

NOVAS FRONTEIRAS DA METFORMINA: UMA REVISÃO NARRATIVA COM EVIDÊNCIAS ATUAIS PARA USOS CLÍNICOS E POTENCIAIS TERAPÊUTICOS PARA ALÉM DA DIABETES TIPO II

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.16125161012>

Maria Eduarda Mendes da Cunha Neves Brito

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Karina Santos de Faria

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Mônica Martinez Segura Teixeira Coelho

Prof.
Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A metformina, tradicionalmente um dos pilares no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, tem ganhado destaque nas últimas décadas por seu potencial além do controle glicêmico. Diversos estudos apontam que seus efeitos metabólicos e celulares, especialmente sobre as vias da AMPK, mTOR e IGF-1, podem influenciar positivamente processos envolvidos em múltiplas patologias. Diante desse cenário, esta revisão narrativa teve como objetivo sintetizar e discutir as evidências atuais sobre as aplicações clínicas não diabéticas da metformina e seu potencial terapêutico emergente em outras áreas da medicina. Nos achados, a metformina demonstrou benefícios bem estabelecidos em condições ligadas à resistência insulínica: na síndrome dos ovários policísticos (SOP), melhora o perfil metabólico e pode favorecer a ovulação e a gestação. Em indivíduos com obesidade, o medicamento apresenta um efeito modesto, mas consistente, na redução do peso e de marcadores metabólicos, atuando como adjuvante às mudanças de estilo de vida. Na prevenção do diabetes tipo 2, os resultados são robustos, com a metformina reduzindo significativamente a progressão do pré-diabetes. Em contrapartida, os efeitos em outras áreas carecem de maior comprovação. Em longevidade, modelos animais sugerem um potencial geroprotetor ao retardar processos do envelhecimento, contudo, ensaios clínicos

robustos em populações não diabéticas ainda são incipientes. Achados iniciais também indicam efeitos neuroprotetores, com melhora discreta da função cognitiva em indivíduos com comprometimento leve, mas as evidências clínicas permanecem limitadas. Na oncologia, os estudos são heterogêneos, com possível benefício em tumores hormônio-dependentes e ausência de modificação significativa ou piora em neoplasias do trato digestivo, reforçando a necessidade de pesquisas que definam subgrupos e biomarcadores de resposta. Em suma, a metformina apresenta benefícios clínicos consolidados em condições ligadas à resistência insulínica, mas seus efeitos em envelhecimento, cognição e oncologia são promissores e requerem maior validação clínica. O fármaco se consolida como uma das drogas mais seguras da prática contemporânea, com grande potencial de reposicionamento. Contudo, a definição de seu papel além do diabetes dependerá de novos ensaios clínicos robustos e de longo prazo, capazes de definir com precisão seus mecanismos, dose alvo e populações-alvo para cada caso.

Palavras-Chave: Metformina, Resistência À Insulina, Envelhecimento, Neuroproteção, Síndrome Dos Ovários Policísticos, Obesidade, Pré-Diabetes, Prevenção Do Diabetes, Câncer.

NEW FRONTIERS OF METFORMIN: A NARRATIVE REVIEW WITH CURRENT EVIDENCE FOR CLINICAL USES AND THERAPEUTIC POTENTIAL BEYOND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: Metformin, traditionally a cornerstone treatment for type 2 diabetes mellitus, has gained significant attention in recent decades for its potential beyond glycemic control. Multiple studies indicate that its metabolic and cellular effects, especially on the AMPK, mTOR, and IGF-1 pathways, may positively influence processes involved in various pathologies. Given this scenario, this narrative review aimed to synthesize and discuss the current evidence regarding the non-diabetic clinical applications of metformin and its emerging therapeutic potential in other areas of medicine. The findings demonstrate well-established benefits of metformin in conditions linked to insulin resistance: in polycystic ovary syndrome (PCOS), it improves the metabolic profile and may promote ovulation and pregnancy. In individuals with obesity, the drug shows a modest but consistent effect on weight reduction and metabolic markers, acting as an adjunct to lifestyle changes. In type 2 diabetes prevention, the results are robust, with metformin significantly reducing the progression from pre-diabetes. In contrast, the effects in other areas require further validation. In longevity, animal models suggest a geroprotective potential by delaying aging processes; however, robust clinical trials in non-diabetic populations

are still incipient. Initial findings also indicate neuroprotective effects, with a slight improvement in cognitive function in individuals with mild cognitive impairment, but clinical evidence remains limited. In oncology, studies are heterogeneous, with a possible benefit in hormone-dependent tumors and an absence of significant modification or even worsening in digestive tract neoplasms, reinforcing the need for research to define subgroups and response biomarkers. In summary, metformin exhibits consolidated clinical benefits in insulin resistance-related conditions, but its effects on aging, cognition, and oncology are promising and require further clinical validation. The drug is established as one of the safest in contemporary practice, with great potential for repositioning. However, defining its role beyond diabetes will depend on new, robust, and long-term clinical trials capable of precisely defining its mechanisms, target dose, and target populations for each case.

KEYWORDS: Aging, Cancer, Diabetes Prevention, Insulin Resistance, Metformin, Neuroprotection, Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, Pre-diabetes.

INTRODUÇÃO

A metformina é um fármaco antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas, amplamente utilizada hoje como um dos principais medicamentos de primeira linha para o tratamento do Diabetes mellitus tipo 2 (DAVIDSON; PETERS, 1997).

A metformina foi descoberta a partir de um estudo realizado com a planta Galega Officinalis (popularmente conhecida como lilás francês), a qual era utilizada no século XVII para o tratamento de sintomas como poliúria e sede. Sintetizada pela primeira vez em 1922, ela passou anos ofuscada pela descoberta da insulina, ocorrida no mesmo período (LAMOIA; SHULMAN, 2021).

A metformina, contudo, só foi aprovada pelo FDA em 1994. Sua segurança e eficácia foram posteriormente reafirmadas pelo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), realizado em 1998, que demonstrou sua baixa incidência de acidose lática. Essa característica a contrastou com a fenformina, outra biguanida que havia sido retirada do mercado em 1978 devido ao alto risco de acidose lática fatal (INZUCCHI, 2002; KOLATA, 1978).

Com efeitos colaterais geralmente leves, elevada acessibilidade, posologia cômoda e seu potencial para diminuição do peso corporal, a metformina rapidamente se tornou um dos fármacos mais prescritos globalmente (THOMAS; GREGG, 2017). De acordo com os dados do Brasil, a Metformina está entre os cinco medicamentos mais comercializados no país, com a distribuição de 100 a 250 milhões de embalagens no ano de 2023 (ANVISA, 2023).

Apesar de seu uso consagrado no tratamento do Diabetes mellitus tipo 2, estudos recentes estão revelando que os efeitos da metformina vão muito além do controle glicêmico. Diversas pesquisas pré-clínicas e clínicas sugerem que seus mecanismos de ação pleiotrópicos, celulares e moleculares, podem ser efetivos como terapia em outras patologias. Esses mecanismos incluem a modulação de vias celulares, a ativação da AMPK, a influência sobre o metabolismo mitocondrial e as alterações na microbiota intestinal (KANETO et al., 2021).

Entre essas aplicações pleiotrópicas, destacam-se o uso da metformina na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), na prevenção do Diabetes mellitus em pacientes pré-diabéticos, na diminuição do peso corporal, na redução de risco em alguns tipos de câncer, e até mesmo como um agente modulador do envelhecimento e longevidade. Embora estejam em variados estágios de investigação, essas novas aplicações terapêuticas vêm ganhando significativo espaço na literatura científica (KANETO et al., 2021).

Por conseguinte, este trabalho tem como objetivo, revisar e discutir as principais aplicações clínicas não diabetogênicas da metformina, analisando as evidências disponíveis sobre seus efeitos em diferentes contextos fisiopatológicos e discutindo novas perspectivas terapêuticas atualmente em estudo.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, cujo objetivo foi reunir, analisar e discutir as evidências científicas atuais sobre as aplicações clínicas não-diabéticas da metformina, bem como seus potenciais efeitos terapêuticos emergentes em diferentes condições. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, e Google Acadêmico, além de diretrizes e publicações oficiais de entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS), a American Diabetes Association (ADA) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Foram utilizadas combinações de descritores e termos livres em português e inglês. As estratégias de busca foram construídas utilizando-se os operadores booleanos AND e OR, combinando o termo principal “metformina” OR “metformin” com termos como: “novos usos clínicos”, “síndrome dos ovários policísticos” (PCOS), “obesidade”, “prevenção do diabetes tipo 2”, “envelhecimento”, “longevidade”, “câncer”, “neuroproteção”, “metformin and aging”, “metformin and cancer” e “metformin and longevity”. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas, ensaios clínicos e meta-análises publicados entre 2005 e 2025, disponíveis em português, espanhol ou inglês, que abordassem os efeitos e mecanismos da metformina em contextos não focados no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 instalada. Foram estritamente excluídas publicações duplicadas, estudos sem relação direta com o tema e textos com dados insuficientes ou de baixa relevância científica. A análise dos estudos selecionados foi conduzida

por meio de leitura crítica e categorização temática. Diante disso, o conteúdo foi estruturado em seis eixos centrais, que refletem as principais linhas de investigação sobre o uso não convencional da metformina: 1 - Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), 2 - Controle de Peso, 3 - Envelhecimento e Longevidade, 4 - Comprometimento Cognitivo, 5 - Prevenção do diabetes tipo 2 e 6 - Potenciais Aplicações Oncológicas

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uso da Metformina em Pacientes Pré Diabéticos

Pré-diabetes, é um estágio intermediário caracterizado por uma glicemia de jejum alterada, porém não alta o suficiente para entrar no corte de diabetes mellitus II, associado a outras alterações micro e macrovasculares. Esse estágio configura um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, estima-se que aproximadamente 25% dos indivíduos com pré-diabetes desenvolvem DM2 em três a cinco anos. (SOUZA et al., 2011)

Nesse contexto, atuar em indivíduos pré-diabéticos têm se tornado objetivo estratégico de saúde pública mundial. Embora a mudança intensiva do estilo de vida permaneça como primeira linha de intervenção, o uso da metformina vem destacando-se como opção farmacológica adjuvante, especialmente em indivíduos de alto risco metabólico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

O Diabetes Prevention Program (DPP), publicado em 2002, foi o primeiro ensaio clínico a demonstrar o impacto da metformina na prevenção do DM2. Realizado com 3.234 adultos com pré-diabetes acompanhados por 2,8 anos. Nesse estudo conclui-se que o diabetes tipo 2 pode ser preventido ou retardado em pessoas com alto risco para a doença. A incidência de diabetes foi reduzida em 58% com a intervenção no estilo de vida e em 31% com a metformina, em comparação com o placebo. Os benefícios foram evidentes independente de raça, gênero e faixa etária, assim, o estudo demonstrou que ambos os tratamentos, a modificação do estilo de vida e a metformina, quando administrados em pacientes pré-diabéticos são altamente eficazes para retardar ou prevenir o diabetes tipo 2. (KNOWLER et al., 2002).

O Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), publicado em 2015 e atualizado em 2019, realizou o seguimento a longo prazo dos participantes do estudo DPP. Os autores observaram que o efeito preventivo da metformina se manteve por até 15 anos, com redução média de 18% na incidência cumulativa de diabetes tipo 2. Esses achados reforçam a durabilidade dos benefícios da metformina e sua segurança em uso prolongado (DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, 2015).

O Diabetes Prevention Program (DPP) demonstrou que a progressão para o diabetes mellitus tipo 2 pode ser significativamente prevenida ou retardada por meio de intervenção no estilo de vida e pelo uso de metformina. Análises subsequentes destacaram que o benefício preventivo da metformina é mais pronunciado em subgrupos de maior risco, notadamente em pacientes com obesidade mais severa ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) e em mulheres com histórico de diabetes mellitus gestacional (KNOWLER et al., 2002; RATNER et al., 2008). Além disso, análises econômicas internacionais realizadas pelo mesmo consórcio indicaram que o tratamento com metformina representa uma estratégia custo-efetiva a longo prazo, reduzindo os custos médicos cumulativos e o número de novos casos de diabetes quando comparado ao placebo (HERMAN et al., 2005; HERMAN et al., 2012). Essa conclusão é reforçada no Brasil, onde o Ministério da Saúde (2022) e outras evidências (BAILEY, 2024) confirmam a metformina como terapia de primeira linha, de baixo custo e ampla disponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS), configurando uma alternativa viável frente à crescente epidemia de diabetes no país (ROSA et al., 2018).

PATEL et al. (2023), em uma revisão sistemática e meta-análise, concluíram que existe um risco 42% menor de desenvolver DM2 em indivíduos que receberam intervenções com metformina em comparação com aqueles em grupos de intervenção sem metformina. Contudo, diversos trabalhos reforçam que mudanças no estilo de vida continuam sendo superior em eficácia, e que a metformina deve ser indicada, preferencialmente, como terapia adjuvante ou alternativa para pacientes com baixa adesão às intervenções comportamentais (MADSEN et al., 2019; MOUSAVIDI et al., 2023).

As diretrizes mais recentes da American Diabetes Association (ADA, 2025), corroboram com as ideias já mencionadas anteriormente, de acordo com esta a metformina deve ser considerada para a prevenção do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), especialmente em indivíduos com alto risco metabólico. Esse grupo inclui adultos jovens, entre 25 e 59 anos, com índice de massa corporal ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, histórico de diabetes gestacional, glicemia de jejum elevada ($\geq 110 \text{ mg/dL}$ ou $\geq 6 \text{ mmol/L}$) e hemoglobina glicada aumentada ($\geq 6,0\%$ ou $\geq 42 \text{ mmol/mol}$). A recomendação é particularmente indicada quando as intervenções no estilo de vida, como prática regular de atividade física, sono adequado e alimentação balanceada, não são suficientes. Além disso, a diretriz orienta o monitoramento periódico dos níveis séricos de vitamina B12, sobretudo em tratamentos prolongados, devido ao risco de deficiência associado ao uso crônico da metformina.

Em suma, é importante frisar que a decisão de iniciar metformina em pré-diabéticos deve ser individualizada, considerando perfil metabólico, risco cardiovascular, idade e adesão às mudanças de estilo de vida. Ensaios como o DPPOS indicam que uma combinação de intervenção comportamental e farmacológica pode maximizar os resultados. Assim, a metformina consolida-se como um fármaco de

importância crescente na prevenção primária do DM 2, especialmente em contextos de alta prevalência de obesidade e resistência insulínica como uma opção viável, segura e custo-efetiva

Uso da Metformina em Pacientes com Síndrome do Ovário Policístico

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), também conhecida como síndrome da anovulação crônica, é a endocrinopatia mais prevalente entre mulheres em idade reprodutiva, caracterizando-se por um conjunto de manifestações metabólicas e sinais clínicos (FEBRASGO, 2023). Essa condição está intrinsecamente ligada à resistência à insulina, disfunção endotelial e a um risco cardiovascular elevado, elementos que sublinham sua relevância como um distúrbio essencialmente metabólico, e não apenas ginecológico (ESCORIHUIELA *et al.*, 2018)

De acordo com as diretrizes internacionais mais recentes (2023), o diagnóstico da síndrome de ovários policísticos já é estabelecido na presença de hiperandrogenismo seja ele clínico ou laboratorial, associado a amenorreia ou outros distúrbios menstruais, uma vez que outras causas de hiperandrogenismo foram excluídas. O método de escolha para determinar a morfologia ovariana policística é a ultrassonografia transvaginal, que pode também ser substituída pela dosagem do hormônio antimülleriano (MAH). As novas recomendações também enfatizam a necessidade de uma interpretação cautelosa dos resultados em adolescentes, principalmente quando dosado o MAH a fim de prevenir diagnósticos incorretos ou precipitados (TEEDE *et al.*, 2023).

Apesar de ser uma doença conhecida, sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, acredita-se que seja multigênica modulada por fatores metabólicos, comportamentais e ambientais (SADEGHI *et al.*, 2022).

Alguns mecanismos da sua gênese estão bem estabelecidos, como: aumento na pulsatilidade do GnRH; alteração na secreção de gonadotrofinas; secreção acíclica de androgênios ovarianos e sua conversão periférica em estrogênios; resistência insulínica associada à redução de SHBG e IGFBPs, e aumento intra-ovariano de IGF-1 (LOPES; BARACAT; HAIDAR, 2003).

Dentre estes, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina são consideradas os principais fatores na patogênese da SOP e estão envolvidas no desenvolvimento de hiperandrogenemia e disfunção reprodutiva, que causam os principais sintomas da doença (CASSAR *et al.*, 2016). Os quais se caracterizam essencialmente por amenorreia, hirsutismo, obesidade, acne e infertilidade. Esses sintomas comprometem, comprovadamente, a qualidade de vida das mulheres portadoras de SOP quando comparadas com mulheres saudáveis (MOREIRA *et al.*, 2013).

Como a metformina é o tratamento mais comumente usados para aumentar a sensibilidade à insulina em condições de resistência à insulina (RI), o uso da droga em pacientes com SOP começou a ser estudado (ILTEMIR *et al.*, 2022).

Foi demonstrado que a metformina, em variadas doses terapêuticas, reduziu significativamente os parâmetros de peso corporal médio, índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, testosterona total, 17-OHP (hormônio precursor relacionado ao hiperandrogenismo) e LDL-C, e aumentou a taxa de gravidez em mulheres com SOP, quando comparado com o placebo (MAHMOUD *et al.*, 2022; SAKHA *et al.*, 2022).

Devemos ressaltar que a biguanida aumenta a taxa de gravidez indiretamente, por meio da redução da insulina sérica e não por indução direta da ovulação. Contudo, seu uso isolado é inferior ao Letrozol, o tratamento de primeira linha atual para infertilidade na SOP (TEEDE *et al.*, 2023). Apesar disso, a metformina é uma alternativa valiosa como terapia adjuvante, principalmente quando em associação com o Citrato de Clomifeno (CC) para melhorar as taxas de ovulação e gravidez em mulheres com resistência ao CC ou com IMC elevado (LEGRO *et al.*, 2007; KAYA *et al.*, 2010).

Em relação à sua segurança e tolerabilidade, o uso da droga foi também associado a maior incidência de náuseas, vômitos e outros distúrbios gastrointestinais, efeitos colaterais já vistos normalmente quando usada para diabetes mellitus (LORD *et al.*, 2003).

Em consonância com as evidências mais recentes, a Diretriz Internacional baseada em evidências para manejo da SOP (2023), elaborada por um consórcio de 39 sociedades científicas, incluindo a Endocrine Society e a American Society for Reproductive Medicine, a metformina isolada possui evidência de qualidade moderada para uso em adultos com SOP e IMC elevado ou risco metabólico, com benefícios em resistência insulínica e perfil metabólico, além de aplicação em casos de infertilidade por anovulação sem outros fatores associados. A combinação de metformina com citrato de clomifeno é moderadamente recomendada para melhorar a ovulação e taxas de gestação em mulheres resistentes ao clomifeno. Além disso, quando o objetivo terapêutico é o controle de alterações metabólicas, a metformina é preferida às pílulas anticoncepcionais orais combinadas (TEEDE *et al.*, 2023).

Uso Potencial da Metformina como adjuvante no controle de peso em Pacientes Obesos

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que causa malefícios em diversos sistemas do organismo, como o ósseo, respiratório e metabólico (MONTEIRO; CONDE, 1999). Atualmente, a condição alcançou o status de epidemia global e é considerada uma

das maiores ameaças à saúde mundial, com um impacto muitas vezes mais nocivo do que o de certas doenças infecciosas (WHO, 2000; ABESO, 2001). E constitui um fator de risco fundamental para diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e certos tipos de câncer, o que leva ao aumento da mortalidade. Contudo, o tratamento baseado apenas em atividades físicas e dieta frequentemente não é bem-sucedido (KOPELMAN; RONSEN, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico de sobrepeso e obesidade é realizado pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), dado pela relação peso (kg)/altura² (m^2), e os pontos de corte variam de acordo com a idade e o sexo. (WHO, 2025).

Contudo, existem debates acerca da reformulação do diagnóstico, com novos critérios que vão além do IMC (RUBINO *et al.*, 2024).

Um ensaio clínico randomizado que durou 18 meses, realizado com adolescentes obesos e resistentes à insulina, demonstrou que a metformina, associada ao exercício físico, estabilizou o índice de massa corporal (IMC) e impediu o aumento da massa gorda em comparação ao placebo, sugerindo que o medicamento pode ser útil como terapia adjuvante às intervenções no estilo de vida (LAZZERONI *et al.*, 2016).

Outro ensaio de 6 meses evidenciou redução significativa do IMC, da insulina de jejum e do HOMA-IR (Avaliação Modelo de Homeostase para Resistência à Insulina), além de melhora no QUICKI (Índice Quantitativo de Verificação da Sensibilidade à Insulina), sendo, portanto, eficaz na redução da resistência à insulina e na melhora das complicações metabólicas em adolescentes obesos com hiperinsulinemia (FREEMARK *et al.*, 2008).

Semelhantemente, foi apresentado um estudo cruzado com pacientes pediátricos obesos, no qual a droga reduziu显著mente o peso corporal, distribuição abdominal e níveis de sensibilidade de insulina (SRINIVASAN *et al.*, 2006).

Entre adultos, os achados também são consistentes. Em mulheres obesas euglicêmicas de meia-idade, o uso de 1.700 mg de metformina por 26 semanas levou à redução do IMC e à melhora de marcadores metabólicos (LYDAKI *et al.*, 2015). Adicionalmente, um estudo evidenciou que a relação cintura-quadril pode ser um método simples para determinar as indicações do tratamento com a metformina (KUJAWSKA-LUCZAK *et al.*, 2014).

Em outro estudo conduzido em ambiente ambulatorial, enquanto o grupo controle ganhou peso, os pacientes tratados com doses de até 2.500 mg/dia tiveram perda média de 5,8 kg em seis meses. Os resultados demonstraram que a eficácia independe de idade e sexo, sendo observada em pacientes com sobre peso e obesos, sensíveis e resistentes à insulina (SEIFARTH *et al.*, 2013).

Um estudo realizado em 2012 em um programa de prevenção do diabetes demonstrou uma perda média de 2,5 kg com a metformina, além de reduzir o desenvolvimento de diabetes em 31% ao longo de uma média de 2,8 anos de acompanhamento (DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, 2012).

Meta-análises concluíram que a metformina atua na perda de peso, com redução moderada no IMC, principalmente pelo mecanismo de redução da resistência insulínica e da necessidade de ingesta alimentar, sendo uma boa escolha para indivíduos com obesidade simples e sobrepeso com alto risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (PU et al., 2020).

Outra meta-análise envolvendo indivíduos obesos não diabéticos mostrou que a metformina diminui em média 2,3 kg de peso corporal e 0,6 kg/m² de IMC em relação ao placebo (NING et al., 2018).

Em resumo, apesar dos resultados positivos, é necessária uma melhor compreensão do mecanismo de ação da metformina, com estudos mais robustos em diferentes populações. Essa elucidação provavelmente levará à consideração do medicamento como primeira linha no manejo da obesidade em pacientes não diabéticos (SCOTT, 2015).

Assim, embora a metformina ainda não seja considerada tratamento de primeira linha para a obesidade, seu uso em indivíduos com resistência insulínica representa uma estratégia coadjuvante viável, com efeitos adicionais benéficos no metabolismo glicídico e no perfil cardiometabólico.

Uso Potencial da Metformina como fármaco antienvelhecimento e promotor da longevidade

Atualmente, o avanço tecnológico e do conhecimento tem levado à redução nas taxas de mortalidade e ao consequente aumento na idade populacional, conforme evidenciado pelo Censo Demográfico de 2022 (IBGE, 2023).

O envelhecimento populacional é uma preocupação global associada ao aumento da expectativa de vida, resultado dos avanços nas ciências biomédicas e sociais (GIANFREDI et al., 2025). No entanto, lado a lado com uma maior longevidade, está a crescente prevalência de doenças crônicas, o que gera inúmeros desafios aos sistemas de saúde. Nesse cenário, o envelhecimento biológico é uma preocupação central para as gerações atuais, que buscam não apenas viver mais, mas manter a qualidade de vida, a funcionalidade e a saúde ao longo dos anos (PATRÍCIO et al., 2017).

Nesse contexto, surge o interesse pela metformina como uma droga com potencial efeito protetor contra doenças e mecanismos ligados à idade. Com seu

efeito pleiotrópico, acredita-se que ela tenha ação em níveis celulares, atuando em diversas vias associadas à longevidade e ao envelhecimento. Esses mecanismos incluem: diminuição dos níveis de insulina e da sinalização do IGF-1; inibição do mTOR; inibição do Complexo I da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial; redução da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS); ativação da cinase ativada por AMP (AMPK); e redução do dano ao DNA. Esses processos influenciam condições ligadas à idade, como inflamação, autofagia e senescência celular (BARZILAI *et al.*, 2016).

Estudos experimentais demonstraram que a metformina pode prolongar a sobrevida em organismos modelo, como *Caenorhabditis elegans* e camundongos, ao atuar em múltiplos alvos celulares envolvidos no envelhecimento. Entre os mecanismos mais relevantes, destacam-se: a ativação da AMPK; a inibição do Complexo I mitocondrial, que controla o estresse oxidativo; e o estímulo à biogênese mitocondrial mediada pelo coativador PGC-1α. A biguanida também modula a via mTOR, mimetizando os benefícios da restrição alimentar; exerce efeito anti-inflamatório sistêmico; e promove modulação positiva na microbiota intestinal. Outros efeitos descritos incluem a proteção genômica, a estimulação da autofagia, a estabilização da proteostase e a manutenção da capacidade regenerativa das células-tronco, retardando o seu envelhecimento. Em conjunto, esses processos contribuem para o atraso da senescência celular—caracterizada pela interrupção estável do ciclo celular após repetidas divisões ou exposição a estressores—que é considerada uma das principais causas do envelhecimento. Esses achados reforçam a ação do fármaco nos processos de envelhecimento e contribuem, de maneira consistente, com a hipótese de que a metformina possa exercer efeitos semelhantes em humanos. (KULKARNI *et al.*, 2020)

Por sua vez, estudos observacionais em população diabética sugerem que o uso em doses habituais da metformina está associado à menor mortalidade por todas as causas (ROUSSEL *et al.*, 2012). Apesar desses resultados encorajadores, ainda não há consenso sobre seu impacto direto na longevidade humana (NOVAK, 2019).

Um dos marcos nesse contexto são os ensaios clínicos MILES (Metformin In Longevity Study), um estudo duplo-cego que evidenciou a atuação da metformina em múltiplas vias ligadas ao envelhecimento, e o TAME (Targeting Aging with Metformin), atualmente em andamento. O TAME tem como objetivo avaliar se a metformina pode atrasar o aparecimento de múltiplas doenças relacionadas à idade em indivíduos não diabéticos (BARZILAI *et al.*, 2016). Por se tratar do primeiro estudo de grande porte focado diretamente no envelhecimento, seus resultados poderão redefinir a forma como compreendemos a farmacologia da longevidade. Todavia, existem preocupações de diversos autores sobre os efeitos dependentes da idade em organismos mais velhos (*C. elegans*, roedores e humanos), que são variáveis e, em certas condições, podem ser prejudiciais (MOHAMMED *et al.*, 2021).

Apesar do crescente interesse no potencial da metformina contra o envelhecimento, ainda persistem limitações importantes. A maior parte das evidências em humanos advém de resultados de estudos retrospectivos em populações diabéticas, o que dificulta a aplicabilidade das descobertas em indivíduos saudáveis. Além disso, ainda não existe um consenso estabelecido sobre quais biomarcadores seriam mais adequados para avaliar com precisão os efeitos da droga sobre o envelhecimento biológico (KULKARNI *et al.*) Essas lacunas reforçam a necessidade de ensaios clínicos prospectivos e com uma amostra mais abrangente, que poderão oferecer respostas definitivas. No entanto, o potencial promissor da droga é corroborado por estudos *in vitro* e em organismos modelo, que indicam sua capacidade de atuar na desaceleração de biomarcadores dos relógios de envelhecimento (ABOU ZAKI; EL-OSTA, 2024).

Em suma, a metformina, por ser um fármaco acessível, com perfil de segurança amplamente estabelecido e constante na lista de medicamentos essenciais da OMS, desponta como o principal candidato a fármaco anti-envelhecimento humano. Para consolidá-la como um agente promotor da longevidade, contudo, ainda são cruciais ensaios clínicos controlados em populações não diabéticas e o uso de metodologias robustas para avaliar de forma precisa seus efeitos no processo de envelhecimento (BARZILAI *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2023).

Uso Potencial da Metformina como Fármaco Neuroprotetor

Outra ação da metformina que está sendo estudada é seu potencial neuroprotetor. Estudos experimentais demonstram que ela pode atuar reduzindo o estresse oxidativo e a neuroinflamação, dois fatores significativos nas doenças neurodegenerativas, o que transforma a biguanida em um medicamento promissor para condições como Alzheimer e outras demências (REED *et al.*, 2025).

Estudos epidemiológicos indicam que a resistência à insulina pode representar um marcador precoce de risco para a doença de Alzheimer, estando relacionada com alterações cognitivas sutis nas fases iniciais, antes mesmo do comprometimento cognitivo de nível (BAKER *et al.*, 2010). Essa evidência reforça a estreita relação entre o Alzheimer e o diabetes mellitus tipo 2. A partir dessas observações, difunde-se a hipótese de que a metformina, por ser um agente sensibilizador da insulina capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, possa exercer efeitos terapêuticos tanto na modulação dos mecanismos patogênicos quanto na atenuação dos sintomas cognitivos característicos da doença (HUANG *et al.*, 2014).

O ensaio clínico NCT01965756, publicado em 2017, realizado com 20 adultos não diabéticos, avaliados por 8 semanas, demonstrou que o grupo em tratamento com a metformina teve melhorias da função executiva, especialmente nas áreas de aprendizagem, memória e habilidades de atenção. Essa melhora cognitiva foi

associada a um aumento no fluxo sanguíneo cerebral, visto em ressonância magnética funcional. Embora as mudanças em biomarcadores clássicos da doença de Alzheimer (como beta-amiloide e tau) não tenham sido significativas, o estudo sugeriu que a metformina pode exercer efeitos benéficos sobre o metabolismo energético cerebral e a perfusão neuronal, corroborando para o potencial neuroprotetor dessa droga (KOENIG *et al.*, 2017).

Outro ensaio clínico piloto (NCT00620191), publicado no *Journal of Alzheimer's Disease*, realizado com 80 pessoas avaliadas durante 1 ano, observou o uso da metformina em indivíduos com comprometimento cognitivo leve. O estudo demonstrou uma melhoria significativa em tarefas de memória, como a recordação total (total recall), principalmente nos participantes com alterações metabólicas subjacentes, indicando que o benefício cognitivo pode estar relacionado à melhoria da sensibilidade à insulina e à modulação do metabolismo energético cerebral. Achados que reforçam as hipóteses de que a metformina pode atuar nos estágios iniciais da neurodegeneração, retardando o declínio cognitivo (LUCHSINGER *et al.*, 2016).

Recentemente, em 2024, foi estudado um modelo experimental de neurodegeneração induzido por trimetilamina (TMT). Os autores observaram que a metformina mitigou o estresse oxidativo e a produção de citocinas inflamatórias, preservou neurônios da região CA1 do hipocampo e melhorou o desempenho em testes de memória espacial e reconhecimento. Além disso, demonstrou-se diminuição da expressão de proteínas neurodegenerativas, como p-Tau e presenilina-1, associada à ativação da via AMPK e à estimulação da biogênese mitocondrial, configurando uma ação neuroprotetora multifatorial da metformina. Dessa forma, o estudo corroborou para a ideia de que a metformina pode interferir molecularmente na progressão da doença e na manutenção da homeostase neuronal (TAHERI *et al.*, 2024).

Apesar dos resultados encorajadores dos estudos observacionais e dos ensaios clínicos piloto, ainda existem lacunas significativas quanto ao impacto da metformina sobre o declínio cognitivo. Desse modo, é necessário a realização de ensaios clínicos de maior duração, com diferentes populações (incluindo grandes coortes de não diabéticos) e a padronização de biomarcadores (como a quantificação de Tau e Beta-amiloide no líquido cefalorraquidiano ou por imagem) para confirmar e consolidar o benefício da metformina como medicamento neuroprotetor e modificador de doenças. Até que sua eficácia seja estabelecida e corroborada por estudos de fase III, seu uso para comprometimento cognitivo se restringe a algo experimental e coadjuvante, de forma a complementar os esquemas já comprovados de prevenção e tratamento de demências (LIAO *et al.*, 2022).

Uso Potencial da Metformina como fármaco antitumoral

Um dos potenciais farmacoterapêuticos da metformina que está ganhando espaço atualmente é no campo oncológico. Evidências epidemiológicas e experimentais apontam que seu uso habitual em pacientes com diabetes tipo 2 está associado à redução da incidência e mortalidade por diferentes tipos de câncer, incluindo mama, fígado, cólon, endométrio e próstata. Esse potencial efeito foi inicialmente descrito em estudos observacionais e reforçado em revisões sistemáticas e meta-análises de grande escala, que colocaram a ação antitumoral da metformina em destaque (HUA *et al.*, 2023; O'CONNOR *et al.*, 2024).

Uma meta-análise de 2022, baseada em 22 ensaios clínicos, concluiu que o uso da metformina não está associado à redução da mortalidade por câncer em comparação ao placebo ou à ausência de tratamento de maneira geral. Porém, foi observado que a metformina pode trazer benefícios em neoplasias do sistema reprodutor, como câncer de mama, ovário, endométrio e próstata, possivelmente pela modulação hormonal e inibição das vias PI3K/AKT/mTOR. Entretanto, o fármaco foi associado a pior prognóstico em tumores do trato digestivo, especialmente fígado e pâncreas, possivelmente devido a resistência terapêutica e toxicidade em altas doses (WEN *et al.*, 2022).

Esses achados corroboram com resultados vistos em outra meta-análise publicada mais recentemente (2024), que reuniu 166 estudos observacionais e demonstrou que o uso de metformina está associado à redução do risco de câncer em geral, bem como de vários subtipos tumorais. Conjuntamente, estudos apontam que o papel oncológico da metformina é heterogêneo e depende do tipo tumoral, o que exige novos ensaios clínicos bem delineados para confirmação (O'CONNOR *et al.*, 2024).

Os mecanismos antineoplásicos propostos para a metformina são amplos e multifatoriais, acredita-se que envolvam as vias da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), mTOR e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). Dessa forma, investigações pré-clínicas revelaram que os mecanismos de ação vão desde a modulação metabólica até a interferência direta nas vias de crescimento e sobrevivência de células cancerígenas, com redução do estresse oxidativo, inflamação, e promoção de autofagia, apoptose e metabolismo celular em células cancerígenas (CHEN *et al.*, 2024; PAL *et al.*, 2025).

Ensaios clínicos controlados de fase II e III apresentaram resultados heterogêneos. Um ensaio clínico randomizado realizado com 3.649 pacientes não diabéticas, com câncer de mama operável de alto risco, não comprovou que a metformina melhora a sobrevida livre de doença (GOODWIN *et al.*, 2022). De modo semelhante, outro ensaio clínico realizado com 170 pacientes e publicado na JAMA em 2021 avaliou a associação de metformina à quimiorradioterapia em câncer de pulmão de células

não pequenas, e concluiu que o tratamento adjuvante não apresentou benefício clínico significativo neste subtipo de câncer. Tais descobertas reforçam que o impacto da metformina está relacionado ao subtipo tumoral, o que exige delineamentos clínicos mais precisos. (SKINNER et al., 2021)

Análises bibliométricas recentes evidenciaram que a produção científica correlacionada à metformina e seu potencial efeito antioncológico teve um crescimento exponencial, com mais de 3.000 artigos publicados entre 2015 e 2024, concentrando-se principalmente em tumores de mama, fígado e cólon. Diante disso, apesar da biguanida ser uma candidata promissora como medicamento adjuvante na oncologia, devido ao seu perfil de segurança, baixo custo e ampla disponibilidade, existem divergências e incertezas consideráveis nos estudos, como a dose alvo e o subtipo mais indicado, o que reforça a necessidade de investigações clínicas que possam consolidar seu papel na oncologia. (LIU et al., 2024; SILVA et al., 2024).

DISCUSSÃO

O sucesso terapêutico da metformina como terapia em diferentes patologias decorre de seus efeitos pleiotrópicos, que ultrapassam a simples melhora da sensibilidade à insulina. O principal mecanismo é a ativação da via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), considerada o elo bioquímico entre os múltiplos efeitos metabólicos, endócrinos e celulares observados. A ativação da AMPK favorece a captação e utilização de glicose, reduz a produção hepática de glicose e promove maior eficiência mitocondrial, explicando sua eficácia em condições que cursam com resistência insulínica (RI), como síndrome dos ovários policísticos (SOP), obesidade e pré-diabetes.

Além disso, a AMPK interage com vias associadas ao envelhecimento e à carcinogênese, como a inibição do mTOR e a modulação do IGF-1, o que contribui para efeitos de longevidade e possíveis ações antitumorais. No tangente ao sistema nervoso e vascular, a ativação da AMPK está relacionada à redução do estresse oxidativo, à melhora da função mitocondrial e à atenuação de processos inflamatórios, mecanismos que influenciam no potencial neuroprotetor da droga. Em síntese, a resistência insulínica representa o denominador comum entre diversas doenças metabólicas, degenerativas e oncológicas, justificando o interesse crescente na metformina como agente terapêutico multifuncional.

Dessa maneira, embora a principal indicação da metformina seja o tratamento do diabetes tipo 2, evidências robustas também sustentam seu uso em indivíduos com pré-diabetes, visando a prevenção da progressão para o diabetes mellitus bem como no manejo da síndrome dos ovários policísticos (SOP), especialmente em pacientes com resistência à insulina. Além dessas indicações consolidadas, diversas

investigações apontam para potenciais aplicações da metformina em contextos não tradicionalmente associados à sua prescrição. Entre esses usos emergentes, destacam-se seu papel como adjuvante no controle do peso em pacientes com sobre peso ou obesidade, seus possíveis efeitos na promoção da longevidade e no retardamento do envelhecimento, sua ação neuroprotetora e seu potencial terapêutico e preventivo em diferentes contextos oncológicos. Essas diferentes aplicações clínicas e potenciais usos emergentes da metformina estão resumidos na Figura 1.

No Diabetes Prevention Program (DPP) e em seu seguimento de longo prazo (DPPOS), a metformina reduziu a progressão do pré-diabetes para o diabetes tipo 2 em até 31%, com benefício sustentado por mais de uma década. Seu fácil acesso e custo acessível, são fatores que reforçam sua aplicabilidade em sistemas públicos de saúde, como o SUS. Diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomendam seu uso como terapia adjuvante, especialmente em indivíduos de alto risco metabólico, como obesos, adultos jovens e mulheres com histórico de diabetes gestacional.

De forma semelhante, na SOP, a metformina demonstra benefícios consistentes na melhora da resistência insulínica, redução dos níveis de andrógenos e regularização do ciclo ovulatório, além de ganhos metabólicos relevantes. A Diretriz Internacional de 2023 recomenda seu uso preferencial em mulheres com IMC elevado ou risco metabólico aumentado, e indica sua associação ao citrato de clomifeno em casos de infertilidade resistente, consolidando uma aplicação clínica baseada em evidência. É importante ressaltar que a metformina é a preferida em relação às pílulas anticoncepcionais orais combinadas (COPC) quando o foco terapêutico é, primariamente, o controle das alterações metabólicas.

Já no manejo da obesidade, a metformina apresenta resultados modestos, porém consistentes. Ensaios clínicos e meta-análises demonstram reduções médias de 2,3 a 5,8 kg no peso corporal e do IMC, além de melhora em parâmetros como HOMA-IR e perfil lipídico, especialmente em indivíduos com resistência insulínica. O mecanismo exato pelo qual ocorre essa perda ponderal ainda é objeto de estudo, envolvendo a diminuição da resistência insulínica, a redução do apetite e da ingesta calórica, e possivelmente a modulação da microbiota intestinal.

Embora não seja um fármaco de primeira linha para obesidade, a metformina está ganhando espaço como uma opção adjuvante segura, acessível e de baixo custo, com papel importante no controle metabólico de pacientes com sobre peso ou obesidade associada à resistência insulínica e alto risco cardiometabólico, especialmente em pacientes resistentes às mudanças de estilo de vida, ou quando estas estão sendo insatisfatórias.

Por sua vez, quando estudamos sobre o uso da metformina como terapia antienvelhecimento e promotor de longevidade, os estudos pré-clínicos sugerem que esse papel geroprotetor da metformina, também está associado à ativação da AMPK, inibição do mTOR, redução do estresse oxidativo e atraso da senescência celular. Em modelos animais, esses efeitos se traduzem em maior sobrevida e melhora da função mitocondrial. Contudo, em humanos, as evidências ainda são limitadas a estudos observacionais em populações diabéticas, o que restringe sua generalização.

O ensaio clínico MILES (Metformin In Longevity Study) já forneceu evidências de que a metformina induz alterações transcricionais alinhadas com o perfil antienvelhecimento. O maior marco nesse campo, contudo, será o TAME (Targeting Aging with Metformin): este estudo visa avaliar se a metformina pode retardar a progressão de múltiplas comorbidades relacionadas a idade, como doenças cardiovasculares, câncer e demência, em indivíduos não diabéticos. Os resultados do TAME serão cruciais para definir se a metformina pode ser validada como a primeira intervenção farmacológica antienvelhecimento em humanos. Dessa forma, são necessários mais ensaios clínicos e estudos mais robusto sobre o tema, com prudência e continuidade de investigação, porém caso seja validado a eficácia do medicamento como antienvelhecimento, tal ato consistirá em um marco na medicina atual.

Em paralelo, aos estudos sobre o potencial antienvelhecimento da metformina, está crescendo o interesse do seu uso também para modulação de doenças neurocognitivas, especialmente a Doença de Alzheimer e o Comprometimento Cognitivo Leve. Essa hipótese é solidamente fundamentada pela identificação de que resistência à insulina cerebral está intimamente relacionada à fisiopatologia do Alzheimer. Nessa perspectiva, a metformina, ao combater a sinalização insulínica deficiente, atuará como agente neuroprotetor, corroborando essa ideia ensaios clínicos piloto, como os NCT01965756 e NCT00620191, mostraram melhora discreta, porém notável, da função executiva, memória e fluxo sanguíneo cerebral em indivíduos com comprometimento cognitivo leve, sem alterações significativas em biomarcadores clássicos da doença.

Contudo esses achados, embora promissores, derivam de amostras limitadas e de curto acompanhamento, mantendo a metformina em um estágio experimental. Portanto, o papel da metformina como agente modificador de doença neurodegenerativa permanece em um estágio estritamente experimental, exigindo estudos com intervenção maiores, multicêntricos e de longa duração para validar seu uso clínico frente a patologias neurocognitivas.

Juntamente a isso, uma das áreas mais inovadoras e emergentes em que a metformina está sendo estudada e visada é no âmbito da oncologia, e atualmente os resultados ainda são amplamente heterogêneos e limitados. Meta-analises recentes

apontam benefício potencial, principalmente em tumores hormônio-dependentes, mama, endométrio, ovário e próstata, provavelmente pela inibição das vias PI3K/AKT/mTOR e pela modulação de receptores hormonais.

Em contrapartida, estudos em neoplasias do trato digestivo, como fígado e pâncreas, sugerem prognóstico desfavorável ou nenhuma mudança significativa. Essas divergências indicam que o efeito antitumoral da metformina é subtípodependente e que seu maior potencial será como agente adjuvante e potencializador da quimioterapia ou radioterapia em subtipos específicos, porém não como um fármaco para terapia que poderá ser usado isoladamente. A adoção clínica ampla nesse campo exige a identificação urgente de biomarcadores de resposta e a definição de subpopulações, bem como ensaios clínicos focados em diferentes subtipos de câncer. A metformina, assim, se insere na medicina como uma promissora ferramenta em um futuro, próximo, das terapias combinadas em oncologia.

Portanto, a metformina se estabelece como um dos pilares da farmacologia moderna, marcada por um perfil de segurança favorável, baixo custo e amplo acesso para a população. Além de ter um efeito pleiotrópico, mediado pela modulação em múltiplas vias metabólicas e hormonais, o que justifica o crescente interesse em seu potencial frente a condições crônicas e degenerativas de alta prevalência. Em vista deste cenário, existe um futuro promissor em um medicamento conhecido desde o passado da medicina, contudo, a sua consolidação em novas fronteiras exige rigor científico. Embora seja fundamental a realização de ensaios clínicos randomizados (ECR) e de longa duração em populações não diabéticas, especialmente nas áreas de envelhecimento, neuroproteção e oncologia, onde os dados ainda são inconclusivos. A pesquisa deve, então, convergir em direção à medicina de precisão, identificando biomarcadores preditivos de resposta à metformina e definindo doses, tempo de uso e perfis de pacientes ideais para cada aplicação. Somente com essa base será possível consolidar a metformina como um fármaco multifuncional efetivo, cujo potencial ultrapassa as fronteiras do tratamento do diabetes para impactar processos centrais da saúde e da longevidade humana.

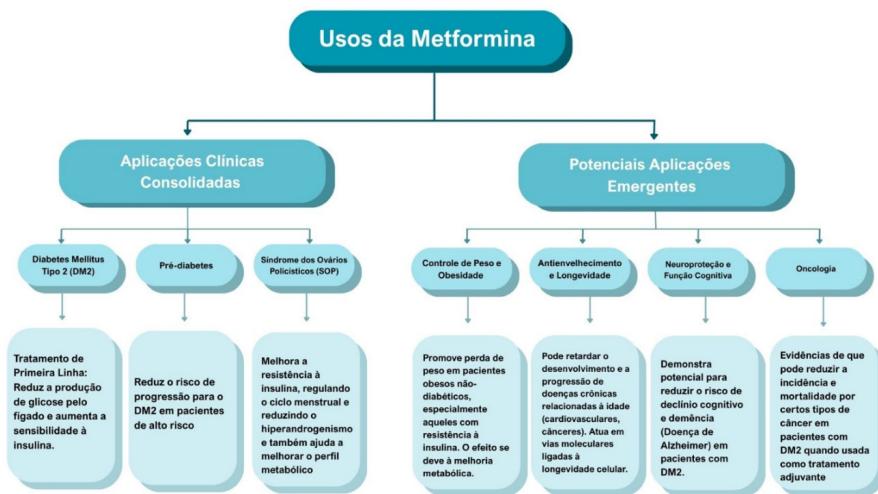


Figura 1: Usos da Metformina

Fonte: Elaborado pelos autores (2025)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, concluímos que, a metformina consolidou-se como uma promessa na farmacologia devido ao seu perfil de segurança favorável e ao efeito pleiotrópico mediado pela via AMPK. Esta revisão valida a sua função como pilar no combate à resistência insulínica, particularmente na prevenção do Diabetes Tipo 2, apoiada pelo DPP e DPPOS, e no manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).

Contudo, é imperativo reconhecer que o entusiasmo em torno de suas aplicações mais ambiciosas como geroproteção, neuroproteção e oncologia ainda se baseia majoritariamente em evidências inconclusivas, e iniciais. O conceito de a metformina ser um agente modificador de doença neurodegenerativa ou antienvelhecimento permanece uma hipótese não comprovada, sustentada por estudos piloto de amostras limitadas ou evidências indiretas. A divergência de resultados, especialmente em oncologia, impõe cautela, demonstrando que a droga não é uma cura para todos os males, mas sim um agente subtipo-dependente com papel primário adjuvante.

Portanto, a próxima década da pesquisa deve ser pautada pelo rigor: são inadiáveis o lançamento e a conclusão de Ensaios Clínicos Randomizados e de longa duração em indivíduos não diabéticos, como o tão aguardado TAME. A metformina não pode ser adotada de forma generalizada nessas novas áreas sem a devida validação. O avanço reside, assim, na Medicina de Precisão, que exige a urgente

identificação de biomarcadores preditivos de resposta para estratificar os pacientes. Somente ao cumprir essa exigência metodológica a metformina transcenderá seu status atual, comprovando seu potencial como um fármaco verdadeiramente multifuncional e não apenas para o metabolismo da glicose.

REFERÊNCIAS

- ABOU ZAKI, R.; EL-OSTA, A. Metformin: decelerates biomarkers of aging clocks. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Londres, v. 9, n. 1, p. 319, 2024.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Professional Practice Committee. 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 48, n. Supplement_1, p. S50–S58, 1 jan. 2025.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Documento do consenso latino-americano em obesidade. São Paulo: ABESO, 2001.
- BAILEY, C. J. Metformin: therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, NJ, v. 26, n. Supplement 3, p. 3–19, ago. 2024.
- BARZILAI, N. et al. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 23, n. 6, p. 1060–1065, 14 jun. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS – DIABETES MELLITUS TIPO 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- CASSAR, S. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reproduction*, Oxford, v. 31, n. 11, p. 2619–2631, 2016.
- CHEN, M. A.; et al. Metformin: A dual-role player in cancer treatment and prevention. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 7, p. 4083, 2024.
- DAVIDSON, M. B.; PETERS, A. L. Metformin: a view of its role in the treatment of diabetes mellitus type 2. *The American Journal of Medicine*, New York, v. 102, n. 6, p. 582–588, jun. 1997.
- DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 3, n. 11, p. 866–875, nov. 2015.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 731-737, abr. 2012.

ESCORIHUIELA, R. M. et al. Síndrome de ovario poliquístico: la endocrinopatía más frecuente, asociada a resistencia a la insulina, disfunción endotelial y aumento del riesgo cardiovascular. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 151, n. 4, p. 156-163, 2018.

FEBRASGO. Síndrome dos Ovários Policísticos. 3. ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2023.

FREEMARK, M. et al. Metformin for treatment of hyperinsulinemia and resultant metabolic complications in obese prepubertal children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, Berlin, v. 21, n. 4, p. 339-349, abr. 2008.

GIANFREDI, V. et al. Envelhecimento, longevidade e envelhecimento saudável: a abordagem da saúde pública. **Aging Clinical and Experimental Research**, [S. l.], v. 37, n. 125, 2025.

GOODWIN, P. J.; et al. Effect of metformin on disease-free survival in early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 328, n. 8, p. 715-727, 2022.

HERMAN, W. H. et al. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in the U.S. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 4, p. 323-332, 2005.

HERMAN, W. H. et al. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPoS. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 723-730, abr. 2012.

HUA, Y.; ZHENG, Y.; YAO, Y.; et al. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 403, 2023.

HUANG, Yung-Cheng et al. Effects of Metformin on Cerebral Metabolic Changes in Type 2 Diabetic Patients. **BioMed Research International**, Cairo, p. 694326, 2014.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). Censo Demográfico 2022: População por idade e sexo. Rio de Janeiro: IBGE, 2023.

INZUCCHI, S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 360-372, 16 jan. 2002.

KANETO, H. et al. Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 22, n. 5, p. 2596, mar. 2021.

KAYA, Temel; KAYA, Bulent; ÇELİK, Ceyhun. Efficacy of clomiphene citrate and metformin in infertile patients with polycystic ovary syndrome. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, Ankara, v. 11, n. 2, p. 77-80, 2010.

KNOWLER, W. C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, MA, v. 346, n. 6, p. 393-403, 7 fev. 2002.

KOENIG, Aaron M. et al. Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, Hagerstown, v. 31, n. 2, p. 107-113, abr.-jun. 2017.

KOLATA, G. B. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? **Science**, Washington, D.C., v. 202, n. 4363, p. 42-44, 6 out. 1978.

KUJAWSKA-LUCZAK, M. et al. Obesity – should we revise indications for treatment with metformin? **Menopause Review/Przegląd Menopauzalny**, Poznan, v. 13, n. 2, p. 115-121, 2014.

KULKARNI, A. S.; GUBBI, S.; BARZILAI, N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 32, n. 1, p. 15-30, 7 jul. 2020.

LAMOIA, T. E.; SHULMAN, G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. **Endocrine Reviews**, New York, v. 42, n. 6, p. 770–791, 1 dez. 2021.

LAZZERONI, P. et al. Metformin, lifestyle intervention, and orlistat for the treatment of childhood obesity: a multicentre, randomized, double-blind, clinical trial. **Nutrition & Diabetes**, London, v. 6, n. 4, e206, 2016.

LEGRO, Richard S. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 356, n. 6, p. 551-566, Feb. 2007.

LIAO, W. et al. Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 12, p. 728315, 27 jan. 2022.

LIU, Y.; et al. Bibliometric analysis of metformin research in oncology: 2015–2024. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024.

LORD, Joanne M. et al. Metformin for women with polycystic ovary syndrome. **BMJ**, London, v. 327, n. 7421, p. 951-953, out. 2003.

LOPES, A. L. G.; BARACAT, E. C.; HAIDAR, M. A. Aspectos neuroendócrinos na síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 370-374, ago. 2003.

LUCHSINGER, José A. et al. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, Amsterdam, v. 51, n. 2, p. 501-514, 2016.

LYDAKI, E. et al. Metformin: an effective treatment for different groups of obese, euglycemic, young and middle-aged women. **Gynecological Endocrinology**, London, v. 31, n. 4, p. 288-292, 2015.

MAHMOUD, W. et al. The effect of different therapeutic doses of metformin on metabolic and hormonal profile of women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, Mumbai**, v. 26, n. 1, p. 11-19, 2022.

MADSEN, K. S. et al. Metformina para prevenção ou atraso do diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações associadas em pessoas com risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Chichester, v. 12, n. 3, 2019.

MOHAMMED, I. et al. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 12, 5 ago. 2021.

MONTEIRO, C. A.; CONDE, W. L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: Nordeste e Sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 186-194, jun. 1999.

MOREIRA, S. N. T. et al. Qualidade de vida e aspectos psicossociais da síndrome dos ovários policísticos: um estudo quali-quantitativo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 11, p. 503-510, nov. 2013.

MOUSAVI, S. S. et al. Comparing the effectiveness of metformin with lifestyle modification for the primary prevention of type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 23, n. 1, p. 198, 18 set. 2023.

NING, J. et al. The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis. **Endocrine, Abingdon**, v. 62, n. 3, p. 528-535, dez. 2018.

NOVAK, I. Metformin and Aging: A Review. *Gerontology*, Basel, v. 65, n. 6, p. 581-590, 2019.

O'CONNOR, L.; BAILEY-WHYTE, M.; BHATTACHARYA, M.; BUTERA, G.; HARDELL, K. N. L.; SEIDENBERG, A. B.; CASTLE, P. E.; LOOMANS-KROPP, H. A. Association of metformin use and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 116, n. 4, p. 518-529, abr. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesidade e Sobrepeso: Fatos Principais. Genebra: OMS, 2025.

PAL, R. S.; SINGH, S.; SINGH, S.; et al. Metformin's anticancer odyssey: Revealing multifaceted mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, v. 2025.

PATEL, D. et al. A eficácia da metformina na prevenção do diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise. *Cureus*, New York, v. 15, n. 9, e46108, 28 set. 2023.

PATRÍCIO, K. P. et al. O segredo da longevidade segundo as percepções dos próprios longevos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 1299-1310, abr. 2017.

PU, R. et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, London, v. 11, p. 1-12, 2020.

RATNER, R. E. et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Washington, v. 93, n. 12, p. 4774-4779, 1 dez. 2008.

REED, Sarah et al. Neuroprotective Effects of Metformin Through the Modulation of Neuroinflammation and Oxidative Stress. *Cells*, Basel, v. 14, n. 14, p. 1064, 2025.

ROSA, M. Q. M. et al. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: a nationwide study in Brazil. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 15, n. 2, p. 294, 2018.

ROUSSEL, R. et al. Metformin Use and Mortality: A Cohort Study of 12,000 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 35, n. 4, p. 941-942, abr. 2012.

RUBINO, F. et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity: a consensus statement from the expert panel of the European Association for the Study of Obesity (EASO) and the US Obesity Society (TOS). *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, London, v. 12, n. 10, p. 805-816, out. 2024.

SADEGHI, H. M. et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 2, 583, 2022.

SAKHA, S. M. A. et al. Myo-Inositol Versus Metformin in the Management of Metabolic, Hormonal, and Reproductive Aspects of Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Therapeutic Advances in Reproductive Health**, Thousand Oaks, v. 16, 2022.

SCOTT, A. G. Metformin for weight loss. **Medicine**, Hagerstown, v. 94, n. 32, e895, ago. 2015.

SEIFARTH, C. et al. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, Stuttgart, v. 121, n. 1, p. 27-31, jan. 2013.

SILVA, R. et al. Metformin and cancer: trends in Brazilian scientific production. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 15000–15015, jul./ago. 2023.

TEEDE, H. J. et al. International evidence-based guideline recommendations for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. **European Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 189, n. 2, p. G43–G64, 1 ago. 2023.