

## ATUAÇÃO DA METFORMINA NO CÂNCER DE PRÓSTATA

Rafhael Almeida Santos<sup>1</sup>, e-mail: rafhaelalm547@gmail.com;  
Letícia Holanda Pessoa de Almeida Correia<sup>1</sup>, e-mail: leticiahpac@gmail.com;  
Augusto José Freire Tavares<sup>1</sup>, e-mail: gutoft@hotmail.com  
Ricardo Augusto de Almeida Correia<sup>2</sup> (Orientador), e-mail: dr.rico@ig.com.br

Centro Universitário Tiradentes<sup>1</sup>/Graduação em Medicina/Maceió, AL.  
Universidade Federal de Alagoas<sup>2</sup>/Médico/Maceió, AL

### 4.00.00.00-1 Ciências da Saúde 4.01.00.00-6 Medicina

**RESUMO:** INTRODUÇÃO: A Metformina é um dos antihiperlipidêmicos mais antigos e mais bem estudados até hoje (SALBER et al., 2017). Esse hipoglicemiante é amplamente prescrito para as diferentes faixas socioeconômicas, no Brasil e no mundo (RAMOS et al., 2016). Recentes pesquisas têm demonstrado que a metformina atua não somente no tratamento da diabetes como também na evolução de diferentes tipos de cânceres, dentre eles o câncer de próstata (CaP). Essa atuação extra é atribuída à ativação de AMPK, um agente anticancerígeno em potencial quando está altamente ativado, e inibição do mTOR, bloqueando o crescimento do câncer (ZINGALES et al., 2017) OBJETIVO: descrever a relação atual entre a metformina e o câncer de próstata. MATERIAIS E MÉTODOS: o método de pesquisa utilizado para a realização desse trabalho se baseou na revisão de literatura, foram consultadas cinco referências em relação a atuação da metformina no câncer de próstata em bases de dados como PubMed, Frontiers, NEJM, American Diabetes Association, através dos descritores: Metformin, Cancer e Prostate. RESULTADOS: existe um debate contínuo através de metanálises e estudos sobre o uso de metformina e a prevenção e tratamento do carcinoma de próstata (ABDELGADIR et al., 2017). Apesar de não haver compreensão do mecanismo de ação da metformina em células tumorais, já é bem estabelecido o seu efeito antiproliferativo em células cancerígenas in vitro. A principal explicação para o efeito antineoplásico da metformina seria a ativação da AMPK e a inibição da mTOR, resultando no bloqueio do ciclo celular na fase G1/S (GRISS et al., 2015). Esse efeito foi demonstrado na administração de metformina isoladamente e associada com outros fármacos antineoplásicos utilizados para o tratamento do câncer de próstata. Embora a ativação da AMPK seja o principal mecanismo de ação através do qual a metformina exerce seu efeito anticancerígeno, outros mecanismos de ação antineoplásicos como aumento da expressão de REDD1, diminuição dos níveis de ciclina D1 e de proteína c-MYC foram demonstrados (ZINGALES et al., 2017). CONCLUSÃO: desempenhando um papel central como regulador metabólico e indiretamente como agente antiproliferativo e anticancerígeno, a metformina parece um candidato real adjuvante mais acessível do que outras opções terapêuticas caras para o tratamento de câncer de próstata. Embora a relação desse hipoglicemiante com o câncer de próstata tenha sido amplamente estudada, ainda não é completamente compreendida. Outros estudos são necessários, portanto, para determinar, por exemplo, qual a dose de metformina pode causar efeitos antineoplásicos no metabolismo das células cancerosas in vivo.

**Palavras-chave:** Metformina, Câncer de próstata, Antineoplásico

**ABSTRACT:** INTRODUCTION: Metformin is one of the oldest and best studied antihyperglycemics to date (SALBER et al., 2017). This hypoglycemic is widely prescribed for the different socioeconomic ranges, in Brazil and in the world (RAMOS et al., 2016). Recent research has shown that metformin works not only in the treatment of diabetes but also in the evolution of different types of cancers, including prostate cancer (CaP). This extra action is attributed to the activation of AMPK, a potential anticancer agent when highly activated, and inhibition of mTOR, blocking the growth of cancer (ZINGALES et al., 2017). OBJECTIVE: to describe the current relationship between metformin and cancer of prostate. MATERIALS AND METHODS: Five references were consulted regarding the performance of metformin in prostate cancer in databases such as PubMed, Frontiers, NEJM, American Diabetes Association, through the descriptors: Metformin, Cancer and Prostate. RESULTS: RESULTS: There is ongoing debate through meta-analyses and studies on the use of metformin and the prevention and treatment of prostate carcinoma (ABDELGADIR et al., 2017). Although there is no understanding of the mechanism of action of metformin in tumor cells, its antiproliferative effect on cancer cells in vitro is well established. The main explanation for the antineoplastic effect of metformin would be AMPK

activation and mTOR inhibition, resulting in G1 / S cell cycle blockade (GRISS et al., 2015). This effect has been demonstrated in the administration of metformin alone and associated with other antineoplastic drugs used for the treatment of prostate cancer. Although AMPK activation is the main mechanism of action through which metformin exerts its anti-cancer effect, other antineoplastic mechanisms of action such as increased REDD1 expression, decreased levels of cyclin D1 and c-MYC protein have been demonstrated (ZINGALES et al. al., 2017). **CONCLUSION:** By playing a central role as a metabolic regulator and indirectly as an antiproliferative and anticancer agent, metformin appears to be a more effective adjuvant candidate than other expensive treatment options for the treatment of prostate cancer. Although the relationship of this hypoglycemic to prostate cancer has been extensively studied, it is still not completely understood. Further studies are therefore needed to determine, for example, which dose of metformin may cause antineoplastic effects on the metabolism of cancer cells in vivo.

**Keywords:** Metformin, Prostate cancer, Antineoplastic

**Referências/references:**

- ABDELGADIR, E.; ALIA, R.; RASHIDA, F.; BASHIER, A. Effect of Metformin on Different Non-Diabetes Related Conditions, a Special Focus on Malignant Conditions: Review of Literature. *Journal Of Clinical Medicine Research*. Toronto, p. 388-395. jan. 2017. Disponível em: <<http://www.jocmr.org/index.php/JOCMR/article/view/3036/1800>>. Acesso em: 12 out. 2017.
- GRISS, T.; VINCENT, E. E.; EGNATCHIK, R.; CHEN, J.; MA, E. H.; FAUBERT, B.; VUILLET, B.; DEBERARDINIS, R. J.; JONES, R. G. Metformin Antagonizes Cancer Cell Proliferation by Suppressing Mitochondrial-Dependent Biosynthesis. *Plos Biology*. Barcelona, p. 1-23. dez. 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosbiology/article/file?id=10.1371/journal.pbio.1002309&type=printable>>. Acesso em: 12 out. 2017.
- RAMOS, L. R.; TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; LUIZA, V. L.; PIZZOL, T. S.; ARRAIS, P. S. D.; MENGUE, S. S. Polypharmacy and Polymorbidity in Older Adults in Brazil: a public health challenge. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 50, n. 2, p.1-11, abr. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102016000300308](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300308)>. Acesso em: 12 out. 2017.
- SALBER, G. J.; WANG, Y.; LYNCH, J. T.; PASQUALE, K. M.; RAJAN, T. V.; STEVENS, R. G.; GRADY, J. J.; KENNY, G. M. Metformin Use in Practice: Compliance with Guidelines for Patients with Diabetes and Preserved Renal Function. *American Diabetes Association*, Virginia, v. 35, n. 3, p.154-161, jul. 2017. Disponível em: <<http://clinical.diabetesjournals.org/content/35/3/154>>. Acesso em: 12 out. 2017.
- ZINGALES, V.; DISTEFANO, A. RAFFAELE, M.; ZANGHI, A. BARBAGALLO, I.; VANELLA, L. Metformin: A Bridge between Diabetes and Prostate Cancer. *Frontiers In Oncology*, Lausanne, v. 7, n. 243, p.1-7, set. 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00243/pdf>>. Acesso em: 12 out. 2017.