

Metformina e Cancro da Próstata: Qual a Evidência?

Metformin and Prostate Cancer: What is the Evidence?

Catarina T. Vieira^{1*}, Ana Luísa Monteiro¹, Catarina Campos², Isabel Chão³, Joana Gonçalves³

*Autor Correspondente/Corresponding Author

Catarina T. Vieira [dra.catarina.vieira@gmail.com]

Praceta Amândio Ferreira Pinto n.º 6, 1.º direito, 4710-074 Braga, Portugal

ORCID iD: 0009-0007-2170-4065

RESUMO

INTRODUÇÃO: O cancro da próstata (CaP) é a neoplasia mais prevalente no sexo masculino a nível mundial. Apesar dos avanços terapêuticos, até 30%-50% dos doentes apresentam recorrência da mesma. Nos últimos anos, tem sido descrito o potencial anti-neoplásico da metformina, nomeadamente na incidência e prognóstico do CaP. O objetivo desta revisão será avaliar a evidência sobre o uso da metformina na redução da recorrência e no aumento da sobrevivência dos doentes com CaP.

MÉTODOS: As autoras realizaram uma pesquisa bibliográfica em bases de dados de medicina baseada na evidência, tendo sido incluídos artigos publicados entre 01/2010 e 05/2022, em idioma português e inglês. Os termos MeSH utilizados foram “metformin”, “prostate cancer” e “therapy”. A atribuição de nível de evidência e força de recomendação foi realizada atendendo à escala *Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT)*.

RESULTADOS: Na pesquisa inicial obtiveram-se 17 artigos, dos quais foram selecionadas 3 meta-análises para a realização desta revisão. Todas as meta-análises revelaram uma diminuição da recorrência do CaP nos utentes a utilizar metformina. As 3 meta-análises verificaram ainda uma melhoria da sobrevivência global e específica por CaP nos utentes sob tratamento com metformina, no entanto, apenas uma delas demonstrou associação estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO: Esta revisão concluiu, com uma força de recomendação B, que a utilização de metformina poderá ter impacto positivo na redução da recorrência e na melhoria da sobrevivência dos doentes com CaP. No entanto, será necessário realizar mais estudos, com maior robustez e qualidade, para confirmar esta relação.

PALAVRAS-CHAVE: Metformina/usoterapêutico; Neoplasias da Próstata/mortalidade; Neoplasias da Próstata/tratamento farmacológico

1. USF Lethes, ACES Alto Minho, ARS Norte, Portugal. 2. USF Foz do Minho, ACES Alto Minho, ARS Norte, Portugal. 3. USF Gil Eanes, ACES Alto Minho, ARS Norte, Portugal.

Recebido/Received: 2022/07/22 - Aceite/Accepted: 2023/03/09 - Publicado online/Published online: 2023/03/20 - Publicado/Published: 2023/03/31

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PCa) is the most prevalent cancer in males worldwide. Despite therapeutic advances, up to 30%-50% of patients experience recurrence. In recent years, the antineoplastic potential of metformin has been described in the incidence and prognosis of PCa. The aim of this review will be to assess the evidence on the use of metformin to reduce recurrence and increase survival in patients with PCa.

METHODS: The authors carried out a literature search in evidence-based medicine databases, including articles published between 01/2010 and 05/2022, in Portuguese and English. The MeSH terms used were “metformin”, “prostate cancer” and “therapy”. The level of evidence and strength of recommendation were assigned according to the Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT) scale.

RESULTS: In the initial search, 17 articles were obtained, of which 3 meta-analyses were selected to carry out this review. All meta-analyses revealed a decrease in PCa recurrence in patients using metformin. The 3 meta-analyses also found an improvement in overall and PCa-specific survival in patients treated with metformin, however, only one of them showed a statistically significant association.

CONCLUSION: This review concluded, with a strength of recommendation B, that the use of metformin may have a positive impact on reducing recurrence and improving the survival of patients with PCa. However, it will be necessary to carry out more studies, with greater robustness and quality, to confirm this relationship.

KEYWORDS: Metformin/therapeutic use; Prostatic Neoplasms/drug therapy; Prostatic Neoplasms/mortality

INTRODUÇÃO

O cancro da próstata (CaP) é a neoplasia mais prevalente e a segunda com maior incidência nos homens em todo o mundo.¹ Os avanços no tratamento têm contribuído para uma redução da mortalidade ao longo dos últimos 22 anos, no entanto, aproximadamente 30%-50% dos doentes submetidos a tratamento definitivo apresentam recorrências.²

Embora a metformina continue a ser a terapêutica de primeira linha na diabetes *mellitus* (DM) tipo 2,³ o seu potencial anti-neoplásico tem sido evidenciado em vários tipos de cancro, incluindo pulmão, cólon-retal, pâncreas, fígado, mama e próstata.⁴ No CaP em particular, o uso de metformina tem demonstrado não só redução da sua incidência, mas também resultados positivos a nível do seu prognóstico, nomeadamente na diminuição da progressão e recorrência, e na melhoria da sobrevivência. No entanto, muitos destes estudos apresentam ainda resultados inconclusivos ou controversos.⁵⁻¹¹

Assim, o objetivo desta revisão será avaliar especificamente a evidência mais recente sobre o uso da metformina na redução da recorrência e no aumento da sobrevivência dos doentes com CaP, em comparação com doentes que não realizem este tratamento.

MÉTODOS

Inicialmente, as investigadoras procederam à elaboração da pergunta de investigação, atendendo ao modelo

PICO. A estruturação da mesma encontra-se na Tabela 1.

Após esta etapa, foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica e artigos científicos nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, Practice Guidelines, Infobase e Evidence Based Medicine Online. Foram incluídas publicações de 1 de janeiro de 2010 a 9 de maio de 2022, nas línguas inglesa e portuguesa, e foram utilizados os termos MeSH “metformin”, “prostate cancer” e “therapy”. Os critérios de exclusão empregados consistiram em artigos que incluíssem doentes tratados com metformina associada a outros antidiabéticos orais ou doentes com outros tipos de cancros que não o CaP, estudos em animais, artigos de revisão, artigos repetidos ou incluídos em revisões sistemáticas ou meta-análises previamente selecionadas, estudos que não respondessem à pergunta de investigação inicialmente colocada e artigos redigidos noutras línguas que não o português e o inglês.

Posteriormente, foi realizada a análise dos artigos selecionados, utilizando a escala *Strenght Of Recomendation Taxonomy* (SORT) da American Family Physician. Esta escala permite atribuir diferentes níveis de evidência (NE 1-3), tendo em conta a qualidade dos estudos, e distintos graus de força de recomendação (FR A-C), em função da consistência das evidências disponíveis.¹² A classificação da escala SORT encontra-se na Tabela 2.

TABELA 1. Estruturação da pergunta de investigação segundo o modelo PICO.

População	Doentes com CaP
Intervenção	Tratamento com metformina
Comparação	Sem tratamento com metformina
Outcome	Recorrência e sobrevivência

TABELA 2. Classificação em níveis de evidência e graus de força de recomendação segundo a escala SORT.

Níveis de Evidência	
1	Evidência orientada para o doente de boa qualidade.
2	Evidência orientada para o doente com qualidade limitada.
3	Outras evidências: <i>guidelines</i> de consenso, extrapolações, prática clínica, opiniões, evidência orientada para a doença ou séries de casos.
Graus de Força de Recomendação	
A	Evidência consistente e de boa qualidade, orientada para o doente (resultados de mortalidade, morbilidade, melhoria sintomática, redução de custos e qualidade de vida).
B	Evidência inconsistente e de qualidade limitada, orientada para o doente (resultados de mortalidade, morbilidade, melhoria sintomática, redução de custos e qualidade de vida).
C	Baseado em consensos, prática clínica, opinião de expertos, evidência orientada para a doença (parâmetros fisiológicos ou intermédios que podem não ter impacto na melhoria dos resultados orientados para o doente, como por exemplo, pressão arterial), ou séries de casos.

RESULTADOS

Atendendo aos critérios de exclusão previamente mencionados, e após a aplicação dos filtros “ensaio clínico randomizado”, “estudo coorte/caso-controlo”, “revisão sistemática” e “meta-análise”, obtiveram-se na pesquisa inicial um total de 17 artigos. Através da leitura do título e resumo, foram excluídos 10 artigos, por não responderem à pergunta de investigação previamente formulada, e 4 por estarem já incluídos numa meta-análise (MA) selecionada. Assim, restaram 3 MA para leitura integral, tendo sido todas incluídas. As características destes estudos encontram-se resumidas na Tabela 3.

A MA de In Cheol Hwang e colaboradores (2015)⁶ incluiu 8 estudos (4 coortes e 4 casos-controlo) em doentes com CaP e DM tipo 2. Em 7 deles foi reportado o número de doentes incluídos, totalizando uma população de 4100 indivíduos, dos quais 2417 estavam medicados com metformina. O tempo médio de seguimento foi de 5,2 anos, sendo que 3 dos estudos não reportaram este dado. Os parâmetros de prognóstico avaliados variaram entre os diferentes estudos, mas incluíram o risco de recorrência, a progressão da doença, a mortalidade específica por CaP e a mortalidade global. A análise mostrou que, comparativamente aos doentes com CaP e DM tipo 2 medicados com metformina, aqueles que não utilizavam metformina apresentaram um risco aumentado de recorrência do CaP [RR = 1,20; IC 95% (1,00-1,44)].

Esta tendência também se verificou para os restantes parâmetros avaliados, mas sem significância estatisticamente comprovada. Um dos pontos fortes desta MA deve-se à elevada qualidade metodológica dos estudos incluídos, que apresentaram uma média de 8,38 segundo a escala de Newcastle – Ottawa, cuja pontuação pode variar entre 0 e 9. Outros pontos fortes encontrados são a consistência dos resultados referentes à recorrência do CaP e o facto de só terem sido incluídos doentes medicados com metformina que apresentavam DM tipo 2. Algumas limitações verificadas nesta MA são: a ausência de dados relativamente à dose e duração de uso da metformina, utilização concomitante de outros antidiabéticos e duração da DM; a heterogeneidade dos estudos selecionados em relação ao estadió de cancro, aos parâmetros de prognóstico avaliados e à definição de recorrência; e o desenho dos estudos incluídos, que foram predominantemente retrospectivos. Em conclusão, esta MA evidenciou que a metformina tem papel protetor no risco de recorrência do CaP, tendo sido atribuído um NE 1.

Por outra parte, a MA realizada por AD Raval e colaboradores (2016)⁷ incluiu um total de 9 estudos (8 coortes e 1 caso-controlo), dos quais em 5 foram incluídos utentes diabéticos com CaP e em 4 utentes com CaP independentemente de serem diabéticos ou não. A população total avaliada foi de 38 250 indivíduos, sendo que 8284 desses indivíduos eram diabéticos e 4357 encontravam-se sob metformina.

TABELA 3. Resumo das características dos artigos selecionados.

Referência	Tipo de Estudo	Metodologia	Resultados	Limitações	NE
In Cheol Hwang <i>et al</i> (2015) ⁶	Revisão Sistemática com Meta-análise	<p>Análise de 8 estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 coortes - 4 casos-controle <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N° doentes sob metformina: 2417* - N° doentes total: 4100* - Apenas foram incluídos doentes com DM2 <p>Tempo de seguimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Média: 5,2 anos [2,1-8,7]** <p>Parâmetros de prognóstico avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5: recorrência do CaP - 2: progressão do CaP - 2: mortalidade específica por CaP - 4: mortalidade global 	<p>Doentes com CaP e DMT2 que usam metformina apresentam um <u>risco de recorrência 20% menor</u></p> <p>Foi observada a mesma tendência para os restantes <i>outcomes</i>, porém, sem significância estatística</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1 estudo* sem dados numéricos da população incluída e 3 estudos** sem dados temporais (resultado final menos preciso) - Ausência de dados e heterogeneidade dos estudos selecionados (resultado final menos preciso) - Estudos majoritariamente retrospectivos (menor qualidade da evidência) 	1
Raval, AD <i>et al</i> (2015) ⁷	Revisão Sistemática com Meta-análise	<p>Análise de 9 estudos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 coortes - 1 caso-controle <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N° doentes sob metformina: 4357 - N° doentes total: 38 250 - Em 4 estudos, os doentes sob metformina podiam ter DM (ou não) <p>Tratamentos antineoplásicos utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4: doentes apenas prostatectomizados - 1: doentes sob radioterapia <p>Parâmetros de prognóstico avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5: recorrência bioquímica de CaP - 4: aparecimento de metástases - 5: mortalidade específica por CaP - 6: mortalidade global 	<p>Doentes com CaP sob metformina apresentaram <u>menor risco de recorrência bioquímica do cancro</u> (vs doentes sem metformina a realizar igual tratamento antineoplásico), sendo estes resultados superiores nos que realizaram radioterapia externa (vs utentes prostatectomizados)</p> <p>Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o uso de metformina e a mortalidade global ou específica por CaP e o aparecimento de metástases</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Heterogeneidade dos estudos selecionados (resultado final menos preciso) - Estudos selecionados são exclusivamente em inglês (viés de linguagem) - Estudos majoritariamente retrospectivos (menor qualidade da evidência) 	1

Quanto aos tratamentos antineoplásicos utilizados, 4 estudos incluíram apenas homens submetidos a prostatectomia radical, enquanto 1 estudo incluiu homens sob radioterapia. Em relação aos parâmetros de prognóstico, estes não foram unânimes nos distintos estudos, tendo, no entanto, sido avaliada a relação do uso de metformina com a recorrência bioquímica, aparecimento de metástases, mortalidade específica por CaP e mortalidade global. Os resultados obtidos revelaram que a utilização de metformina se associa a uma redução do risco de recorrência bioquímica de CaP, sendo estes resultados superiores nos que realizaram radioterapia, em comparação com doentes prostatectomizados [RR = 0,82; IC 95% (0,67-1,01)]. Uma explicação para estes resultados

consiste na melhoria da sensibilidade à radioterapia das células resistentes à radiação, através da ativação da quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), que, por sua vez, desempenha um papel fundamental na regulação do ciclo celular e na sobrevivência do tumor. No entanto, apenas um único estudo avaliou os efeitos da metformina em homens submetidos à radioterapia externa, e os achados deste estudo devem ser interpretados com cautela à luz das limitações metodológicas. Por outro lado, não existe associação estatisticamente significativa quer ao aparecimento de metástases [RR = 0,59; IC 95% (0,38-1,18)], quer à mortalidade global [RR = 0,86; IC 95% (0,65-1,15)] ou mortalidade específica por CaP [RR = 1,22; IC 95% (0,58-2,56)].

Referência	Tipo de Estudo	Metodologia	Resultados	Limitações	NE
Kancheng H <i>et al</i> (2019) ⁸	Revisão Sistemática com Meta-análise	<p>Análise de 30 estudos coorte</p> <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> - N° doentes sob metformina: 38 855 - N° doentes total: 334 735 - Todos os doentes sob metformina usavam este tratamento anti-diabético em monoterapia <p>Tratamentos antineoplásicos utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4: doentes sob radioterapia - 4: doentes prostatectomizados - 1: doentes sob docetaxel - 1: doentes a usar terapia de privação androgénica - 8: doentes a realizar tratamento misto - 2: sem referência ao tratamento anti-neoplásico usado <p>Parâmetros de prognóstico avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8: sobrevida livre de recorrência - 7: sobrevida específica por CaP* - 14: sobrevida global* 	<p>Doentes com CaP sob metformina apresentaram <u>benefícios na sobrevida global, específica de CaP e livre de recorrência</u> (vs doentes sem metformina a realizar igual tratamento antineoplásico)</p> <p>Estes ganhos foram mais acentuados nos utentes que realizaram radioterapia radical</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Heterogeneidade dos estudos selecionados (resultado final menos preciso) - 2 estudos* sem dados numéricos da população incluída (resultado final menos preciso) - Estudos selecionados são exclusivamente em inglês (viés de linguagem) - Estudos maioritariamente retrospectivos (menor qualidade da evidência) 	1

* Somatório dos 7 estudos avaliados na Revisão Sistemática cujos dados quantitativos da população incluída estavam especificados. ** Tempo de seguimento determinado com base nos 5 estudos de de Revisão Sistemática que apresentavam esses dados temporais clarificados.

Como ponto forte, destaca-se que esta MA tenha sido a primeira a avaliar a associação entre o uso de metformina e a progressão da doença em homens com CaP. De salientar ainda que os estudos foram controlados para potenciais confundidores e que a qualidade dos estudos incluídos foi avaliada através da STROBE *checklist* (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*), contrariamente ao observado nas restantes MA analisadas para a elaboração desta Revisão Baseada na Evidência, cuja qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo a escala de Newcastle - Ottawa. Algumas das limitações observadas prendem-se com o facto de nem todos os indivíduos diabéticos avaliados nos estudos estarem a realizar metformina como tratamento, a heterogeneidade dos estudos selecionados e estes serem maioritariamente retrospectivos. Desta forma, a MA revelou que os doentes com CaP sob metformina apresentam menor risco de recorrência bioquímica de CaP, pelo que as autoras atribuem um NE 1.

Kancheng H. e colaboradores⁸ elaboraram uma MA que incluiu 30 estudos de coorte, com 38 855 de doentes sob metformina, num total de 334 735 doentes, não estando medicados com outros fármacos anti-diabéticos. Relativamente a tratamentos antineoplásicos associados, verificou-se a existência de 4 estudos com doentes

sob radioterapia, 4 estudos com doentes prostatectomizados, 1 estudo com doentes sob docetaxel, 1 estudo com doentes a usar terapia de privação androgénica e 8 estudos com doentes a realizar tratamento misto. De referir ainda que 2 estudos não apresentam referência a tratamentos antineoplásicos usados. Quanto aos parâmetros de prognóstico, 8 estudos avaliaram a sobrevida livre de recorrência, 7 estudos a sobrevida específica por CaP e 14 estudos a sobrevida global. Os resultados obtidos são a favor do benefício da metformina em todos os parâmetros prognósticos mencionados (sobrevida livre de recorrência: [RR = 0,6; IC 95% (0,42-0,87)]; sobrevida específica por CaP: [RR = 0,78; IC 95% (0,64-0,94)]; sobrevida global: CaP: [RR = 0,72; IC 95% (0,59-0,88)]) por comparação com doentes sem metformina a realizar um tratamento antineoplásico idêntico. Estes ganhos foram mais acentuados nos utentes que realizaram radioterapia radical. De referir que os doentes tratados com docetaxel e terapia de privação androgénica, não foram concomitantemente submetidos a radioterapia. Como ponto favorável, esta MA possui uma elevada qualidade metodológica dos estudos incluídos que varia entre 6 e 9, segundo a escala de Newcastle - Ottawa. De salientar ainda o facto de terem selecionado estudos com doentes a fazerem apenas metformina como anti-diabético.

Os pontos menos positivos desta MA prendem-se com a heterogeneidade dos estudos selecionados, a presença de 2 estudos sem dados numéricos da população incluída, e com o facto de serem estudos maioritariamente retrospectivos. Por estes motivos, as autoras atribuíram a esta MA um NE 1.

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de analisar a informação disponível sobre o efeito da metformina em vários fatores prognósticos nos utentes com CaP.

As meta-análises incluídas nesta revisão demonstraram, de forma unânime, uma diminuição da recorrência do CaP nos utentes a utilizar metformina, sendo que numa delas essa redução alcançou um risco 20% menor.⁸ Foi também verificada uma melhoria da sobrevivência global e específica por CaP nos utentes com CaP sob tratamento com metformina, no entanto, em apenas uma delas se demonstrou existir associação estatisticamente significativa.⁶

Um dos pontos fortes desta revisão é o facto de apenas terem sido utilizadas MA, que são os estudos com maior validade científica. Para além disso, em todas as MA analisadas nesta revisão foi demonstrada evidência orientada para o doente de boa qualidade (NE1). No entanto, também é importante referir que todas elas apresentam limitações importantes. É exemplo disso a heterogeneidade da população avaliada, nomeadamente no que respeita aos tratamentos anti-neoplásicos utilizados, o que poderá ter tido influência nos resultados encontrados. A ausência de informação relativamente à dose e tempo de uso de metformina é também uma limitação no que concerne à definição consensual de posologia adequada para este tipo de utentes. Cabe destacar que também é necessário esclarecer qual o tempo de seguimento adequado, uma vez que o CaP tem habitualmente uma evolução muito indolente, o que pode ser um fator confundidor nos resultados que demonstram este benefício da metformina. Outro aspeto negativo importante, é o facto de não existirem estudos na população portuguesa, que tem características distintas das avaliadas, o que poderá levar a resultados distintos.

No sentido de se conseguir um maior nível de evidência no que diz respeito ao benefício da metformina na diminuição da recorrência do CaP, assim como na melhoria da sobrevivência relativa do mesmo, seria importante a realização de novos estudos, nomeadamente de ensaios clínicos controlados aleatorizados nesta população. Para isso, propõe-se a seleção de uma amostra representati-

va de pacientes portugueses seguidos em consulta de oncologia por CaP, que estejam a realizar o mesmo tipo de tratamento. Estes pacientes seriam posteriormente sujeitos a uma distribuição de forma aleatória, equitativa e duplamente cega para o grupo de intervenção, que receberia a mesma dose de metformina, e para o grupo controle. Decorrido o mesmo intervalo de tempo para ambos os grupos, avaliar-se-ia a recorrência e a sobrevivência relativa ao CaP em pacientes sujeitos e não sujeitos a terapia com metformina. Desta forma, seria possível estabelecer uma relação causa-efeito menos sujeita a distorções, sejam elas populacionais, de dose farmacológica ou de tempo de terapia ou seguimento.

CONCLUSÃO

A hipótese de que o uso de metformina poderá ter resultados positivos nos utentes com CaP tem vindo a ser estudada pela comunidade científica. Trata-se de um fármaco interessante no que refere à terapia oncológica, dada a sua segurança, características farmacodinâmicas e preço reduzido.

Nesta revisão conclui-se que a utilização de metformina poderá ter impacto positivo na redução da recorrência e na melhoria da sobrevivência (global e específica) nos utentes com CaP. Ainda assim, as autoras consideram que seria necessário realizar estudos de maior robustez e qualidade, nomeadamente ensaios clínicos controlados aleatorizados, com o intuito de fazer frente às principais limitações encontradas nesta revisão, nomeadamente no que respeita à uniformização da dose e do tempo de duração de utilização da metformina, assim como o aumento do tempo de seguimento da população em estudo. Desta forma, as autoras consideram que a evidência encontrada tem uma força de recomendação B.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO/ CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

CV, AM, CC, IC e JG: Revisão, escrita do artigo e aprovação da versão final

CV, AM, CC, IC and JG: Review, writing and approve of the final version to be published

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. WHO: Global Cancer Observatory [homepage on the Internet]. World Health Organization; [accessed Jun 2022]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=-total&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Atrue%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D.
2. UpToDate: Overview of approach to prostate cancer survivors [homepage on the Internet]. UpToDate; 2022. [accessed Jun 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-approach-to-prostate-cancer-survivors?search=cancro%20prostata%20mortalidade&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
3. ADA: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. Clin Diabetes. 2022;40:10–38. doi: 10.2337/cd22-as01.
4. UpToDate: Overview of cancer prevention [homepage on the Internet]. UpToDate; 2021. [accessed Jun 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cancer-prevention?search=metformina%20e%20cancro%20prostata&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H28310607.
5. Whitburn J, Edwards CM, Sooriakumaran P. Metformin and prostate cancer: a new role for an old drug. Curr Urol Rep. 2017;18:46. doi: 10.1007/s11934-017-0693-8.
6. Hwang IN, Park SM, Doosup D, Ahn HY, Rieken M, Shariat SF. Metformine association with lower prostate cancer recurrence in type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16:595-600. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.2.595.
7. Raval AD, Thakker D, Vyas A, Salkini M, Madhavan S, Sambamoorthi U. Impact of Metformin on Clinical Outcomes among Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015;18: 110–121. doi:10.1038/pcan.2014.52.
8. He K, Hu H, Ye S, Wang H, Cui R, Yi L. The effect of metformin therapy on incidence and prognosis in prostate cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Scientific Reports. 2019;9:2218. Doi: 10.1038/s41598-018-38285-w.
9. Konrad H, Stopsack KH, Ziehr DR, Rider JR, Giovannucci EL. Metformin and prostate cancer mortality: a meta-analysis. Cancer Causes Control. 2016;27:105-13. doi: 10.1007/s10552-015-0687-0.
10. Xiao Y, Zheng L, Mei Z, Xu C, Liu C, Chu X, Hao B. The impact of metformin use on survival in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:100449-58. doi: 10.18632/oncotarget.22117.
11. Yu H, Yin L, Jiang X, Sun X, Wu J, Tian H, et al. Effect of Metformin on Cancer Risk and Treatment Outcome of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. PLoS One. 2014;9:e116327. doi: 10.1371/journal.pone.0116327.
12. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. Am Fam Physician. 2004; 69: 548-56.