

A metformina como uma droga coadjuvante no tratamento de diversos tipos de cânceres: uma revisão integrativa da literatura

Metformin as an adjunctive drug in the treatment of several types of cancers: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv7n1-209

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 16/01/2024

Rodrigo Daniel Zanoni

Mestre em Saúde Coletiva

Instituição: São Leopoldo Mandic Campinas

Endereço: Dr. José Rocha Junqueira, 13, Swift, Campinas - SP, CEP: 13045-755

E-mail: drzanoni@gmail.com

Camila Raffa Reinalde

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde

Endereço: Fazenda Fontes do Saber, s/n, Rio Verde - GO, CEP: 75901-970

E-mail: camila_reinalde@icloud.com

Vitor Barbosa Vieira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde

Endereço: Fazenda Fontes do Saber, s/n, Rio Verde - GO, CEP: 75901-970

E-mail: vitor-barbosa-vieira@hotmail.com

Ana Patrícia da Silva Arruda Cavalcante

Graduada em Medicina

Instituição: ITPAC Porto Nacional

Endereço: Rua 02 Quadra 07, s/n, Jardim dos Ipês, Porto Nacional - TO, CEP: 77500-000

E-mail: anapatriciasac@hotmail.com

João Pedro de Alcântara

Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD)

Instituição: Hospital de Doenças Tropicais de Goiás

Endereço: Alameda do contorno, 3556, Jardim Bela Vista, Goiânia - Goiás, CEP: 74850-400

E-mail: jpoio@hotmail.com

Natália Batista Meireles

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário do Distrito Federal

Endereço: SEP SUL, EQ 704/904, Conj. A – Asa Sul – DF CEP: 70390-045

E-mail: nataliabatistameireles@gmail.com

Geoeselita Borges Teixeira

Mestranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Faculdade Evangélica de Goianésia (FACEG)

Endereço: Rua Santos Dumont, 1000, Covoá, Goianésia - GO, CEP: 76380-000

E-mail: icmgeo@gmail.com

Marília Barreto Rodrigues

Graduanda em Farmácia

Instituição: Centro Universitário do Distrito Federal (UDF)

Endereço: SEP SUL, EQ 704/904, Conj. A – Asa Sul – DF, CEP: 70390-045

E-mail: marilia.rodrigues92@gmail.com

Carlos Eduardo de Oliveira Pereira

Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Av. Reitor Mendes Pimentel, Pampulha, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-220

E-mail: carloseduardo.farmacia@gmail.com

RESUMO

Introdução: A metformina é uma das drogas mais utilizadas e eficaz no tratamento para diabetes. Entretanto, ela vem sendo estudada para uso em outros fins terapêuticos como uma forma de complementar o tratamento de diversas doenças, incluindo sua ação em certos tipos de cânceres. Objetivo: Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre o uso da metformina como uma droga adjuvante no tratamento de diversos tipos de cânceres. Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, elaborada a partir de trabalhos científicos acerca da ação da metformina como terapia alternativa em alguns tipos de cânceres. Foram considerados artigos originais e completos publicados em português, espanhol e inglês nos últimos dez anos, de 2013 até 2023, obtidos nas plataformas SCIELO, PUBMED e LILACS. Resultados: Os resultados atuais são promissores e buscam elucidar os mecanismos e a função da metformina no contexto da prevenção e tratamento do câncer. Diversos são os mecanismos estudados para melhor compreensão da ação terapêutica da metformina. Ela parece regular o metabolismo de forma abrangente. Inibe a produção de ETC e ATP, estimula o catabolismo e inibe o anabolismo ao inibir o mTORC1. Conclusão: A partir dos estudos analisados, evidencia-se consideráveis divergências encontradas nos estudos, embora promissores, ainda há incertezas; como a dose alvo, por exemplo. Portanto, estudos com maiores evidências científicas são necessários para sanar e elucidar as diversas lacunas presentes no presente tema.

Palavras-chave: metformina, câncer, tratamento coadjuvante, revisão integrativa.

ABSTRACT

Introduction: Metformin is one of the most used and effective drugs in the treatment for diabetes. However, it has been studied for use in other therapeutic purposes as a way to complement the treatment of various diseases, including their action on certain types of cancers. Objective: The objective of this study was to analyze the relationship between the use of metformin as an adjunctive drug in the treatment of various cancers. Methods: This is an integrative literature review based on scientific studies about the action of metformin as an alternative therapy in some cancers. They were considered original and complete articles published in Portuguese, Spanish and English in the last ten years, from 2013 until 2023, obtained on the platforms SCIELO, PUBMED and LILACS. Results: The current results are promising and seek to elucidate the

mechanisms and function of metformin in the context of cancer prevention and treatment. Several mechanisms have been studied to better understand the therapeutic action of metformin. It seems to regulate metabolism comprehensively. It inhibits the production of CTE and ATP, stimulates catabolism, and inhibits anabolism by inhibiting mTORC1. Conclusion: From the studies analyzed, considerable divergences found in the studies are evident, although promising, there are still uncertainties; such as the target dose, for example. Therefore, studies with greater scientific evidence are necessary to remedy and elucidate the various gaps present in the present theme.

Keywords: metformin, cancer, supportive treatment, integrative review.

1 INTRODUÇÃO

A metformina é um medicamento derivado da biguanida, sendo comumente usada para tratar o Diabetes tipo 2 (DM2) (BAILEY, 2017). Essa substância é o fármaco antidiabético mais antigo e mais utilizado e sua relação com o câncer tem apresentado altos e baixos nos últimos 30 anos (CIOCE, *et al.*, 2020). Nos últimos anos, muitos papéis adicionais inesperados e eficazes da metformina foram encontrados. Estudos mostraram que a metformina exerce um forte efeito em vários tipos de doenças, inclusive o câncer (GANDINI, *et al.*, 2014). Esse possível dado é favorável, pois no Brasil, estima-se para cada ano do triênio 2020-2022 tenha ocorrido 625 mil casos novos de câncer (MENDES; DO S; DOLABELA, 2023).

Um estudo recente utilizou uma estratégia capaz de mapear funções gênicas e vias-alvo de drogas e descobriu que os níveis de proteínas responsáveis por processos celulares, incluindo metabolismo energético, envelhecimento e câncer, foram alterados pela metformina (STYNEN, *et al.*, 2018). Evidências acumuladas indicam que a metformina inibe o crescimento, sobrevivência e metástase de diferentes tipos de células tumorais, incluindo cânceres de mama, fígado, ossos, pâncreas, endométrio, colorretal, rim e pulmão (PODHORECKA, *et al.*, 2017).

Os principais alvos moleculares da metformina incluem o complexo I da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (ETC), a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMP) (AMPK) e o alvo mecanicista do complexo 1 da rapamicina (mTORC1) (VANCURA, *et al.*, 2018; SPIRING, *et al.*, 2019).

O efeito da metformina na prevenção da progressão de alguns tipos de tumores também pode estar relacionado ao seu impacto nos níveis de hormônio gonadal. A metformina foi relatada como eficaz no controle tumoral relacionado a hormônios, incluindo câncer de mama (ROYCE, *et al.*, 2018), próstata, ovário e endométrio (GU, *et al.*, 2011).

O direcionamento das mitocôndrias também é fundamental para os efeitos anticancerígenos da metformina. A função mitocondrial é essencial para o crescimento do

tumor (WANG, *et al.*, 2020). A maneira como a metformina altera o acoplamento mitocondrial no complexo de transferência de elétrons (ETC) provavelmente é muito semelhante àquela discutida em pacientes sem câncer. Em resumo, a metformina apresenta um mecanismo de ação complexo e parcialmente inexplorado. O direcionamento das mitocôndrias, a interferência com os sistemas redox e a sinalização citosólica convergem para um efeito anticancerígeno sugestivo (CIOCE, *et al.*, 2020.).

A investigação da metformina no cenário de prevenção primária apresenta uma série de desafios, onde o equilíbrio entre efeitos adversos e benefícios deve ser mais estudado. Embora o medicamento possa fornecer uma taxa de eventos suficiente, há evidências que sugerem que a metformina requer uso a longo prazo para exercer seu efeito anticancerígeno e, portanto, pacientes com câncer estabelecido com prognósticos mais limitado podem não ser capazes de receber o medicamento por tempo suficiente para que surja um benefício terapêutico (BODMER, *et al.*, 2010).

Nesse sentido, a presente revisão foi realizada com o objetivo de estabelecer informações que possam contribuir para a aplicação ou não da metformina nos processos celulares referentes ao câncer. Embora exista a necessidade de mais estudos sobre o tema, os trabalhos atuais mostram uma relação potencialmente benéfica da substância.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, elaborada a partir de trabalhos científicos acerca da ação da metformina no manejo terapêutico de diversas neoplasias. A busca foi realizada a partir de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em inglês, combinados entre si por operadores booleanos: “Metofmina” AND “Câncer”.

Como critérios de inclusão foram analisados artigos originais e completos publicados em português, espanhol e inglês nos últimos dez anos, de 2013 até 2023, obtidos nas plataformas Scientific Electronic Library Online, (SCIELO), National Library of Medicine (PUBMED), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Como critérios de exclusão foram considerados: artigos publicados anteriormente a 2013, dissertações, teses, monografias, artigos não disponibilizados integralmente, além de pesquisas que não eram específicas e/ou satisfatórias para o tema após ler o resumo e a introdução. Assim, foram utilizados esses dados com o intuito de revisar e analisar os estudos referentes à temática abordada.

Após todos os critérios de inclusão e exclusão serem adotados, foram selecionados 10 artigos para compor a base científica adotada no presente estudo. O quadro 1 apresenta o título, autores, ano de publicação e os resultados sintetizados dos trabalhos escolhidos para a revisão integrativa.

Quadro 1. Dados dos estudos selecionados e colocados nesta revisão.

Título	Autores ano	Resultados
Metformin and Its Benefits for Various Diseases	Lv Z, Guo Y (2020)	Ensaio clínico avaliou que a metformina teve benefícios em diferentes tipos de câncer. A metformina impede o crescimento, a sobrevivência e a metástase das células tumorais e também altera o microambiente do tumor para suprimir o desenvolvimento do câncer.
Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis	Coyle C, <i>et al</i> (2016).	Os achados desta metanálise sugerem potenciais benefícios da metformina no manejo do câncer, com a evidência de suporte mais forte em câncer colorretal e de próstata, particularmente aqueles tratados com radioterapia radical.
Efficacy of metformin therapy in patients with cancer: a meta-analysis of 22 randomised controlled trials	Wen J, <i>et al</i> (2022).	O tratamento com metformina não foi associado à mortalidade relacionada ao câncer em adultos em comparação com placebo ou nenhum tratamento. Os efeitos positivos ou desejados podem ser máximos em condições de baixa dosagem.
Metformin and cancer immunity	Ma R, <i>et al</i> (2020).	A metformina foi identificada como um agente antitumoral potencialmente eficaz e provavelmente age de maneira mais colaborativa com outros agentes imunoterapêuticos envolvidos na eliminação do tumor.
Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence	Heckman-Stoddard BM, <i>et al</i> (2017).	Existe plausibilidade biológica para um efeito preventivo da metformina no câncer, dadas as várias maneiras pelas quais ela pode interferir nas vias de sinalização que promovem o câncer. No entanto, estudos em animais e epidemiológicos mostraram efeitos um tanto mistos.
Metformin inhibits	Wheaton WW, <i>et al.</i> , (2014).	Os efeitos inibitórios da

mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis		metformina na progressão do câncer são autônomos da célula cancerosa e dependem de sua capacidade de inibir o complexo mitocondrial I.
Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing	Hua Y, <i>et al.</i> , 2023.	Evidências epidemiológicas revelam que a metformina reduz o risco de câncer em pacientes diabéticos e diminui a mortalidade relacionada ao câncer na população geral; no entanto, os mecanismos exatos não são bem compreendidos.
Metformin as an Anticancer Agent	Vancura A, <i>et al.</i> , (2018).	O uso de metformina está associado a menor incidência de câncer em pacientes diabéticos e é considerado para terapia de câncer em pacientes não diabéticos.
Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy	Ugwueze CV, <i>et al.</i> , (2020).	Como os resultados dos ensaios clínicos em andamento são aguardados, os autores sugerem que mais pesquisas investigativas podem se concentrar na validação desses achados com o objetivo do uso de metformina na quimioterapia do câncer, mesmo em pacientes não diabéticos
Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity	Cioce M, <i>et al.</i> , 2020.	Foi possível observar no estudo que o uso da metformina leva à necessidade de dissecar ainda mais sua ação em pacientes com câncer à luz da heterogeneidade do tumor.

Fonte: AUTORES (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metformina é uma biguanida utilizada no tratamento de primeira linha para o Diabetes Mellitus tipo 2 como um agente hipoglicemiante oral. Diminui a gliconeogênese hepática e melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e o uso de glicose periférica, contribuindo para a diminuição da glicose plasmática basal e pós-prandial. Os efeitos colaterais mais comuns que ocorrem em >5% dos pacientes incluem diarreia, náusea/vômito, flatulência, indigestão, desconforto abdominal, falta de energia e dor de cabeça (ZHOU, *et al.*, 2007).

Os resultados atuais são promissores e buscam elucidar os mecanismos e a função da metformina no contexto da prevenção e tratamento do câncer. Nos últimos anos, esses estudos revelaram um quadro significativamente mais complexo da ação da metformina e demonstraram que a substância no nível celular regula o metabolismo de maneira abrangente: inibe a produção de ETC e ATP, estimula o catabolismo ativando a AMPK e inibe o anabolismo inibindo mTORC1 (PERNICOVA; KORBONITS, 2014). Ademais, possuiu efeitos indiretos no hospedeiro, em virtude da sua propriedade de diminuir a glicose no sangue e ação anti-inflamatória (FIDANE, *et al.*, 2011).

As espécies reativas de oxigênio (EROS) reduzidas são outro mecanismo independente de AMPK responsável pela atividade da metformina. Um estudo relatou que o medicamento poderia reduzir a produção de EROS para proteger as células de danos ao DNA e mutagênese (ALGIRE, *et al.*, 2012). Essas espécies possuem papéis fisiológicos cruciais na manutenção da função biológica tanto das células normais, quanto das cancerosas. Nesse contexto, estão relacionadas a transdução de sinal, resposta inflamatória e autofagia (HABLE, *et al.*, 2022).

A ação indireta da metformina envolve a via insulina/IGF-1, que é ativada em um cenário de disponibilidade de nutrientes (GONZALES-ANGULO AM; MERIC-BERNSTAM F; 2010). A metformina também pode afetar as células cancerígenas indiretamente através da modulação da resposta imune (CAMERONAR, *et al.*, 2016).

Além do papel da metformina na proliferação celular e apoptose, a metformina demonstrou inibir muitas outras vias do câncer. Isso inclui bloquear a invasão de células tumorais inibindo a ativação da metaloproteinase-9 da matriz, ativando supressores de crescimento por meio da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb), resultando na parada de G₀/G₁ em células de câncer de próstata e inibindo células-tronco cancerígenas atividade (HIRSCH HÁ, *et al.*, 2009).

A metformina também apresenta efeitos sistêmicos que contribuem para seu potencial terapêutico anticancerígeno. Esses efeitos sistêmicos incluem a inibição do desenvolvimento do tumor, que diminuiu a sinalização de insulina/fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1, os níveis de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão celular, suprimindo o efeito Warburg (refere-se à rápida absorção e metabolismo da glicose pelas células cancerígenas por meio de um processo de glicólise aeróbica com o objetivo de gerar energia) e liberando lactato pelos tumores (VANCURA, A. *et al.*, 2018).

Uma meta-análise mostrou que o tratamento com metformina não possui relação com uma pior mortalidade em pacientes adultos com câncer. A análise de subgrupo sugere que a

terapia com metformina é potencialmente benéfica para cânceres do sistema reprodutivo, incluindo mama, ovário, endométrio e próstata (WEN, *et al.*, 2022).

O câncer de mama (CM) é uma das neoplasias malignas mais comuns no sexo feminino. Vários estudos sugeriram que a metformina reduz a incidência de câncer de mama em pacientes com DM2. A ação observada da metformina consiste em diminuir os níveis de glicose, limitando assim a disponibilidade de energia para as células cancerígenas. A metformina também demonstrou reduzir a expressão de FAS, um componente essencial da via de síntese de ácidos graxos, afetando assim a sobrevivência das células cancerígenas. (KASZNICKI, *et al.*, 2014).

O câncer colorretal (CCR) também é um dos cânceres mais comuns no mundo, com incidência crescente em países de baixa e média renda. O CCR é uma doença de caráter multifatorial, sendo consequência de fatores genéticos, ambientais e hábitos de vida (PIRES, *et al.*, 2021). Diversos estudos atuais, incluindo pesquisas fundamentais, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos, mostraram que a metformina pode ser uma droga quimiopreventiva candidata para diminuir o risco de desenvolvimento de CCR (ZHANG, *et al.*, 2011). Além disso, a substância altera o microbioma, afetando a regulação do metabolismo, como a homeostase da glicose, o metabolismo lipídico e o metabolismo energético. Essas alterações contribuem para a inibição do desenvolvimento e progresso do CCR (MCCREIGHT, *et al.*, 2016).

Uma limitação observada no estudo foi a dose de metformina usada *in vitro*. Uma dose alta pode ser prejudicial em humanos (HE., 2015). Portanto, o desafio é como atingir uma dose terapêutica no soro sem efeitos tóxicos. Além disso, os estudos *in vitro* foram conduzidos fora dos limites do corpo humano; portanto, os efeitos notáveis da metformina podem não ter relevância em ambientes clínicos. O foco deve estar em como obter meios de cultura com concentração fisiológica de fatores de crescimento e glicose, para que os efeitos da metformina observados em células tumorais isoladas possam ser extrapolados para humanos (DOWLING, *et al.*, 2012).

4 CONCLUSÃO

Alguns desses resultados são promissores; no entanto, estudos em larga escala, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo são necessários para abordar de forma conclusiva a eficácia da metformina em diferentes tipos de câncer.

Um número limitado de estudos investigou a relação com frequência, dose e duração da metformina no câncer em estágio inicial; no entanto, os resultados são inconsistentes e mais pesquisas são necessárias para entender melhor essa relação

Além disso, correlacionar a dose de metformina utilizada na medicina clínica com a concentração utilizada *in vitro* pode aumentar a utilidade clínica da metformina em neoplasias. Diversos estudos de revisão abordaram sobre a metformina e câncer de diferentes perspectivas, como tipos diferentes de câncer, em diabéticos ou não diabéticos, farmacologia e mecanismos moleculares. Porém, ainda não é o suficiente para uma percepção final sobre seu uso e reaproveitamento terapêutico.

REFERÊNCIAS

- Algire C, Moiseeva O, Deschenes-Simard X, Amrein L, Petruccelli L, Birman E, *et al.* A metformina reduz as espécies reativas endógenas de oxigênio e os danos associados ao DNA. *Câncer Prev Res (Philos)* 2012; 5 :536–43.
- Bailey CJ. Metformina: visão geral histórica. *Diabetologia* . (2017) 60 :1566–76. 10.1007/s00125-017-4318-z.
- Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S *et al.* O uso prolongado de metformina está associado à diminuição do risco de câncer de mama. *Cuidados com o Diabetes* 2010; 33: 1304-1308.
- Cameron AR, Morrison VL, Levin D, *et al.* Efeitos anti-inflamatórios da metformina independentemente do estado de diabetes. *Circo Res.* 2016; 119 :652–665.
- Cioce M, Pulito C, Strano S, Blandino G, Fazio VM. Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity. *Cells.* 2020 Nov 9;9(11):2439. doi: 10.3390/cells9112439. PMID: 33182253; PMCID: PMC7695274.
- Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016 Dec;27(12):2184-2195. doi: 10.1093/annonc/mdw410. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27681864; PMCID: PMC5178140.
- Dowling RJO, Niraula S., Stambolic V., Goodwin PJ Metformina no câncer: desafios translacionais. *Jornal de Endocrinologia Molecular.* 2012; 48 (3):R31–R43. doi: 10.1530/JME-12-0007.
- Fidan E, Onder Ersoz H, Yilmaz M, Yilmaz H, Kocak M, Karahan C, Erem C. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2011 Dec;48(4):297-302. doi: 10.1007/s00592-011- 0276-y. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21424914.
- Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, Decensi A, *et al.* Metformina e risco de câncer e mortalidade: uma revisão sistemática e meta-análise levando em consideração vieses e fatores de confusão. *Câncer Prev Res.* (2014) 7 :867–85. 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424.
- Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformina: uma oportunidade terapêutica no câncer de mama. *Clin Cancer Res.* 2010; 16 :1695–1700.
- Gu C, Zhang Z, Yu Y, Liu Y, Zhao F, Yin L, *et al.* A inibição da via PI3K/Akt reverteu a resistência ao progestágeno no câncer de endométrio. *Câncer Ciência.* 2011; 102 (3):557– 564.
- Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sahasrabudhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1639-1647. doi: 10.1007/s00125-017-4372-6. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776080; PMCID: PMC5709147.
- He L., ação de Wondisford F. Metformin: concentrações importam. *Metabolismo Celular.* 2015; 21 (2):159–162. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.003.

Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. A metformina atinge seletivamente as células-tronco do câncer e age junto com a quimioterapia para bloquear o crescimento do tumor e prolongar a remissão. *Res. de Câncer* 2009; 69 :7507–7511.

Hable, JYS, Campos, DC, Andrade, BYG, Bão, SN, & Farias, LR de. (2022). Tratamento com metformina em células de Câncer de Mama e sua influência na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS): Tratamento com metformina em células de Câncer de Mama e sua influência na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). *Revista Brasileira de Revisão de Saúde* , 5 (5), 20432–20441. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-212>

Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J Transl Med.* 2023 Jun 21;21(1):403. doi: 10.1186/s12967-023-04263-8. PMID: 37344841; PMCID: PMC10286395.

Kasznicki J, Sliwiska A, Drzewoski J. Metformina na prevenção e terapia do câncer. *Ann Transl Med.* (2014) 2:57. 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01

Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Apr 16; 11:191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191. PMID: 32425881; PMCID: PMC7212476.

Ma R, Yi B, Riker AI, Xi Y. Metformin and cancer immunity. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Nov;41(11):1403-1409. doi: 10.1038/s41401-020-00508-0. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32868904; PMCID: PMC7656961.

McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformina e o trato gastrointestinal. *Diabetologia.* (2016) 59 :426–35. 10.1007/s00125-015-3844-9.

Mendes, F. do S. B., & Dolabela, M. F. (2023). Reações adversas medicamentosas em pacientes em quimioterapia e estratégias de intervenções. *Arquivos De Ciências Da Saúde Da UNIPAR*, 27(1). <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i1.2023.9117>

Pernicova I e Korbonits M (2014) Modo de ação da metformina e implicações clínicas para diabetes e câncer. *Nat. Rev. Endocrinol* 10, 143–156

Pires, ME de P., Mezzomo, DS, Leite, FMM, de Lucena, TM, e silva, J. da silva, Pinheiro, MJA, Vargas, LJ, Quinteiros, MQ, & Oliveira, MC (2021). Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de literatura / Rastreamento do Câncer Colorretal: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Revisão de Saúde* , 4 (2), 6866–6881. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-233>

Podhorecka M, Ibanez B, Dmoszynska A. Metformina - seus potenciais efeitos anti-câncer e antienvhecimento. *Postepy Hig Med Dosw* . (2017) 71 :170–5. 10.5604/01.3001.0010.3801.

Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Özgüroglu M, Azevedo SJ, Cruz FM, *et al.* Everolimus mais terapia endócrina para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado negativo para receptor de estrogênio positivo e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano: um ensaio clínico. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (7):977–984.

Safe S, Nair V, Karki K. Metformin-induced anticancer activities: recent insights. *Biol Chem.* 2018 Mar 28;399(4):321-335. doi: 10.1515/hsz-2017-0271. PMID: 29272251.

Spiring MJ. O mistério da metformina. *J Biol Chem.* 2019; 294 (17):6689–6691. doi: 10.1074/jbc.CL119.008628.

Stynen B, Abd-Rabbo D, Kowarzyk J, Miller-Fleming L, Aulakh SK, Garneau P, *et al.* Alterações dos estados bioquímicos celulares são reveladas na dinâmica do complexo homomérico de proteínas. *Célula.* (2018) 175 :1418–29. 10.1016/j.cell.2018.09.050.

Ugwueze CV, Ogamba OJ, Young EE, Onyenekwe BM, Ezeokpo BC. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2020 Apr 27; 2020:7180923. doi: 10.1155/2020/7180923. PMID: 32399389; PMCID: PMC7201450.

Vancura, A. *et al.* Metformin as an Anticancer Agent. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 39, n. 10, p. 867–878, 1 out. 2018.

Wang Y., Liu HH, Cao YT, Zhang LL, Huang F., Yi C. O papel da dinâmica mitocondrial e da mitofagia na carcinogênese, metástase e terapia. *Frente. Célula Dev. Biol.* 2020; 8 :413. doi: 10.3389/fcell.2020.00413.

Wen J, Yi Z, Chen Y, Huang J, Mao X, Zhang L, Zeng Y, Cheng Q, Ye W, Liu Z, Liu F, Liu J. Efficacy of metformin therapy in patients with cancer: a meta-analysis of 22 randomised controlled trials. *BMC Med.* 2022 Oct 24;20(1):402. doi: 10.1186/s12916-022-02599-4. PMID: 36280839; PMCID: PMC9594974.

Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, Soberanes S, Sullivan LB, Anso E, Glasauer A, Dufour E, Mutlu GM, Budigner GS, Chandel NS. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife.* 2014 May 13;3:e02242. doi: 10.7554/eLife.02242. PMID: 24843020; PMCID: PMC4017650.

Zakikhani M, Fantus IG *et al.* A metformina inibe o alvo mamífero da iniciação da tradução dependente de rapamicina em células de câncer de mama. *Câncer Res* 2007; 67: 10804– 10812. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, *et al.* Risco reduzido de câncer colorretal com terapia com metformina em pacientes com diabetes tipo 2: uma meta-análise. *Cuidados com o Diabetes.* (2011) 34 :2323–8. 10.2337/dc11-0512.

Zhou M, Xia L, Wang J. Transporte de metformina por um transportador de cátion orgânico estimulado por próton recém-clonado (transportador de monoamina de membrana plasmática) expresso no intestino humano. *Droga Metab Dispos.* 2007; 35 :1956–1962.