

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

FRANCIELY MACHADO RAMOS

**EFEITO DA METFORMINA NA SINALIZAÇÃO DO IGF-1R NO CÂNCER
ENDOMETRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Porto Alegre
2021**

FRANCIELY MACHADO RAMOS

**EFEITO DA METFORMINA NA SINALIZAÇÃO DO IGF-1R NO CÂNCER
ENDOMETRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de bacharel em Ciências
Biológicas do Instituto de Biociências da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ilma Simoni Brum da Silva
Coorientadora: MSc. Vânia Marisia Santos Fortes dos Reis

**Porto Alegre
2021**

CIP - Catalogação na Publicação

Ramos, Franciely Machado
EFEITO DA METFORMINA NA SINALIZAÇÃO DO IGF-1R NO
CÂNCER ENDOMETRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA /
Franciely Machado Ramos. -- 2021.
35 f.
Orientadora: Ilma Simoni Brum da Silva.

Coorientadora: Vânia Marisia Santos Fortes dos
Reis.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Biociências, Bacharelado em Ciências Biológicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Câncer de endométrio. 2. Metformina. 3. IGF-1R.
I. da Silva, Ilma Simoni Brum, orient. II. dos Reis,
Vânia Marisia Santos Fortes, coorient. III. Título.

FRANCIELY MACHADO RAMOS

**EFEITO DA METFORMINA NA SINALIZAÇÃO DO IGF-1R NO CÂNCER
ENDOMETRIAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de bacharel em Ciências
Biológicas do Instituto de Biociências da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ilma Simoni Brum da Silva

Coorientadora: MSc. Vânia Marisia Santos Fortes dos Reis

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Ilma Simoni Brum da Silva
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Edison Capp
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Leticia Viçosa Pires
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Rosa, por me encorajar e me apoiar incondicionalmente na busca pela formação acadêmica. Sem ela e seus esforços, eu não teria chegado tão longe. Muito obrigada!

Ao meu irmão Bernardo, por me fazer uma irmã, por todo o carinho e momentos divididos. À minha irmã canina, Tulipa, agradeço o amor incondicional e o companheirismo.

Agradeço à UFRGS, pela oportunidade de aprendizado em sala de aula e fora dela. Dentro da universidade encontrei muito mais do que buscava para minha futura profissão.

À família Machado, especialmente meus tios Selvino, Roque e Antônio, e as tias Edite e Karollyne, que sempre demonstram tanto cuidado e carinho comigo. Aos meus primos, que me acompanham desde criança, um muito obrigada por todos os momentos. Agradeço especialmente ao meu primo Rafael, pela irmandade que cultivamos desde a infância e o companheirismo que temos no dia a dia.

Às minhas amigas que me acompanham desde o ensino médio, Camila Centeno e Paula Caetano, pelo apoio, amor e histórias. Agradeço pela amizade que tem vencido distâncias e continua sendo um porto seguro.

Aos amigos incríveis que fiz ao longo do curso de Biologia e que espero ter ao meu lado durante toda a vida, Aline Mattos, Clara Heinrich, Daniel Viana, Alvina Vargas e Luana Godoy, meu muito obrigada pelo apoio durante a faculdade, dentro e fora dela, seja em momentos difíceis ou alegres. Um agradecimento especial à Marina Monteiro e à Raquel Mocellin, duas amigas especiais que levo no coração desde o primeiro semestre de faculdade.

Aos colegas de bolsa que durante todos esses anos fizeram a rotina e o trabalho mais leve e enriquecedor, meu muito obrigada. Um agradecimento especial a Dra. Fernanda Mello, com quem tive a honra de conviver e aprender por mais de dois anos.

À orientadora Prof.^a Ilma Brum agradeço por ter aceitado me orientar no presente trabalho e pelo conhecimento compartilhado. À minha coorientadora Vânia Marisia dos Reis agradeço as trocas, a preocupação e a atenção, e por todos os momentos em que me acalmaste com palavras de apoio.

E, por fim, gostaria de agradecer a todos que, de alguma forma, contribuíram para a chegada deste momento.

“O saber não ocupa espaço.”

(Orlando Pinto Machado)

RESUMO

O câncer de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais comuns em mulheres, principalmente nos países desenvolvidos. O aumento da incidência é associado ao aumento da obesidade e diabetes, ao aumento da expectativa média de vida, às mudanças na dieta e ao sedentarismo. O câncer endometrial é influenciado pelo estado hormonal e por fatores reprodutivos, sendo mais frequente no período pós-menopausa, quando pode ocorrer um desequilíbrio na sinalização do estrogênio. Fatores de risco como o diabetes e a obesidade estão fortemente correlacionados ao câncer de endométrio por causarem hiperglicemia e hiperinsulinemia, devido a resistência à insulina. A hiperglicemia leva à produção excessiva de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), sendo estes hormônios considerados antiapoptóticos, promotores da proliferação celular e atuam por vias semelhantes. O mecanismo de proliferação por eles causado está relacionado à via PI3K/Akt/mTOR. Tratamentos utilizando um agente insulino-sensibilizante, como a metformina, tem sido estudado pois este fármaco reduz a resistência à insulina e age potencialmente como um agente antineoplásico. O mecanismo de ação da metformina não está inteiramente elucidado. Desta forma, o objetivo desta revisão integrativa foi avaliar as informações publicadas sobre o efeito da metformina na via de sinalização do IGF-1R no tratamento do câncer de endométrio. Foi realizada uma busca nas plataformas Cochrane, PubMed e Embase onde inicialmente foram selecionados 33 artigos e após análises, 5 periódicos foram selecionados para fazer parte desta revisão. Os artigos trataram do efeito da metformina e sua possível ação na via de sinalização do IGF-1R, levando a crer que o fármaco age inibindo a via PI3K/AKT/mTOR e atrasando o feedback da via IGF-1R. Porém os dados apresentados ainda não elucidam por completo a questão e se faz necessário mais estudos que esclareçam a ação da metformina, especialmente no endométrio.

Palavras-chave: Câncer de endométrio; Metformina; IGF-1R.

ABSTRACT

Endometrial cancer is one of the most common gynecological neoplasms in women, especially in developed countries. The increased incidence is associated with increased obesity and diabetes, increased average life expectancy, changes in diet and sedentary lifestyle. Endometrial cancer is influenced by hormonal status and reproductive factors, being more frequent in the postmenopausal period, when an imbalance in estrogen signaling can occur. Risk factors such as diabetes and obesity are strongly correlated with endometrial cancer as they cause hyperglycemia and hyperinsulinemia due to insulin resistance. Hyperglycemia leads to excessive production of insulin and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1), and these hormones are considered anti-apoptotic, cell proliferation promoters and act in similar ways. The proliferation mechanism caused by them is related to the PI3K/Akt/mTOR pathway. Treatments using an insulin-sensitizing agent such as metformin have been studied as this drug reduces insulin resistance and potentially acts as an antineoplastic agent. The mechanism of action of metformin is not fully understood. Thus, the aim of this integrative review was to assess published information on the effect of metformin on the IGF-1R signaling pathway in the treatment of endometrial cancer. A search was performed on the Cochrane, PubMed and Embase platforms, where initially 33 articles were selected and after analysis, 5 journals were selected to be part of this review. The articles dealt with the effect of metformin and its possible action on the IGF-1R signaling pathway, leading to the belief that the drug acts by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway and delaying the feedback of the IGF-1R pathway. However, the data presented still do not fully elucidate the issue and further studies are needed to clarify the action of metformin, especially in the endometrium.

Keywords: Endometrial cancer; Metformin; IGF-1R.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – O ciclo menstrual: eventos hormonais e fases do ciclo ovariano e endometrial.....	13
Figura 2 – Mecanismos de ação antineoplásica da metformina.....	20
Figura 3 – Resultados da busca nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane.....	22
Figura 4 – Artigos selecionados para a revisão.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT	<i>AKT Serine/Threonine Kinase</i>
AMP	Monofosfato de Adenosina
AMPK	<i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
ATP	Trifosfato de Adenosina
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
IGF	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IGF-1R	Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IGFBP	Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Receptor de Insulina
LH	Hormônio Luteinizante
MAPK	<i>Mitogen Activated Kinase-like Protein</i>
mRNA	RNA mensageiro
mTOR	<i>Mechanistic target of rapamycin</i>
mTORC1	Complexo 1 do mTOR
PI3K	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase</i>
SHBG	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
STZ	Estreptozotocina
TRH	Terapia de Reposição Hormonal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	JUSTIFICATIVA	15
1.2	OBJETIVOS	15
1.2.1	OBJETIVO GERAL	15
1.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	16
2.2	IGF-1R E IR.....	17
2.3	METFORMINA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.....	18
3	METODOLOGIA	21
3.1	ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA.....	21
3.2	BUSCA DA LITERATURA.....	21
3.3	COLETA DOS DADOS.....	21
3.4	ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	22
3.5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	22
3.6	APRESENTAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5	CONCLUSÃO	30
	REFERÊNCIAS.....	31
	APÊNDICE A.....	35

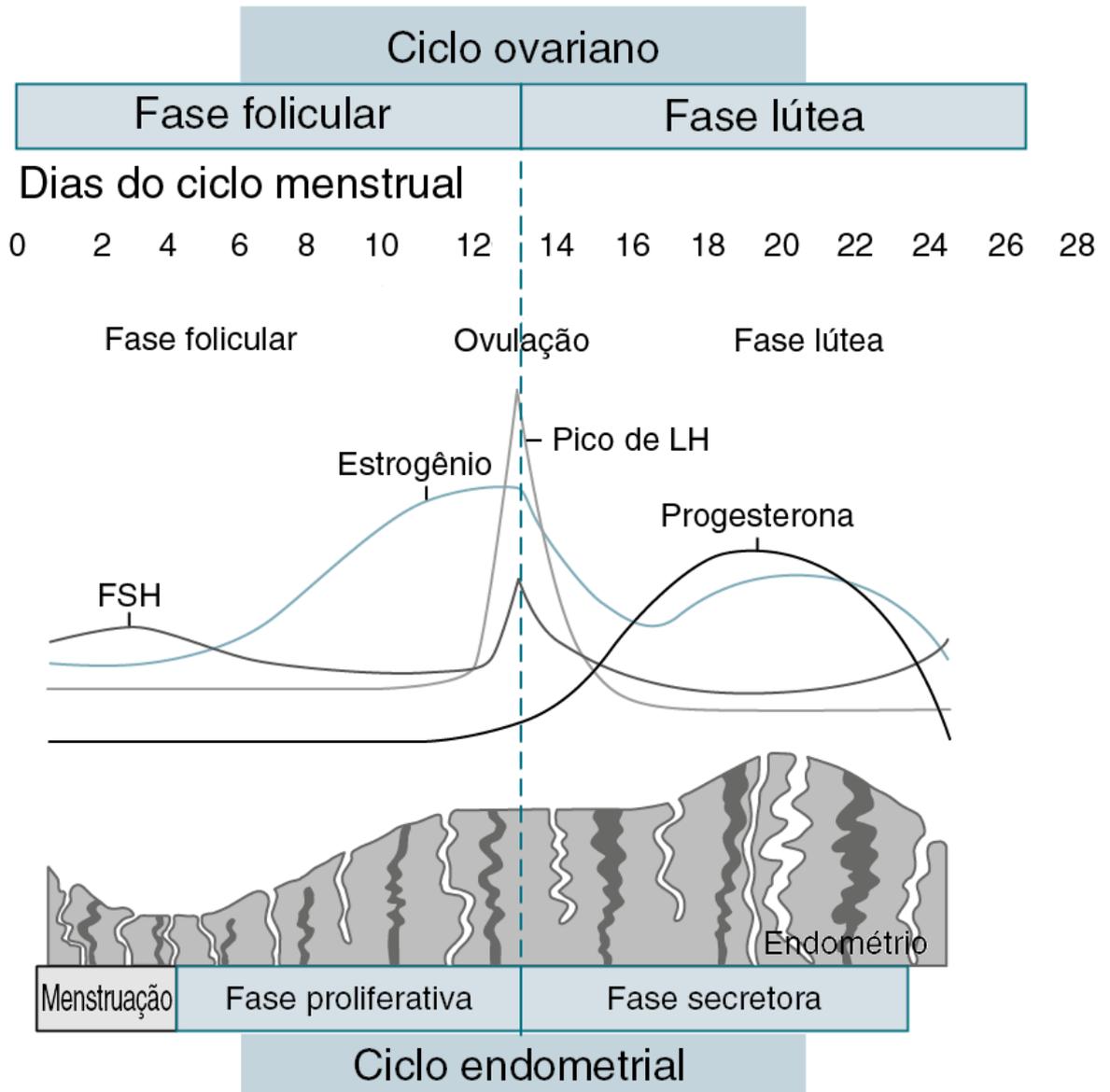
1 INTRODUÇÃO

O endométrio é a camada mucosa que reveste o útero internamente. É um tecido dinâmico que se remodela por mais de 400 ciclos de regeneração, diferenciação e descamação enquanto a mulher se encontra no período reprodutivo (GARGETT; CHAN; SCHWAB, 2008; JABBOUR et al., 2006). É dividido em duas zonas principais: camada funcional - constituída por glândulas desde o epitélio até o estroma; e camada basal - envolve a base das glândulas e vasos no estroma. A camada superior funcional é perdida durante a menstruação e é regenerada posteriormente, a partir da camada basal (OKULICZ; ACE; SCARRELL, 1997; PADYKULA, 1991; VERDI et al., 2014).

A função do endométrio é fornecer o suporte necessário para a implantação do embrião e em seguida para o crescimento do feto. Torna-se receptivo ao blastocisto durante a fase secretora, também conhecida como “janela de implantação” (SOARES LOPES et al., 2011). A espessura desse tecido depende da fase do ciclo menstrual e da idade da mulher. Alterações no endométrio adulto ocorrem a cada 28 dias em resposta às flutuações hormonais durante o ciclo menstrual, com um crescimento médio de 7 mm por ciclo (HARPER, 1992).

A atividade do endométrio é controlada pelos hormônios gonadotróficos, especificamente o hormônio folículo-estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH) e a gonadotrofina coriônica humana (hCG). Tais hormônios apresentam diferentes funções no sistema reprodutivo feminino. O LH e o FSH são produzidos pela adenohipófise e atuam sobre os ovários, promovendo a produção de estrógenos e progesterona que estimulam o crescimento e maturação do folículo ovariano, e posteriormente do corpo lúteo. Por sua vez, o hCG é produzido pelo sinciciotrofoblasto assim que o embrião é formado. Serve para manter o corpo lúteo e a produção de progesterona no início da gravidez, entre outras funções durante a gestação, incluindo manutenção do suprimento sanguíneo, diferenciação celular da placenta e crescimento do útero (EZCURRA; HUMAIDAN, 2014). O ciclo ovariano é acompanhado de crescimento cíclico e descamação do endométrio, controlados pelo estrogênio e pela progesterona. Podem-se identificar três fases distintas no endométrio durante o ciclo menstrual sendo estas: a menstruação, a fase proliferativa e a fase secretora; enquanto o ciclo ovariano é dividido entre fase folicular e fase lútea (Figura 1) (PATRICIA E. MOLINA, 2021).

Figura 1. O ciclo menstrual: eventos hormonais e fases do ciclo ovariano e endometrial.



Fonte: Adaptado de PATRICIA E. MOLINA, 2021.

A comunicação entre células epiteliais e estromais do endométrio, através de hormônios e fatores de crescimento, é necessária para o funcionamento adequado do tecido (HOPFER et al., 1994; KAMELLE; SIENKO; BENBROOK, 2002; VALDEZ et al., 2017). Após a proliferação estimulada por estrogênio, as células estromais endometriais semelhantes a fibroblastos são induzidas a diferenciar-se em células deciduais por estímulo da progesterona. Devido à intensa sinalização hormonal, o endométrio pode ser alvo de diversas patologias, incluindo desordens ginecológicas como a endometriose, pólipos cervicais e neoplasias.

O câncer de endométrio é uma das neoplasias malignas mais comuns em mulheres nos países desenvolvidos, e no Brasil ocupa o terceiro lugar entre as neoplasias que mais acometem o trato genital feminino (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). A alta incidência se deve, em parte, ao aumento da obesidade e do diabetes, ao aumento da expectativa média de vida, às mudanças na dieta e ao sedentarismo (ARAÚJO JÚNIOR; ATHANAZIO, 2007). Atualmente, o tratamento para o câncer de endométrio é cirúrgico e após a cirurgia é avaliado o estágio do tumor usando o sistema FIGO (LU; BROADDUS, 2020).

O Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1 (IGF-1) é produzido por vários tipos de células, mas principalmente pelos hepatócitos. Possui características de hormônio e de fator de crescimento, podendo produzir respostas locais e sistêmicas (DJIOGUE et al., 2013). A via de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) é uma complexa rede que inclui 2 ligantes (IGF-1 e IGF-2), 2 receptores (IGF-1R e IGF-2R) e 6 proteínas de ligação a IGF (IGFBP1-6) (SUN; SUN; SHEN, 2017).

A metformina (N,N-dimethylbiguanide) é uma biguanina oral e age como sensibilizante de insulina, derivada originalmente da planta *Galega officinalis*. Foi usada por séculos na Europa como tratamento do diabetes desde a época medieval (RODRIGUES NETO et al., 2015). Este fármaco tem sido a primeira escolha de tratamento em pacientes com diabetes tipo 2 pois aumenta a captação de glicose nos tecidos periféricos (NESTLER, 2008; SHAO et al., 2014; KOTHARI; DHAMI-SHAH; SHAH, 2019). Ela também inibe a proliferação celular pela ativação da via da AMPK (*AMP-activated protein kinase*), que interfere com a via PI3K/AKT e MAPK (ZHANG et al., 2013). Acredita-se que a metformina age na redução da gliconeogênese diminuindo os níveis de ATP e aumentando os de AMPK. Essa droga já é reconhecida pela sua eficácia na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), pois aumenta a sensibilidade à insulina e permite a diminuição de esteroides circulantes. Os resultados observados são a normalização do ciclo menstrual e aumento da fertilidade (LIVINGSTONE; COLLISON, 2002).

Vários fatores relacionados à hiperinsulinemia, como a SOP, a Síndrome Metabólica e o diabetes, podem influenciar a proliferação endometrial por meio de ações diretas ou indiretas. Dessa forma, Campagnoli e colaboradores (2013) chegaram a sugerir o uso de metformina como um agente preventivo de carcinoma

endometrial, visto que a metformina combinada com mudança no estilo de vida diminui esses fatores, inibindo a proliferação celular endometrial (CAMPAGNOLI et al., 2013).

Dessa forma, este presente trabalho visa reunir informações até então publicadas sobre o efeito da metformina no tratamento do câncer de endométrio e seu efeito na via de sinalização do IGF-1R.

1.1 JUSTIFICATIVA

A incidência do câncer de endométrio vem aumentando nos países desenvolvidos, com estimativa de mais de 66 mil casos no ano de 2021 nos EUA. A obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para essa doença e, à medida que as taxas de obesidade aumentam, as taxas de câncer de endométrio também aumentam. O IGF-1R desempenha um papel importante na tumorigênese endometrial, visto que tem seu aumento relacionado às condições consideradas fatores de risco para o câncer de endométrio como a obesidade, diabetes e hiperinsulinemia. Ainda assim, os resultados apresentados até então em estudos direcionados ao IGF1 e IGF-1R são controversos e os mecanismos pelos quais a metformina exerce seu efeito no câncer de endométrio não são totalmente esclarecidos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Compilar e analisar dados disponíveis na literatura acerca do efeito da metformina na via de sinalização do IGF-1R no câncer de endométrio.

1.2.2 Objetivos específicos

- Realizar leitura exploratória das obras bibliográficas;
- Verificar quais os conteúdos dos artigos consultados têm relação com a pesquisa;
- Ordenar e sumarizar os dados contidos nas fontes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O carcinoma endometrial é oriundo da porção epitelial do endométrio e apresenta grande heterogeneidade em sua morfologia e nas alterações moleculares (VITALE et al., 2016). A lesão precursora predominante do câncer endometrial é a hiperplasia endometrial atípica, que representa uma das formas de proliferação celular anormal (MOORE; BREWER, 2017). A hiperplasia endometrial pode se apresentar como sendo simples, com núcleos normais, ou atípica, com anomalias citológicas e na arquitetura celular. Essas lesões constituem potenciais carcinomas, com aproximadamente 50% de risco de evoluir a este estágio, e são caracterizadas pelo aumento da relação glândula/estroma (MOORE; BREWER, 2017).

Tradicionalmente, o carcinoma endometrial tem sido classificado em duas categorias histológicas com base em sua incidência, responsividade ao estrogênio e prognóstico (BOKHMAN, 1983), sendo estas: o tipo I (principal subtipo é o adenocarcinoma) que representa cerca de 80% dos casos, é estrogênio-dependente e está relacionado ao diabetes mellitus e ao aumento das taxas de obesidade na população. Geralmente é diagnosticado em estágios iniciais e, por isso, costuma ter melhor prognóstico. (OPŁAWSKI et al., 2017). O câncer de endométrio tipo II é independente de hormônios, mais agressivo e dá origem a metástases em estágios iniciais, sinalizando um prognóstico menos favorável (COLOMBO et al., 2011; MURALI; SOSLOW; WEIGELT, 2014; OPŁAWSKI et al., 2017). Na última década, foi proposta uma nova classificação do câncer de endométrio com dados baseados em análises genômicas, transcriptômicas e proteômicas que categorizou os cânceres endometriais em quatro categorias: POLE (ultra mutado), MSI (hiper mutado), número de cópias baixo (tipo endometriode) e número de cópias alto (tipo seroso) (KIRK, 2013; MURALI; SOSLOW; WEIGELT, 2014).

Entre os fatores de risco para o câncer de endométrio encontram-se envolvidos fatores genéticos, nuliparidade, menopausa tardia, e o uso de terapias de reposição hormonal (TRH) após a menopausa (ARIMA et al., 2017; KOTOWICZ et al., 2017). Também têm sido implicados no desenvolvimento do câncer de endométrio o ganho de gordura corporal e a ingestão excessiva de ácidos graxos que causam o aumento dos níveis de estrogênio circulante (KURIBAYASHI et al., 2017). Estudos epidemiológicos constataram que a hiperinsulinemia e a obesidade estão

relacionadas a diversos tipos de cânceres (LAUBY-SECRETAN et al., 2019; RAGLAN et al., 2019). Mais de 50% dos casos de câncer de endométrio tem sua causa atribuída à obesidade (ONSTAD; SCHMANDT; LU, 2016). Isso ocorre não só por causa do hiperestrogenismo, mas também da resistência à insulina e hiperinsulinemia, que modulam a proliferação das células (CALLE; KAAKS, 2004; ZHANG et al., 2013).

Comparado com todos os outros tipos de câncer, o câncer endometrial tem a correlação mais forte com a obesidade. Mulheres com índice de massa corporal (IMC) normal (18.5 a 24.9 kg/m²) têm um risco de câncer endometrial de 3% ao longo da vida, mas para cada 5 unidades de aumento do IMC, o risco de câncer aumenta em mais de 50%. (RENEHAN et al., 2008; LU; BROADDUS, 2020).

Ademais, o estilo de vida moderno e a falta de exercícios físicos têm levado ao aumento dos casos de obesidade, diabetes, hiperinsulinemia e outros distúrbios metabólicos que são fatores de risco do câncer de endométrio, levando a um aumento na incidência desse câncer, principalmente nos desenvolvidos países.

2.2 IGF-1R E IR

O receptor de insulina (IR) e o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1R) são receptores de tirosina quinase intimamente relacionados com 57% de identidade de sequência e alta similaridade estrutural. (LEROITH; HOLLY; FORBES, 2021). O IR é formado por duas unidades extracelulares α idênticas, que contém os domínios de ligação da insulina e duas unidades transmembrana β , onde está localizado o domínio com atividade tirosina quinase. O IR possui duas isoformas (IR-A e IR-B) e após a ligação da insulina ao seu receptor, ele é ativado por meio de auto fosforilação causando a ativação de moléculas intracelulares que irão gerar uma resposta biológica. (ARCIDIACONO et al., 2012).

O IGF-1R funciona de maneira análoga ao IR sendo ativado por ligantes e então auto fosforilação. O receptor IGF-1 (IGF-1R) é comumente expresso no endométrio normal e no câncer endometrial, tanto no epitélio glandular quanto no estroma, tendo a expressão no endométrio regulada pelo estrogênio (KLEINMAN et al., 1995).

A insulina é um hormônio considerado um agente mitogênico e antiapoptótico, além de atuar aumentando a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e diminuindo os níveis das proteínas de ligação ao IGF (IGFBP), aumentando a biodisponibilidade deste fator (NIEMAN et al., 2013). A hiperinsulinemia se refere ao excesso de insulina na corrente sanguínea, provocado pela resistência à insulina. A

resistência à insulina leva a uma diminuição da captação de glicose pelas células, principalmente musculares. Isto causa o aumento dos níveis de glicose na circulação, levando a hiperglicemia. Como tentativa de compensação, o pâncreas endócrino aumenta a sua produção de insulina, levando à hiperinsulinemia (LIVINGSTONE; COLLISON, 2002). O diabetes mellitus tipo 2 tem sido fortemente associado com o câncer de endométrio, visto que causa a hiperinsulinemia.

Estudos clínicos e epidemiológicos apontam uma ligação entre a resistência à insulina e o câncer de endométrio (YAP et al., 2008). Os mecanismos para esta associação não estão bem esclarecidos, mas acredita-se que ocorra de duas formas. De forma indireta, onde os altos níveis de insulina e o aumento da biodisponibilidade do IGF-1 inibem a síntese hepática de SHBG (Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais). Ambos os hormônios atuam estimulando a síntese ovariana de esteroides sexuais, os quais estimulam a proliferação celular no epitélio endometrial e inibem a apoptose (ARCIDIACONO et al., 2012). E de forma direta, promovendo a proliferação e a sobrevivência celular através das vias da PI3K/AKT (*Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*)/(*AKT Serine/Threonine Kinase*) e Ras/MAPK (*Mitogen activated kinase-like protein*) (MU et al., 2012).

Diversos fatores associados à hiperinsulinemia, como a Síndrome Metabólica, o diabetes e a SOP, afetam de maneira direta ou indiretamente a proliferação endometrial. Diante disso, foi recomendado o uso da metformina como agente preventivo do câncer de endométrio, uma vez que este fármaco associado a mudança no estilo de vida pode reduzir tais fatores e inibir a proliferação de células endometriais.

2.3 METFORMINA NO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

A metformina é o fármaco usualmente escolhido no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, devido ao seu perfil de baixa toxicidade e à sua eficácia clínica. Ela atua na captação periférica de glicose, na diminuição os níveis plasmáticos de insulina e da absorção intestinal de glicose, e no aumento da sensibilidade à insulina (RODRIGUES NETO et al., 2015).

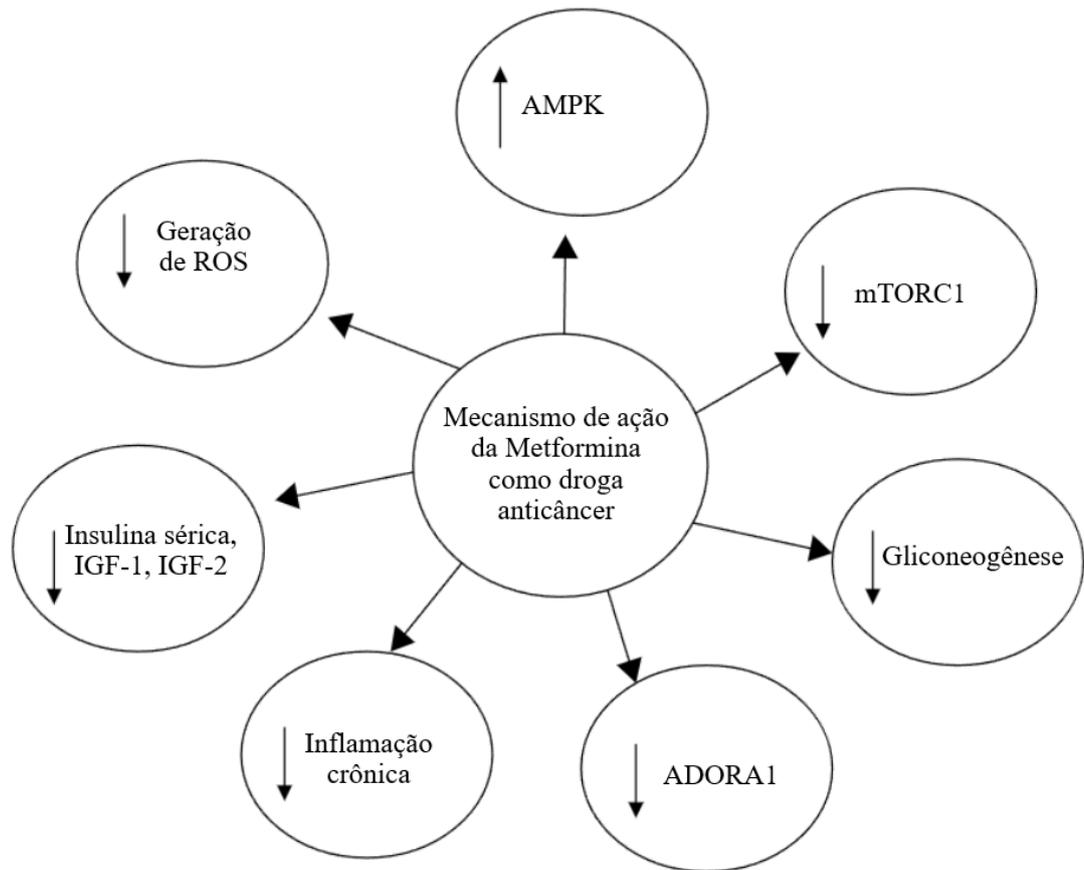
Embora tenha sido utilizada clinicamente por mais de 40 anos, o mecanismo de ação da metformina não está totalmente elucidado. Estudos foram e ainda estão sendo conduzidos no sentido de esclarecer os efeitos, vias de ação e consequências do tratamento a longo prazo com o fármaco em diversos tipos de câncer, incluindo o

endometrial (ZHANG et al., 2013; FEBBRARO; LENGYEL; ROMERO, 2014; MU et al., 2018).

Propõe-se que a metformina seja capaz de agir como quimiopreventivo e como terapia adjuvante no câncer de endométrio, quando associado às outras terapias convencionais (ZHANG et al., 2013). Ugwueze e colaboradores (2020) realizaram uma revisão onde discutiram os possíveis mecanismos pelos quais a metformina atinge seu efeito antineoplásico, avaliando a relevância do fármaco no tratamento do câncer. Os mecanismos de ação estão esquematizados na Figura 2 (UGWUEZE et al., 2020).

A metformina inibe a função do complexo respiratório mitocondrial I, o que gera um aumento na proporção celular de monofosfato de adenosina (AMP) para trifosfato de adenosina (ATP) como resultado de uma redução na eficiência da produção de ATP. Este aumento na proporção AMP:ATP desencadeia a ativação da AMPK e supressão da expressão do gene gluconeogênico. (MINAMII; NOGAMI; OGAWA, 2018) Por sua vez, a AMPK inibe a proliferação celular através da sinalização da mTOR, já descrito como importante no desenvolvimento do câncer de endométrio, dentro da via PI3K/AKT/mTOR. A alteração dessa via é frequentemente associada a casos de câncer de endométrio relacionados com a obesidade e o diabetes. (IGLESIAS et al., 2013)

Figura 2. Mecanismos de ação antineoplásica da metformina.



Fonte: Adaptado de Ugweze et al. 2020

Legenda: ADORA 1: receptor de adenosina A1; AMPK: adenosina monofosfato quinase; ROS: espécies reativas de oxigênio; mTORC1: alvo mecanismo de rapamicina complexo 1; IGF: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina; ↓: inibição; ↑: ativação.

Meireles e colaboradores (2017) realizaram uma revisão sistemática e metanálise sobre os efeitos da metformina no câncer de endométrio e com hiperplasia endometrial atípica. Foram utilizados 19 artigos na revisão e foi observado que a metformina foi associada à reversão da hiperplasia endometrial atípica para um endométrio normal e à diminuição dos biomarcadores de proliferação celular. Independentemente da alta heterogeneidade dos estudos analisados, a revisão sugere que o tratamento adjuvante com metformina pode auxiliar na reversão da hiperplasia endometrial atípica para histologia endometrial normal, na redução dos biomarcadores de proliferação celular implicados na progressão do tumor e na melhora da sobrevida global no câncer endometrial. (MEIRELES et al., 2017)

3 METODOLOGIA

Para o presente estudo adotou-se a revisão integrativa da literatura, uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando a compreensão de determinado tema, a partir de outros estudos. O método deste projeto foi elaborado de acordo com Souza, Silva e Carvalho que pressupõe a realização de seis fases na construção de um estudo de revisão integrativa da literatura: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca ou amostragem da literatura; (3) coleta dos dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; (6) apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.1 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA NORTEADORA

Neste trabalho a pergunta norteadora foi a seguinte: a metformina interfere nas vias de sinalização do IGF-1R no câncer endometrial? Se sim, como ocorre essa sinalização?

3.2 BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane com as seguintes palavras-chave: câncer de endométrio, metformina e IGF-1R. A estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas incluiu pesquisas publicadas nos últimos 21 anos (2000-2021), em três idiomas (inglês, português e espanhol). Os descritores utilizados variaram de acordo com a base de dados pesquisada, e foram escolhidos mediante consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e os “MeSH (*Medical Subject Headings*) terms”.

3.3 COLETA DOS DADOS

Os resultados das pesquisas dos termos nas bases de dados estão na figura abaixo (Figura 3):

Figura 3. Resultados da busca nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane.

Fonte: elaborado pela autora.

Termos buscados	PubMed	Embase	Cochrane
Endometrial Carcinoma <i>AND</i> IGF-1R <i>AND</i> Metformin	6	24	3

Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os artigos duplicados e os anais publicados em congressos, sendo selecionados aqueles que se encaixam no assunto delimitado nessa revisão. As informações registradas dos artigos resultantes da busca foram coletadas com o auxílio de um instrumento onde foram colocadas as seguintes informações: Numeração DOI, base de dados, autor, data de publicação, título, revista de publicação, tipo de artigo, metodologia, objetivos, principais resultados, limitações/comentários conforme APÊNDICE A.

3.4 ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Nesta etapa foi realizada a análise detalhada dos estudos incluídos após a fase anterior. A leitura teve o objetivo de procurar explicações e respostas para a pergunta norteadora, e os estudos que não abordavam sobre o assunto foram excluídos da análise.

3.5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesta etapa, a partir da interpretação e síntese dos resultados, foram comparados os dados coletados na análise dos artigos, buscando a resposta para a pergunta norteadora e também identificando possíveis lacunas de conhecimento.

3.6 APRESENTAÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As buscas nas bases de dados resultaram em 33 periódicos no total, sendo 6 duplicatas. Após a análise de títulos e leitura dos artigos encontrados, foram selecionados 5 estudos que irão fazer parte desta revisão (Figura 4). O código do estudo foi definido pelo ano de publicação do artigo, do mais recente para o mais antigo.

Figura 4. Artigos selecionados para a revisão.

Código do estudo	Autores	Título	Ano de publicação
1	Yu Zhang, Meng-Xiong Li, Huan Wang, Zheng Zeng, Xiao-Mao Li	Metformin down-regulates endometrial carcinoma cell secretion of IGF-1 and expression of IGF-1R	2015
2	Xie Y., Wang J.-L., Ji M., Yuan Z.-F., Peng Z., Zhang Y., Wen J.-G., Shi H.-R	Regulation of insulin-like growth factor signaling by metformin in endometrial cancer cells	2014
3	Markowska A., Pawaowska M., Filas V., Korski K., Grybo M., Sajdak S., Olejek A., Bednarek W., piewankiewicz B., Lubin J., Markowska J.	Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer?	2013
4	Zhang Q., Celestino J., Schmandt R., McCampbell A.S., Urbauer D.L., Meyer L.A., Burzawa J.K., Huang M., Yates M.S., Iglesias D., Broaddus R.R., Lu K.H.	Chemopreventive effects of metformin on obesity-associated endometrial proliferation	2013
5	Sarfstein R., Friedman Y., Attias-Geva Z., Fishman A., Bruchim I., Werner H.	Metformin Downregulates the Insulin/IGF-1 Signaling Pathway and Inhibits Different Uterine	2013

		Serous Carcinoma (USC) Cells Proliferation and Migration in p53- Dependent or -Independent Manners	
--	--	---	--

Fonte: elaborado pela autora.

O estudo 1, feito por Zhang e colaboradores em 2015, avaliou os níveis séricos de IGF-1 em tecidos de 12 pacientes com diagnóstico recente de câncer de endométrio, e em 12 pacientes diagnosticadas com mioma ou tumor benigno de ovário sem doenças endometriais, sendo este último o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). O IGF-1R também foi avaliado e foi expresso abundantemente nos dois tecidos; sua expressão em tecidos de câncer endometrial foi maior do que em células epiteliais glandulares endometriais normais. (ZHANG et al., 2015). As amostras então foram tratadas com metformina 0mM e 10mM e a concentração de IGF-1 medida foi menor no grupo tratado com 10mM do que no grupo controle ($p < 0,05$). A subunidade β intracelular de IGF-1R foi significativamente regulada para baixo quando tratada com 10mM de metformina do que com 0mM de metformina, resultando na redução da razão de p-AKT/AKT ($p < 0,05$). Os efeitos de diferentes concentrações de metformina nas linhagens de carcinoma endometrial JEC e Ishikawa foram determinados através de teste de ensaio de MTT. A metformina atenuou o crescimento das células de Ishikawa e JEC ($p < 0,05$, $p < 0,01$) (ZHANG et al., 2015). Os autores concluíram que a metformina atua na diminuição da atividade da via PI3K/AKT, resultando na diminuição do crescimento tumoral no modelo estudado no artigo.

O estudo 2, de Xie e colaboradores (2014), teve como objetivo investigar a regulação da sinalização de IGF pela metformina em células cancerosas do endométrio e determinar os efeitos da metformina combinada com o inibidor do receptor IGF-1 (IGF-1R) na proliferação celular e apoptose. Linhagens celulares de carcinoma endometrial Ishikawa e HEC foram usadas no estudo e a metformina regula negativamente os níveis de mRNA e proteína do IGF-1R, enquanto regulou positivamente os níveis de proteína e mRNA da IGFBP-1, uma das proteínas ligantes mais abundantes. Os autores também afirmaram que o PPP, um inibidor de IGF-1R, suprime a proliferação de células cancerosas e aumenta os efeitos antiproliferativos da metformina (XIE et al., 2014). Através destes resultados foi concluído que os

inibidores do eixo IGF-1R combinados com a metformina podem agir sinergicamente para matar as células tumorais, uma vez que a metformina atrasa e impede o feedback da via de sinalização do IGF-1R. Também foi concluído que ao aumentar a expressão de IGFBP-1, a metformina eventualmente reduz os níveis de IGF-1 e IGF-2 no soro, reduzindo o papel dos mesmos na promoção da proliferação celular e inibição de apoptose (XIE et al., 2014). Sabe-se que IGFBPs ligam IGF-1 e IGF-2 com maior afinidade do que receptores de IGF de superfície celular, limitando assim a disponibilidade de IGFs para ativação de receptor (LEROITH; HOLLY; FORBES, 2021).

Markowska e colaboradores (2013), no estudo 3, tiveram como objetivo estudar a expressão do receptor de estrogênio, progesterona, e IGF-1 (IGF-1R), assim como mutações β -catenina e PAX-2, visto que são significativos no desenvolvimento de câncer endometrial. Foram utilizadas 48 amostras de câncer com histologia endometriode tipo 1, de mulheres diabéticas, no período pós-menopausa e que fizeram uso de metformina ou sulfonilureia/insulina e 38 de mulheres não-diabéticas como controle. O estudo constatou diferença significativa na expressão de IGF-1R entre mulheres com e sem diabetes, mas não houve distinção entre os diferentes tipos de tratamentos antidiabéticos (MARKOWSKA et al., 2013). Os autores associaram os níveis maiores de expressão do IGF-1R em mulheres com câncer endometrial e diabetes a diversos fatores, como a diferente afinidade para receptores específicos da insulina, os níveis de IGF-1 e IGF-2 circulantes ou sua produção pelo tecido neoplásico. Como nos resultados do estudo a metformina não demonstrou influência nos níveis de IGF-1R em pacientes com câncer, presumiu-se que o fármaco inibe estágios adicionais da via PI3K/AKT/mTOR (*Mechanistic target of rapamycin*), sem influenciar diretamente na expressão do IGF-1R (MARKOWSKA et al., 2013).

O estudo 4, de Zhang e colaboradores (2013), teve como objetivo fornecer dados pré-clínicos para determinar a capacidade das drogas sensibilizadoras da insulina na atenuação da proliferação endometrial induzida por estrogênio, além de servir como agentes quimiopreventivos para o câncer de endométrio em indivíduos obesos. Para investigar tais efeitos, os níveis de insulina circulante e a sensibilidade à insulina foram manipulados em ratas obesas Zucker fa/fa usando estreptozotocina (STZ) e metformina, respectivamente, na presença e ausência de estrogênio. Para grupo controle foram utilizadas ratas magras da mesma linhagem. A estreptozotocina é um agente antineoplásico com efeito tóxico para células beta pancreáticas

(produtoras de insulina), tendo sido usada para tratar o câncer das ilhotas pancreáticas de Langerhans em seres humanos (ZHANG et al., 2013). Também foi observado após 3 semanas de tratamento, que animais em uso da metformina tiveram os níveis de glicose diminuídos, mas não os de insulina, quando comparados aos controles. Esse resultado corrobora com a observação de que a metformina não age na produção do hormônio em si, e sim na captação de glicose pelas células periféricas e no aumento da sensibilidade à insulina. O tratamento com metformina inibiu significativamente a ativação de IGF-1R/IR no endométrio de ratos obesos. Os autores afirmam que estas descobertas demonstram que a metformina modula o receptor de insulina e a auto fosforilação IGF-1R, bem como atenua as vias proliferativas do endométrio em resposta ao estrogênio no contexto da obesidade (ZHANG et al., 2013).

Sarfstein e colaboradores (2013) avaliaram no estudo 5 a hipótese de que as ações antiproliferativas da metformina no carcinoma seroso uterino (USC) são potencialmente mediadas pela supressão do receptor IGF-1 (Via IGF-1R). Para averiguar a regulação potencial da expressão e ativação do IGF-1R pela metformina, linhagens celulares de carcinoma endometrial tipo I (Ishikawa, ECC-1) e tipo II (USPC-1, USPC-2) foram tratados com metformina por 24h, na presença ou ausência do IGF-1 durante os últimos 10 minutos. Através de Western Blots, foi demonstrado que houve diminuição na fosforilação de IGF-1R nas linhagens tipo II e na linhagem tipo I, ECC-1, ao passo que regulou ligeiramente a fosforilação de IGF-1R em células Ishikawa. Para mais, a metformina regulou negativamente a expressão de IGF-1R e IGF total em células USPC-2 e USPC-1 (SARFSTEIN et al., 2013). Ademais, para determinar se as ações da metformina na expressão do gene IGF-1R e IR foram correlacionadas com as alterações correspondentes nas atividades do promotor, as células USPC-1 e USPC-2 foram transfectadas com genes-repórter de luciferase sob o controle dos promotores IGF-1R ou IR. A metformina (10mM) foi adicionada ao meio após 24h da transfecção e os meios controle não foram tratados. As células foram coletadas 48h após a transfecção e as atividades do promotor foram medidas. Os resultados obtidos demonstram que a metformina reprimiu as atividades do promotor IGF-1R e IR em ambas as linhas celulares (SARFSTEIN et al., 2013).

Dado o efeito inibidor da metformina na atividade do promotor IGF-1R, os autores do estudo 5 realizaram a medição da expressão de uma série de ativadores

transcricionais que demonstraram participar na modulação do gene IGF-1R. Foi investigado especificamente o efeito nos supressores de tumor p53 e pTEN, e na expressão da proteína Sp1 de dedo de zinco (SARFSTEIN et al., 2013). Os estudos de Kiang *et. al* (2004) e Sarfstein *et. al* (2006) foram bases para a justificativa destas medições, pois é fato que tanto o p53 quanto o pTEN regulam negativamente os níveis de IGF-1R, ao mesmo tempo que o Sp1 foi identificado como um potente transativador do receptor. As células foram analisadas por Western Blots após tratamento com metformina na presença e na ausência de IGF-1. Os resultados revelaram que a metformina diminuiu a expressão de pTEN e p53, e aumentou os níveis de Sp1 em células USPC-2. Não obstante, a metformina aumentou os níveis de p53 em células USPC-1. Estes resultados mostram que os mecanismos de ação do IGF-1 estão interligados às vias de sinalização da insulina. Por fim, os autores acreditam que o estudo demonstrou que a metformina exibe ações apoptóticas e antimutagênicas nas células USC que são mediadas, pelo menos em parte, pela interação com o eixo IGF-1R. Atividades inibitórias do fármaco foram observadas em células contendo gene p53 de tipo selvagem ou mutante, sugerindo que as ações do mesmo não são dependentes do status de p53, sendo assim um agente terapêutico promissor para o carcinoma seroso uterino (SARFSTEIN et al., 2013).

Os estudos 1 e 3 avaliaram os níveis de IGF-1R em tecidos de câncer de endométrio e tecido não cancerosos e encontraram diferenças quando comparando os valores. O estudo 3 presumiu que a metformina não influencia a via IGF-1R, agindo em estágios adicionais da via PI3K/AKT/mTOR. Já o estudo 1 afirma que o fármaco atua na diminuição da atividade da via PI3K/AKT, o que implica na redução do crescimento tumoral. Quando algum ligante se liga ao IGF-1R, é desencadeada a auto fosforilação que leva a ativação de vias de sinalização distintas, incluindo a via PI3K/AKT/mTOR. Ugwueze e colaboradores (2020) discutiram os diversos mecanismos de ação da metformina como uma droga anticâncer e afirmaram que há a inibição do crescimento de células cancerosas pela supressão do complexo 1 de mTOR (mTORC1). mTORC1 é um complexo multiproteico composto essencialmente de proteína quinase mTOR e raptor de proteína de andaimos (UGWUEZE et al., 2020). Já foi demonstrado que metformina causa a ativação da AMPK (KAHN et al., 2005). A AMPK pode fosforilar diretamente o complexo de esclerose tuberosa (TSC2) em S1387, promovendo assim a inibição de mTORC1.

No estudo 1 também foram encontrados níveis menores de expressão do IGF-1R após tratamento da metformina, o que sugere que a metformina regula negativamente a expressão do receptor. Tais resultados também foram observados nos estudos 4 e 5. O estudo 4 afirma que a metformina modula o receptor de insulina e a auto fosforilação IGF-1R, o que pode ser visto também pelo estudo 5, onde foi demonstrado que houve diminuição na fosforilação de IGF-1R nas linhagens tipo II e na ECC-1, ao passo que houve ligeira regulação da fosforilação de IGF-1R em células Ishikawa.

É demonstrado pelo estudo 1 que níveis menores de IGF-1 são encontrados após o tratamento com a metformina. Tal efeito é observado pois a metformina atua como ativador da AMPK para diminuir a síntese de proteínas, incluindo a produção de IGF-1. O IGF-1 promove a sinalização mitogênica e exerce efeitos antiapoptóticos. Ao ligar-se com o IGF-1R, a atividade da tirosina quinase do IGF-1R é regulada para estimular o crescimento celular. O efeito da diminuição do IGF-1 também é abordado no estudo 2, onde foram encontradas evidências de que a metformina age na regulação positiva dos níveis de IGFBP-1, o que faz com que os níveis de IGF-1 livres diminuam. Isso ocasiona a diminuição dos efeitos do IGF-1 na proliferação celular. Os autores afirmam que medicamentos antagonistas de IGF-1R podem ser úteis como drogas de terapia secundária em pacientes com câncer de endométrio (XIE et al., 2014).

O estudo 5 demonstrou que a metformina reprimiu as atividades do promotor IGF-1R e IR, e também diminuiu a expressão dos genes pTEN e p53, além de aumentar os níveis de Sp1, tendo diferenças no p53 quando normal ou mutante. Hsieh e colaboradores (2018) encontraram resultados semelhantes em um estudo sobre o efeito da metformina no gene p53, onde concluíram que o fármaco é capaz de reduzir a estabilidade e, conseqüentemente, a abundância de p53 endógeno de tipo selvagem, o que aumenta a apoptose (HSIEH LI et al., 2018).

O estudo 2 afirma que a metformina atrasa e impede o feedback da via de sinalização do IGF-1R. Lee e colaboradores (2019) encontraram resultados semelhantes, onde a metformina inibiu potentemente a ativação do IGF-1R. Tais resultados são anulados em condição de hiperglicemia (LEE et al., 2019).

Os resultados apresentados pela maioria dos estudos demonstram que a metformina pode apresentar efeitos diminuindo a expressão de IGF-1R. Tais efeitos são obtidos possivelmente através da repressão das atividades do promotor IGF-1R e o atraso no feedback da via, além da ativação da via PI3K/AKT. Visto que o IGF-1R normalmente tem a expressão aumentada em tecidos de câncer endometrial, a inibição desta via pode provocar a inibição da proliferação celular e induzir a apoptose. Porém ainda não está claro quais as reais ações do fármaco na sinalização da via IGF-1R e se este apresenta algum efeito como tratamento do câncer de endométrio.

5 CONCLUSÃO

Em relação a revisão dos artigos neste trabalho, alguns estudos afirmaram que a metformina age na sinalização do IGF-1R através da via PI3K/AKT/mTOR, impedindo a sinalização destas moléculas e atrasando o feedback da via. Contudo, este ainda parece ser um tema controverso e faltam evidências que esclareçam as ações da metformina. São necessários mais estudos para estabelecer os mecanismos de ação deste fármaco, especialmente no endométrio.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO JÚNIOR, N. L. C. DE; ATHANAZIO, D. A. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 11, p. 2613–2622, nov. 2007.
- ARCIDIACONO, B. et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 1–12, 2012.
- ARIMA, R. et al. Cause-specific mortality in endometrioid endometrial cancer patients with type 2 diabetes using metformin or other types of antidiabetic medication. **Gynecologic Oncology**, v. 147, n. 3, p. 678–683, dez. 2017.
- BOKHMAN, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 15, n. 1, p. 10–17, fev. 1983.
- CALLE, E. E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews. Cancer**, v. 4, n. 8, p. 579–591, ago. 2004.
- CAMPAGNOLI, C. et al. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women. **Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 2, p. 119–124, fev. 2013.
- COLOMBO, N. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 22, p. vi35–vi39, set. 2011.
- DJIOGUE, S. et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. **Endocrine-Related Cancer**, v. 20, n. 1, p. R1–R17, fev. 2013.
- EZCURRA, D.; HUMAIDAN, P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 12, n. 1, p. 95, 2014.
- FEBBRARO, T.; LENGYEL, E.; ROMERO, I. L. Old drug, new trick: Repurposing metformin for gynecologic cancers? **Gynecologic Oncology**, v. 135, n. 3, p. 614–621, dez. 2014.
- GARGETT, C. E.; CHAN, R. W. S.; SCHWAB, K. E. Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: Role of stem/progenitor cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 288, n. 1–2, p. 22–29, jun. 2008.
- HARPER, M. J. K. 10 The implantation window. **Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 6, n. 2, p. 351–371, jun. 1992.
- HOPFER, H. et al. In vitro Interactions of Endometrial Stromal and Epithelial Cells in Matrigel: Reorganization of the Extracellular Matrix. **Pathobiology**, v. 62, n. 2, p. 104–108, 1994.
- HSIEH LI, S.-M. et al. Metformin causes cancer cell death through downregulation of p53-dependent differentiated embryo chondrocyte 1. **Journal of Biomedical Science**, v. 25, n. 1, p. 81, dez. 2018.
- IGLESIAS, D. A. et al. Another Surprise from Metformin: Novel Mechanism of Action via K-Ras Influences Endometrial Cancer Response to Therapy. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 12, n. 12, p. 2847–2856, dez. 2013.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2019.
- JABBOUR, H. N. et al. Endocrine regulation of menstruation. **Endocrine Reviews**, v. 27, n. 1, p. 17–46, fev. 2006.

- KAHN, B. B. et al. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell Metabolism**, v. 1, n. 1, p. 15–25, jan. 2005.
- KAMELLE, S.; SIENKO, A.; BENBROOK, D. M. Retinoids and steroids regulate menstrual phase histological features in human endometrial organotypic cultures. **Fertility and Sterility**, v. 78, n. 3, p. 596–602, set. 2002.
- KIRK, R. New classification for endometrial cancer puts genes in POLE position. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 6, p. 304–304, jun. 2013.
- KLEINMAN, D. et al. Modulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors and membrane-associated IGF-binding proteins in endometrial cancer cells by estradiol. **Endocrinology**, v. 136, n. 6, p. 2531–2537, 1 jun. 1995.
- KOTHARI, S.; DHAMI-SHAH, H.; SHAH, S. R. Antidiabetic Drugs and Statins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 9, n. 6, p. 723–730, nov. 2019.
- KOTOWICZ, B. et al. Clinical significance of pretreatment serum levels of VEGF and its receptors, IL-8, and their prognostic value in type I and II endometrial cancer patients. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0184576, 9 out. 2017.
- KURIBAYASHI, Y. et al. Frequency of endometrial cancer and atypical hyperplasia in infertile women undergoing hysteroscopic polypectomy: Cancer risk and endometrial polyps. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 43, n. 9, p. 1465–1471, set. 2017.
- LAUBY-SECRETAN, B. et al. Obésité et cancer. **Bulletin du Cancer**, v. 106, n. 7–8, p. 635–646, jul. 2019.
- LEE, J. et al. Metformin Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation through the AMP-Activated Protein Kinase and Insulin-like Growth Factor 1 Receptor Pathways in the Bile Duct Cancer Cells. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 7, p. 1734–1744, 2019.
- LEROITH, D.; HOLLY, J. M. P.; FORBES, B. E. Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors. **Molecular Metabolism**, v. 52, p. 101245, out. 2021.
- LIVINGSTONE, C.; COLLISON, M. Sex steroids and insulin resistance. p. 16, 2002.
- LU, K. H.; BROADDUS, R. R. Endometrial Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2053–2064, 19 nov. 2020.
- MARKOWSKA, A. et al. Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, β -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 1, p. 76, dez. 2013.
- MEIRELES, C. G. et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, v. 147, n. 1, p. 167–180, out. 2017.
- MINAMII, T.; NOGAMI, M.; OGAWA, W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 9, n. 4, p. 701–703, jul. 2018.
- MOORE, K.; BREWER, M. A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, n. 37, p. 435–442, maio 2017.
- MU, N. et al. Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 125, n. 3, p. 751–757, jun. 2012.
- MU, N. et al. Synergistic effect of metformin and medroxyprogesterone 17-acetate on the development of endometrial cancer. **Oncology Reports**, 26 jan. 2018.
- MURALI, R.; SOSLOW, R. A.; WEIGELT, B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. **The Lancet Oncology**, v. 15, n. 7, p. e268–e278, jun. 2014.
- NESTLER, J. E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 47–54, 3 jan. 2008.

- NIEMAN, K. M. et al. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1831, n. 10, p. 1533–1541, out. 2013.
- OKULICZ, W. C.; ACE, C. I.; SCARRELL, R. Zonal Changes in Proliferation in the Rhesus Endometrium During the Late Secretory Phase and Menses. **Experimental Biology and Medicine**, v. 214, n. 2, p. 132–138, 1 fev. 1997.
- ONSTAD, M. A.; SCHMANDT, R. E.; LU, K. H. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 35, p. 4225–4230, 10 dez. 2016.
- OPŁAWSKI, M. et al. Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. **Molecular Medicine Reports**, v. 16, n. 3, p. 2547–2555, mar. 2017.
- PADYKULA, H. A. Regeneration in the Primate Uterus: The Role of Stem Cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 622, n. 1 The Primate E, p. 47–56, maio 1991.
- PATRICIA E. MOLINA. **Fisiologia Endócrina**. 5 edição ed. [s.l.] Artmed, 2021.
- RAGLAN, O. et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature: Risk factors for endometrial cancer. **International Journal of Cancer**, v. 145, n. 7, p. 1719–1730, 1 out. 2019.
- RENEHAN, A. G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569–578, fev. 2008.
- RODRIGUES NETO, E. M. et al. Metformina: Uma Revisão da Literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355, 28 set. 2015.
- SARFSTEIN, R. et al. Metformin Downregulates the Insulin/IGF-I Signaling Pathway and Inhibits Different Uterine Serous Carcinoma (USC) Cells Proliferation and Migration in p53-Dependent or -Independent Manners. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61537, 19 abr. 2013.
- SHAO, T. et al. Discovery of 2-methoxy-3-phenylsulfonamino-5-(quinazolin-6-yl or quinolin-6-yl)benzamides as novel PI3K inhibitors and anticancer agents by bioisostere. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 75, p. 96–105, mar. 2014.
- SOARES LOPES, I. M. R. et al. Endométrio na janela de implantação em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 6, p. 702–709, nov. 2011.
- SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.
- SUN, Y.; SUN, X.; SHEN, B. Molecular Imaging of IGF-1R in Cancer. **Molecular Imaging**, v. 16, p. 153601211773664, jan. 2017.
- UGWUEZE, C. V. et al. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. **Analytical Cellular Pathology**, v. 2020, p. 1–10, 27 abr. 2020.
- VALDEZ, J. et al. On-demand dissolution of modular, synthetic extracellular matrix reveals local epithelial-stromal communication networks. **Biomaterials**, v. 130, p. 90–103, jun. 2017.
- VERDI, J. et al. Endometrial stem cells in regenerative medicine. **Journal of Biological Engineering**, v. 8, n. 1, p. 20, dez. 2014.
- VITALE, S. G. et al. Surgical treatment of high stage endometrial cancer: current perspectives. **Updates in Surgery**, v. 68, n. 2, p. 149–154, jun. 2016.
- XIE, Y. et al. Regulation of insulin-like growth factor signaling by metformin in endometrial cancer cells. **Oncology Letters**, v. 8, n. 5, p. 1993–1999, nov. 2014.

- YAP, T. A. et al. Targeting the PI3K–AKT–mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 8, n. 4, p. 393–412, ago. 2008.
- ZHANG, Q. et al. Chemopreventive effects of metformin on obesity-associated endometrial proliferation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 209, n. 1, p. 24.e1-24.e12, jul. 2013.
- ZHANG, Y. et al. Metformin Down-regulates Endometrial Carcinoma Cell Secretion of IGF-1 and Expression of IGF-1R. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 1, p. 221–225, 4 fev. 2015.

