Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

IMPACTOS DA METFORMINA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: NEUROPROTEÇÃO EM DEBATE

IMPACTS OF METFORMIN ON ALZHEIMER'S DISEASE: NEUROPROTECTION UNDER DEBATE

Laura Mourão Aragão

Discente do curso de Medicina, Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: lauraaragao@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

Doutora em Promoção de Saúde, Centro Universitário de Patos, Brasil

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Resumo

Introdução: A doença de *Alzheimer* (DA) é uma desordem neurológica progressiva e crônica, cujo tratamento atual age apenas no alívio sintomático. Essa situação desperta o interesse pela prática de "*drug repurposing*", sobretudo no uso da metformina. Este anti-hiperglicemiante, popularmente utilizado na terapia da Diabetes Mellitus II, apresentou indícios de melhorias clínicas associadas à redução cognitiva. **Objetivo:** Analisar a eficácia da metformina quanto à prevenção e ao tratamento do *Alzheimer* e o seu impacto cognitivo. **Método:** Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, utilizando os descritores em ciências da saúde "*Alzheimer Disease*" AND *Metformin* em seis bases de dados, abrangendo publicações de 2004 a 2024 e com acesso aberto. Dos 575 artigos analisados, a amostra final constituiu-se por 16 publicações. **Resultados:** Os achados demonstraram que 53,0% dos estudos indicaram a eficácia da metformina na prevenção e no tratamento da DA. Além disso, observou-se uma melhora em, pelo menos, um aspecto do domínio cognitivo em 80,0% dos artigos analisados. Apesar disso, dentre os 23,5% dos trabalhos que evidenciaram ineficácia no uso do antidiabético, 10,5% analisaram uma piora nas funções cognitivas. **Conclusão:** Destaca-se as particularidades da aplicação da metformina na DA, com benefícios cognitivos, como melhoria da memória e preservação de volumes cerebrais, mas também riscos associados, como maior probabilidade de desenvolvimento da doença. Assim, é crucial que futuras pesquisas analisem rigorosamente o potencial da metformina, contribuindo para o direcionamento de estratégias mais eficazes para o *Alzheimer.*
Palavras-chave: Demência de Alzheimer; Dimetil Guanil Guanidina; Uso Off-Label**.**

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and chronic neurological disorder, whose current treatment acts only on symptomatic relief. This situation arouses interest in the practice of drug repurposing, especially in the use of metformin. This antihyperglycemic agente, popularly used in the therapy of Diabetes Mellitus II, showed evidence of clinical improvements associated with cognitive impairment. **Objective:** To analyze the efficacy of metformin in terms of prevention and treatment of Alzheimer's and its cognitive impact. **Method:** This is an Integrative Literature Review, using the health sciences descriptors "Alzheimer Disease" AND Metformin in six databases, covering publications from 2004 to 2024 and with open access. Of the 575 articles analyzed, the final sample consisted of 16 publications. **Results:** The findings showed that 53,0% of the studies indicated the efficacy of metformin in the prevention and treatment of AD. In addition, an improvement was observed in at least one aspect of the cognitive domain in 80,0% of the articles analyzed. Despite this, among the 23.5% of the studies that showed ineffectiveness in the use of antidiabetic drugs, 10.5% analyzed a worsening of cognitive functions. **Conclusion:** The particularities of the application of metformin in AD, with cognitive benefits, such as improved memory, and preservation of brain volumes, but also as sociated risks, as a higher probability of developing the disease. Thus, it is crucial that future research rigorously analyzes the potential of metformin, contributing to the direction of more effective strategies for Alzheimer's.
Keywords: Alzheimer's dementia; Dimethyl Guanil Guanidine; Off-Label Use.

1. Introdução

A doença de *Alzheimer* (DA) é concebida como uma desordem progressiva e crônica caracterizada pelo acúmulo de placas de proteínas anômalas no Sistema Nervoso Central (SNC) - placas senis ou neuríticas -, as quais acarretam a atrofia cerebral grave e a neurodegeneração no córtex cerebral e no hipocampo (Araújo *et al.*, 2023; Machado; Carvalho; Da Rocha Sobrinho, 2020).

A idade se configura como o fator de risco mais relevante para o desenvolvimento da doença, principalmente a partir dos 65 anos (Araújo *et al.*, 2023; Machado; Carvalho; Da Rocha Sobrinho, 2020). Ademais, fatores genéticos e/ou ambientais, diabetes, hipertensão arterial e traumas cranianos também podem atuar como possíveis elementos desencadeantes do agravo (Da Silva *et al.*, 2023).

O quadro clínico do *Alzheimer* é constituído, inicialmente, pela perda da memória recente e, depois, pelo prejuízo de outras habilidades, tais como linguagem, capacidade de julgamento, atenção e execuções de funções, como a capacidade de realizar cálculos e usar objetos. Na fase terminal da doença, o indivíduo normalmente encontra-se restrito ao leito e já não há retenção de informação e reconhecimento de pessoas e lugares conhecidos (Breijyeh; Karaman, 2020; De Falco *et al.*, 2016; Machado; Carvalho; Da Rocha Sobrinho, 2020).

Seu diagnóstico deve ser feito a partir de avaliação clínica associada a exames de triagem e testes neuropsicológicos. Para sua confirmação, é necessário realizar diagnóstico diferencial com outras causas de demência. Quanto ao tratamento da doença, conforme Breijyeh e Karaman (2020), não serve para interromper ou retardar a progressão do quadro, mas para fornecer alívio sintomático aos pacientes.

Este cenário, contudo, incita o interesse progressivo em conseguir novas utilidades terapêuticas para medicamentos já certificados como eficazes. Essa prática é denominada "*drug repurposing*" ou "*drug repositioning*" e, dentre as substâncias em teste, tem-se investigado a metformina, uma medicação de baixo custo, o que favorece seu uso para outras necessidades terapêuticas (Brandão, 2021).

A metformina é um anti-hiperglicemiante oral proveniente da biguanida, popularmente utilizada no tratamento da Diabetes Mellitus tipo II (DM2) (Moreira *et al.*, 2020; Zanoni *et al.*, 2024). Também já existem outras aplicações da medicação de maneira *off-label* para quadros de hirsutismo, prevenção e tratamento da pré-eclâmpsia, obesidade, esteatose hepática não alcoólica e proteção cardiovascular e neurológica (Silva *et al.*, 2023).

Esse medicamento não insulínico demonstrou melhorar sinais clínicos relacionados ao declínio cognitivo, reduzindo a incidência de demência em pacientes diabéticos. Vincula-se essa realização à capacidade de inibição da hiperfosforilação de proteínas e à redução da neuroinflamação e do estresse oxidativo, que propiciam características neuroprotetoras à metformina. Tal realidade permite que a substância seja uma possibilidade interessante para o tratamento de algumas patologias neurodegenerativas, como a DA (Simões, 2022).

Por existir tratamento apenas sintomático para o *Alzheimer*, faz-se relevante e necessário aprofundar estudos sobre essa temática com o intuito de obter mais possibilidades terapêuticas que signifiquem colaborações valiosas para o desenvolvimento de planos eficientes no enfrentamento da doença (De Oliveira, 2024).

Cabe, também, refletir sobre o impacto social, uma vez que se pode ter a oportunidade de conceder mais qualidade de vida ao paciente e aliviar seu

sofrimento, assim como de seus familiares/cuidadores, os quais, conforme Dos Santos (2023), descreveram a realidade da doença como “luto antecipatório”.

1.1 Objetivo Geral

Verificar o potencial preventivo e terapêutico da metformina quanto à doença de *Alzheimer*, com o fito de avaliar se sua utilização permite uma abordagem neuroprotetora entre os pacientes acometidos pelo quadro demencial supracitado.

2. Metodologia

O presente trabalho consiste em uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), constituindo-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter quali-quantitativo e puro. Este tipo de estudo aborda o conjunto de evidências científicas de artigos de diferentes metodologias a respeito de determinado tema com o intuito de promover um conhecimento mais amplo diante do objeto de pesquisa (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

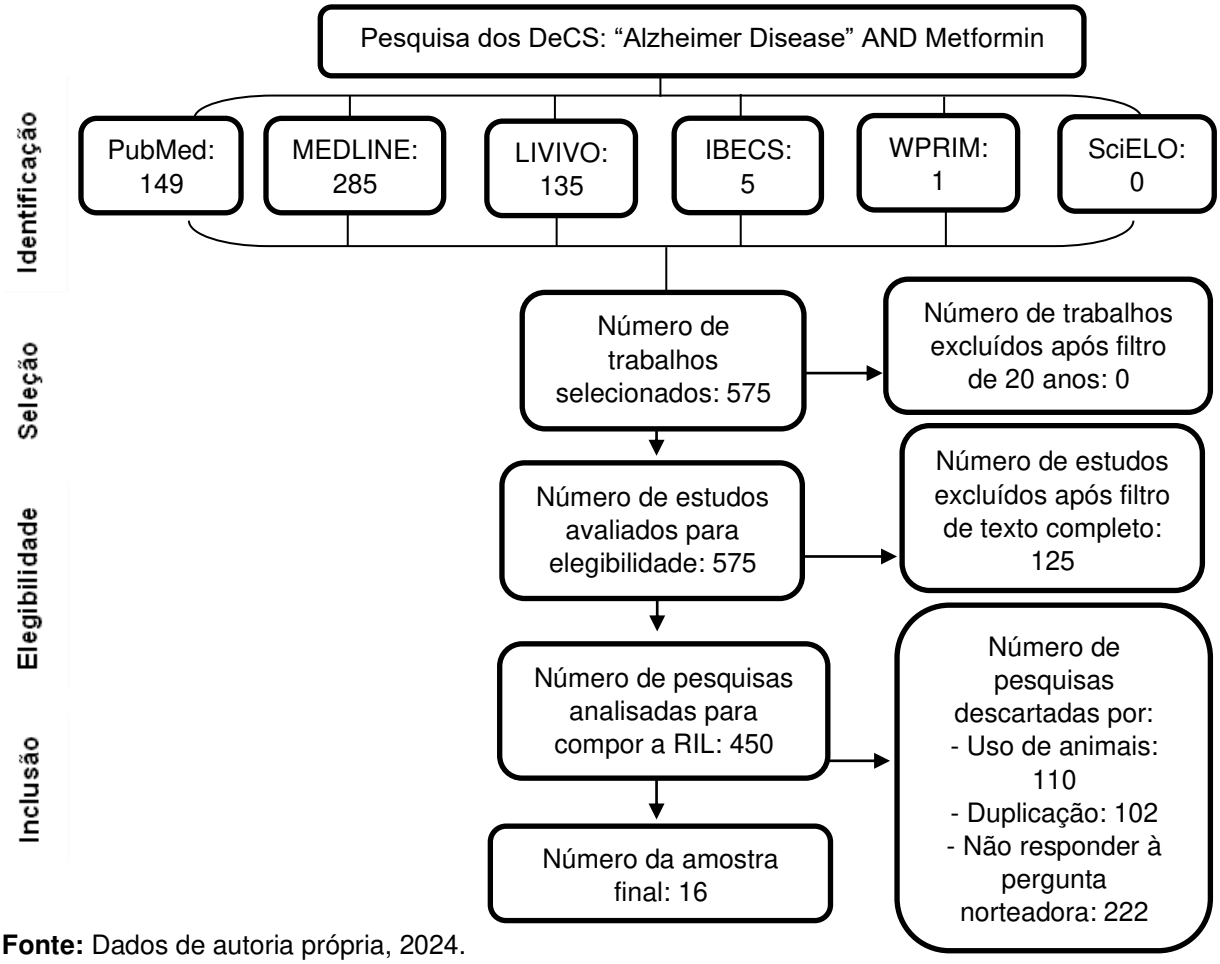
Para a realização desta revisão, conforme os autores outrora citados, cumpriram-se seis etapas: 1) Delimitação da questão norteadora; 2) Organização das ferramentas de busca; 3) Separação dos estudos pré-selecionados e selecionados; 4) Ordenação e categorização dos artigos triados com bases nos critérios de inclusão; 5) Análise e discussão dos resultados e 6) Apresentação das informações elaboradas.

A primeira etapa correspondeu à identificação da pergunta norteadora: “Qual a eficácia da metformina quanto à prevenção e ao tratamento do *Alzheimer* e qual o seu impacto cognitivo?”. A fase seguinte configurou-se na busca baseada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) associados ao operador booleano (*AND*) - *“Alzheimer Disease*” e *Metformin* - nas bases de dados: *National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrievel System Online (MEDLINE), The Search Portal for Life Sciences (LIVIVO), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Western Pacific Region Index Medicus (WPRIM)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO).* Salienta-se a inclusão dos trabalhos alinhados ao uso do filtro temporal de vinte anos (2004-2024) e texto completo. Ademais, foram

descartados os artigos que estavam em duplicidade, que contemplavam uso de animais ou que não responderam à questão norteadora.

Na terceira etapa, houve a seleção dos estudos com capacidade de responder às perguntas de pesquisa. Inicialmente, foram avaliados 575 artigos, conforme levantamento nas bases de dados com os filtros de elegibilidade. Desses, 434 foram descartados, totalizando 16 trabalhos para a amostra final. Como meio de facilitar o entendimento e demonstrar de maneira transparente a metodologia empregada na pesquisa, foi realizado um fluxograma (Figura 1), conforme *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al*., 2022).

Figura 1: Etapas de seleção dos artigos, segundo recomendações PRISMA.



Fonte: Dados de autoria própria, 2024.

A quarta fase desta RIL correspondeu à coleta e organização dos dados a partir da matriz de síntese ou matriz de análise para minimizar erros de triagem de

informações durante o estudo (Botelho; Cunha; Macedo, 2011). Tais dados foram selecionados e postos em tabelas do *Microsoft Word*. Por meio da avaliação dos principais resultados, os artigos foram categorizados para analisar as estimativas para determinar se há eficácia ou não quanto ao uso da metformina no paciente com *Alzheimer*.

Além disso, este estudo utilizou a análise de conteúdo de Bardin (2016) para categorizar os possíveis efeitos causados pelo uso da metformina em indivíduos com o quadro clínico supracitado. Esta técnica consiste em analisar o trabalho com subjetividade ao admitir a ausência de neutralidade entre pesquisador, objeto de estudo e conjuntura (Cardoso; De Oliveira; Ghelli, 2021). Diante disso, os dados coletados a respeito das repercussões causadas pelo medicamento também constituíram a categorização e fizeram parte do reconhecimento qualitativo da pesquisa.

Nas duas últimas fases, fez-se uma análise criteriosa com o intuito de entender a relevância do assunto abordado e as implicações dos resultados para a construção de estudos vindouros.

3. Resultados

No quadro 1, observou-se que 2021 despontou como o ano de maior número de publicações (12,5%; n=2). Ademais, foi possível analisar que Medicina (56,0%; n=9) e Farmácia (25,0%; n=4) foram as áreas de formação mais recorrentes. Em relação às bases de dados, a MEDLINE destacou-se, representando metade (50,0%; n=8) dos trabalhos selecionados.

Quadro 1: Caracterização da formação do autor principal, do idioma, do país e da base de dados dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título do Artigo	Formação do Autor Principal	Base de Dados
Alagiakrishnan *et al*. (2013)	Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	Medicina	PubMed
Campbell *et al*. (2018)	Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and	Medicina	MEDLINE

	Meta-Analysis		
Ha *et al*. (2021)	Association of metformin use with Alzheimer's disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a population-based nested case-control study	Medicina	LIVIVO
Imfeld *et al*. (2012)	Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study	Farmacoepidemiologia	MEDLINE
Ishmuratova *et al*. (2023)	The role of antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease: systematic review	Medicina	PubMed
Koenig *et al*. (2017)	Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data from a Randomized Placebo-controlled Crossover Study	Medicina	MEDLINE
Luchsinger *et al*. (2016)	Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial	Medicina	MEDLINE
Moore *et al*. (2013)	Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin	Medicina	PubMed
Nabizadeh *et al*. (2022)	Metformin use and brain atrophy in nondemented elderly individuals with diabetes	Medicina	LIVIVO
Pomilio *et al*. (2021)	Diabetic patients treated with metformin during early stages of Alzheimer's disease show a better integral performance: data from ADNI study	Ciências Biológicas	MEDLINE
Secnik *et al*. (2021)	The association of antidiabetic medications and Mini-Mental State Examination scores in patients with diabetes and dementia	Medicina	MEDLINE
Sluggett *et al*. (2020)	Metformin and Risk of Alzheimer's Disease Among Community-Dwelling People with Diabetes: A National Case-Control Study	Farmácia	PubMed
Sunwoo *et al*. (2024)	Risk of Dementia and Alzheimer's Disease Associated with Antidiabetics: A Bayesian Network Meta-Analysis.	Farmácia	MEDLINE
Wu *et al*. (2020)	Relationships between memory decline and the use of metformin or DPP4 inhibitors in people with type 2 diabetes	Farmácia	PubMed

	with normal cognition or Alzheimer's disease, and the role APOE carrier status		
Xue e Xie (2023)	The Association between Metformin Use and Risk of Developing Severe Dementia among AD Patients with Type 2 Diabetes	Farmácia	MEDLINE
Zheng *et al*. (2022)	Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: a Mendelian randomization study	Epidemiologia Genética	LIVIVO

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2, foram evidenciados os periódicos, sendo o *Journal of Alzheimer's Disease* o de maior recorrência (12,5%; n=2). Embora o idioma tenha sido livre, apenas um dos trabalhos apresentou-se distintamente em russo (7,25%; n=1) em comparação a todo o restante em inglês (93,75%; n=15). Ademais, constata-se que parte significativa dos estudos foi publicada nos Estados Unidos (37,5%; n=6).

Quadro 2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Título do Periódico	Idioma	País
Alagiakrishnan *et al*. (2013)	Discovery Medicine	Inglês	Estados Unidos
Campbell *et al*. (2018)	Journal of Alzheimer's Disease	Inglês	Holanda
Ha *et al*. (2021)	Scientific Reports	Inglês	Reino Unido
Imfeld *et al*. (2012)	Journal of the American Geriatrics Society	Inglês	Estados Unidos
Ishmuratova *et al*. (2023)	Problema Endokrinologii	Russo	Rússia
Koenig *et al*. (2017)	Alzheimer Disease and Associated Disorders	Inglês	Estados Unidos
Luchsinger *et al*. (2016)	Journal of Alzheimer's Disease	Inglês	Holanda
Moore *et al*. (2013)	Diabetes Care	Inglês	Estados Unidos
Nabizadeh *et al*. (2022)	Experimental Gerontology	Inglês	Inglaterra
Pomilio *et al*. (2021)	Geroscience	Inglês	Suíça
Secnik *et al*. (2021)	Alzheimer's Research and Therapy	Inglês	Reino Unido

Sluggett *et al*. (2020)	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	Inglês	Estados Unidos
Sunwoo *et al*. (2024)	American Journal of Preventive Medicine	Inglês	Holanda
Wu *et al*. (2020)	Alzheimer's Dement	Inglês	Estados Unidos
Xue e Xie (2023)	Biomedicines	Inglês	Suíça
Zheng *et al*. (2022)	Diabetologia	Inglês	Alemanha

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 3, foram caracterizadas as seguintes categorias: tipo de pesquisa, população-alvo e tamanho amostral. A maior parte dos artigos correspondeu a estudos de coorte (31,3%; n=5). Além disso, houve predomínio da população-alvo de indivíduos diabéticos com algum grau de comprometimento cognitivo. Quanto ao tamanho amostral, limitou-se em torno de 3.600.000 pacientes.

Quadro 3: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores (Ano)	Tipo de Pesquisa	População-Alvo	Tamanho Amostral
Alagiakrishnan *et al*. (2013)	Revisão da literatura	Indivíduos diabéticos com comprometimento cognitivo leve/DA	142.756 participantes de 04 estudos
Campbell *et al*. (2018)	Revisão sistemática	Indivíduos em uso de metformina	544.145 participantes de 14 estudos
Ha *et al*. (2021)	Estudo de caso-controle	Indivíduos acima de 50 anos recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 e sem demência	10.050 participantes
Imfeld *et al*. (2012)	Estudo de caso-controle	Indivíduos ≥ 65 anos com diagnóstico incidente de DA para casos e sem diagnóstico para controle	14.172 participantes
Ishmuratova *et al*. (2023)	Revisão sistemática	Indivíduos acima de 50 anos em uso de medicamento antidiabético	529.464 participantes de 06 estudos
Koenig *et al*. (2017)	Ensaio clínico randomizado	Indivíduos não diabéticos com comprometimento cognitivo leve ou demência leve devido à DA	20 participantes
Luchsinger *et al*. (2016)	Ensaio clínico randomizado	Indivíduos entre 55 e 90 anos com comprometimento cognitivo leve, sem	80 participantes

		diabetes tratado e com IMC ≥ 25kg/m²	
Moore *et al.* (2013)	Ensaio clínico randomizado	Indivíduos com comprometimento cognitivo leve, DA e/ou cognitivamente intactos	1.354 participantes
Nabizadeh *et al.* (2022)	Estudo de coorte	Indivíduos diabéticos não diagnosticados com DA	157 participantes
Pomilio *et al.* (2021)	Estudo de coorte	Indivíduos entre 55 e 90 anos com comprometimento cognitivo leve	51 participantes
Secnik *et al.* (2021)	Estudo prospectivo de coorte aberta	Indivíduos com diabetes tipo 2 e DA ou demência mista que foram acompanhados pelo menos uma vez após o diagnóstico de demência	1.873 participantes
Sluggett *et al.* (2020)	Estudo de caso-controle aninhado	Indivíduos diagnosticados com Alzheimer e com diabetes ≥ 3 anos da DA	29.412 participantes
Sunwoo *et al.* (2024)	Meta-análise	Indivíduos em uso de antidiabéticos	1.565.245 participantes de 16 estudos
Wu *et al.* (2020)	Estudo de coorte	Indivíduos com diabetes tipo 2 e cognição normal ou DA	2.670 participantes
Xue e Xing (2023)	Estudo de coorte	Indivíduos com diabetes tipo 2 e DA	1.306 participantes
Zheng *et al.* (2022)	Estudo de randomização mendeliana	Indivíduos de meia-idade com DA ou história familiar positiva para DA	755.744 participantes

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Em relação ao quadro 4, houve a divisão em duas categorias: eficácia e impactos no desempenho cognitivo. Verificou-se que o uso da metformina para a prevenção e o tratamento do *Alzheimer* se mostrou consideravelmente eficaz na maior parte dos estudos (58,9%). Ao se analisar os impactos na cognição, pode-se constatar que a maioria dos artigos observou repercussões positivas (89,5%), em que foi demonstrada alguma melhora em, pelo menos, um aspecto do domínio cognitivo (84,2%) junto de declínio cognitivo mais lento (5,3%).

Quadro 4: Categorização dos achados da RIL.

Categorização	Subcategorias	Autores (Ano)	Artigos (N)	Porcentagens (%)

Eficácia	Sim	Prevenção	Campbell *et al*. (2018) Nabizadeh *et al*. (2022) Sluggett *et al*. (2020) Sunwoo *et al*. (2024) Wu *et al*. (2020) Zheng *et al*. (2022)	6	35,4
		Tratamento	Koenig *et al*. (2017) Pomilio *et al*. (2021) Secnik *et al*. (2021) Zheng *et al*. (2022)	4	23,5
	Não		Ha *et al*. (2021) Imfeld *et al*. (2012) Moore *et al*. (2013) Xue e Xing (2023)	4	23,5
	Inconclusivo		Alagiakrishnan *et al*. (2013) Ishmuratova *et al*. (2023) Luchsinger *et al*. (2016)	3	17,6
Impactos no desempenho cognitivo	Positivos	Melhora da atenção	Koenig *et al*. (2017) Nabizadeh *et al*. (2022) Zheng *et al*. (2022)	3	15,8
		Aperfeiçoamento das funções executivas	Koenig *et al*. (2017) Nabizadeh *et al*. (2022) Zheng *et al*. (2022)	3	15,8
		Progresso da aprendizagem	Koenig *et al*. (2017) Luchsinger *et al*. (2016) Nabizadeh *et al*. (2022) Pomilio *et al*. (2022) Zheng *et al*. (2022)	5	26,3
		Otimização da memória	Koenig *et al*. (2017) Luchsinger *et al*. (2016) Nabizadeh *et al*. (2022) Pomilio *et al*. (2022) Zheng *et al*. (2022)	5	26,3
		Declínio cognitivo mais lento	Secnik *et al*. (2021)	1	5,3
	Negativo	Piora dos domínios cognitivos	Ha *et al*. (2021) Moore *et al*. (2013)	2	10,5

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

4. Discussão

O tratamento da doença de *Alzheimer* consiste, atualmente, em aliviar sintomas, sem atuar na prevenção do prejuízo neuronal, na atrofia cerebral e na progressiva perda cognitiva. Assim, o "*drug repositioning"* ou "*drug repurposing*", ou seja, o reposicionamento e direcionamento de fármacos, está sendo uma medida alternativa para identificar novas formas terapêuticas que apresentem a capacidade de agir nos mecanismos da doença de *Alzheimer*. Nesse contexto, uma das medicações analisadas por esse método é a metformina (Ballard *et al.,* 2020; Vaz; Silvestre, 2020).

Os principais achados desta RIL foram divididos em duas categorias: eficácia e impactos no desempenho cognitivo. Parte significativa dos artigos demonstrou ser eficaz nas subcategorias de prevenção e de tratamento para o *Alzheimer*. Quanto aos impactos, foram distribuídos em: positivos (melhora da atenção, aperfeiçoamento das funções executivas, progresso da aprendizagem, otimização da memória e declínio cognitivo mais lento) e negativo (piora dos domínios cognitivos).

Os resultados de Koenig *et al.* (2017), Nabizadeh *et al.* (2022), Pomilio *et al.* (2022), Wu *et al.* (2020) e Zheng *et al.* (2022) mostraram que o uso da metformina foi associado à melhora do funcionamento executivo e a uma tendência de aumento na aprendizagem e na atenção, além de um desempenho mais satisfatório na memória imediata e tardia em contraponto aos estudos de Ha *et al.* (2021) e Moore *et al.* (2013), que observaram uma piora do desempenho cognitivo após a exposição ao medicamento.

Ademais, os resultados de Pomilio *et al.* (2022) indicaram os efeitos cognitivos positivos da metformina, associados à redução da atrofia do hipocampo e do córtex cerebral. Complementando essa linha de investigação, Nabizadeh *et al.* (2022) investigaram 157 idosos sem demência e descobriram que aqueles que utilizavam metformina apresentaram menor atrofia no cíngulo esquerdo e no lobo frontal direito, sugerindo um efeito neuroprotetor do medicamento. Essas evidências indicam que a metformina pode contribuir para a preservação dos volumes cerebrais e, potencialmente, para a prevenção do *Alzheimer*.

Consoante aos estudos anteriores, Campbell *et al.* (2018), Sunwoo *et al.* (2024) e Wu *et al.* (2020) também analisaram o uso da metformina como uma estratégia eficaz para prevenir a DA. No entanto, os autores destacaram que não

conseguiram estabelecer relações consistentes entre o uso de metformina e os sintomas clínicos de DA, além de não terem observado essa proteção em indivíduos não diabéticos (Campbell *et al.,* 2018; Wu *et al*., 2020). Por outro lado, Zheng *et al*. (2020) analisaram que a utilização do antidiabético supracitado por pessoas sem diabetes correspondeu a 4% menos chances de diagnóstico de *Alzheimer*.

Sluggett *et al.* (2020), a partir de estudo de caso-controle, revelaram que o uso cumulativo de metformina por 10 anos ou mais com doses diárias médias de, pelo menos, 2g foi relacionado a um menor risco de DA entre idosos diabéticos, sugerindo que a duração e a dosagem da metformina podem ser fatores cruciais para sua eficácia preventiva. Em contraste, Orkaby *et al*. (2017) mostraram que até mesmo o uso por períodos mais curtos pode reduzir o risco de demência subsequente, especialmente em indivíduos com menos de 75 anos.

Fortalecendo a argumentação dos artigos selecionados nesta RIL, Zimmerman *et al.* (2023) demonstraram que a interrupção precoce do uso de metformina aumentou o risco de demência em 1.2 vezes, o que reforça a importância da adesão ao tratamento para maximizar os benefícios cognitivos. Outrossim, a pesquisa de Rotermund, Machetanz e Fitzgerald (2018) sugeriu um auxílio na regulação de alguns sintomas da DA. Essa relação se alinha à conclusão de um dos estudos desta revisão, que indicou um declínio cognitivo mais lento nas pontuações do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) em pacientes com DM2 e DA em uso de metformina, reforçando a hipótese de efeito neuroprotetor do medicamento (Secnik *et al*., 2021).

A intersecção entre DM2 e DA é tão significativa que alguns pesquisadores já se referem ao *Alzheimer* como “diabetes do cérebro” ou “Diabetes Tipo 3 (DT3)” (Nguyen *et al*., 2020). Essa associação é caracterizada pela hiperglicemia crônica e o aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs), que resultam em lesões vasculares e podem contribuir para a neurodegeneração, enfatizando a necessidade de explorar os mecanismos subjacentes da metformina na proteção cognitiva. No entanto, os achados permanecem inespecíficos, indicando que os efeitos de tal antidiabético podem variar conforme o perfil de risco e a fase da doença (Menezes *et al*., 2020; Rotermund; Machetanz; Fitzgerald, 2018).

Alagiakrishnan *et al*. (2013), Ishmuratova *et al.* (2023) e Luchsinger *et al*. (2016) evidenciaram-se como inconclusivos quanto à eficácia da metformina na prevenção ou no tratamento do *Alzheimer*. Embora não tenham encontrado diferenças significativas entre o uso de metformina e placebo em relação aos biomarcadores, o medicamento favoreceu discretamente os resultados no Teste de Lembrança Seletiva da memória verbal. Esses desfechos sugerem que são necessários estudos mais robustos para avaliar de forma mais eficaz a segurança cognitiva da metformina na DA prodrômica (Luchsinger *et al*., 2016). Além disso, Ishmuratova *et al*. (2023) reforçaram essa ideia, apontando que a limitação e a contradição nos estudos dificultam a definição clara do papel da metformina na neuroproteção.

Sob outra perspectiva, Xue e Xie (2023) conduziram um estudo de coorte com 1.042 participantes com DM2 e DA e concluíram que o uso de metformina não estava relacionado de maneira significativa à redução do risco de demência grave, independentemente da presença do gene APOE ε4. Destarte, os usuários e os não usuários de tal anti-hiperglicemiante manifestaram estatísticas semelhantes quanto ao desenvolvimento do quadro demencial grave, evidenciando, assim, a ausência de efeito do uso do medicamento na redução de diagnóstico de DA.

Esses dados, juntamente com os achados de Ha *et al.* (2021), Imfeld *et al*. (2012) e Moore *et al.* (2013), que indicaram um aumento no risco de *Alzheimer* em usuários de metformina, destacam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados. Nesse contexto, estudos demonstraram um maior risco de desenvolvimento de *Alzheimer* após exposição prolongada ao antidiabético (Imfeld *et al*., 2012; Kuan *et al*., 2017).

Com efeito, foi visto que o risco de maior incidência de DA pelo uso de metformina pode estar associado aos baixos níveis séricos da vitamina B12 (Moore *et al*., 2013). Cabe ressaltar, também, que a medicação já está relacionada a uma maior suscetibilidade a essa hipovitaminose, sugerindo a hipótese de que a suplementação desse micronutriente pode desempenhar um papel importante na eficácia dessa biguanida (Nazário *et al.,* 2018).

Atrelado a isso, observou-se que pacientes com DA frequentemente podem apresentar deficiências de vitamina B12 e sua suplementação pode retardar a atrofia

cerebral e proporcionar melhorias significativas em testes cognitivos, como MoCA (Avaliação Cognitiva de Montreal) e ADAS-cog (Subescala Cognitiva de Avaliação da Doença de Alzheimer), principalmente quando combinada com ácido fólico (Chen *et al.,* 2021; Lauer *et al.,* 2022; Mikkelsen *et al*., 2016). Dessa forma, é válida a necessidade de monitoramento e manejo adequado dos níveis de B12 em pacientes em uso de metformina, sendo esta uma consideração importante para futuras pesquisas.

Por fim, esta RIL apresenta algumas limitações a serem consideradas. Primeiramente, há uma incerteza sobre se a ação da metformina está relacionada mais aos danos causados pela diabetes ou pela DA. Além disso, a predominância de estudos observacionais dificulta a formulação de conclusões sobre relações causais. A escassez de pesquisas envolvendo humanos, em contraste com a maior quantidade de testes realizados em animais, especialmente em ratos, é outra limitação significativa. Também é importante notar que alguns estudos restringiram a inclusão apenas de indivíduos com diabetes tipo 2, enquanto outros incluíram tanto DM2 quanto Diabetes Mellitus 1 (DM1).

Outrossim, faltam dados sobre a influência da dosagem de metformina e variáveis relevantes, como níveis de HbA1c, duração do diabetes, genótipo APOE e níveis de vitamina B12. O histórico de exposição ao medicamento antes da inclusão nos estudos pode introduzir viés, e há uma possibilidade de lacuna entre o momento do diagnóstico e o início da DA. Por último, o mecanismo de ação da metformina ainda não está totalmente definido, o que pode resultar na perda de alvos e genes que permanecem sob investigação.

Diante das restrições observadas nos estudos, pode-se citar a baixa quantidade de pesquisas que buscam avaliar a influência de metformina na prevenção ou no tratamento de *Alzheimer* em indivíduos não diabéticos. Seria possível que tal medicamento pudesse oferecer resultados promissores nessa população? Ou seria esse êxito mais voltado aos pacientes já diagnosticados com diabetes?

Ademais, é pertinente questionar o impacto da suplementação de vitamina B12 na eficácia da metformina no contexto da DA. Poderia o ato de suplementar esse

micronutriente otimizar os efeitos desse medicamento e, por conseguinte, reduzir o risco da doença? Ou, por outro lado, não haveria repercussões?

Em suma, explorar o potencial da metformina fora do contexto da diabetes pode criar oportunidades para a prevenção e o tratamento de doenças neurodegenerativas. Portanto, é fundamental que pesquisas vindouras abordem essas questões de forma abrangente, visando esclarecer a influência desse medicamento na saúde cognitiva. Essa busca por respostas não apenas contribuirá para o avanço do conhecimento científico, mas também poderá impactar positivamente a abordagem clínica relacionada ao *Alzheimer*, beneficiando um número maior de indivíduos.

5. Considerações Finais

A presente revisão revela um panorama complexo sobre a aplicabilidade da metformina na doença de *Alzheimer*. Os achados sugerem que o antidiabético pode apresentar efeitos benéficos no desempenho cognitivo, como melhoria da memória e da aprendizagem, além da preservação de volumes cerebrais, demonstrando um possível efeito neuroprotetor. No entanto, a variabilidade nos resultados, incluindo alguns estudos que apontaram piora cognitiva e maior risco de desenvolvimento de DA, sinaliza a necessidade de cautela quanto à sua utilização.

Portanto, é essencial que futuras pesquisas explorem mais profundamente o potencial da metformina, tanto em populações diabéticas quanto não diabéticas, e que desenvolvam protocolos de monitoramento rigoroso para avaliar a eficácia do tratamento. Essa abordagem abrangente permitirá uma melhor compreensão dos efeitos da metformina na prevenção e no tratamento da doença de *Alzheimer*, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

Referências

ALAGIAKRISHNAN, K. *et al*. Medicamentos antidiabéticos e seu papel potencial no tratamento de comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer. **Discovery Medicine**, v. 16, n. 90, p. 277-286, 2013. Disponível em:

https://www.discoverymedicine.com/Kannayiram-Alagiakrishnan/2013/12/05/antidiabetic-drugs-and-their-potential-role-in-treating-mild-cognitive-impairment-and-alzheimers-disease/. Acesso em: 22 set. 2024.

ARAÚJO, S. R. M. *et al*. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 2, p. e29412240345, 2023. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40345. Acesso em: 2 abr. 2024.

BALLARD, C. *et al.* Drug repositioning and repurposing for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology,** v. 16, n. 12, p. 661-673, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41582-020-0397-4#citeas. Acesso em: 14 abr. 2024.

BARDIN, L. **Análise de Conteúdo**. São Paulo: Edições 70, 2016.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. D. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121–136, 2011. Disponível em: https://ges.face.ufmg.br/index.php/gestaoesociedade/article/view/1220. Acesso em: 24 abr. 2024.

BRANDÃO, S. L. B. **O papel da metformina na sobrevida de pacientes com câncer de pulmão**. 2021. 205 p. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6141/tde-31012022-172232/pt-br.php. Acesso em: 3 abr. 2024.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. **Moléculas**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789. Acesso em: 2 abr. 2024.

CAMPBELL, J. M. *et al*. Uso de metformina associado à redução do risco de demência em pacientes com diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 65, n. 4, p. 1225-1236, 2018. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180263. Acesso em: 22 set. 2024.

CARDOSO, M. R. G.; DE OLIVEIRA, G. S.; GHELLI, K. G. M. Análise de conteúdo: uma metodologia de pesquisa qualitativa. **Cadernos da Fucamp,** v. 20, n. 43, 2021. Disponível em: https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2347. Acesso em: 27 abr. 2024.

CHEN, H. *et al*. Effects of folic acid and vitamin b12 supplementation on cognitive impairment and inflammation in patients with Alzheimer's disease: A randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 8, p. 249-256, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101780/. Acesso em: 19 out. 2024.

DA SILVA, M. R. *et al*. Doença de Alzheimer: Estratégias de cuidado diante das dificuldades ao portador e cuidador. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 4, p. 164–191, 2023. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/380. Acesso em: 2 abr. 2024.

DE FALCO, A. *et al*. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP#. Acesso em: 2 abr. 2024.

DE OLIVEIRA, G. C. *et al*. Abordagens terapêuticas na prevenção da progressão da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática e meta-análise. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 1211–1227, 2024. Disponível em: https://bjihs.emnuvens.com.br/bjihs/article/view/1480. Acesso em: 4 abr. 2024.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la Economía Latinoamericana,** v. 21, n. 10, p. 18448–18483, 2023. Disponível em: https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/1902/131. Acesso em: 27 abr. 2024.

DOS SANTOS, S. D. M. **Doença de Alzheimer e os cuidados familiares para com a pessoa idosa.** 2023. 31 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Serviço Social). Universidade Federal de Pampa, São Borja. 2023. Disponível em: https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:eX62T7TEd7cJ:scholar.google.com/+alzheimer+%22morte+em+vida%22&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_ylo=2020. Acesso em: 3 abr. 2024.

HA, J. *et al.* Associação do uso de metformina com a doença de Alzheimer em pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado: um estudo de caso-controle aninhado de base populacional. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 24069, 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-021-03406-5. Acesso em: 22 set. 2024.

IMFELD, P. *et al*. Metformina, outros medicamentos antidiabéticos e risco de doença de Alzheimer: um estudo de caso-controle baseado na população. **Journal of the American Geriatrics Society,** v. 60, n. 5, p. 916-921, 2012. Disponível em: https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x. Acesso em: 21 set. 2024.

ISHMURATOVA, A. N. *et al.* O papel dos medicamentos antidiabéticos no tratamento da doença de Alzheimer: revisão sistemática. **Problemy Endokrinologii**, v. 69, n. 5, p. 73-83, 2023. Disponível em: https://europepmc.org/article/pmc/pmc10680548. Acesso em: 21 set. 2024.

KOENIG, A. M. *et al*. Efeitos do sensibilizador de insulina metformina na doença de Alzheimer: dados pilotos de um estudo cruzado randomizado controlado por placebo. **Alzheimer Disease & Associated Disorders,** v. 31, n. 2, p. 107-113, 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/alzheimerjournal/abstract/2017/04000/effects_of_the_insulin_sensitizer_metformin_in.4.aspx. Acesso em: 20 set. 2024.

KUAN, Y.-C. *et al*. Efeitos da exposição à metformina em doenças neurodegenerativas em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 79, p. 77-83, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584617302877?via%3Dihub. Acesso em: 13 out. 2024.

LAUER, A. A. *et al*. Mechanistic link between vitamin B12 and Alzheimer's disease. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 129, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35053277/. Acesso em: 19 out. 2024.

LUCHSINGER, J. A. *et al.* Metformina no comprometimento cognitivo leve amnésico: resultados de um ensaio clínico piloto randomizado controlado por placebo. **Journal of Alzheimer's Disease,** v. 51, n. 2, p. 501-514, 2016. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150493. Acesso em: 20 set. 2024.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; DA ROCHA SOBRINHO, H. M. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências***,* v. 6, n. 14, 2020. Disponível em: https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33. Acesso em: 2 abr. 2024.

MENEZES, L. M. D. S. *et al*. Relação entre doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2 / Relationship between alzheimer's disease and diabetes mellitus type 2. **Brazilian Journal of Health Review**, *[S. l.]*, v. 3, n. 6, p. 16326–16334, 2020.

Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/19937. Acesso em: 14 abr. 2024.

MIKKELSEN, K. *et al*. Cognitive decline: A vitamin B perspective. **Maturitas**, v. 93, p. 108-113, 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27574726/. Acesso em: 19 out. 2024.

MOORE, E. M. *et al.* Aumento do risco de comprometimento cognitivo em pacientes com diabetes está associado à metformina. **Diabetes Care,** v. 36, n. 10, p. 2981-2987, 2013. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/36/10/2981/30476/Increased-Risk-of-Cognitive-Impairment-in-Patients. Acesso em 22 set. 2024.

MOREIRA, N. A. *et al.* O uso de metformina no controle do Diabetes Gestacional/ O uso da metformina no controle do Diabetes Gestacional. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 3, p. 5959–5962, 2020. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/11253. Acesso em: 3 abr. 2024.

NABIZADEH, F *et al*. Uso de metformina e atrofia cerebral em idosos não dementes com diabetes. **Experimental Gerontology**, v. 166, p. 111890, 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S053155652200198X. Acesso em: 22 set. 2024.

NAZÁRIO, A. R. *et al*. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 2, p. 99-103, 2018. Disponível em: https://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/340/308. Acesso em: 13 out. 2024.

NGUYEN, T. T. *et al*. Diabetes tipo 3 e suas implicações de papel na doença de Alzheimer. **Revista Internacional de Ciências Moleculares,** v. 21, n. 9, p. 3165, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3165. Acesso em: 13 out. 2024.

ORKABY, A. R. *et al.* Uso de metformina vs sulfonilureia e risco de demência em veteranos dos EUA com idade ≥ 65 anos com diabetes. **Neurology**, v. 89, n. 18, p. 1877-1885, 2017. Disponível em: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000004586?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 13 out. 2024.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Pan American Journal of Public Health,** v. 46, p. e112, 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/handle/10665.2/56882. Acesso em: 04 maio 2024.

POMILIO, C. *et al.* Pacientes diabéticos tratados com metformina durante estágios iniciais da doença de Alzheimer apresentam melhor desempenho integral: dados do estudo ADNI. **Geroscience**, v. 44, n. 3, p. 1791-1805, 2022. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-022-00568-6. Acesso em: 21 set. 2024.

ROTERMUND, C.; MACHETANZ, G.; FITZGERALD, J. C. O potencial terapêutico da metformina em doenças neurodegenerativas. **Frontiers in Endocrinology,** v. 9, 2018. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00400/full. Acesso em: 14 abr. 2024.

SECNIK, J. *et al*. A associação de medicamentos antidiabéticos e pontuações do Mini-Exame do Estado Mental em pacientes com diabetes e demência. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, p. 1-13, 2021. Disponível em:

https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-021-00934-0. Acesso em: 21 set. 2024.

SILVA, S. H. *et al.* Metformina: uma nova perspectiva para o tratamento de doenças cancerígenas. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 8, p. 23480–23495, 2023. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/61950. Acesso em: 3 abr. 2024.

SIMÕES, C. F. C. **Potencial terapêutico da metformina na Doença de Alzheimer**. 2022. 73 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2022. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/105542. Acesso em: 3 abr. 2024.

SLUGGETT, J. K. *et al.* Metformina e risco de doença de Alzheimer entre pessoas com diabetes residentes na comunidade: um estudo de caso-controle nacional. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 4, p. e963-e972, 2020. Disponível em: https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e963/5645285?login=false. Acesso em: 23 set. 2024.

SUNWOO, Y. *et al.* Risco de demência e doença de Alzheimer associado a antidiabéticos: uma meta-análise de rede bayesiana. **American Journal of Preventive Medicine,** v. 67, n. 3, p. 434-443, 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749379724001405. Acesso em: 23 set. 2024.

VAZ, M.; SILVESTRE; S. Doença de Alzheimer: estratégias de tratamento recentes. **Jornal Europeu de Farmacologia***,* v. 887, p. 173554, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299920306464?via%3Dihub. Acesso em: 14 abr. 2024.

WU, C. *et al*. Relações entre declínio de memória e o uso de metformina ou inibidores de DPP4 em pessoas com diabetes tipo 2 com cognição normal ou doença de Alzheimer, e o papel do status de portador de APOE. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 12, p. 1663-1673, 2020. Disponível em: https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12161. Acesso em: 22 set. 2024.

XUE, Y.; XIE, X. A associação entre o uso de metformina e o risco de desenvolver demência grave entre pacientes com diabetes tipo 2. **Biomedicines**, v. 11, n. 11, p. 2935, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10669124/. Acesso em: 22 set. 2024.

ZANONI, R. D. *et al*. A metformina como droga coadjuvante no tratamento de diversos tipos de câncer: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 1, p. 2600–2611, 2024. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/66637. Acesso em: 3 abr. 2024.

ZHENG, J. *et al.* Avaliação da eficácia e do mecanismo de alvos de metformina na redução do risco de doença de Alzheimer na população em geral: um estudo de randomização mendeliana. **Diabetologia**, v. 65, n. 10, p. 1664-1675, 2022. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05743-0. Acesso em: 21 set. 2024.

ZIMMERMAN, S. C. *et al*. Cessação de metformina e incidência de demência. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 10, p. e2339723-e2339723, 2023. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2810994?utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jamanetworkopen&utm_content=mthlyforyou&utm_term=110523&adv=00000225110. Acesso em: 12 out. 2024.