

A ação da metformina em diabéticos hospitalizados pela COVID-19

The action of metformin in diabetic hospitalized by COVID-19

La acción de la metformina en diabéticos hospitalizados para el COVID-19

Sandra Cristina Ferreira do Rosário¹, George Gouveia Lavand da Costa¹, Kemper Nunes dos Santos¹.

RESUMO

Objetivo: Estudar a relação entre a diminuição da gravidade e mortalidade de pacientes diabéticos, usuários de metformina, com COVID-19 grave no âmbito hospitalar. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de relevância científica do tipo integrativa, observacional, transversal, comparativa, de caráter quantitativo. Para a seleção dos artigos foi realizada uma pesquisa da bibliografia digital que aborda o tema do estudo, na base de dados National Library of Medicine (PubMed). **Resultados:** Foi evidenciado que a metformina apresenta eficácia na melhora do quadro clínico em pacientes diabéticos hospitalizados com diagnóstico da COVID-19. Em 50 estudos selecionados, 23 demonstraram que a metformina apresenta ações distintas, sendo estas anti-inflamatória, imunomoduladora e impedindo a entrada do SARS-CoV-2 à célula-alvo, através do bloqueio do receptor ECA2, resultando em resposta positiva na diminuição da gravidade e da mortalidade desses pacientes. **Considerações finais:** Diversos estudos mostram uma relação benéfica do uso da metformina em pacientes diabéticos e diagnosticados com COVID-19, com uma significativa redução na gravidade da doença viral, sobre tudo no quadro clínico dos pacientes, em que na maioria dos casos, não houve evolução para a SDRA e nem aumento nas taxas de mortalidade.

Palavras-Chave: COVID-19, Diabetes mellitus tipo II, Metformina, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Objective: To study the relationship between the decrease in severity and mortality of diabetic patients, users of metformin, with severe COVID-19 in the hospital environment. **Methods:** This is a bibliographical research of scientific relevance of the integrative, observational, transversal, comparative, of a quantitative character. For the selection of articles, a search of the digital bibliography that addresses the topic of the study was carried out in the National Library of Medicine (PubMed) database. **Results:** It was shown that metformin is effective in improving the clinical picture in hospitalized diabetic patients diagnosed with COVID-19. In 50 selected studies, 23 demonstrated that metformin has different actions, which are anti-inflammatory, immunomodulatory and preventing the entry of SARS-CoV-2 to the target cell, through the blockade of the ACE2 receptor, resulting in a positive response in the reduction of severity and mortality of these patients. **Final considerations:** Several studies show a beneficial relationship of the use of metformin in diabetic patients and diagnosed with COVID-19, with a significant reduction in the severity of the viral disease, especially in the clinical picture of the patients, where in most cases, there was no evolution to ARDS and no increase in mortality rates.

Keywords: COVID-19, Diabetes mellitus type II, Metformin, SARS-CoV-2.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la relación entre la disminución de la gravedad y la mortalidad de los pacientes diabéticos, usuarios de metformina, con COVID-19 grave en el ámbito hospitalario. **Métodos:** Se trata de una investigación bibliográfica de relevancia científica de carácter integrador, observacional, transversal, comparativo, de carácter cuantitativo. Para la selección de artículos se realizó una búsqueda de la bibliografía digital que aborda el tema de estudio, en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). **Resultados:** Se demostró que la metformina es eficaz para mejorar el cuadro clínico en pacientes diabéticos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. En 50 estudios seleccionados, 23 demostraron que la metformina tiene diferentes acciones, las cuales son antiinflamatoria, inmunomoduladora e impidiendo la entrada del SARS-CoV-2 a la célula diana, a través del bloqueo del receptor ACE2, resultando en una

¹ Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém - PA.

respuesta positiva en el reducción de la gravedad y mortalidad de estos pacientes. **Consideraciones finales:** Varios estudios muestran una relación benéfica del uso de metformina en pacientes diabéticos y diagnosticados con COVID-19, con una reducción significativa en la severidad de la enfermedad viral, especialmente en el cuadro clínico de los pacientes, donde en la mayoría de los casos, existe no hubo evolución a SDRA ni aumento de las tasas de mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, Diabetes mellitus tipo II, Metformina, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, houve um surto imprevisto de pacientes com sintomas de pneumonia, onde ocorreu um crescimento exponencial desses casos por um agente etiológico, até então, desconhecido. Imediatamente começaram as investigações clínicas que resultaram na descoberta de um novo coronavírus – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2) – causador da Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) (LALLY MA, et al., 2021; LUKITO AA, et al., 2020). Após este primeiro evento, observou-se uma acelerada propagação mundial da doença, em que no dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que se tratava de uma nova pandemia (ZANGIABADIAN M, et al., 2021).

A pandemia do SARS-CoV-2 também nos trouxe números alarmantes: até 31 de março de 2022 a OMS apontou mais de 485 milhões de casos confirmados de Covid-19 e 6.137.553 mortes no mundo todo. No Brasil, até a data mencionada, o número de mortes chegou a 659.241, com mais de 29 milhões de casos confirmados (OMS, 2022).

Quanto a sua morfologia, o vírus SARS-CoV-2 é composto por um genoma contendo uma fita única de ácido ribonucleico (RNA) positivo, que pode ser utilizada como RNAs mensageiros durante a síntese proteica, contribuindo para sua replicação acelerada na célula do hospedeiro. Trata-se de um vírus envelopado com capsídeo helicoidal e constituído de proteínas replicase e estruturais, como: proteína N (nucleocapsídeo), responsável por ocultar o RNA viral do sistema imunológico; proteína S (spike), responsável pela ligação do vírus à célula do hospedeiro; proteína E (envelope), que ajuda na disseminação da infecção celular; proteína M (membrana); e proteína de superfície HE (hemaglutinina esterase), presente em apenas alguns coronavírus (NAPOLEÃO RNMA, et al., 2021).

Em sua fisiopatologia, após acesso pelas vias aéreas, o SARS-CoV-2 interage através de suas proteínas (Spike) com receptores da enzima conversora de angiotensina tipo II (ECA2), causando sua regulação negativa e o acúmulo de angiotensina tipo II, desencadeando a ativação de macrófagos e a sinalização do fator nuclear kappa B (NF-kB), ocasionando a liberação de diversas citocinas inflamatórias responsáveis por provocar múltiplas disfunções sistêmicas (VARGHESE E, et al., 2021).

Os sintomas apresentados pelos pacientes com COVID-19 são: febre, cefaleia, tosse seca, dispneia, fadiga, linfopenia, diarreia, perda do olfato e paladar. Pacientes de maior faixa etária e que possuem condições, como hipertensão e diabetes, são consideradas grupo de alto risco para a infecção e possivelmente terão mais complicações da doença e maior risco de óbito. Dessa forma, vale ressaltar que uma das comorbidades mais presente em pacientes infectados pela SARS-CoV-2 é a DM2, sendo um dos principais fatores de risco para esta infecção viral, podendo levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e à ventilação artificial em unidades de terapia intensiva (UTI) (SCHEEN A, 2020).

A *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença na qual os níveis de açúcar (glicose) no sangue estão elevados, isso ocorre pela deficiência da sinalização insulínica (um hormônio produzido pelo pâncreas) que por sua vez, o açúcar absorvido através da dieta pelo intestino não ingressa nas células-alvo aumentando os níveis no sangue, ocasionando a hiperglicemia (BRASIL, 2020).

Têm dois tipos de DM: na do tipo 1 (DM1), as células do sistema imunológico destroem as células beta (β) que produzem a insulina no pâncreas e, com isso, a glicose acumula no sangue. E a do tipo 2 (DM2), que ocorre na maioria dos casos, sendo a mais prevalente, resulta pela deficiência da insulina, estando

relacionada aos aspectos, como sedentarismo, má alimentação, obesidade e estilo de vida inadequado. Neste caso, os fármacos atuam na normalização dos níveis glicêmicos, sendo os mais utilizados e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o cloridrato de metformina, a glibenclamida e a gliclazida (CASTRO RMF, et al., 2021).

Dependendo da situação clínica de cada paciente, são consideradas diferentes opções terapêuticas para o tratamento farmacológico da DM2, sejam elas em monoterapia ou com associações na politerapia. A metformina é o fármaco considerado de primeira escolha como agente antidiabético, com doses que variam de 250mg a 1.000mg, administrados por via oral. Exerce efeitos inibindo a gliconeogênese, reduzindo a glicose hepática ativando a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), diminuindo a absorção de glicose intestinal e estimulando a sensibilidade à insulina por meio da melhoria da captação e utilização da glicose periférica (SOUZA AKA, et al., 2021). Apesar de atualmente ser considerado como fármaco de primeira linha para o tratamento da DM2, inicialmente a metformina (planta *Galega officinalis*), foi utilizada no tratamento de gripe, malária e como antiviral, até ser observado que um dos seus efeitos colaterais era a redução da glicemia. Atualmente, a metformina vem sendo estudada por seus efeitos antiviral e anti-inflamatório em diversas patologias (CHENG X, et al., 2021 e SHARMA S, et al., 2020).

Estudos recentes apontam que a metformina realiza determinados mecanismos de ação que interferem na atuação do SARS-CoV-2 no organismo. Dentre eles, a fosforilação do receptor ECA2 na via (AMPK), impedindo assim o acesso do vírus na célula-alvo, o que por sua vez, afeta a replicação do SARS-CoV-2 (GHANY R, et al., 2021). Outros efeitos também devem ser citados, como a imunomodulação, que diminui a ação inflamatória, a redução dos níveis de fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), da interleucina-6 (IL-6) e aumento da interleucina-10 (IL-10) fator inibidor da síntese de citocinas, a ampliação da meia-vida do receptor ECA2, favorecendo a proteção pulmonar, além da inibição da via da rapamicina em mamíferos (mTOR) (OH TK; SONG I, 2021).

No estudo feito por Li J, et al., (2020), onde analisaram o efeito protetor da metformina para pacientes com COVID-19 e DM2, os pacientes usavam quatro tipos de medicamentos para diabetes (metformina, insulina, sulfonilurais e acarbose). Dos 131 pacientes que estavam com COVID-19 e diabetes, 37 estavam usando metformina com ou sem os outros medicamentos para diabetes. Destes, apenas 2 morreram e 35 sobreviveram. Ao comparar entre os pacientes que não usavam a metformina, que correspondem a 94, 21 vieram a óbito e 73 atingiram a recuperação.

Dessa forma, o estudo buscou investigar e descrever melhor as evidências científicas dos possíveis efeitos da metformina em pacientes diabéticos infectados pelo SARS-CoV-2, e se estes estariam relacionados a uma diminuição no agravamento da doença viral, associada a menor hospitalização e risco de morte nestes pacientes, para um melhor entendimento e contribuição no que diz respeito aos diferentes mecanismos de ação deste fármaco, que justificam seus potenciais efeitos na síndrome respiratória viral causada pelo SARS-CoV-2, em pacientes diabéticos. Tendo como objetivo, estudar a relação entre a diminuição da gravidade e mortalidade de pacientes diabéticos usuários de metformina, com COVID-19 grave, no âmbito hospitalar: identificando o papel da metformina no impedimento da inserção do vírus SARS-CoV-2 à célula humana, sua ação na redução da inflamação e na melhora da resposta imune em pacientes diabéticos com COVID-19, comparando os dados clínicos de pacientes diabéticos internados por COVID-19, entre os usuários e não usuários de metformina.

MÉTODOS

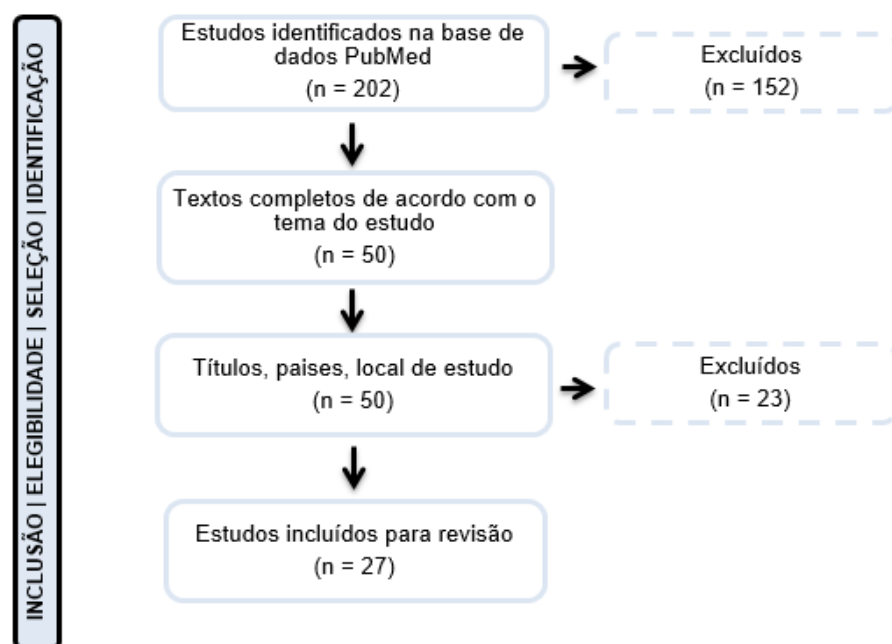
O presente estudo trata de uma pesquisa bibliográfica de relevância científica do tipo integrativa, observacional, transversal, comparativa, de caráter quantitativo. Para a produção deste estudo foram selecionados artigos científicos com abordagem sobre o tema “a ação da metformina em pacientes diabéticos hospitalizados com COVID-19”, em bancos de dados de alcance global e constantemente atualizados, como: a National Library of Medicine (PubMed), sendo utilizado para o deferido estudo os descritores: COVID-19, Diabetes mellitus tipo II, Metformina e SARS-CoV-2. Para a coleta de dados foram incluídos apenas artigos científicos publicados recentemente, no período entre os anos de 2020 a 2022, em língua nacional e

estrangeira, de acordo com o tema da pesquisa em estudos que demonstraram os efeitos da metformina em pacientes diabéticos hospitalizados diagnosticados com COVID-19. Como critérios de exclusão, foram retirados artigos duplicados, incompletos, monografias, dissertações e teses.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas realizadas nos referidos bancos de dados com os mencionados descritores resultaram na identificação de 202 artigos; desses, 152 foram excluídos por não atenderem aos propósitos da pesquisa ou por ainda não estarem concluídos. Os 50 estudos restantes foram selecionados para leitura, e devido a critérios de local de estudo ou por estarem duplicados, foram excluídos mais 23 artigos, o que resultou em 27 artigos incluídos para serem usados como referência desse estudo, conforme indicado na **Figura 1**, sendo publicados nos seguintes países: Bélgica, Brasil, China, EUA, Índia, Indonésia, Irã, Itália e Coréia do Sul.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos.



Fonte: Rosário SCF, et al., 2023.

Dados da *International Diabetes Federation* (IDF) estimam um crescimento mundial da DM de 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045, sendo que a DM2 representa 90% dos casos (IDF, 2021). No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) traçou o perfil da população portadora de doenças crônicas e estimou que a DM representa cerca de 7,4% desses pacientes, sendo a terceira doença crônica com maior incidência no país (BRASIL, 2021). Uma das principais comorbidades para COVID-19 é a DM, devido a sua tendência de promover um estado pró-inflamatório sistêmico, nesses casos, com prevalência variando entre 7% e 30% (LIMA-MARTÍNEZ MM, et al., 2020).

Existem dois tipos de diabetes, o tipo 1, que ocorre o processo de destruição das células beta que por consequência leva a deficiência absoluta de insulina, e o tipo 2, que ocorre devido a incapacidade de absorção de glicose pelo organismo devido a uma resistência à insulina, diminuindo assim sua ação. Em ambos os casos, se não forem bem controlados, podem resultar em uma hiperglicemia devido ao processo de glicogenólise provocado pelo estado catabólico que o organismo passa a apresentar, aumentando assim a concentração sérica de glicose (AZEVEDO MCA, et al., 2022). Existe um consenso de que os sintomas da COVID-19 são mais intensos em pacientes diabéticos, dessa forma, esses indivíduos possuem uma maior chance de desenvolver complicações clínicas, como a SDRA e, até mesmo, evoluir para óbito. Vários estudos afirmam que a DM aumenta a gravidade dessa doença viral, contudo esclarecer melhor a interação entre COVID-19 e a DM poderá facilitar o manejo dessas doenças (ABDI A, et al., 2020). Sabe-se também que o

SARS-CoV-2 é responsável por promover e potencializar a síndrome hiperinflamatória, também chamada de tempestade de citocinas, uma evolução muito comum na fisiopatologia do COVID-19, que está diretamente ligada à alta taxa de mortalidade (NAPOLEÃO RNMA, et al., 2021).

Considerada como padrão ouro na terapia medicamentosa da DM2, a metformina vem sendo utilizada há décadas de forma segura, apresentando boa tolerância e permitindo uma flexibilidade na posologia para um maior conforto e adesão dos usuários ao tratamento, tendo em vista que na maioria dos casos, é medicamento de uso contínuo. Durante as décadas de 40 e 50, a metformina já era utilizada devido suas propriedades antiviral no tratamento da influenza e da varíola bovina. Teve o seu primeiro relato encontrado como anti-hiperglicemiante em 1920, em 1949 ressurgiu como anti-influenza denominado flumamine, logo após, em 1957, foi lançado como tratamento para DM2. Devido ao seu histórico de bons resultados em doenças virais e o atual cenário pandêmico de COVID-19, muitos estudos relacionados a esta ação do fármaco ganharam notoriedade (IBRAHIM S, et al., 2021).

Por seus efeitos anti-inflamatórios a metformina vem sendo estudada como uma opção de fármaco para ser usada em pacientes com DM2 e com COVID-19, os quais passam a apresentar níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias e níveis mais altos de citocinas anti-inflamatórias, em comparação com pacientes que não tomam metformina. Diminuindo assim, a incidência de síndrome hiperinflamatória e por sua vez os danos generalizados aos órgãos desses pacientes (WONG CKH, et al., 2022). Porém, sabe-se que a metformina pode induzir a acidose láctica, e por conta disso alguns protocolos hospitalares chegaram a aconselhar a sua descontinuação em pacientes com COVID-19 diabéticos. No entanto, posteriormente, foi sugerido ao *Food and Drug Administration* (FDA) que a metformina fosse utilizada como terapia adjuvante no combate a COVID-19 em pacientes diabéticos (TAMURA RE, et al., 2021; YANG W, et al., 2021).

Muitos estudos demonstram os diferentes mecanismos de ação que a metformina possui e que podem explicar sua atuação benéfica nos casos de pacientes com COVID-19, sugerindo sua associação com a diminuição do risco de mortalidade em pacientes usuários de metformina com COVID-19 (IBRAHIM S, et al., 2021; LUKITO AA, et al., 2020; SCHEEN A 2020). Kow CS e Hasan SS, (2020), apresentam que a metformina está relacionada a uma diminuição da mortalidade em pacientes com COVID-19 e com DM2, por possuir efeitos antivirais e anti-inflamatórios. Estudo semelhante de Poly TN, et al., (2020), mostram que houve uma redução na mortalidade em pacientes com COVID-19 associado à metformina, tanto antes quanto após seu uso. Um estudo realizado no Hospital Santa Catarina, na cidade de São Paulo, Brasil, em 1.170 pacientes com COVID-19, sendo 188 diabéticos e 895 não diabéticos, demonstrou que pacientes com diabetes que usam metformina durante a internação, apresentaram melhor prognóstico e redução no risco de morte (TAMURA RE, et al., 2021).

De acordo com o estudo de Luo P, et al., (2021), 283 pacientes diabéticos infectados com COVID-19 foram internados. Desses, 104 usuários de metformina e 179 não usuários de metformina apresentaram resultados à mortalidade hospitalar de 2,9% (3/104) para os que evoluíram a óbito (usuários de metformina), enquanto que de 12,3% (22/179) aos não usuários do fármaco. Além disso, Ghany R, et al., (2021), em um estudo realizado em 392 (392/1.139) pacientes idosos positivos para COVID-19 usuários da metformina, afirmam que a metformina parece diminuir a hospitalização relacionada a COVID-19 de pacientes diabéticos. Estudo realizado sobre a taxa de mortalidade da população em geral positiva para COVID-19, em comparação aos pacientes diabéticos com COVID-19, apresentou resultados significativos ($p = 0,0210$) na redução da mortalidade de usuários de metformina (11%) e não usuários de metformina (24%) (CROUSE AB, et al., 2021).

Dados obtidos em um centro especializado na Índia sobre a mortalidade hospitalar na COVID-19 em pacientes diabéticos, os óbitos de usuários de metformina foram menores (2,9%) em relação aos não usuários de metformina (12,3%) ($p = 0,0110$). Uma análise multivariada, nesse mesmo centro, mostrou taxa de mortalidade quatro vezes menor em usuários de metformina quando comparados a não usuários ($p = 0,0210$) (SINGH AK e SINGH R, 2020). Conforme citado e observado em diversos estudos publicados no período de 2020 a 2022, a metformina apresenta efeitos benéficos contra a COVID-19, de acordo com o demonstrado no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Artigos selecionados segundo autores, ano e principais achados sobre o uso da metformina em pacientes com COVID-19 diabéticos no período de 2020 – 2022.

N	Autores/Ano	Principais achados	Método	Tipo de estudo
01	ABDI A, et al. (2020)	Os resultados deste estudo mostram que o diabetes é um fator de risco – e contribui para a gravidade e mortalidade de pacientes com COVID-19.	Para essa pesquisa foram coletados dados nas bases Scopus, PubMed, Science direct e Web of science. Revisões observacionais, relatos de casos e estudos de séries de casos que avaliaram o diabetes em pacientes com COVID-19.	Revisão
02	AL-KURAI SHY HM, et al. (2021)	Os escores de tomografia computadorizada pulmonar de pacientes com COVID-19 foi de 30,62±10,64 para metformina e 36,31±5.03 para pacientes não tratados com metformina.	Esse estudo relatou um total de 42 pacientes com COVID-19 com DM2 que apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico agudo dentro de uma semana após a exibição de sintomas de COVID-19 foram recrutados.	Estudo de coorte
03	AZEVEDO MCA, et al. (2022)	Compreender a relação fisiopatológica entre a COVID-19 E A DM2	A revisão resume dados disponíveis em estudos de revisão bibliográfica em artigos que abordam o tema	Revisão
04	CASTRO RMF, et al. (2021)	O estudo proporciona uma análise da relação da DM descontrolada pela má adesão ao tratamento, o que pode desenvolver várias complicações.	A revisão trata-se de uma pesquisa descritiva efetuada através de revisão bibliográfica.	Revisão
05	CHENG X, et al. (2021)	Na DM2, o uso de metformina foi associado à diminuição da taxa de admissão na UTI, enquanto o uso de insulina intra-hospitalar teve o risco de aumentar a ventilação invasiva. No total, a metformina pode alcançar maior benefício para os pacientes com COVID-19 com DM2 do que a insulina.	Pacientes internados no período de 19/01 a 09/04/2020 em 03 hospitais da cidade de Xiangyang, China.	Estudo retrospectivo multicentral
06	CROUSE AB, et al. (2021)	Demonstrou a proeminência do DM2 como um fator de risco independente associado a maior mortalidade e revelou que o uso de metformina antes do diagnóstico de COVID-19 foi associado a uma diminuição consistente de robusta na mortalidade em indivíduos com diabetes.	O estudo foi realizado com 25.326 pacientes internados no Hospital Birmingham, no período de 25/02 a 22/06/2020.	Análise retrospectiva
07	GHANY R, et al. (2021)	Em conclusão, o estudo afirma que a metformina parece diminuir a hospitalização relacionada a COVID-19 de pacientes diabéticos.	O estudo foi realizado em pacientes idosos da <i>Medicare</i> em 8 estados nos EUA. Entre eles, 1.139 positivos para COVID-19, dos quais 392 usuários de metformina.	Estudo de coorte retrospectivo
08	IBRAHIM S, et al. (2021)	O estudo sugere associações com a diminuição do risco de mortalidade em pacientes usuários de metformina com COVID-19.	A revisão direcionada da literatura e uma revisão dos dados observacionais.	Revisão

09	KOW CS e HASAN SS (2020)	A análise agrupada revelou uma chance significativamente reduzida de mortalidade com o uso de metformina em pacientes diabéticos com COVID-19 em comparação com o não uso de metformina em pacientes com COVID-19 com DM2.	Os dados para a pesquisa foram coletados nas bases PubMed, Scopus, medRxiv até 08/08/2020.	Revisão
10	LALLY MA, et al. (2021)	O estudo sugere uma redução na mortalidade em 30 dias após a infecção por SARS-CoV-2 em residentes de casa de repouso usuários de metformina.	Foram incluídos 775 residentes de casas de repouso do Centro de Vida Comunitária, no período de 01/03 a 13/05/2020.	Estudo retrospectivo
11	LIMA-MARTÍNEZ MM, et al., 2020	Existe uma relação bidirecional entre COVID-19 e DM2. Pessoas com DM2 tem maior risco de desenvolver complicações apresentam COVID-19.	Os dados para essa pesquisa foram coletados nas principais bases até 06/2020.	Revisão
12	LI J, et al. (2020)	O estudo revela que há uma associação significativa entre o uso da metformina e a sobrevivência de pessoas com DM2 e diagnosticadas com COVID-19.	Nesse Estudo foram realizadas análise retrospectivas de um grade hospital de Wuhan na China, onde cento e trinta e um pacientes diagnosticados com COVID-19 e DM.	Estudo retrospectivo
13	LUKITO AA, et al. (2020)	O consumo de metformina foi associado a menor mortalidade em pacientes com COVID-19 diabéticos.	Estudo realizado com base em vários bancos de dados e dois servidores de pré-impressão de ciência e saúde, foram sistematicamente pesquisados na literatura relevantes.	Metanálise
14	LUO P, et al. (2020)	Este estudo sugere que a metformina pode contribuir para reduzir a mortalidade por COVID-19.	Pacientes diabéticos hospitalizados com COVID-19 no Hospital Tongji de Wuhan, China, de 27/01 a 24/03/2020.	Estudo retrospectivo
15	NAPOLEÃO RNMA, et al. (2021)	Busca de informações sobre os coronavírus, a morfologia e o ciclo de infecção, resposta imune e a homeostasia do sistema imunológico, entender melhor como ocorre a tempestade de citocinas.	Estudo utilizou como base vários bancos de dados como: SciELO, MEDLINE e LILACS.	Revisão
16	OH TK e SONG I (2021)	A terapia com metformina pode ter benefícios potenciais para a prevenção de COVID-19 entre pacientes com DM2 na Coreia do Sul. No entanto, não afetou a mortalidade hospitalar de pacientes com DM2 diagnosticados com COVID-19.	O estudo utilizou o Banco de dados do serviço nacional de seguro de saúde, compostos por 27.493 pacientes com DM2, desses 7.204 usuários de metformina e os outros 20.289 do grupo controle. De 01/01 a 04/06/2020.	Estudo de coorte
17	POLY TN, et al. (2021)	Esta metanálise mostra evidências que apoiam a teoria de que o uso de metformina está associado a uma diminuição do risco de mortalidade entre pacientes diabéticos com COVID-19.	Os dados foram coletados em bases de dados online como PubMed, EMBASE, Scopus e Web of Science, entre 01/02/2020 e 20/06/2021.	Metanálise
18	SCHEEN A (2020)	O estudo mostrou uma redução nas taxas de mortalidade em usuários de metformina em comparação a não usuários com DM2 hospitalizados com COVID-19.	A revisão resume dados disponíveis em estudos retrospectivos observacionais.	Revisão
19	SHARMA S, et al. (2020)	O estudo conclui que a metformina pode ser um divisor de águas para o tratamento dessa pandemia.	A revisão resume dados disponíveis em estudos retrospectivos observacionais.	Revisão

20	SINGH AK e SINGH R (2020)	Esse estudo ressalta o benefício da metformina em pacientes com diabetes e COVID-19.	Estudo realizado com base nas principais bases de dados no período de até 02/06/2020	Estudo retrospectivo
21	SOUZA AKA, et al. (2021)	Revisar os fármacos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2 que podem interferir no peso corporal, a fim de auxiliar os profissionais na orientação de indivíduos portadores da doença.	O estudo utilizou as bases de dados: SciELO, Scholar Google, PubMed, BVS e Portal de Periódicos Capes, a partir de trabalhos publicados entre 2010 e 2019.	Revisão
22	TAMURA RE, et al. (2021)	A DM2 foi um importante fator de risco para COVID-19. Pacientes com diabetes que usam metformina durante a internação apresentaram melhor prognóstico e risco reduzido de morte.	Estudo realizado no Hospital Santa Catarina na cidade de São Paulo, Brasil, onde foram avaliados 1.170 pacientes com COVID-19, sendo 188 diabéticos e 895 não diabéticos.	Estudo retrospectivo unicêntrico
23	VARGHESE E, et al. (2021)	No contexto da infecção por SARS-CoV-2, a metformina oferece proteção não apenas metabolicamente, mas também através da mitigação de complicações relacionadas à resposta imune exagerada e eventos trombóticos.	Estudo foi realizado com base em publicações do período de 01/2020 a 05/2022.	Revisão
24	WIERNSPERGER N, et al. (2022)	Vários estudos observacionais sobre diabetes e Covid-19 relataram uma associação favorável entre a metformina e os resultados relacionados ao Covid-19 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).	Os dados foram coletados em bases de dados online como PubMed.	Revisão
25	WONG CKH, et al. (2022)	Este estudo foi realizado para avaliar a associação entre o uso de metformina e os desfechos clínicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hospitalizados com doença de coronavírus 2019 (COVID-19).	Pacientes com DM2 com diagnóstico confirmado de COVID-19 e admitidos entre 21 de janeiro de 2020 e 31 de janeiro de 2021 em Hong Kong foram identificados em nossa coorte. A exposição foi definida como uso de metformina dentro de 90 dias antes da admissão até a alta hospitalar por COVID-19.	Estudo de coorte
26	YANG W, et al. (2021)	O estudo indicou que seguir o tratamento com metformina em paciente com DM2 pode diminuir a mortalidade e a gravidade.	O estudo foi realizado com base em pesquisas nos banco de dados PubMed, Embase e CNKI (China National Knowledge Infrastructure)	Metanálise
27	ZANGIABADIAN M, et al. (2021)	O uso da metformina pode ter efeitos benéficos na COVID-19 principalmente de pacientes diabéticos.	O estudo foi realizado com base em pesquisas nos banco de dados PubMed/Medline, Embase, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) e Web of Science até 30/07/2020.	Revisão sistemática

Fonte: Rosário SCF, et al., 2023.

Observou-se que a metformina pode atuar na via de acesso do vírus SARS-CoV-2 à célula humana, ao induzir uma mudança conformacional e fisiológica no receptor ECA2 do hospedeiro, diminuindo assim a entrada do vírus na célula. Para acessar a célula humana, o vírus SARS-CoV-2 utiliza sua proteína Spike no domínio de ligação do receptor (DLR) para interagir com a região N-terminal da ECA, no domínio da protease (DP) do hospedeiro, formando o complexo DLR-DP. Neste contexto, a metformina provoca um impedimento estérico pela adição de um grupo fosfato na ligação do vírus ao receptor ECA2 da célula humana, comprometendo o acesso do vírus SARS-CoV-2 à célula (SHARMA S, et al., 2020).

Após a infecção do vírus na célula humana, ocorre a diminuição da disponibilidade de ECA2 e por consequência um desequilíbrio do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), desencadeando uma hiperativação do eixo Angiotensina II no receptor AT1, ativando os principais mediadores inflamatórios (TNF α , IL-6, IL-1 e IL-1 β), explicando assim as evoluções graves da doença, danificando as células endoteliais de múltiplos órgãos e o aumento nos índices de mortalidade em pacientes diabéticos com COVID-19 (AL-KURASHY HM, et al., 2021).

A metformina desempenha um papel anti-inflamatório em pacientes diabéticos ou não, alterando de forma favorável os mediadores inflamatórios TNF-alfa e IL-6 e provavelmente contribui para o aumento da IL-10, que inibe a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias. Além disso, outra ação da metformina está relacionada à sua atuação imunomoduladora, provocando alterações em células imunológicas, como monócitos, macrófagos e células T, suprimindo a capacidade pró-inflamatória dessas células, induzindo também a diminuição da resposta inflamatória e subsequente inibição pela via de sinalização mTOR e a redução do estresse oxidativo (VARGHESE E, et al., 2021).

Embora alguns estudos tenham mostrado que os níveis de IL-6 na COVID-19 eram semelhantes, e até menores, que os níveis em outras formas de SDRA, a IL-6 ainda se mostra como a principal citocina envolvida no quadro de COVID-19. Além dela, existe um grupo de citocinas específicas da COVID-19 que se mostram antagonistas dos receptores de IL-1 e IL-8 e que foram associadas a uma maior mortalidade. Contudo, observou-se que a metformina reduziu a secreção de IL-6 e IL-1 β por macrófagos preparados com a proteína "S" viral (WIERNSPERGER N, et al., 2022).

Células de defesa, como os monócitos e macrófagos (MPs), estão na linha de frente na atividade imunológica do nosso organismo, combatendo infecções como a SDRA grave. Naturalmente, num quadro de COVID-19 os alvéolos pulmonares apresentarão altas contagens de MPs, essas células podem ser classificadas como pró-inflamatórias (M1) e anti-inflamatórias (M2). Diversos estudos mostraram que a metformina induz a mudança do fenótipo M1 para M2. Resultados como esses mostram o potencial da metformina em equalizar os níveis de MPs (M1 e M2) reduzindo assim o processo inflamatório e consequentemente melhorando o quadro do paciente (WONG CKH, et al., 2022).

Nas lesões induzidas por lipopolissacarídeos (LPS) em animais, a metformina se mostrou como um fármaco capaz de reduzir esses danos no tecido pulmonar e reduzir a SDRA. Efeitos benéficos contrastantes foram observados em humanos usuários de metformina, com relação à mortalidade de pacientes com DPOC e SDRA. Sabe-se que a fibrose pulmonar pode ser observada em 2 a 3 semanas após a infecção por SARS-CoV-2, como consequência do intenso processo inflamatório. Recentemente a metformina foi descrita como uma forte aliada por seus efeitos antifibróticos em diversos sistemas celulares e teciduais, nos casos dos fibroblastos pulmonares a metformina através da ativação de AMPK provocou uma redução da síntese de colágeno nos tecidos afetados (WIERNSPERGER N, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos demonstram uma relação benéfica do uso da metformina em pacientes diabéticos e diagnosticados com COVID-19, com uma significativa redução na gravidade da doença viral, sobre tudo no quadro clínico dos pacientes, em que na maioria dos casos, não houve evolução para a SDRA e nem aumento nas taxas de mortalidade. Dessa forma, contribuindo para o conhecimento científico quanto ao tratamento coadjuvante de síndromes virais respiratórias, associadas ou não ao *Diabetes mellitus*, entendendo o papel da metformina nos mecanismos anti-inflamatório e antiviral, além da sua atuação como hipoglicemiante,

beneficiando assim a comunidade geral e científica, e instigando para o desenvolvimento de novos estudos que visem desvendar ainda mais a eficácia da metformina nas doenças virais, não apenas como coadjuvante na COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. ABDI A, et al. Diabetes and COVID-19: a systematic review on the current evidences. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; 75(4): 1-14.
2. AL-KURAI SHY HM, et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type II diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Frontiers in Medicine*, 2021; 8(2021): 1-10.
3. AZEVEDO MCA, et al. Relação fisiopatológica entre Covid-19 e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(4): e10154.
4. BRASIL. 2014. In: Ministério da Saúde. 57,4 milhões de brasileiros têm pelo menos uma doença crônica. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/574-milhoes-de-brasileiros-tem-pelo-menos-uma-doenca-cronica>. Acessado em: 31 de maio de 2022.
5. BRASIL. 2020. Ministério da Saúde (MS). Saúde de A a Z. 2020, 2020. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/diabetes/>. Acessado em: 24 de outubro de 2022.
6. CASTRO RMF, et al. Diabetes mellitus e suas complicações-uma revisão sistemática e informativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(1): 3349-3391.
7. CHENG X, et al. Effects of metformin, insulin on COVID-19 patients with pre-existed type 2 diabetes: a multicentral retrospective study. *Life Sciences*, 2021; 275(2021): 1-10.
8. CROUSE AB, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 11(600439): 1-8.
9. GHANY R, et al. Metformin is associated with lower hospitalizations, mortality and severe coronavirus infection among elderly medicare minority patients in 8 states in USA. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021; 15(2): 513-518.
10. IBRAHIM S, et al. Metformin and covid-19: focused review of mechanisms and current literature suggesting benefit. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12(587801): 1-11.
11. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 2021. In: Diabetes facts & figures. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>. Acessado em: 31 de maio de 2022.
12. KOW CS e HASAN SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 2021; 93(2): 695-697.
13. LALLY MA, et al. Metformin is associated with decreased 30-day mortality among nursing home residents infected with SARS-CoV2. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2021; 22(1): 193-198.
14. LIMA-MARTÍNEZ MM, et al. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*, 2021; 33(3): 151-157.
15. LI J, et al. Metformin Use in Diabetes Prior to Hospitalization: Effects on Mortality in Covid-19, 2020; 26(10):1166-1172.
16. LUKITO AA, et al. The effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020; 14(6): 2177-2183.
17. LUO P, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2020; 103(1): 69-72.
18. NAPOLEÃO RNMA, et al. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Research, Society and Development*, 2021; 10(5): 1-12.
19. OH TK, SONG I. Metformin use and risk of COVID-19 among patients with type II diabetes mellitus: an NHIS-COVID-19 database cohort study. *Acta diabetologica*, 2021; 58(6): 771-778.
20. POLY TN, et al. Metformin use is associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes: evidence from retrospective studies and biological mechanism. *Journal of clinical medicine*, 2021; 10(16): 1-13.
21. SCHEEN AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes & Metabolismo*, 2020; 46(6): 423-426.
22. SHARMA S, et al. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; 164(2020): 1-3.
23. SINGH AK, SINGH R. Is metformin ahead in the race as a repurposed host-directed therapy for patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; 165(2020): 1-4.

24. SOUZA AKA, et al. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. *Rev Ciênc. Med*, 2021; 30(2021): 1-11.
25. TAMURA RE, et al. Outcome and death risk of diabetes patients with Covid-19 receiving pre-hospital and in-hospital metformin therapies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2021; 13(1): 1-13.
26. VARGHESE E, et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathogens*, 2021; 17(6): 1-20.
27. WIERNSPERGER N, et al. Protection by metformin against severe Covid-19: An in-depth mechanistic analysis. *Diabetes & Metabolismo*, 2022; 48(4): 1-12.
28. WONG CKH, et al. Metformin Use in Relation to Clinical Outcomes and Hyperinflammatory Syndrome Among COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Propensity Score Analysis of a Territory-Wide Cohort. *Frontiers in Endocrinology*, 2022 13(810914): 1-10.
29. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em: 31 de maio de 2022.
30. YANG W, et al. The effect of metformin on mortality and severity in COVID-19 patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021; 178(2021): 1-8.
31. ZANGIABADIAN M, et al. The efficacy and potential mechanisms of metformin in the treatment of COVID-19 in the diabetics: a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12(645194): 1-9.