



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ - REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

**A INFLUÊNCIA DA METFORMINA NO DECLÍNIO NEUROCOGNITIVO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

DEBORAH AYUMI ALVES NAKANISHI
DIEGO ARMANDO BARBOSA ARAGÃO

**BELÉM-PA
2021**

DEBORAH AYUMI ALVES NAKANISHI
DIEGO ARMANDO BARBOSA ARAGÃO

**A INFLUÊNCIA DA METFORMINA NO DECLÍNIO NEUROCOGNITIVO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Projeto de trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para a graduação de bacharel em Medicina.

Alunos: Deborah Ayumi Alves Nakanishi e Diego Armando Barbosa Aragão.

Orientador: Prof. Claudio Eduardo Correa Teixeira.

**BELÉM-PA
2021**

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos amigos e às nossas famílias, que nos incentivaram nesta jornada; aos nossos mestres, os quais por meio de seus ensinamentos nos permitiram chegar aqui e ao Prof. Claudio Eduardo Correa Teixeira, cujo auxílio e paciência nos permitiram alcançar este momento.

O presente trabalho também é dedicado a todos os professores e preceptores que nos ensinaram, além das ciências médicas, sobre o afinho, auxílio e amor à profissão e ao ato de ensinar. Em diversos momentos da nossa graduação, foram responsáveis por grande parte dos acadêmicos e futuros médicos que somos hoje.

Nosso profundo agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Queria agradecer, primeiramente, às nossas famílias que sempre nos deram auxílio financeiro e emocional que nos permitiu chegar ao final da graduação. Além de serem bases extremamente importantes para nossa formação como cidadãos. Seguidamente, gostaria de agradecer imensamente aos meus amigos que, desde o início de minha vida, não mediram esforços para me dar apoio nos momentos difíceis da graduação. Além deles, agradecer as minhas irmãs que sempre estavam e estarão comigo em todos os momentos bons, ruins e difíceis, sou eternamente grata pela família que Deus me colocou.

Por último, quero agradecer ao meu orientador Prof. Claudio Eduardo Teixeira pela paciência, ajuda e toda orientação que nos foi dada, além de tanta dedicação que ele colocou no trabalho. Também agradecer ao meu parceiro de TC, Diego, que foi fundamental para que esse trabalho fosse concluído com a certeza de que seria um excelente trabalho.

Deborah Ayumi Alves Nakanishi

RESUMO

Variações de glicemia comumente observadas em pacientes diabéticos geralmente são associadas a predisposição ao desenvolvimento de demência. Nesse contexto, existe uma controvérsia na literatura sobre se o uso de antihiperlipemiantes, como a metformina, pode promover efeitos protetores sobre a cognição, ou o contrário, sendo importante avaliar através de uma revisão sistemática com metanálise se as evidências da literatura apontam para um efeito protetor ou deletério de antihiperlipemiantes sobre o estado cognitivo de pacientes. Foram utilizadas as bases PubMed, ScienceDirect e Scielo. Foram incluídos artigos em inglês, publicados entre 2005 e 2020. Foram excluídos artigos de reflexão, opinião, monografias, teses, dissertações, pesquisas com animais. O cegamento dos autores durante as buscas contribuiu para sua independência. De 1.329 artigos selecionados por esses critérios, 30 mostraram-se adequados, mas apenas 3 destes forneciam dados quantitativos de 53 testes cognitivos, os quais foram utilizados para metanálise pelo modelo de efeito aleatório. A análise de dados foi feita no Programa de Computação Estatística R (<https://www.r-project.org/>). Resultados: A análise do gráfico em funil mostra ausência de viés de publicação. Já a análise do gráfico em floresta evidencia que, na literatura, o uso de agentes antihiperlipemiantes por pacientes diabéticos previne perdas cognitivas, com valor de estatística resumo da diferença média padrão no modelo aleatório igual a -0,18 (intervalo de confiança de 95% entre -0,29 e -0,06). Conclusões: A evidência de efeito preventivo de perdas cognitivas pelo uso de antihiperlipemiantes como a metformina deve ser mais investigada, a fim de esclarecer melhor esse potencial terapêutico.

Palavras-chave: Metformina, Diabetes, Cognição, Demência.

ABSTRACT

Background: Blood glucose variations are generally associated with predisposition to the development of dementia in diabetes patients. And there is a controversy in the literature about whether the use of antihyperglycemic agents can(not) promote protective effects on cognition. Design and setting: we used a systematic review with meta-analysis to evaluate whether the evidence in the literature points to a protective or harmful effect of antihyperglycemic agents on cognition. Methods: PubMed, Science Direct and Scielo databases were used to collect articles in English, published between 2005 and 2020. Articles of reflection/opinion, monographs/theses/dissertations, and animal research were excluded. The blinding of authors during the searches contributed to search independence. Of 1,329 articles selected, 30 were adequate, but only 3 of these provided quantitative data from 53 cognitive tests, which were used for meta-analysis (random effect model), performed using R. Results: Funnel plot shows no publication bias. Forest plot, on the other hand, shows that literature points to the use of antihyperglycemic agents by patients as preventive of cognitive losses (standard mean difference equal to -0.18 [95% confidence interval between -0.29 and -0.06]). Conclusion: Evidence of the preventive effect of cognitive losses through the use of antihyperglycemic agents such as metformin should be further investigated, in order to better clarify this therapeutic potential.

Keywords: Diabetes, Dementia, Cognition, Metformin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 MÉTODO.....	13
4 RESULTADOS.....	15
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÃO	20
REFERENCIAS.....	22

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes é uma das doenças crônicas mais comuns na população mundial, tendo sua prevalência triplicada ao longo dos últimos 20 anos. E, provavelmente, metade das pessoas portadoras da diabetes, hoje, não sabe sobre sua condição. Estima-se que em 2019 esta doença tenha atingido cerca de 463 milhões de pessoas ao redor do mundo e que, diante disto, este número deverá chegar a 700 milhões até 2045.¹

A literatura médica vigente já classifica a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) como um importante fator de risco para o desenvolvimento de transtornos neurocognitivos, uma vez que pacientes diabéticos apresentam um risco de 1,5 a 2 vezes mais alto de desenvolver algum tipo de demência, quando comparados às pessoas sem diabetes. Em casos de Demência Vascolar, a ameaça pode ser até três vezes maior.

É importante entender que o termo cognição é usado para descrever um conjunto de funções cerebrais, tais como: memória, aprendizagem, linguagem, funções executivas, atenção, percepção e cognição social; e que a demência é uma condição de déficit cognitivo, geralmente progressiva e irreversível. Tal circunstância costuma comprometer seriamente a qualidade de vida do indivíduo, pois prejudica sua independência na realização de atividades cotidianas.⁴ Entre as principais formas de demências podemos citar com destaque a Doença de Alzheimer (DA) e a Demência Vascolar. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 10 milhões de pessoas desenvolvam demência todos os anos.⁵

Diversas hipóteses surgiram na tentativa de elucidar tal associação. Episódios agudos de hiperglicemia podem afetar a memória, atenção e até mesmo o humor do paciente, devido a alterações nos fluxos sanguíneo e osmótico em um nível neuronal. Já quadros crônicos de hiperglicemia podem causar e até piorar quadros de infartos cerebrais, geralmente associados à demência vascular e a patologias microvasculares, como a retinopatia diabética.⁶ Nota-se, também, que ambos estão relacionados com o aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e produtos finais da glicação avançada: situações que podem causar dano neuronal e contribuir para o aumento do risco de pessoas com DM evoluírem para DA.⁷

Hiperinsulinemia e resistência à insulina são consideradas possíveis fatores de risco, visto que podem causar apoptose neuronal e favorecer a formação de

depósitos da proteína beta-amilóide, classicamente associada ao mal de Alzheimer. O excesso de beta-amilóide costuma ser eliminado por duas vias: a via do receptor da lipoproteína-1 ou pela via da enzima que degrada a insulina. Ambas costumam ter suas atividades diminuídas nos dois casos.^{8,9}

Por sua vez, episódios agudos e severos de hipoglicemia, geralmente associados ao tratamento medicamentoso da DM2, são capazes de induzir dano cerebral crônico e subclínico, declínio cognitivo e, conseqüentemente, demência. Entretanto, os efeitos recorrentes de hipoglicemia moderada na cognição continuam pouco investigados. As possíveis hipóteses histopatológicas incluem dano cerebral pós-hipoglicemia, processos inflamatórios, defeitos de coagulação e disfunção sináptica de neurônios do hipocampo durante episódios de hipoglicemia.¹⁰

Nesse sentido, o acompanhamento regular do paciente diabético faz-se necessário para monitoramento não só dos quadros clássicos de doenças microvasculares, como também de quadros cognitivos. Dentro da prática clínica, a classe medicamentosa mais utilizada de antidiabéticos orais é a classe das biguanidas, representada pela metformina. Este medicamento é atualmente considerado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) como o fármaco de primeira linha no tratamento de DM tipo 2.¹¹

Os principais efeitos adversos à metformina são, em geral, sintomas gastrointestinais como náuseas, desconforto abdominal e diarreias, os quais costumam ser autolimitados e bem tolerados pelos pacientes. Todavia, existem controvérsias na literatura no que diz respeito à função cognitiva: alguns estudos sugerem efeitos neuroprotetores enquanto outros sugerem efeitos neurodegenerativos com o uso crônico da metformina, como por exemplo, uma deficiência de vitamina B12, a qual, por si só, seria capaz de gerar graus variados de déficit cognitivo.^{12,13}

Um estudo realizado *in vitro* também demonstrou que a metformina seria capaz de aumentar o metabolismo da proteína precursora de β -amiloide (APP) e aumentar a expressão de presenilina-1, ambas as quais, estariam envolvidas na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Esses achados estão relacionados com o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), um elemento chave na regulação de vários genes tanto citoprotetores quanto citotóxicos, e sua ativação por meio da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). A droga também parece gerar estresse

oxidativo, dano mitocondrial, diminuição dos níveis de Hexokinase-II e liberação de citocromo C, todos esses fatores estão relacionados com morte celular e conseqüentemente perda neuronal.^{14,15}

Por outro lado, também foram achadas pesquisas que fornecem evidências do potencial efeito neuroprotetor desta biguanida, como a ativação de múltiplas vias moleculares de sinalização relacionados com uma melhora da função cognitiva e memória tanto em humanos quanto em modelos animais. O mecanismo de proteção é complexo e ainda não completamente elucidado, entretanto diversos autores o atribuem aos efeitos antioxidantes, autofágicos, anti-inflamatórios e anti-apoptóticos do fármaco.^{16,17} De forma que, um estudo clínico foi capaz de demonstrar um avanço nos índices de aprendizado, memória e atenção em indivíduos com transtornos cognitivos leves após oito semanas de terapia com metformina.¹⁸

Dentro deste contexto, alguns estudos sugerem que a metformina está relacionada com a redução da expressão de Interleucina 1 β (IL-1 β) e p-I κ B α , mediadores das vias citotóxicas do fator NF- κ B. Além disso, esta biguanida está relacionada com a redução dos efeitos do metilglioxal (um composto orgânico produzido em situações de hiperglicemia) sobre a captação de glutamato. Esses fenômenos estão apontados como contribuidores importantes para a redução da neuroinflamação e formação da memória espacial.^{19,20}

Dentro dessa perspectiva, ratos tratados com metformina apresentaram níveis elevados de fosforização de AMPK e proteína kinase atípica C f (aPKC f), um contrarregulador de AMPK no hipocampo. Além disso, a terapia crônica com metformina também demonstrou um aumento na fosforização de serina no substrato-1 do receptor de insulina (IRS1), um membro da família dos IRS que são importantes mediadores da via de insulina/IGF1 (IGF1-R), no hipocampo, a qual está associada com a neuroplasticidade pela via da AMPK-aPKC f.^{21,22,23} Assim sendo, esses achados sugerem que a estimulação crônica pela metformina é capaz de gerar um aumento da fosforização de serina, nos receptores IRS1 no hipocampo, de forma que, a metformina estaria indiretamente envolvida na regulação da neurogênese e da memória, em ratos adultos, devido à estimulação pela via AMPK- aPKC f.^{16,21}

Neste sentido, cabe mencionar a dificuldade na mensuração qualitativa de dados durante a realização de estudos sobre o tema, haja vista que a diabetes é

uma doença que acomete predominantemente idosos e, dentre esta população, um declínio cognitivo é esperado devido ao processo de senescência.

Evidencia-se, pois, a importância desta pesquisa pelos graves impactos que os transtornos neurocognitivos trazem ao cotidiano dos pacientes acometidos. Neste contexto, o presente trabalho objetiva investigar a potencial influência de agentes hipoglicemiantes, em especial a metformina, como agentes protetores de transtornos neurocognitivos em pacientes diabéticos, comparando a ocorrência de tais transtornos em pacientes tratados e não tratados com esta droga.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática com metanálise para verificar se a literatura indica (ou não) se o uso de antihiperglicemiantes protege (ou não) pacientes diabéticos de perdas cognitivas no decorrer do avanço da doença.

2.2 Objetivos específicos

- Fazer uma revisão sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: SciElo, PubMed e Science Direct.

- Selecionar artigos que respondam à pergunta norteadora da pesquisa, isto é, se o uso de antihiperglicemiantes protege (ou não) pacientes diabéticos de prejuízos cognitivos.

- Analisar o desfecho cognitivo apresentado pelos pacientes estudados, através de seus desempenhos durante os testes neuropsicológicos fornecidos nos trabalhos selecionados.

- Realizar uma metanálise de efeito aleatório.

3 MÉTODO

As seguintes bases de dados foram pesquisadas nesta revisão: PubMed, Science Direct e SciElo. Os pesquisadores estabeleceram critérios de inclusão e exclusão para realizarem buscas duplo-cego de forma independente para que não influenciasse nos resultados dos demais.

Os critérios de inclusão dos estudos selecionados para esta revisão sistemática foram: apenas artigos publicados em inglês; artigos completos que retratassem a influência de hipoglicemiantes no declínio cognitivo e trabalhos cujas datas de publicação fossem entre 2005 e 2020. Os critérios de exclusão consistiram em: artigos de reflexão, artigos de opinião, monografias, teses, dissertações, artigos que retratam pesquisas feitas em animais, artigos que não abordaram de forma direta o tema desta revisão e artigos publicados fora do período previamente estabelecido.

A pesquisa foi realizada por três pesquisadores, cada um de forma independente escolheu as palavras-chave que pesquisaria, sem informar aos demais para garantir tanto uma ampla gama de artigos selecionados quanto a integridade do efeito duplo-cego. Desta forma, o primeiro pesquisador utilizou-se das bases PubMed e SciElo atingindo um total de 154 artigos; o segundo pesquisador analisou as bases ScienceDirect e PubMed, alcançando 3226 publicações; já o terceiro pesquisador também usou as bases SciElo e PubMed obtendo 411 resultados, uma quantidade diferente do pesquisador 01 uma vez que cada um utilizou palavras-chave diferentes.

Somando os achados dos pesquisadores em todas as bases de dados, atingiu-se um total de 3791 artigos, dos quais, após uma triagem inicial pelos critérios de exclusão mencionados anteriormente, restaram 1329 artigos.

Todos os artigos remanescentes tiveram seu *abstract* avaliado de forma individual por cada um dos 03 pesquisadores, se pelo menos 02 dos pesquisadores o julgassem adequado, o artigo seria, então, selecionado para ser incluso nesta revisão. De forma que, foram eleitos 27 artigos para serem inclusos nesta pesquisa.

Durante análise individual, foram encontradas 07 revisões sistemáticas. Uma vez que estamos avaliando resultados diretos de outras pesquisas, fora decidido utilizar os artigos destas revisões em detrimento das revisões em si. Assim sendo,

os artigos utilizados passaram novamente pelos mesmos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente, resultando na análise de 30 publicações na elaboração desta pesquisa (Figura 1).

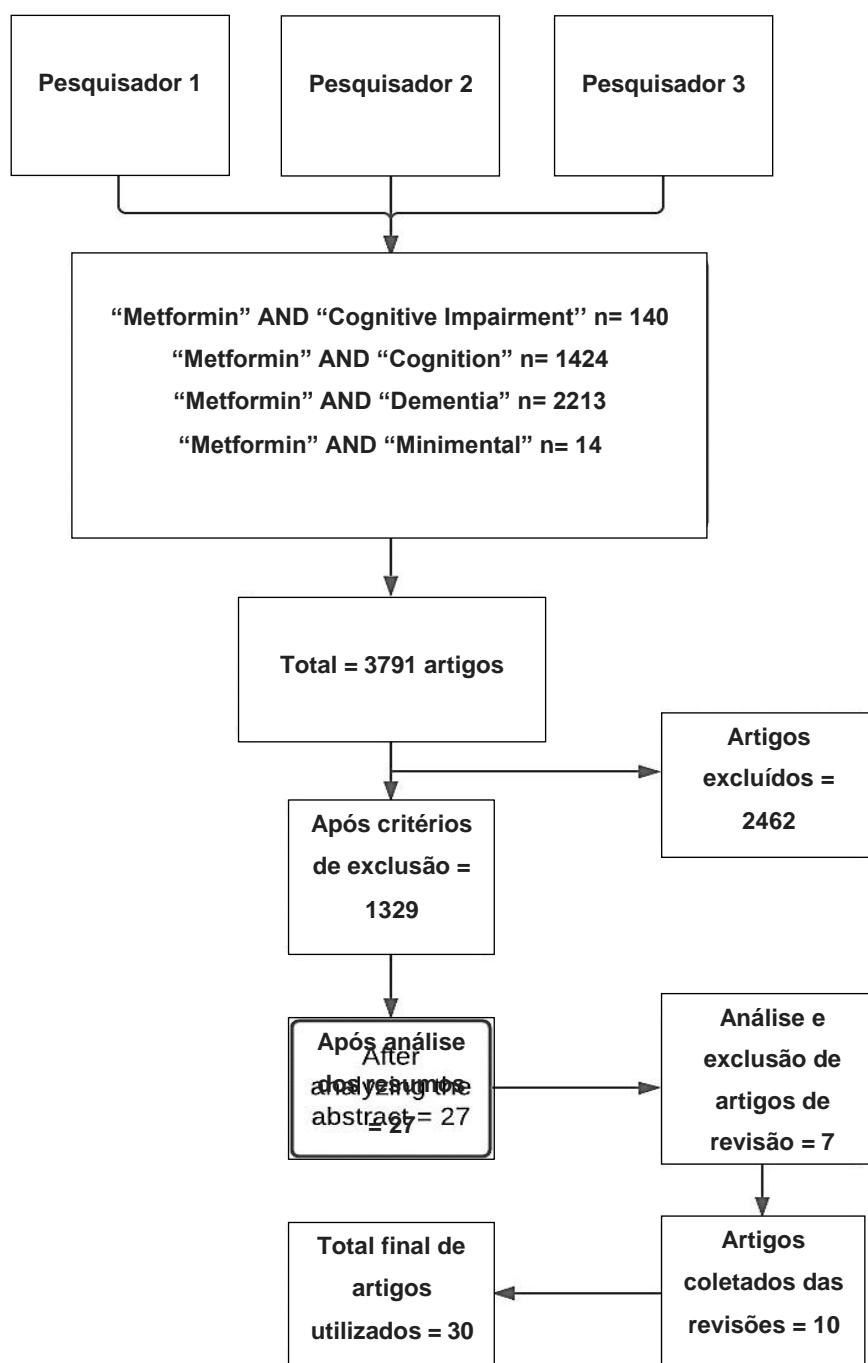


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.

4 RESULTADOS

Durante a análise qualitativa dos artigos selecionados, notou-se uma ausência de uniformização nas informações fornecidas. Vários trabalhos não apresentavam todos os dados desejados para análise uniformizada, algumas publicações não forneciam em suas tabelas, por exemplo, valores de *Odds Ratio* ou *Hazard Ratio*, os quais julgamos demasiadamente importantes na construção de um estudo uniformizado a respeito do tema desta revisão.

Ademais, os diversos autores utilizaram diferentes ferramentas na avaliação cognitiva dos participantes em seus estudos. Isto se dá devido à ampla gama de testes cognitivos reconhecidos e consolidados ao redor do globo, como por exemplo: *Mini Mental State Examination* (MMSE), *Geriatric Depression Scale* (GDS-15 e GDS-30), *The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (Adas-Cog), etc. Dentro deste contexto, é compreensível que os diferentes pesquisadores tenham utilizado diferentes testes em seus estudos, segundo seus próprios critérios de preferência.

Uma vez que as conclusões fornecidas pelos autores não se ajustaram aos critérios necessários para análise, optou-se por avaliar diretamente os dados fornecidos pelos testes cognitivos aplicados. Assim sendo, optou-se por realizar uma metanálise de efeito aleatório visto que este modelo matemático é capaz de corrigir vieses relacionados à diferença intrínseca dos testes utilizados nos diferentes trabalhos revisados.

Todavia, poucos artigos forneciam os resultados dos testes cognitivos, de forma que, fez-se necessário o uso do programa *RStudio* para, por meio das tabelas ofertadas, chegarmos aos resultados numéricos dos testes realizados. Desta forma, conseguimos atingir um total de 52 resultados de testes cognitivos distribuídos dentre 04 artigos (Figura 02).

A respeito da Figura 2 nota-se, portanto, um resultado positivo sobre o efeito da metformina sobre o declínio cognitivo presente na senescência. Este fármaco também foi capaz de apresentar melhores resultados quando comparado com outras drogas orais de mesma função (não especificadas) e com a insulina.

Este resultado fora obtido por meio da Diferença Média Padrão (*Standard Mean Difference*) entre os testes, isto é, os resultados do grupo controle subtraídos pelos resultados do grupo estudado. Assim sendo, como o diamante do gráfico em floresta encontra-se em um valor negativo, significa que o desempenho cognitivo do grupo avaliado fora maior do que o grupo controle.

Acrescentando a este achado, podemos montar um gráfico em funil (Figura 3) de forma a ilustrar como o Erro Padrão (*Standard Error*) se associa ao valor de n , relativo ao número total de participantes nos estudos, ou seja, quanto maior o n , menor o Erro Padrão e consequentemente mais confiável se torna o valor obtido da Diferença Média Padrão (*Standard Mean Difference*) fornecido anteriormente durante a Figura 2.

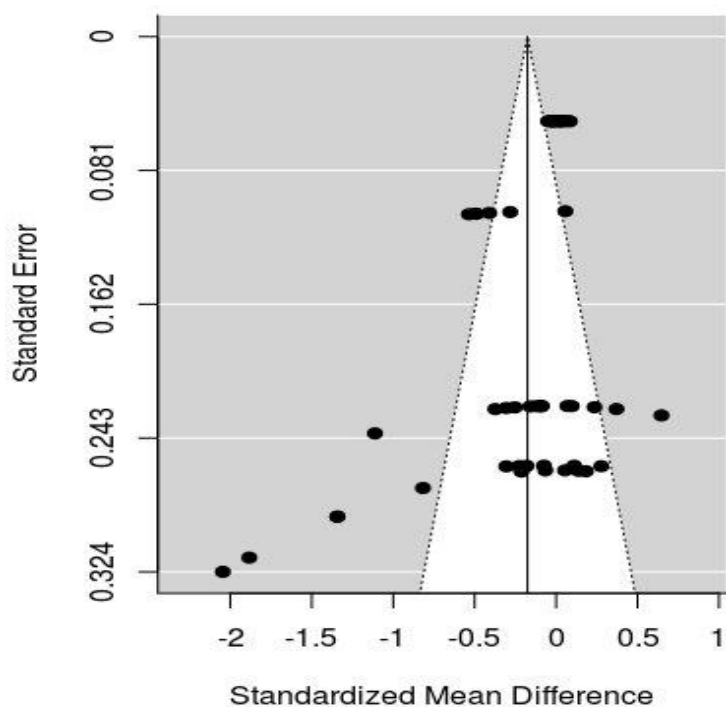


Figura 3 - Gráfico em Funil ilustrando a associação do Erro Padrão (Standard Error) com o valor de n entre os diversos estudos analisados.

5 DISCUSSÃO

Uma das prioridades da medicina geriátrica é garantir um envelhecimento saudável e minimizar as comorbidades. Neste contexto, o índice DALY (*Disability Adjusted Life Years*) representa o número de anos que determinado indivíduo pode esperar viver de forma saudável, sem limitações ou incapacidades, este índice é composto por: (1) os anos de vida perdido por morte prematura; e (2) os anos de vida vividos com incapacidade.⁶¹ As características de progressividade e cronicidade são intrínsecas tanto ao declínio cognitivo quanto à diabetes mellitus. Desta forma, ambas as patologias impactam as duas variáveis de DALY, necessitando assim de uma maior atenção por parte da medicina preventiva.

Vários estudos sustentam que o quadro diabético pode levar a perdas cognitivas nos pacientes acometidos⁶⁻¹⁰. Por outro lado, outros estudos sustentam que o uso de antihiperlipemiantes esteja associado a perdas cognitivas¹¹⁻¹⁵, há estudos que sustentam exatamente o contrário, ou seja, que os antihiperlipemiantes atuam contra fatores associados a perdas cognitivas e, portanto, protegem os pacientes de tais perdas¹⁶⁻²³.

A metformina é o antihiperlipemiante mais utilizado em todo o mundo, a mesma atua classicamente na redução da resistência periférica à insulina, por meio da redução da gliconeogênese e glicogenólise hepática, do aumento da sensibilidade muscular à insulina, facilitando sua captação neste tecido e também no retardo da absorção intestinal da glicose. Todos esses mecanismos já são bem estabelecidos na literatura, todavia, seus efeitos no encéfalo e, conseqüentemente na cognição, ainda não são completamente entendidos e, como mencionado anteriormente, ainda não há sequer consenso se tal efeito seria positivo ou negativo.

As informações fornecidas na figura 2, por meio dos 04 artigos remanescentes em nossa análise, evidenciam resultados predominantemente positivos espalhados entre os 52 testes cognitivos fornecidos pelos estudos. Estes resultados corroboram para o efeito benéfico desta biguanida sobre o declínio cognitivo, uma vez que os pacientes em uso desta medicação obtiveram resultados melhores, quando comparados aos pacientes em uso de outras medicações.

Nessa revisão sistemática com metanálise de efeito aleatório, o uso de dados oriundos diretamente dos testes neuropsicológicos aplicados nos pacientes, que

medem diferentes aspectos cognitivos, é uma vantagem que precisa ser estendida e mais explorada, já que além de aleatorizar a fonte de dados, filtra eventuais erros que os desenhos de estudo e/ou as análises de dados podem apresentar.

Entretanto, vale ressaltar que o erro padrão obtido em nossos resultados, embora seja significativo do ponto de vista estatístico, ainda não é convincente de que a literatura indica um efeito neurocognitivo protetor por parte dos antihiperlipemiantes. Certamente, um aumento no número de resultados de testes cognitivos a serem obtidos em outros trabalhos que, porventura, tenham sido filtrados na seleção desta revisão, assim como uma busca voltada mais para repositórios de dados brutos, ambos podem ajudar a fortalecer esta estatística e, conseqüentemente, nossas conclusões. Contudo, o fato de já termos uma tendência em favor da hipótese neurocognitiva protetora a partir dos dados obtidos na presente revisão não pode ser desconsiderado, pelo contrário, deve servir de indicador da necessidade de se aprofundar neste tema tão relevante.

6 CONCLUSÃO

O risco elevado de desenvolvimento de transtornos neurocognitivos em pacientes diabéticos já é conhecido há vários anos na literatura médica e diversos estudos já foram desenhados e executados buscando elucidar essa associação, desde mecanismos histopatológicos à farmacodinâmica dos principais medicamentos envolvidos. Nesse contexto, encontramos em nossas buscas diversos trabalhos com diferentes resultados, conclusões e limitações, limitações estas como, por exemplo, o próprio declínio cognitivo esperado com o processo de senescência presente nesta faixa etária estudada.

O interesse na relação entre a Doença de Alzheimer e a Diabetes Mellitus tipo 2 vai além da curiosidade científica na ainda enigmática associação fisiopatológica entre as doenças. O melhor entendimento da relação entre as patologias nos permite elaborar uma estratégia terapêutica que seja capaz de atender aos clássicos cuidados necessários do paciente diabético e ainda atuar na prevenção de transtornos neurocognitivos, transtornos estes tão incapacitantes e responsáveis pela perda de tantos anos vividos com qualidade, conforme o índice de DALY mencionado anteriormente.

A metformina é a principal representante da classe das biguanidas, é recomendada em protocolos ao redor do mundo como a primeira droga para controle glicêmico que deve ser iniciada em pacientes diabéticos. É um fármaco que possui baixo custo, bom perfil de efeitos colaterais, além de ser amplamente difundida e já muito estudada, tendo efeitos seguros e previsíveis nos pacientes. Tão grande é a importância desta medicação que decidimos focar nossa pesquisa em torno dela.

A evidência fornecida nesta revisão aponta para a manutenção da metformina como droga de primeira linha no tratamento da DM2, além dos benefícios clássicos que já a elegem como primeira escolha na maioria das diretrizes ao redor do globo, agora, devemos considerar ainda sua elevada eficácia neuroprotetora em relação aos demais fármacos disponíveis atualmente.

REFERÊNCIAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. novembro de 2019;157:107843.
2. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1º de dezembro de 1999;53(9):1937-1937.
3. Almeida-Pititto B de, Almada Filho C de M, Cendoroglo MS. Déficit cognitivo: mais uma complicação do diabetes melito? *Arq Bras Endocrinol Metab*. outubro de 2008;52(7):1076-83.
4. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
5. Organização Mundial da Saúde. *Global action plan on the public health response to dementia*. WHO, 2017-2025. 2017.
6. Strachan M. RD Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*. 2011;28(2):141-7.
7. Doña PJR, Artigas PA, Guerra MLS, Monfort CA. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2009;44(2):98-105.
8. Craft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease: age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiology of aging*. 2005;26(1):65-9.
9. Accardi G, Caruso C, Colonna-Romano G, Camarda C, Monastero R, Candore G. Can Alzheimer disease be a form of type 3 diabetes? *Rejuvenation research*. 2012;15(2):217-21.
10. Sheen YJ, Sheu WH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes. *diabetes research and clinical practice*. 2016;116:279-87.
11. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;132:169-70.
12. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: where do we stand? *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2016;19(3):382-98.

13. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(4):1754-61.
14. Picone P, Nuzzo D, Caruana L, Messina E, Barera A, Vasto S, et al. Metformin increases APP expression and processing via oxidative stress, mitochondrial dysfunction and NF- κ B activation: use of insulin to attenuate metformin's effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2015;1853(5):1046-59.
15. Chami L, Buggia-Prévot V, Duplan E, Delprete D, Chami M, Peyron JF, et al. Nuclear factor- κ B regulates β APP and β - and γ -secretases differently at physiological and supraphysiological A β concentrations. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(29):24573-84.
16. Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Kashiwada M, Takeuchi H, et al. Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio*. 2018;8(7):1104-18.
17. Mousavi F, Eidi A, Khalili M, Roghani M. Metformin ameliorates learning and memory deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. 2018;6(1):17-22.
18. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, Xie SX, Combs MF, Cappola AR, Xie L, et al. Effects of the insulin sensitizer metformin in Alzheimer's disease: Pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2017;31(2):107.
19. Flores MP. Avaliação do possível efeito neuroprotetor da metformina nas alterações neuroquímicas astrocitárias induzidas pelo metilglioal. 2018.
20. OLIVEIRA WH. Avaliação dos efeitos da metformina sobre a neurodegeneração no modelo de encefalopatia diabética em camundongos C57BL/6 [Master's Thesis]. Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
21. Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell stem cell*. 2012;11(1):23-35.
22. Moeschel K, Beck A, Weigert C, Lammers R, Kalbacher H, Voelter W, et al. Protein kinase C- ζ -induced phosphorylation of Ser318 in insulin receptor substrate-1 (IRS-1) attenuates the interaction with the insulin receptor and the tyrosine phosphorylation of IRS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(24):25157-63.

23. Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Current biology*. 2004;14(18):1650-6.
24. Wang CP, Lorenzo C, Habib SL, Jo B, Espinoza SE. Differential effects of metformin on age related comorbidities in older men with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2017;31(4):679-86.
25. Luchsinger JA, Ma Y, Christophi CA, Florez H, Golden SH, Hazuda H, et al. Metformin, lifestyle intervention, and cognition in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes care*. 2017;40(7):958-65.
26. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;41(1):61-8.
27. Wessels AM, Lane KA, Gao S, Hall KS, Unverzagt FW, Hendrie HC. Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: a 15-year follow-up study. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(4):418-24.
28. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:192-8.
29. Biemans E, Hart HE, Rutten GE, Renteria VGC, Kooijman-Buiting AM, Beulens JW. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta diabetologica*. 2015;52(2):383-93.
30. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee M-S, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;24(3):485-93.
31. Wennberg AM, Hagen CE, Edwards K, Roberts RO, Machulda MM, Knopman DS, et al. Association of antidiabetic medication use, cognitive decline, and risk of cognitive impairment in older people with type 2 diabetes: Results from the population-based Mayo Clinic Study of Aging. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(8):1114-20.
32. Scherrer JF, Salas J, Floyd JS, Farr SA, Morley JE, Dublin S. Metformin and sulfonylurea use and risk of incident dementia. *Mayo Clin Proc*. In press; 2019.
33. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*, v. 36, n. 10, p. 2981-2987, 2013.
34. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes

- mellitus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 79, p. 77-83, 2017.
35. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 24, n. 3, p. 485-493, 2011.
36. Koo BK, Kim LK, Lee JY, Moon MK. Taking metformin and cognitive function change in older patients with diabetes. *Geriatrics & gerontology international*, v. 19, n. 8, p. 755-761, 2019.
37. Chin-Hsiao T. Metformin and the risk of dementia in type 2 diabetes patients. *Aging and disease*, v. 10, n. 1, p. 37, 2019.
38. Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, Incalzi RA, Pilotto A, Bellelli G, et al. Severe hypoglycemia is associated with antidiabetic oral treatment compared with insulin analogs in nursing home patients with type 2 diabetes and dementia: results from the DIMORA study. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 16, n. 4, p. 349. e7-349. e12, 2015.
39. Hartman SJ, Nelson SH, Marinac CR, Natarajan L, Parker BA, Patterson R. The effects of weight loss and metformin on cognition among breast cancer survivors: Evidence from the Reach for Health study. *Psycho-oncology*, v. 28, n. 8, p. 1640-1646, 2019.
40. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 51, n. 2, p. 501-514, 2016.
41. Guo M, Mi J, Jiang MQ, Xu JM, Tang YY, Tian G, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, v. 41, n. 9, p. 650-656, 2014.
42. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, Oka Y, Hanafusa T, Ito H, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: from Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *Diabetology International*, v. 3, n. 1, p. 8-10, 2012.
43. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*, v. 67, n. 2, p. 235-240, 2006.

44. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The effect of diabetes medication on cognitive function: evidence from the PATH through life study. *BioMed research international*, v. 2016, 2016.
45. Domínguez RO, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes research and clinical practice*, v. 98, n. 1, p. 68-74, 2012.
46. Heneka MT, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Annals of neurology*, v. 78, n. 2, p. 284-294, 2015.
47. Lin S, Wang JS, Hsu SR, Sheu WHH, Tu ST, Lee IT, et al. The beneficial effect of α -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 25, n. 5, p. 332-338, 2011.
48. Huang CC, Chung CM, Leu HB, Lin LY, Chiu CC, Hsu CY, et al. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a Nationwide population-based study. *PloS one*, v. 9, n. 1, p. e87095, 2014.
49. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 60, n. 5, p. 916-921, 2012.
50. Rayner AV, O'brien JG, Schoenbachler B. Behavior disorders of dementia: recognition and treatment. *American Family Physician*, v. 73, n. 4, p. 647-652, 2006.
51. Zimering MB, Knight J, Ge L, Bahn G. Predictors of cognitive decline in older adult type 2 diabetes from the veterans affairs diabetes trial. *Frontiers in endocrinology*, v. 7, p. 123, 2016.
52. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AN, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Archives of neurology*, v. 69, n. 9, p. 1170-1175, 2012.
53. Wahlqvist ML, Lee MS, Hsu CC, Chuang SY, Lee JT, Tsai HN, et al. Metformin-inclusive sulfonylurea therapy reduces the risk of Parkinson's disease occurring with Type 2 diabetes in a Taiwanese population cohort. *Parkinsonism & related disorders*, v. 18, n. 6, p. 753-758, 2012.

54. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risk of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing research reviews*, v. 55, p. 100944, 2019.
55. Sastre AA, Vernooij RW, Harmand MGC, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 6, 2017.
56. Campbell JM, Stephenson MD, Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin use associated with reduced risk of dementia in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 65, n. 4, p. 1225-1236, 2018.
57. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *The lancet Diabetes & endocrinology*, v.2, n. 3, p. 256-262, 2014.
58. Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, v. 54, p. 100936, 2019.
59. Campbell JM, Stephenson MD, Courten B, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin and Alzheimer's disease, dementia and cognitive impairment: a systematic review protocol. *JB I Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, v. 15, n. 8, p. 2055-2059, 2017.
60. Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, Himali JJ, Beiser AS, Lee A, et al. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts. *PloS one*, v. 14, n. 2, p. e0212293, 2019.
61. Nedel FB, Rocha M, Pereira J. Anos de vida perdidos por mortalidade: um dos componentes da carga de doenças. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 33, n. 5, p. 461-469, out. 1999.