqueza e palidez(17,3%). Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca(sibutramina vs. placebo): 4,3% vs. 8,7% e 13,4% vs. 8,7%, nos seis primeiros meses.	Redução no IMC e circunferência abdominal maior no grupo intervenção(P<0,05) e redução na frequência cardíaca maior no grupo placebo(P>0,05).
Van Mil e cols./ 2007	Maastricht, Holanda.	24 adolescentes entre 12 e 18 anos com IMC maior ou igual ao percentil 97 e da prega cutânea tricípita maior ou igual ao percentil 97,5; 47,8% era do sexo feminino.	Dose máxima de 10mg/dia de sibutramina/placebo, por três meses além da restrição dietética e planejamento de atividade física, por seis meses.	6 meses	16,7% em uso de sibutramina apresentou taquicardia. Queixas abdominais(58,33% grupo intervenção vs. 0% no placebo), rash cutâneo(16% vs. 0%), tontura (25% vs. 8,33%), dismenorréia(25 % vs. 0%), alterações articulares e síndromes gripais (com incidência igual ,16,6% e 50 %, respectivamente).	Redução maior no IMC relativo no grupo de intervenção na fase 1. Redução maior de IMC da pressão diastólica no placebo durante a fase 2 .

Daniels e cols./ 2007	Estados Unidos da América.	498 pacientes com idade entre 12 e 16 anos, com IMC com no mínimo 2 unidades acima do percentil 95 e menor ou igual a 44kg/m ² , 56.6% eram brancos, 21.1% negros e o restante, hispanoamericanos.	10mg/dia ou 15 mg/dia de sibutramina/placebo associados a mudança no estilo de vida.	12 meses	Taquicardia em 13% do grupo sibutramina e 6% do grupo controle. HAS em 1% do primeiro grupo.	Redução no IMC estatisticamente significativa maior e menor redução nos níveis pressóricos no grupo de intervenção.
Godoy-Matos e cols./ 2005	Rio de Janeiro, Brasil.	60 pacientes, 14 e 17 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m ² e com idade óssea de um indivíduo adulto, 80% do sexo feminino.	10mg/dia de sibutramina/placebo por seis meses mais aconselhamento dietético e atividade física.	7 meses	Xerostomia(23,3% sibutramina vs. 10,0% placebo), cefaleia(43,3% vs.70,0%), constipação (40,0% vs. 13,3%), dor abdominal(10,0% vs. 13,3%), resfriado(30,0% vs. 36,7%) e tontura (10,0% vs. 6,7%).	Redução no IMC, no VLDL e triglicérides significativamente maior no grupo sibutramina.
Corrêa at cols./2005	Rio de Janeiro, Brasil.	60 pacientes, 14 e 17 anos, com IMC entre 30 e 45 kg/m ² e com idade óssea de um indivíduo adulto, 80% do sexo feminino.	10mg/dia de sibutramina/placebo por seis meses mais aconselhamento dietético e atividade física.	7 meses	Não foi avaliado.	Não foi observada diferença na redução da saciedade entre os dois grupos.

ANEXO III

Uso de orlistat na população pediátrica

Autor(es)/ Ano	Local de Estudo	Características Amostrais	Tratamento	Duração	Eventos Adversos	Outros Resultados
Chanoine e cols./ 2002	EUA e Canadá	539 adolescentes entre 12 e 16 anos com IMC acima do percentil 97, 78,2% do sexo feminino, 75,98% eram caucasianos, 18,76% eram afroamericanos e o restante, hispanoamericanos.	Dietoterapia+ estímulo a atividade física + 120 mg de Orlistat/placebo , 3 vezes ao dia.	12 meses	Esteatorréia(50,3% contra 8,3% no grupo placebo), fezes gordurosas(23,3% contra 1,3%), escape de gordura(29% contra 3,9 %), dor abdominal(21,9% contra 11%). cefaléia(38.1 contra 30% d), infecção do trato respiratório superior(32.4 contra 26.5%).	IMC maior no grupo de intervenção (0,55 contra 0,31, com P=0,001) nas 12 primeiras semanas. Maior redução na circunferência abdominal e na pressão diastólica no grupo intervenção(P< 0,05 e P= 0,04, respectivamente).
Ozkan e cols./ 2004	Turquia	42 adolescentes com idade entre 10 e 16 anos com tanner 2 ou mais.	Redução da ingestão calórica mais aumento da atividade física + 120 mg de orlistat associado a complexo multivitamínico/placebo.	11,7+/-3,7 meses	Eventos gastrointestinais moderados observados em todos que usaram medicamento orlistat. 22,73% abandonaram o estudo por aumento da defecação, 4,5% saiu por alopecia severa e 4,5% devido a espasmo muscular não associado hipocalcemia.	Observou-se aumento no IMC do grupo controle e redução nos pacientes que usaram orlistat(P<0,001).
McDuffie e cols./ 2004	EUA	20 adolescentes afroamericanos e caucasianos com idade entre 12 e 17 anos com IMC médio de 44.1+/-12.5 e maior que o percentil 95.	120 mg diário de orlistat e estímulo a redução da ingesta calórica e a prática de atividade física	6 meses	Fezes gordurosas(85% dos pacientes), escape de gordura (60%), flatulência excessiva(55%) e defecação aumentada(50%).	A circunferência (P=0,02) e o IMC diminuiu de (p=0.02). A excreção fecal de gordura aumentou de 5.41+/-4.01 gm para 17.16+/-12.87 gm, após seis meses de tratamento(p<0.001)O índice QUICKI aumentou(p<0.003) e o índice HOMA caiu(p=0.002).

Norgren e cols. / 2003	Estocolmo, Suécia.	11 Pré-puberes entre 7 e 12 anos, obesidade primária como IMC SDS maior que 4 desvios padrão do normal.	120 mg de Orlistat por 12 semanas, 3 a 4 vezes por dia.	12 semanas de placebo e 12 semanas com orlistat.	18,18% apresentaram diarreia.	Absorciometria por raio X mostrou que perda de peso relacionou-se com a redução de massa gorda. Vitaminas A e E apresentaram redução com significância estatística (P = 0,028).
Zhi e cols./ 2003	EUA	22 obesos com idade entre 12 e 16 anos, com IMC maior ou igual ao percentil 85.	120 mg de medicamento associado a acompanhamento dietético.	21 dias	Maior frequência de eventos adversos gastrointestinais no grupo orlistat. 44% dos pacientes desse grupo apresentaram fezes gordurosas.	Aumento da excreção fecal de ferro em ambos os grupos. Maior perda ponderal no grupo placebo. Maior eliminação de gordura através das fezes no grupo de intervenção.

