

Terapias para o tratamento de resistência à insulina em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática

Treatment therapies for insulin resistance in overweight and obesity children and adolescents: a systematic review

Terapias para el tratamiento de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad: una revisión sistemática

Larissa Santos Jacovine¹, Igor Rodrigues Mendes¹, Lívia Pereira de Souza¹, Lilian Cassimiro de Oliveira¹, Deborah Ferreira Crepalde¹, Isabela Ferreira de Castro¹, Patrícia de Oliveira Salgado¹.

RESUMO

Objetivo: Verificar as evidências científicas dos principais tratamentos para a redução da resistência insulínica (RI) em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática advinda da busca de artigos, publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 1 de junho de 2021, nas bases de dados PubMed, MEDLINE, *Cochrane Library*, Embase e LILACS, utilizando os seguintes descritores: insulin resistance, child, adolescent, treatment, obesity, overweight e adults. Os artigos foram analisados por dupla de revisores e a qualidade metodológica dos artigos foi avaliada com base nos itens de verificação da estratégia CONSORT. **Resultados:** Foram encontrados 1156 artigos, restando 20 estudos, após análise e submissão aos critérios de inclusão e exclusão. Destes, 10 compararam o uso de metformina ao de placebo, 2 avaliavam o uso de ômega-3, 1 estudou o uso da rosiglitazona e 7 verificaram a eficácia de mudanças no estilo de vida. **Considerações finais:** A metformina apresenta resultados díspares na literatura, ao contrário da mudança no estilo de vida, principalmente a atividade física, que reduziu a RI na maioria dos estudos analisados. O uso de ômega-3 é sugestivo de boa resposta e a rosiglitazona, mesmo que tenha diminuído à RI, foi retirada do mercado brasileiro e europeu.

Palavras-chave: Resistência à insulina, Criança, Adolescente, Obesidade.

ABSTRACT

Objective: To verify the scientific evidence of the main treatments to reduce insulin resistance (IR) in obese or overweight children and adolescents. **Methods:** A systematic review was performed based on the search for articles published between January 1, 2000, and June 1, 2021, in PubMed, MEDLINE, *Cochrane Library*, Embase, and LILACS databases, using the following descriptors: insulin resistance, child, adolescent, treatment, obesity, overweight, and adults. A pair of reviewers analyzed the articles, and the quality's methodological articles were evaluated based on the verification items of the CONSORT strategy. **Results:** 1156 articles were found, remaining 20 studies, after analysis and submission to the inclusion and exclusion criteria. Of these, 10 compared the use of metformin to placebo, 2 evaluated the use of omega-3, 1 studied the use of rosiglitazone, and 7 verified the effectiveness of lifestyle changes. **Final considerations:** Metformin presents different results in the literature, unlike lifestyle change, especially physical activity, which reduced IR in most analyzed studies. The use of omega-3 is suggestive of a good response, and rosiglitazone was withdrawn from the Brazilian and European markets even though it reduced the IR.

Keywords: Insulin resistance, Child, Adolescent, Obesity.

RESUMEN

Objetivo: Verificar la evidencia científica de los principales tratamientos para reducir la resistencia a la insulina (RI) en niños y adolescentes obesos o con sobrepeso. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática a partir de la búsqueda de artículos, publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de junio de 2021, en las bases de datos PubMed, MEDLINE, *Cochrane Library*, Embase y LILACS, utilizando los siguientes descriptores: resistencia a la insulina, niño, adolescente, tratamiento, obesidad, sobrepeso y adultos. Los artículos fueron analizados por un par de revisores y la calidad metodológica de los artículos fue evaluada con base en los ítems de verificación de la estrategia CONSORT. **Resultados:** Se encontraron 1156 artículos, restantes 20

¹ Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa - MG.

estudios, después del análisis y sometimiento a los criterios de inclusión y exclusión. De estos, 10 compararon el uso de metformina con placebo, 2 evaluaron el uso de omega-3, 1 estudió el uso de rosiglitazona y 7 verificaron la efectividad de los cambios en el estilo de vida. **Consideraciones finales:** La metformina presenta resultados diferentes en la literatura, a diferencia del cambio de estilo de vida, especialmente la actividad física, que redujo la RI en la mayoría de los estudios analizados. El uso de omega-3 es sugestivo de buena respuesta y la rosiglitazona, aunque redujo la RI, fue retirada del mercado brasileño y europeo.

Palabras clave: Resistencia a la insulina, Niño, Adolescente, Obesidad.

INTRODUÇÃO

Sobrepeso e obesidade são condições multifatoriais que se caracterizam pelo acúmulo de gordura corporal acima do limite superior da normalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019). Nos adultos, o estado nutricional é avaliado por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), no qual se divide o peso, em quilogramas, pela altura ao quadrado, medida em metros. Assim, o excesso de peso é diagnosticado quando o IMC alcança valor igual ou superior a 25 kg/m² e a obesidade, por sua vez, ocorre quando o IMC atinge valores maiores ou iguais a 30 kg/m². (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016). Já na população pediátrica utiliza-se as curvas de percentil de IMC para idade e sexo para definir sobrepeso (> percentil 85) e obesidade (> percentil 95) (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019).

Nos últimos anos, houve crescimento expressivo da obesidade no mundo, tornando-a, hoje, um dos problemas mais graves de saúde pública. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas (ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE, 2022). No Brasil, cerca de 57,2% da população apresenta excesso de peso (VIGITEL BRASIL, 2022). Na população pediátrica, a prevalência de excesso de peso também vem aumentando. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2020), a taxa mundial de crianças menores de 5 anos com sobrepeso cresceu 0,7% entre 2000 e 2019, atingindo a marca alarmante de 38,3 milhões em 2019. No Brasil, estima-se que a obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A gênese do sobrepeso e da obesidade está relacionado a um desequilíbrio entre o ganho energético e gasto energético. Dessa forma, fatores que contribuem para o ganho energético ou diminuem a perda de energia estão associados ao aumento do peso e, assim, ao sobrepeso e a obesidade. Na população pediátrica brasileira, uma marcante transição nutricional ocorreu nas últimas décadas, com diminuição do índice de desnutrição e o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade. Tal mudança decorre, principalmente, de mudanças de estilo de vida das crianças modernas, com o aumento do sedentarismo, do consumo de alimentos industrializados e açucarados, exposição excessiva a telas, entre outros hábitos de vida da população urbana atual (SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO, 2019; ALMEIDA LM, et al., 2020).

O acúmulo de gordura corporal em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade resulta em alterações cardiometabólicas, com ativação de vias inflamatórias e aumento do estresse oxidativo e da apoptose celular. Tais alterações resultam em disfunções orgânicas que podem persistir até a vida adulta. Dentre estas, destaca-se o desenvolvimento de comorbidades, como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, esteatose hepática, resistência à insulina (RI), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e aterosclerose acelerada (ALBURQUERQUE LC, et al., 2019).

A RI precede o DM2 e é um fator importante que propicia as demais alterações metabólicas no paciente obeso. Está relacionado ao aumento do estado pró-inflamatório, o que resulta em uma menor capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose pelos tecidos (OLIVEIRA VP, et al., 2020).

O tratamento da obesidade e do sobrepeso em crianças e adolescentes atualmente abrange principalmente a instituição de mudanças de estilo de vida, com estabelecimentos de planos alimentares adequados e aumento da prática de atividade física (LOPES AB, et al., 2021). Entretanto, o tratamento específico para a RI nessa população ainda não se encontra totalmente estabelecido. Muitos estudos avaliam o impacto de diferentes abordagens na diminuição da RI.

Nesse âmbito, o presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática que tem o objetivo de verificar as evidências científicas dos principais tratamentos para a redução da RI em crianças e adolescentes, obesos ou com sobrepeso.

MÉTODOS

O presente estudo foi validado e aprovado pela base PROSPERO, sob número CRD42022353812. Tal base é utilizada para validação de revisões sistemáticas.

Estratégia de pesquisa na Literatura Científica

A presente revisão sistemática foi realizada com seguinte pergunta norteadora: “Quais são os melhores tratamentos, e suas respectivas eficácias, para a redução da RI em crianças e adolescentes portadores de obesidade ou sobrepeso?”. A definição dessa questão de pesquisa foi estruturada com base nos seguintes parâmetros, de acordo com o acrônimo PICO: P - Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos, que são portadores de resistência insulínica; I – Tratamentos para resistência insulínica; C – Ausência de qualquer tratamento; O – Redução ou diminuição da resistência insulínica.

A busca foi feita por uma dupla de revisores de forma independente a partir da consulta às bases de dados PubMed/MEDLINE, *Cochrane Library*, Embase e LILACS. Os termos pesquisados foram definidos com base nos DeCS, disponíveis no portal BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). A pesquisa seguiu a seguinte estratégia de busca: *insulin resistance AND (child OR adolescent) AND treatment AND (obesity OR overweight) NOT adults*.

Seleção dos estudos

O procedimento para a seleção dos estudos adequados para compor a revisão sistemática também seguiu as Diretrizes Metodológicas supracitadas, além da recomendação PRISMA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; GALVÃO TF, et al., 2015).

Os critérios de elegibilidade foram: Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) escritos em inglês, português ou espanhol; população composta por crianças e/ou adolescentes portadores de RI comprovada por alterações de marcadores laboratoriais relacionados a sensibilidade à insulina; obesidade ou sobrepeso; o estudo apresentar como intervenção um tratamento; ter sido publicado entre 1 de janeiro de 2000 e 1 de junho de 2021; possuir *Digital Object Identifier* (DOI) ou possuir acesso gratuito. Os critérios de exclusão foram: estudos cujos indivíduos analisados são portadores de Diabetes Mellitus já estabelecida.

Após a pesquisa e a extração dos resultados da pesquisa das bases de dados e exclusão das duplicatas, os estudos foram analisados por uma dupla de revisores de forma independente através da leitura de título e resumo (triagem inicial), dando início ao processo de avaliação da elegibilidade dos estudos, considerando-se os critérios descritos acima. Quando houve discordância sobre o julgamento da elegibilidade de um determinado estudo entre os revisores, bastou apenas que um deles julgasse o estudo como elegível para que ele permanecesse na biblioteca de referências e passasse para a próxima etapa.

Todos os artigos que foram selecionados tiveram sua elegibilidade confirmada através da leitura do texto completo por uma dupla de revisores, de maneira independente. Um formulário de elegibilidade foi elaborado pelos autores para guiar a seleção, contendo dados de identificação do artigo, os critérios de elegibilidade e de exclusão e a confirmação final de elegibilidade. A discordância sobre a elegibilidade de um determinado artigo entre os dois revisores foi solucionada por um terceiro revisor. A concordância entre os revisores foi mensurada usando a estatística Kappa, encontrando-se uma excelente concordância ($\kappa = 0,89$) (COHEN J, 1968). Ao final desse processo, obtivemos o total de estudos que compuseram a presente revisão sistemática.

Análise da qualidade dos artigos

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada com base nos itens de verificação da estratégia CONSORT (SCHULZ KF, et al., 2010), cuja proposta é estabelecer um *guideline* utilizado para se desenhar, conduzir e relatar corretamente um ensaio clínico randomizado controlado, objetivando evitar erros de

metodologia e de interpretação dos resultados. Tal estratégia é composta de 25 itens de verificação, alguns deles contendo subitens, divididos em 6 seções: Título e Resumo, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Outras informações. Cada um dos artigos selecionados no presente estudo foi submetido à avaliação para verificar se atendiam aos itens contidos no *guideline* CONSORT e receberam uma pontuação individual, de 0 a 25 pontos, de acordo com a quantidade de itens da lista que cumpriram. Essas pontuações foram convertidas em porcentagens, sendo desejável um valor maior que 50%, ou seja, aqueles que atenderam a pelo menos metade dos itens estabelecidos pela estratégia CONSORT.

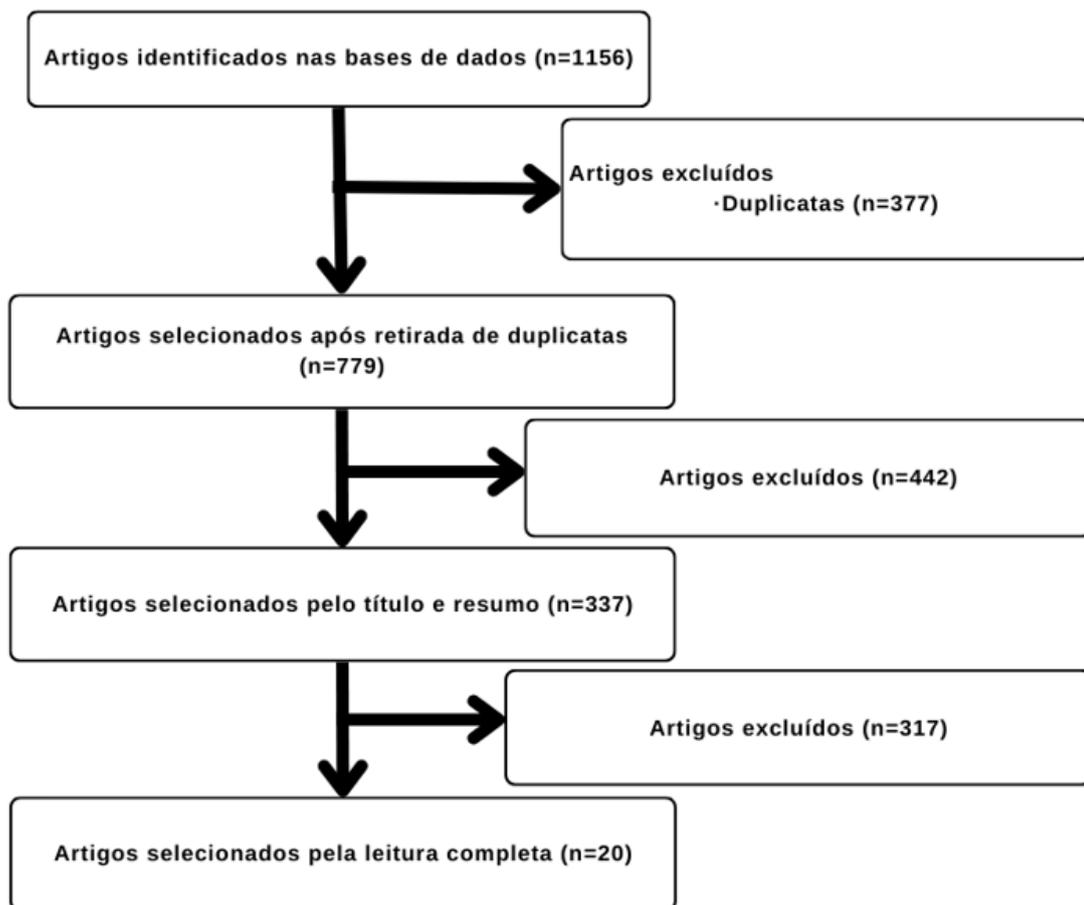
Extração dos dados

A extração dos dados dos artigos eleitos foi feita a partir de uma ficha padrão, elaborada pelos próprios autores, contendo as informações essenciais de cada estudo, referentes à população estudada, às intervenções aplicadas e aos resultados encontrados. Tais informações foram utilizadas para análise e relato dos resultados, assim como para o relato da discussão e conclusão.

RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados um total de 1156 artigos a partir da busca eletrônica em bases de dados. Entre esses, 377 duplicatas foram excluídas. Após a análise dos títulos e resumos por duplas de revisores, 337 artigos foram selecionados. Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos completos por duplas de revisores, resultando em 22 artigos, dos quais 5 necessitaram de avaliação por um terceiro revisor. Destes 5 artigos, dois foram excluídos por não possuírem dados suficientes. Por fim, chegou-se a 20 artigos elegíveis (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma dos estudos incluídos na pesquisa.



Fonte: Jacovine LS, et al., 2022.

Todos os estudos analisados são ECR em inglês, realizados em países estrangeiros entre 2002 e 2020, conforme mostrado no Quadro 1. Os períodos de intervenção variaram entre 3 meses e 2 anos de duração. As crianças e adolescentes incluídos nos estudos foram indivíduos com RI com idades variando entre 6 e 19 anos. Os métodos usados para o diagnóstico de resistência à insulina nos estudos foram o valor da insulina de jejum e/ou o índice HOMA- IR. Em relação à qualidade dos artigos, avaliada por meio do CONSORT, dos 20 artigos incluídos, 18 deles obtiveram porcentagem do escore de qualidade > 50% (**Quadro 1**).

Ao analisar os programas de intervenções, 11 estudos (55%) avaliaram o efeito da Metformina como intervenção para a perda de peso e melhora dos parâmetros laboratoriais e clínicos em crianças e adolescentes com obesidade, sendo que um deles avaliou a Metformina comparada ao Ômega-3. Mais informações referentes a esses estudos podem ser visualizadas no **Quadro 2**. Quatro estudos (20%) analisaram somente a mudança no estilo de vida e prática de atividade física; três estudos (15%) compararam o efeito de duas dietas diferentes na RI, sendo que um deles também adicionou a Metformina como intervenção; um único estudo (5%) estudou como intervenção o uso da Rosiglitazona, para reverter anormalidades metabólicas em adolescentes com obesidade e tolerância à diminuída glicose; e um estudo (5%) mensurou o efeito da suplementação de n3-LCPUFA na concentração de adipocinas e na RI em crianças pré-púberes e púberes.

As intervenções realizadas e desfechos principais encontrados nesses estudos que utilizaram outras intervenções, além da metformina, podem ser visualizadas no **Quadro 3**. As doses de metformina e das outras medicações apresentadas nas tabelas foram as doses máximas utilizadas pelos participantes durante os estudos (**Quadro 2 e 3**).

Quadro 1- Características metodológicas dos Ensaio Clínicos Randomizados incluídos no presente estudo.

N	Autor (ano) Local	Características da amostra	Nº *	Qualidade dos artigos segundo o CONSORT (SCHULZ KF, et al., 2010)		
				Score	%	Critérios não aplicados*
1	ADEYEMO MA et al. (2015). Estados Unidos.	Idade: 6-12 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum ≥ 107 pmol/L.	84	16	69,6%	3b, 6b, 7b, 14b.
2	ARMENO ML et al. (2011). Argentina.	Idade: 11-19 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR > 2.5.	75	15	66,7%	3b, 6b, 7b, 11a, 14b.
3	ATABEK ME, et al. (2008). Turquia.	Idade: 9-17 anos. Método para diagnóstico de RI: insulina > 30mU/l para aqueles na puberdade e > 20 mU/l para os pós-púberes.	120	11,5	50,0%	3b, 6b, 7b e 14b.
4	BALAGOPAL P, et al. (2005). Estados Unidos.	Idade: 15-16 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR.	21	15	66,7%	3b, 6b, 7b, 11b e 14b.
5	CALI AMG, et al. (2011). Estados Unidos.	Idade: 13-18 anos. Método para diagnóstico de RI: glicose de jejum ≤ 100 mg/dl e após 2h entre 149 mg/dl e 200 mg/dl OU glicose de jejum entre 100 mg/dl e 126 mg/dl e após 2h entre 140 mg/dl e 200 mg/dl.	21	20	81,6%	3b.
6	CLARSON CL, et al. (2009). Inglaterra.	Idade: 10-16 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR > 3.	25	15,5	68,9%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.
7	DORENBOS E, et al. (2020). Países Baixos, Espanha e Reino Unido.	Idade: 11-16 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR ≥ 2 para adolescentes em estágios de Tanner ≥ 3 ou qualquer HOMA-IR para adolescentes com estágios de Tanner 1-2.	49	19	86,4%	3b, 6b, 7b, 11a, 11b e 14b.
8	EVIA-VISCARRA M L, et al. (2012). México.	Idade: 9-18 anos. Método para diagnóstico de RI: Níveis de insulina em jejum > 104,1 pmol / L.	26	18	78,2%	3b, 6b, 7b e 14b.
9	GARNETT SP et al. (2013). Austrália.	Idade: 10-17 anos. Método para diagnóstico de RI: pré-diabetes 2 definida pela American Diabetes Association ou clínica de RI: insulina em jejum (picomoles por litro) dividido pela glicose (milimoles por litro) >20 com um ou mais dos seguintes: acantose nigricans, síndrome do ovário policístico.	98	22	95,7%	3b, 6b, 7b e 14b.
10	JUÁREZ-LÓPEZ C, et al. (2013). México.	Idade: crianças do 5º e 6º ano. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR > percentil 90th de uma população infantil saudável.	201	16	71,1%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.

N	Autor (ano) Local	Características da amostra	Nº *	Qualidade dos artigos segundo o CONSORT (SCHULZ KF, et al., 2010)		
				Score	%	Critérios não aplicados*
11	KANG HS, et al. (2002). Estados Unidos.	Idade: 13-16 anos. Método para diagnóstico de RI: Marcadores de síndrome de resistência à insulina e concentrações de insulina em jejum.	59	13	57,8%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.
12	KIM J, et al. (2019). Coreia do Sul.	Idade:14-16 anos Método diagnóstico para RI: hiperinsulinemia (>12.0 µU/mL).	48	13	60,5%	3b, 6b, 7b, 11a, 11b, 14b e 17b.
13	LI W, et al. (2019). China.	Idade: 10-14 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum > 15mU/L, insulina 2h após sobrecarga de glicose ≥ 75mU/L, glicemia de jejum < 7mmol/L e glicemia pós-prandial < 11,1mmol/L	84	10,5	46,7%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.
14	LÓPEZ-ALARCON M, et al. (2011). México.	Idade: 11-14 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum> 15 µU/mL.	76	14,5	64,4%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.
15	LOVE-OSBORNE K, et al. (2008). Estados Unidos.	Idade: 12-19 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum > 25mU/mL ou HOMA-RI > 3,5 mais 2 de 3 critérios a seguir: acantose nigra; obesidade ou história familiar positiva.	64	18,5	80,4%	3b, 6b, 7b e 14b.
16	MCCORMACK SE, et al. (2014). Estados Unidos.	Idade: 10-17 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum > 12 uIU/mL.	18	16,5	73,3%	3b, 6b, 7b, 11a e 14b.
17	NADEAU KJ, et al. (2009). Estados Unidos.	Idade: 12-18 anos. Método para diagnóstico de RI: Insulina de jejum> 25microunidades/mL ou HOMA-IR> 3.5 + 2 de 3 critérios a seguir: acantose nigra; obesidade ou história familiar positiva.	38	17,5	76,1%	3b, 6b, 7b e 14b.
18	VAN DER AA MP, et al. (2016). Holanda	Idade: 10-16 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR≥ 3.4.	42	22	95,7%	3b, 6b, 7b e14b.
19	WIEGAND S, et al., (2010). Alemanha e Suíça.	Idade: 10-17 anos. Método para diagnóstico de RI: HOMA-IR> 3 ou > percentil 95th de acordo com Allard et al.	63	16.5	73,3%	3b, 6b, 7b, 14b e 17b.
20	YANOVSKI JÁ, et al. (2011). Estados Unidos.	Idade: 6-12 anos. Método para diagnóstico de RI: insulina de jejum ≥15 mU/mL.	85	21	91,3%	3b, 6b, 14b e 17b.

Legenda: RI: Resistência à Insulina; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance*. Nº = Para os artigos que não informaram perdas durante o seguimento, foi considerado que o estudo foi concluído com a mesma quantidade de participantes que iniciou. **Fonte:** Jacovine LS, et al., 2022.

Quadro 2- Características metodológicas dos Ensaio Clínicos Randomizados Incluídos que estudaram a utilização da metformina.

Autor	Grupo intervenção	Grupo controle	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Desfechos significativos:
ADEYEM O MA, et al. (2015)	n=45 Metformina 2000mg ao dia + Encontros mensais com a nutrição para administração de um programa de redução do peso que promovia uma dieta com baixo teor de energia, aumento da atividade física e diminuição da inatividade.	n=39 Placebo. + encontros mensais com a nutrição para administração de um programa de redução do peso que promovia uma dieta com baixo teor.de energia, aumento da atividade física e diminuição da inatividade.	6 meses	Não houve redução significativa da concentração de insulina em ambos os grupos.	O grupo que ingeriu Metformina apresentou maior redução da ingestão de calorias, diminuição maior da fome, aumento da saciedade e um menor ganho de IMC, de IMC-Z e de massa gorda em relação ao placebo.
ATABEK ME, et al. (2008)	n=90 Metformina 1000 mg/dia + Dieta fornecendo 30 kcal / kg + Atividade física aeróbica (30 minutos 4 vezes por semana).	n=30 Dieta fornecendo 30 kcal / kg + Atividade física aeróbica (30 minutos 4 vezes por semana)	6 meses	Houve redução significativa da insulina de jejum, do nível de insulina após 120 minutos e do HOMA-IR no grupo intervenção comparado ao grupo controle. Houve aumento significativo do FGIR e do QUICKI.	Houve redução significativa do IMC no grupo intervenção comparado ao grupo placebo.
CLARSO N CL, et al. (2009)	n=14 Mudanças no estilo de vida + Metformina 1500mg/dia	n=11 Mudança no estilo de vida	3 meses	Houve diminuição significativa do HOMA-IR no grupo que realizou apenas mudança no estilo de vida, o que não ocorreu no grupo que recebeu Metformina concomitantemente.	Em ambos os grupos houve melhora significativa da razão adiponectina/leptina. O grupo que recebeu Metformina apresentou diminuição do IMC.
EVI-VISCARR A ML, et al. (2012)	n=15 Metformina 1000 mg por dia e recomendações nutricionais e para a prática de exercícios físicos.	n=16 Placebo e recomendações nutricionais e para a prática de exercícios físicos.	3 meses	Não houve redução significativa nas concentrações séricas de insulina em jejum (pmol / L) no grupo intervenção.	No grupo da metformina, foram encontradas reduções significativas nas variações das concentrações séricas de TNF α . Houve uma diminuição significativa do IMC em ambos os grupos.

Autor	Grupo intervenção	Grupo controle	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Desfechos significativos:
JUÁREZ-LÓPEZ C, et al. (2013)	n=98 Metformina: 500 mg uma vez ao dia.	n=103 Três cápsulas diárias de 600 mg de PUFA ômega 3.	12 semanas	Somente no grupo que recebeu Ômega-3 houve redução significativa da glicemia de jejum e do HOMA-IR.	Em ambos os grupos houve uma redução estatisticamente significativa IMC.
LI W, et al. (2019)	n=42 Dieta controle + orientações em exercícios físicos + Metformina (0,25g/dose para menores de 8 anos e 0,5g/dose para maiores de 8 anos; em 3 doses por dia)	n=42 Dieta controle + orientações para exercícios físicos.	6 meses	Houve redução significativa da insulina, da glicemia de jejum, da insulina e da glicemia após 1 hora e 2 horas de carga de glicose; e do HOMA-IR no Grupo Intervenção	A mudança no IMC foi significativamente maior no grupo intervenção do que no grupo controle.
LOVE-OSBORN E K, et al. (2008)	n=60 Metformina 850 mg(2x/dia) + recomendações para mudanças no estilo de vida.	n=25 Placebo + recomendações para mudanças no estilo de vida.	6 meses	Não houve diferença significativa entre o grupo Metformina e o grupo placebo quanto aos marcadores do metabolismo de glicose.	A perda de peso apenas ocorreu nos pacientes do grupo Metformina que também reportaram mudanças no estilo de vida.
NADEAU KJ, et al. (2009)	n=28 Metformina 850 mg(2x/dia) e orientações para mudança no estilo de vida	n=10 Placebo e orientações para mudança no estilo de vida.	6 meses	Quando comparado ao placebo, em 6 meses os indivíduos que receberam metformina tiveram insulina em jejum significativamente menor.	Houve perda de peso no grupo intervenção e ganho no grupo placebo. Neste houve ainda aumento da prevalência de fígado gorduroso.
VAN DER AA MP, et al. (2016)	n=32 Metformina 500mg(2x/dia) e treinamento físico 2x/semana	n=30 Placebo e treinamento físico 2x/semana	18 meses	Não houve alterações significativas no HOMA-IR em ambos os grupos.	O tratamento de longo prazo com metformina em adolescentes com obesidade e resistência à insulina resultou em uma estabilização do IMC e melhor composição corporal em comparação com o placebo

Autor	Grupo intervenção	Grupo controle	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Desfechos significativos:
WIEGAN D S, et al. (2010)	n=36 Após 6 meses de intervenção multiprofissional no estilo de vida os adolescentes sem melhora no IMC e o HOMA-IR foram randomizados para o grupo metformina (2 x 500 mg / dia) além da intervenção contínua no estilo de vida	n=34 Após 6 meses de intervenção multiprofissional no estilo de vida os adolescentes sem melhora no IMC e o HOMA-IR foram randomizados para o grupo placebo e Intervenção contínua no estilo de vida.	6 meses	HOMA-IR diminuiu significativamente em ambos os grupos. ISI melhorou significativamente apenas no grupo metformina. Embora a maioria das diferenças entre a metformina e o placebo não alcançaram significância estatística, uma melhora significativa da sensibilidade à insulina foi observada apenas no grupo da metformina.	Não houve mudanças significativas no IMC nos grupos.
YANOVSKI JA, et al. (2011)	n=53 Metformina: 1.000 mg duas vezes ao dia + Acompanhamento nutricional, com prescrição de mudanças no estilo de vida.	n=47 Placebo+ Acompanhamento nutricional, com prescrição de mudanças no estilo de vida.	6 meses	A insulina sérica em jejum (P = 0,02), a glicose plasmática (P = 0,02) e o índice HOMA-IR (P = 0,006) melhoraram mais em crianças tratadas com Metformina do que em crianças tratadas com placebo, mas nem a secreção de insulina da primeira fase (P = 0,34) nem a sensibilidade à insulina (P = 0,52) diferiram significativamente entre os grupos.	O grupo que fez uso de Metformina teve diminuições significativamente maiores no IMC, peso corporal, IMC Z score e massa gorda.

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; IMC-Z: Índice de Massa Corporal- escore Z; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; FGIR: Fasting Glucose:Insulin Ratio; QUICKI: Quantitative Insulin Check Index; TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor Alpha; PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids; ISI: Insulin Sensitivity Index.

Fonte: Jacovine LS, et al., 2022.

Quadro 3 - Características metodológicas dos Ensaio Clínicos Randomizados Incluídos que estudaram outras intervenções além da metformina.

Autor	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Outros desfechos significativos
ARMENO ML, et al. (2011)	n=47. Dieta experimental com índice glicêmico reduzido (LIR) com um valor total de 1400 calorias diárias, com 60% de carboidratos, 20% de proteínas e 20% de gordura.	n=39, Dieta convencional(DC) com um valor total de 1400 calorias diárias, com 60% de carboidratos, 20% de proteínas e 20% de gordura.	-	16 semanas	As concentrações de insulina em jejum (- 17,9 ± 27,9 vs. - 9,4 ± 14,8, p = 0,01) e o HOMA tiveram quedas significativamente maior após a dieta LIR do que após a DC (- 3,5 ± 4,9 SD vs. - 2,4 ± 1 SD, p <0,0001).	O peso médio [± Desvio Padrão (SD)] foi significativamente reduzido após o LIR (- 0,53 ± 0,5) e o CD (- 0,54 ± 0,4), mas uma maior diminuição da circunferência da cintura (cm) foi observada após o LIR (- 9,1 ± 4,8 vs. - 6,6 ± 4,6, p = 0,02).
BALAGO PAL P, et al. (2005)	Grupo intervenção (n=8): pacientes obesos que realizaram atividade física moderada 45 min 3 vezes por semana e outras mudanças no estilo de vida.	Grupo controle (n=13): Subgrupo A (n=6): pacientes magros que não realizaram nenhuma mudança no estilo de vida e na prática atividade física. Subgrupo B (n=7): pacientes obesos que não realizaram nenhuma mudança no estilo de vida e na prática atividade física.	-	3 meses	Mudanças apenas no estilo de vida produziram uma diminuição significativa no HOMA-IR no grupo de intervenção, mas não no grupo de controle, e a análise de variância mostrou diminuição significativa (24%; P <0,01) no HOMA-IR.	A comparação dos grupos (intervenção vs controle) mostrou um benefício significativo (P <0,05) na redução do IMC e na mudança de peso no grupo intervenção.
CALI AMG, et al. (2011)	Grupo intervenção (n=12): Rosiglitazona 8mg 1x/dia + orientação para prática de exercício físico e realização de dieta.	Grupo controle (n=9): placebo + orientação para prática de exercício físico e realização de dieta.	-	4 meses	Após o tratamento com Rosiglitazona, 58% dos indivíduos passaram a ter tolerância normal à glicose em comparação com 44% no grupo placebo (p = 0,528). A restauração para uma tolerância normal à glicose foi associada a um aumento significativo na sensibilidade à insulina (p <0,04).	-

Autor	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Outros desfechos significativos
DORENBOS E, et al. (2020)	n=68 Dieta composta por 15%, 55% e 30%, de proteína, de carboidrato e de gordura, respectivamente; e Índice Glicêmico ≥ 56 .	n=58 Dieta composta de 25%, 45% e 30%, de proteína, de carboidrato e de gordura, respectivamente; e Índice Glicêmico ≤ 50 .	-	2 anos	Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de intervenção em relação a RI e parâmetros do metabolismo da glicose em qualquer momento.	-
GARNETT SP, et al. (2013)	n=56 Dieta com quantidade moderada de carboidrato e aumento da quantidade de proteína + Metformina 500 mg duas vezes ao dia + Recomendações quanto à prática de exercício físico (Fase 1) e programa de exercícios supervisionado por 45 minutos a 1 hora, duas vezes por semana (Fase 2).	n=55 Dieta com alta concentração de carboidrato e baixa concentração de gordura + Metformina 500 mg duas vezes ao dia + Recomendações quanto à prática de exercício físico (Fase 1) e programa de exercícios supervisionado por 45 minutos a 1 hora, duas vezes por semana (Fase 2).	-	3 meses	Aumento médio estimado no índice de sensibilidade à insulina foi de 0,3 (IC 95% 0,2– 0,4), sem diferença significativa observada entre o grupo de dieta rica em proteínas e o de dieta rica em carboidratos.	-
KANG HS, et al. (2002)	n=18 Educação sobre estilo de vida, isoladamente, a cada 2 semanas.	n=21 Educação sobre o estilo de vida + treinamento físico de intensidade moderada.	n=20 Educação sobre estilo de vida + treinamento físico de alta intensidade.	8 meses	A prática de exercício físico, especialmente de alta intensidade, mostrou ter um efeito favorável em diversos marcadores da síndrome de RI em adolescentes com obesidade, principalmente no grupo 3.	Houve redução significativa no triglicérides, no colesterol VLDL, na relação colesterol total/colesterol HDL e na pressão diastólica no grupos que realizaram atividade física.

Autor	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Duração	Desfecho na resistência insulínica	Outros desfechos significativos
KIM J, et al. (2019)	Grupo de exercícios de pular corda (EX, n = 24): programa de exercícios de pular corda por 50 minutos por dia e 5 vezes por semana.	Grupo controle (CON, n=24): não foi submetido a nenhuma intervenção	-	12 semanas	No Grupo EX, em comparação com o grupo de controle (EX pós vs. CON pós), glicose no sangue ($86,8 \pm 2,1$ mg / dL vs. $94 \pm 2,7$ mg / dL), insulina ($9,1 \pm 1,2$ μ U / mL vs. $13,7 \pm 2,2$ μ U / mL), e HOMA-IR ($1,8 \pm 1,1$ vs. $2,9 \pm 1,2$) diminuíram significativamente ($p < 0,05$).	Houve redução significativa do percentual de gordura, circunferência abdominal e pressão arterial sistólica no grupo EX.
LÓPEZ-ALARCÓ N M, et al. (2011)	Grupo intervenção(n=49): 900mg de n3-LCPUFA uma vez ao dia.	Grupo controle(n=27): Placebo.	-	1 mês	Somente no grupo tratamento houve redução significativa na glicose, insulina e HOMA-IR.	Houve mudanças significativas nos níveis de TNF-alfa, leptina e adiponectina no grupo intervenção.
MCCOR MACK SE, et al. (2014)	n=10 Exercício físico orientado com frequência de 3 vezes + conselhos padronizados de estilo de vida saudável.	n=8 Conselhos padronizados de estilo de vida saudável.	-	8 semanas	Em média, o HOMA-IR diminuiu em 2,43 no grupo de exercícios e em 1,21 no grupo de controle, mas o efeito da atribuição de grupo não atingiu significância estatística.	Em todos os indivíduos, a mudança na aptidão cardiovascular foi significativamente e positivamente associada com a mudança na sensibilidade à insulina, como refletido por uma queda no HOMA-IR ($r = -0,64$, $P = 0,004$).

Legenda: HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; IMC: Índice de Massa Corporal; VLDL: Very Low-density Lipoprotein; HDL: High-density Lipoprotein; TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor Alpha. **Fonte:** Jacovine LS, et al., 2022.

DISCUSSÃO

A RI, definida como uma resposta biológica prejudicada à insulina, precede, em muito anos, a DM2. Por estar estritamente relacionada à obesidade infantil, a prevalência crescente do excesso de peso entre crianças e adolescentes, torna a RI, e suas complicações, problemas de saúde pública. Dessa forma, é essencial que tratamentos para a RI em crianças e adolescentes sejam estudados, possibilitando que essa condição seja tratada antes de evoluir para DM2 e demais complicações (PASSOS, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Múltiplas terapias estão sendo estudadas para o tratamento da RI em crianças e adolescentes, segundo os estudos encontrados. Dentre elas, destaca-se a metformina, uma biguanida já utilizada para o tratamento de DM2, em jovens e adultos, sempre associada a mudanças de estilo de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Tal medicação reduz a produção da glicose hepática, aumenta na captação de glicose e reduz a absorção de carboidratos no intestino, além de aumentar a oxidação de ácidos graxos e reduzir os níveis de LDL e VLDL (TEIXEIRA RC, 2019).

Os estudos que abordaram esse tratamento apresentaram resultados díspares. Dos 10 estudos que compararam o uso da metformina para o tratamento de RI ao placebo, seis não observaram relação entre o uso desse medicamento e diminuição de marcadores laboratoriais relacionados à RI, sendo que o estudo de Clarson CL, et al. (2009), inclusive, mostrou uma redução significativa do HOMA-IR apenas no grupo que realizou mudanças no estilo de vida e não utilizou metformina. Já o estudo de Yanovski JÁ, et al. (2011) observou queda no HOMA-IR ($p=0,006$) no grupo tratado com metformina; entretanto, ao utilizar a técnica do *clamp* hiperglicêmico, padrão ouro para a detecção de RI, nem a secreção de insulina da primeira fase ($P = 0,34$) nem a sensibilidade à insulina ($P = 0,52$) alcançaram diferenças significativas entre os grupos placebo e intervenção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Não foi observada relação entre dose mais elevada de metformina e diminuição de marcadores laboratoriais relacionados à RI, sendo que a dose diária variou de 750 mg a 2000 mg. Todos os estudos apresentavam 120 voluntários ou menos. O estudo de Atabek ME, et al. (2008), com 120 participantes, observou uma relação significativa entre o uso de metformina e diminuição do HOMA-IR. Não foi observado também relação entre tempo de duração de estudo e alteração dos marcadores de RI no grupo intervenção quando comparado ao placebo, com variação de 3 meses a 18 meses. De forma semelhante à população pediátrica, o tratamento de adultos com RI, mas sem DM2, também não foi totalmente estabelecido.

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2019) recomenda, por exemplo, que a metformina seja utilizada como medida de prevenção de desenvolvimento de DM2 apenas em indivíduos com idade menor que 60 anos, obesos com IMC acima de 35 kg/m², mulheres com história de diabetes gestacional, na presença de síndrome metabólica, com hipertensão ou quando a glicemia de jejum for maior que 110 mg/dL. Tais recomendações apresentam, ainda, nível B de evidência.

Um ponto importante a ser considerado nos estudos analisados é que estes, em sua maioria, avaliaram indivíduos que se encontravam na puberdade, estágio onde há um aumento natural da RI. Nessa fase de desenvolvimento, há aumento dos hormônios esteroides sexuais e do hormônio de crescimento, resultando no desenvolvimento das características sexuais secundárias, no crescimento e na mudança na composição corporal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). Esse ponto foi levantado por Wiegand S, et al. (2010) como um fator que explicaria a falta de impacto do uso da metformina na RI em seu estudo. Entretanto, os estudos de Yanovski JÁ, et al. (2011) e Adeyemo MA, et al. (2015), que avaliaram somente indivíduos pré-púberes ou no início da puberdade, também não encontraram resultados que confirmassem a associação entre o uso de metformina e diminuição de RI nas populações estudadas.

Já em relação a alterações no peso e no IMC, os estudos que compararam uso de metformina com placebo foram mais consistentes com os resultados. Em cinco estudos, houve diminuição do IMC ou do peso absoluto no grupo tratado com metformina. O estudo de Adeyemo MA, et al. (2015) demonstrou que a metformina possibilitou um menor ganho de IMC. Enquanto isso, no estudo de Love-Osborne K, et al. (2008), a redução do peso ocorreu apenas no grupo que utilizava metformina. Pelo fato de a obesidade ser um fator de risco independente para DM2 em crianças e adolescentes, como demonstrado no estudo de Franks PW, et al.

(2007), a alteração do peso absoluto ou do IMC demonstra ser um benefício da utilização da metformina, independente da alteração de marcadores laboratoriais de RI. Um ponto importante que não foi explorado pelos autores dos estudos foi o ganho de peso pelos participantes após a interrupção da medicação.

Ao considerar, ainda, o impacto do uso da metformina na alteração do IMC, o estudo de Van der AA, et al. (2016) apresentou resultados interessantes. Inicialmente, no grupo que utilizou metformina, houve uma redução do IMC entre o 6º e o 9º mês de tratamento, com aumento desse parâmetro nos meses subsequentes, resultado em um valor de IMC, ao final do 18º mês de tratamento, maior do que o inicial. O autor aponta que tal resultado pode estar associado à necessidade do participante em visualizar o impacto de uma terapêutica em um curto intervalo de tempo. Assim, pelo fato do estudo ter avaliado o IMC em poucas ocasiões, os participantes se sentiram desestimulados em cumprir as metas propostas pelos investigadores, ocorrendo um aumento do IMC nos meses finais do estudo.

A utilização da metformina nos estudos analisados estava associado a modificações de estilo de vida. A forma como tais mudanças foram instituídas nos estudos analisados é, entretanto, um fator que deve ser considerado para avaliar o impacto das intervenções consideradas na redução do IMC e dos fatores relacionados a RI. O estudo de Evia-Viscarra ML, et al. (2012), por exemplo, apenas recomendou que os participantes instituísem mudanças na dieta e iniciassem a prática de atividade física, não sendo encontrado, em tal estudo, diferenças significativas no HOMA-IR e no IMC nos grupos analisados.

Já no estudo de Atabek ME, et al. (2008), ambos os grupos foram orientados a adotar uma dieta fornecendo 30 kcal/kg de peso atual; 50% da energia da dieta foi derivada de carboidratos, 30% de lipídios e 20% de proteínas, além de orientação para atividade física diária de 30 min/dia, sendo considerada adequada se o participante realizasse 30 minutos de exercício pelo menos 4 vezes na semana. Nesse estudo, houve redução significativa dos marcadores de RI e do IMC no grupo intervenção. Tais resultados mostram o impacto da instituição de mudanças de estilo de vida de forma estruturada associadas ao uso de metformina em crianças e adolescentes com RI.

Em relação aos efeitos colaterais, a metformina mostrou-se uma droga segura para utilização na infância. Nos estudos analisados, os principais sintomas relatados pelos pacientes foram referentes ao trato gastrointestinal, como náuseas e vômitos. No estudo de Yanovski JÁ, et al. (2011) foi relatado também, como efeito adverso, a fadiga. A presença desses sintomas em alguns estudos, entretanto, foram responsáveis pelo abandono do tratamento por participantes. A utilização da forma de liberação prolongada da metformina pode diminuir tais efeitos colaterais e aumentar a adesão à medicação. Além disso, distribuir as doses durante o dia ou a utilização da medicação durante ou imediatamente depois da refeição também podem auxiliar na diminuição de sintomas no trato gastrointestinal (TORRENT, 2015).

Outra terapia analisada nos estudos foi a utilização de suplementação com ácidos graxos. Juárez-López C, et al. (2013) estudou 240 indivíduos, separando-os em dois grupos intervenção, um utilizando a metformina e outro utilizando o ômega-3. O HOMA-IR, a glicemia de jejum, o IMC e os triglicérides alcançaram redução no grupo submetido à terapia com o ômega-3, sendo observado aumento do HDL-C. Portanto, o estudo sugere a terapia com ômega-3 como adjuvante para crianças e adolescentes obesos com RI.

Em consonância a este trabalho, López-Alarcón M. et al. (2011) teve como intervenção o uso de LCPUFA diariamente (Omega III, óleo de salmão, GNLD) *versus* placebo e foi percebida redução significativa na glicose, insulina e HOMA-IR, sugerindo ainda mais a eficácia de ômega-3 para o tratamento de tal condição. O potencial benefício do ômega-3 no tratamento da RI pode estar associado ao seu efeito anti-inflamatório, que pode levar à um aumento da sensibilidade dos tecidos à insulina (LETRO CB, et al., 2021). O uso dessa suplementação para pacientes com DM2, entretanto, mostra-se controverso na literatura, como demonstrado na Diretriz Brasileira de Diabetes (2019). Dessa forma, questiona-se se o uso dessa medicação é somente eficaz em indivíduos não diabéticos com RI.

A utilização da Rosiglitazona também foi analisada por um dos estudos. Cali AMG, et al (2011) comparou o uso dessa medicação ao placebo, sendo que ambos os grupos receberam recomendações sobre mudanças no estilo de vida. Mesmo que a medicação tenha mostrado benefício na diminuição da resistência periférica à insulina, a rosiglitazona foi retirada do mercado brasileiro e europeu devido ao seu potencial risco

cardiovascular. Essa decisão ocorreu após a divulgação de uma revisão sistemática em 2010, que estimou aumento de infarto do miocárdio em 28% entre usuários de rosiglitazona (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

O próprio estudo de Cali AMG, et al (2011) foi encerrado precocemente devido às preocupações em relação às possíveis complicações cardíacas da medicação, mesmo que nenhum efeito adverso tenha sido relatado na população estudada. Além disso, mesmo que alguns parâmetros laboratoriais, referentes à sensibilidade a insulina, tenham melhorado com uso de rosiglitazona, não foi observado, após 16 semanas de tratamento, diferenças significativas entre o grupo intervenção e placebo ao analisar o *clamp* hiperglicêmico, padrão ouro para a avaliação da sensibilidade à insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Entre os sete estudos avaliaram mudanças no estilo de vida, dois estudos de Dorenbos E, et al. (2020); Garnett SP, et al. (2013) compararam a utilização de uma dieta rica em carboidrato com outra hiperproteica, sendo que no estudo de Garnett SP, et al. (2013) todos os participantes receberam metformina. Nesses ensaios, não foi observado diferenças significativas de parâmetros laboratoriais relacionados à RI entre os grupos estudados. Ambos os estudos questionam se a falta de diferenças está relacionada à baixa adesão dos participantes.

Além disso, no estudo de Dorenbos E, et al. (2020), houve grande perda de segmento, com apenas 39% do total inicial finalizando o estudo após 2 anos. Dessa forma, o autor considerou que o estudo foi inviável, questionando que a instituição desse tipo de estudo só é possível se for fornecido vouchers/subsídios de alimentos ricos em proteínas para os participantes ou se for utilizado suplementos proteicos ou substitutos de refeição. Mesmo que tais fatores tenha contribuído para a ausência diferenças significativas entre as dietas adotadas, ainda não é possível, mesmo nas pessoas com DM2, estabelecer a proporção específica de carboidrato necessário para a dieta e se esta difere da população em geral, devido às divergências na literatura sobre essa temática. Faz-se sempre importante que a dieta para crianças e adolescentes com RI seja individualizada, de forma que permita uma boa adesão.

Já o estudo de Armeno ML, et al. (2011) comparou uma dieta experimental com LIR com uma DC, encontrando uma diminuição significativa da insulina de jejum e HOMA-IR no primeiro grupo comprado ao segundo, apesar da DC ter tido também um bom desfecho quando à redução do HOMA-IR. Tal resultado mostra um possível benefício da utilização dessa dieta na prevenção do desenvolvimento de DM2. Dietas com índice glicêmico reduzido já são, inclusive, recomendadas por algumas sociedades para pacientes com diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Dos sete estudos que analisaram mudanças no estilo de vida, quatro avaliaram o impacto do exercício físico nos parâmetros relacionados à RI. As intervenções feitas pelos trabalhos foram traçadas de forma objetiva, sendo estabelecidos metas ou planos definidos de atividade física. Em todos os estudos, houve redução de parâmetros relacionados à resistência à RI no grupo intervenção, ou seja, no grupo em que foi implementado o programa de prática de atividade física. Destaca-se, entretanto, que no estudo de McCormack SE, et al. (2014) houve uma redução dos valores de HOMA-IR também no grupo controle, questionando o impacto do programa de exercício físico na redução de parâmetros relacionados à RI. Nesse estudo, ambos os grupos receberam mensagens semanais padronizadas estimulando um estilo de vida saudável. Pelo fato de as mudanças na aptidão física terem sido associadas a alterações no HOMA-IR, o autor conclui que mudanças no condicionamento físico estão relacionados à melhora na resistência à insulina.

De forma semelhante, o estudo de Balagopal P, et al. (2005), que dividiu os participantes em 3 grupos, sendo um dos grupos composto por indivíduos magros, para analisar o impacto de mudanças no estilo de vida associada à prática de atividade física na RI, encontrou diminuição significativa do HOMA-IR e do IMC no grupo intervenção ao compará-lo ao placebo, demonstrando a importância de mudanças no estilo de vida na diminuição da resistência à insulina em crianças e adolescentes. Já o estudo Kang HS, et al. (2002) mostrou que a prática de exercício físico, especialmente de alta intensidade, tem um efeito favorável em diversos marcadores da síndrome de RI em adolescentes obesos. Por fim, o estudo de Kim J, et al. (2019) contou com pacientes do sexo feminino que participaram de um programa de exercícios de pular corda por 50 minutos por dia e 5 vezes por semana durante 12 semanas, com redução significativa da glicose, insulina e HOMA-IR no grupo intervenção.

Em consonância com os estudos analisados, a revisão sistemática de Gomes JGF, et al. (2020) destaca que a atividade física promove redução dos níveis sanguíneos de glicose, sendo essa redução proporcional ao nível e a duração do exercício. Tal revisão destaca ainda que é necessário a manutenção da prática de exercício físico para que o aumento da sensibilidade a insulina se mantenha, podendo ocorrer uma perda de até 50% da sensibilidade após 5 dias do último exercício. Nos estudos encontrados, não se avaliou o impacto da interrupção da atividade física na RI.

A presente revisão sistemática apresenta algumas limitações. Destaca-se, inicialmente, o fato de ter incluído apenas estudos que comprovaram a RI por meio de alterações de marcadores laboratoriais. Sabe-se, por exemplo, como demonstrado na Diretriz da SBD (2019), que a circunferência da cintura e diâmetro da altura abdominal são marcadores clínicos de adiposidade central que podem prever a RI. De forma semelhante, a presença de síndrome metabólica poderia ter sido utilizada como um marcador de resistência à insulina. Outra limitação é que os estudos selecionados analisaram uma população pequena. Além disso, os estudos analisaram o impacto a curto prazo das terapias, sendo que o estudo com maior duração avaliou os resultados após 2 anos. Destaca-se, ainda, que nenhum estudo foi realizado no Brasil, não sendo possível analisar o impacto das medidas adotadas na população pediátrica brasileira.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o tratamento da RI na população de crianças e adolescentes portadores de obesidade ou sobrepeso são elencadas diversas possibilidades de intervenção, como mudança de estilo de vida, dietas e uso de medicamentos. A mudança no estilo de vida, principalmente a atividade física, é o principal consenso dentre os estudos, mostrando benefícios de sua implementação. Dietas hiperproteicas não mostraram diferenças significativas em relação às hipercalóricas no que diz respeito às mudanças nos parâmetros relacionados à RI. O uso de ômega-3 é sugestivo de boa resposta, mas necessitam de mais estudos que confirmem a eficácia. A rosiglitazona, mesmo que tenha diminuído a resistência periférica à insulina, foi retirada do mercado brasileiro e europeu, por apresentar efeitos colaterais, além de que diferenças significativas entre os grupos não foram encontradas ao analisar o *clamp* hiperglicêmico. Por fim, a metformina mostra resultados díspares na literatura. Seu impacto parece estar relacionado, principalmente, à perda de peso e/ou diminuição do IMC.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de Viçosa (UFV) pelo apoio à pesquisa e ao Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM) pela colaboração e incentivo à prática de escrita científica.

REFERÊNCIAS

1. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4 ed. São Paulo: Companygraf, 2016; 188p.
2. ADEYEMO MA, et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2015; 17(4): 363-370.
3. ALBURQUERQUE LC, et al. Alterações metabólicas na obesidade infantil e fatores de risco cardiovascular: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2019; 7: e1953.
4. ALMEIDA LM, et al. Fatores associados ao sobrepeso e obesidade infantil. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 58: e4406.
5. ANGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento. 2010. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-navig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content#:~:text=O%20cancelamento%20de%20registro%20dos,probabilidade%20de%20ocorr%C3%Aancia%20de%20doen%C3%A7as](http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-navig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content#:~:text=O%20cancelamento%20de%20registro%20dos,probabilidade%20de%20ocorr%C3%Aancia%20de%20doen%C3%A7as.). Acessado em: 29 de novembro de 2021.
6. ARMENO ML, et al. Evaluation of two dietary treatments in obese hyperinsulinemic adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2011; 24(9-10): 715-722.
7. ATABEK ME, PIRGON O. Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2008; 21(4): 339-348.
8. BALAGOPAL P, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *The Journal of pediatrics*, 2005; 146(3): 342-48.
9. CALI AMG, et al. Rosiglitazone improves glucose metabolism in obese adolescents with impaired glucose tolerance: A pilot study. *Obesity*, 2011; 19(1): 94-99.

10. CLARSON CL, et al. Metformin in combination with structured lifestyle intervention improved body mass index in obese adolescents, but did not improve insulin resistance. *Endocrine*, 2009; 36(1): 141-146.
11. Cloridrato de Metformina [package insert]. São Paulo: Torrent Pharmaceuticals Ltd; 2015.
12. COHEN J. Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological Bulletin*, 1968; 70(4), 213-220.
13. DORENBOS E, et al. Effect of a high protein/low glycaemic index diet on insulin resistance in adolescents with overweight/obesity - A PREVIEW randomized clinical trial. *Pediatric obesity*, 2020; 16(1): e12702.
14. EVIA-VISCARRA ML, et al. The effects of metformin on inflammatory mediators in obese adolescents with insulin resistance: controlled randomized clinical trial. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2012; 25(1-2): 41-49.
15. FRANKS PW, et al. Childhood predictors of young-onset type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007; 56(12): 2964-2972.
16. GALVÃO TF, et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24(2): 335-342.
17. GARNETT SP, et al. Optimal macronutrient content of the diet for adolescents with prediabetes; RESIST a randomised control trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2013; 98(5): 2116-2125.
18. GOMES JGF, et al. Exercício físico e redução da resistência à insulina em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão bibliográfica. *Research, Society and Development*, 2020; 9(7): 1-13.
19. JUÁREZ-LÓPEZ C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce insulin resistance and triglycerides in obese children and adolescents. *Pediatric diabetes*, 2013; 14(5): 377-383.
20. KANG HS, et al. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Medicine and science in sports and exercise*, 2002; 34(12): 1920-1927.
21. KIM J, et al. The effects of a 12-week jump rope exercise program on body composition, insulin sensitivity, and academic self-efficacy in obese adolescent girls. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 2020; 33(1): 129-137.
22. LETRO CB, et al. Ômega-3 e doenças cardiovasculares: uma revisão à luz das atuais recomendações. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 26: e7398.
23. LI W, et al. Clinical efficacy of metformin combined with lifestyle intervention for treatment of childhood obesity with hyperinsulinemia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019;12(6): 7644-7650.
24. LOPES AB, et al. Aspectos gerais sobre a obesidade infantil: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 37: e8993.
25. LÓPEZ-ALARCÓN M, et. Supplementation of n3 long-chain polyunsaturated fatty acid synergistically decreases insulin resistance with weight loss of obese prepubertal and pubertal children. *Archives of medical research*, 2011; 42(6): 502-508.
26. LOVE-OSBORNE K, et al. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. *The Journal of pediatrics*, 2008; 152(6): 817-822.
27. MCCORMACK SE, et al. Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents. *Pediatric obesity*, 2014; 9(4): 281-291.
28. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 1 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012; 92 p.
29. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos no Brasil. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/obesidade-infantil-afeta-3-1-milhoes-de-criancas-menores-de-10-anos-no-brasil#:~:text=A%20estimativa%20C%20que%206,preocupantes%20ao%20longo%20da%20vida>. Acessado em: 10 de novembro de 2021.
30. NADEAU KJ, et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatric diabetes*, 2009; 10(1): 5-13.
31. OLIVEIRA VP, et al. Reflexões sobre a relação entre resistência a insulina, diabetes mellitus e obesidade na adolescência à luz da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 41: e2105.
32. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acessado em: 13 de setembro de 2022.
33. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2019; 489 p.
34. SBP. Obesidade na Infância e na Adolescência: Manual de Orientação. 3 ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019; 236p.
35. SCHULZ KF, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *The BMJ*, 2010; 340: c332.
36. SPSP. Enfrentando a Obesidade Infantil. Atualize-se, 2019; 4(2): 5-14.
37. TEIXEIRA RC. Metformina: revisão dos usos clínicos e potencial para tratamento da Pré-eclâmpsia. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Farmacologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020; 56p.
38. UNICEF, WHO, IBRD. Levels and trends in child malnutrition: Key Findings of the 2020 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. World Health Organization, 2020; 1-15.
39. VAN DER AA MP, et al. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Nutrition & diabetes*, 2016; 6(8): e228.
40. VIGITEL BRASIL 2021. ESTIMATIVAS SOBRE FREQUÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NAS CAPITAIS DOS 26 ESTADOS BRASILEIROS E NO DISTRITO FEDERAL EM 2021. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022; 128p.
41. WIEGAND S, et al. Metformin and placebo therapy both improve weight management and fasting insulin in obese insulin-resistant adolescents: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *European journal of endocrinology*, 2010; 163(4): 585-592.
42. YANOVSKI JA, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: A randomized clinical trial. *Diabetes*, 2011; 60(2): 477-485.