

METFORMINA E CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE MAMA: MECANISMOS MOLECULARES, EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS**METFORMIN AND DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREAST: MOLECULAR MECHANISMS, EVIDENCE, AND CLINICAL PERSPECTIVES** <https://doi.org/10.63330/armv1n9-033>

Submetido em: 19/11/2025 e Publicado em: 26/11/2025

Giovana Araújo Botelho
Bacharel em Biomedicina
Instituição de Ensino Superior de Brasília – IESB
E-mail: giovanabotelho2003@gmail.com

Fernando Viana Cabral Pucci
Doutor em Ciências Genômicas e Biotecnologia pela UCB
Professor no Instituto de Ensino Superior de Brasília – IESB
E-mail: fernandovcpucci@gmail.com
LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8550727427412662>

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais incidente entre mulheres no mundo, sendo o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) uma forma inicial e não invasiva que representa cerca de 20% dos diagnósticos. A metformina, amplamente utilizada no tratamento do diabetes tipo 2, tem despertado interesse por seus potenciais efeitos antitumorais. **Objetivos:** reunir informações sobre os mecanismos de ação antitumoral da metformina, seus mecanismos diretos e indiretos no carcinoma ductal *in situ* de mama e discutir perspectivas clínicas. **Metodologia:** Este trabalho realizou uma revisão narrativa da literatura, abrangendo publicações entre 2010 e 2025, com o objetivo de investigar os mecanismos moleculares, evidências experimentais e perspectivas clínicas do uso da metformina no CDIS. **Resultados:** Foram analisados 13 artigos que abordam a ação direta e indireta da metformina sobre as células tumorais. Os mecanismos diretos envolvem a ativação da proteína quinase AMPK, que inibe a via mTOR, reduzindo a proliferação celular e induzindo apoptose. Indirectamente, a metformina diminui os níveis de insulina e glicose sérica, limitando a disponibilidade energética para células neoplásicas. Estudos pré-clínicos demonstram resultados promissores na redução do crescimento tumoral e aumento da sensibilidade a terapias convencionais, enquanto ensaios clínicos ainda apresentam resultados heterogêneos e não específicos ao CDIS. **Conclusões:** Conclui-se que a metformina é um agente de baixo custo e fácil acesso, com potencial terapêutico adjuvante ao tratamento do CIDS, embora sejam necessárias pesquisas adicionais, com amostras específicas para avaliar sua eficácia e segurança no tratamento.

Palavras-chave: Metformina; Carcinoma intraductal não infiltrante; AMPK; mTOR; Neoplasias da mama.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common neoplasm among women worldwide, with ductal carcinoma *in situ* (DCIS) being an early and non-invasive form that accounts for about 20% of diagnoses. Metformin, widely used in the treatment of type 2 diabetes, has attracted interest due to its potential antitumor effects. **Objectives:** To compile information on the antitumor mechanisms of action of metformin, its direct and indirect mechanisms in breast ductal carcinoma *in situ*, and to discuss clinical perspectives. **Methodology:** This study conducted a narrative literature review covering publications from 2010 to 2025,



aiming to investigate the molecular mechanisms, experimental evidence, and clinical perspectives of metformin use in DCIS. Results: Thirteen articles addressing the direct and indirect effects of metformin on tumor cells were analyzed. The direct mechanisms involve the activation of AMPK, which inhibits the mTOR pathway, reducing cell proliferation and inducing apoptosis. Indirectly, metformin decreases serum insulin and glucose levels, limiting energy availability for neoplastic cells. Preclinical studies show promising results in reducing tumor growth and increasing sensitivity to conventional therapies, while clinical trials still present heterogeneous results and are not specific to DCIS. Conclusions: It is concluded that metformin is a low-cost and easily accessible agent with adjuvant therapeutic potential for the treatment of DCIS, although further research with specific samples is needed to assess its efficacy and safety in Treatment.

Keywords: Metformin; Carcinoma intraductal noninfiltrating; AMPK; mTOR; Breast neoplasms.



1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre mulheres em todo o mundo. O Instituto Nacional do Câncer publicou em 2024 uma estimativa no qual mais de 73 mil novos casos seriam registrados entre os anos de 2023 e 2025, o que leva a estimativa de aproximadamente 42 novos casos para cada 100 mil mulheres. O câncer de mama pode ser classificado quanto às suas características microscópicas e estágios de progressão sendo estes, o Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) e o Carcinoma Ductal Invasivo (CID) os mais comuns de diagnóstico (Cejuela *et al.*, 2022; Alanazi *et al.*, 2021).

O CDIS é um câncer de mama em estágio inicial, constantemente categorizado como estágio não invasivo ou pré-invasivo, que por sua vez apresenta uma proliferação maligna de células epiteliais na região do sistema ductal-lobular da mama sem invasão do estroma. Por ser considerado o estágio 0 da doença, o mesmo corresponde por aproximadamente 20% dos casos diagnosticados nos últimos anos (Badve; Gokmen-Polar, 2016).

O CDIS apresenta algumas alterações moleculares características desse câncer. O CDIS é categorizado por estudos em quadro subtipos, no qual o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) positivo é o mais observado. O HER2 está relacionado a um fenótipo agressivo da doença. A ativação da sinalização de HER2 desencadeia a ativação diferentes vias de sinalização, como a via da fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B/alvo da rapamicina em mamíferos (PI3K/AKT/mTOR), responsável pela proliferação descontrolada das celulares responsáveis por causar metástases (Wang *et al.*, 2024)

Devido a localização do tumor, as células vivem em um ambiente de hipoxia, favorecendo a proliferação de proteínas reguladoras produzidas pelas células em caso de redução de oxigênio disponível. A proliferação dessas proteínas reguladoras reduz a atuação da proteína p53 responsável por induzir a apoptose quando identificados danos no DNA. Como consequência, essas alterações no microambiente intraductal são ainda mais prevalentes em pacientes portadores de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 responsáveis por reparar danos no DNA, favorecendo a progressão do CDIS para formas mais agressivas (Espina; Liotta, 2011).

A Metformina é um medicamento mais comumente utilizado para o tratamento do Diabetes do Tipo 2 (DT2) (Bailey, 2017). Com o passar dos anos, estudos apontam que a metformina também apresenta efeito sobre outras condições clínicas como doenças renais, obesidade e diferentes neoplasias, entre elas o câncer de mama (Lv; Gou, 2020). Esse medicamento tem se mostrado relevante quanto agente terapêutico antineoplásico de mama, subsequente, pelo CDIS. Por intermédio de mecanismos diretos e indiretos, a metformina é capaz de reduzir os riscos de câncer. Os mecanismos diretos atual na ativação da proteína quinase (AMPK), responsável por reduzir os processos que consomem energia nas células, enquanto os mecanismos indiretos estão relacionados a redução dos níveis de insulina no organismo, considerando que



a concentração e a resistência à insulina estão associadas ao desenvolvimento do CDIS (Kalinsky *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2023).

A metformina é uma medicação com alto potencial para tratamento de diferentes doenças, entre elas, potencialmente utilizada como tratamento complementar a CDIS, além de fácil acesso da população e baixo custo. Embora existam estudos sobre o uso da metformina durante o tratamento do câncer de mama, há poucos relatos e estudos sobre essa abordagem voltada para o CDIS. Compreender melhor as propriedades antiproliferativas e moduladoras do metabolismo celular causado pela medicação durante o estágio pré-invasivo desse carcinoma é fundamental para ampliar as possibilidades terapêuticas (Wang *et al.*, 2024).

Pesquisas recentes voltam a abordar sobre a resistência à insulina e a relação com o CDIS. Desse modo, torna-se relevante investigar alternativas terapêuticas que possam atuar de forma preventiva ou adjuvante no tratamento dessas lesões. Mediante informações, essa revisão narrativa busca discutir sobre mecanismos de ação direta e indireta da metformina referente ao CDIS, sua relação com as células tumorais, efeitos causados pela metformina a nível celular durante o desenvolvimento do CDIS, evidências experimentais e possíveis implicações clínicas.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura elaborado com base na seleção, análise, interpretação e discussão de informações sobre o tema “O uso da metformina durante o desenvolvimento do carcinoma *in situ* de mama” presentes na literatura científica, com o objetivo de contextualizar sobre os mecanismos de ação antitumoral do fármaco e seus mecanismos diretos e indiretos no organismo, com busca nas bases PubMed, PubMed Central e sites governamentais. O período de busca dos artigos consiste entre janeiro de 2010 e outubro de 2025, utilizando os descritores “*Metformin*”, “*Carcinoma intraductal noninfiltrating*”, “*AMPK*”, “*mTOR*”, “*Breast Neoplasms*”. A análise dos artigos selecionados foi realizada através de uma leitura crítica e organização por temas, aplicando uma análise qualitativa de conteúdo em foco nos mecanismos de ação da metformina no CIDS e resultados experimentais clínicos.

Os critérios de inclusão adotados foram: apresentem os descritores selecionados, artigos que abordam sobre o CDIS, artigos que apontam sobre a metformina e sua relação com o câncer de mama e carcinoma *ductal in situ* de mama.

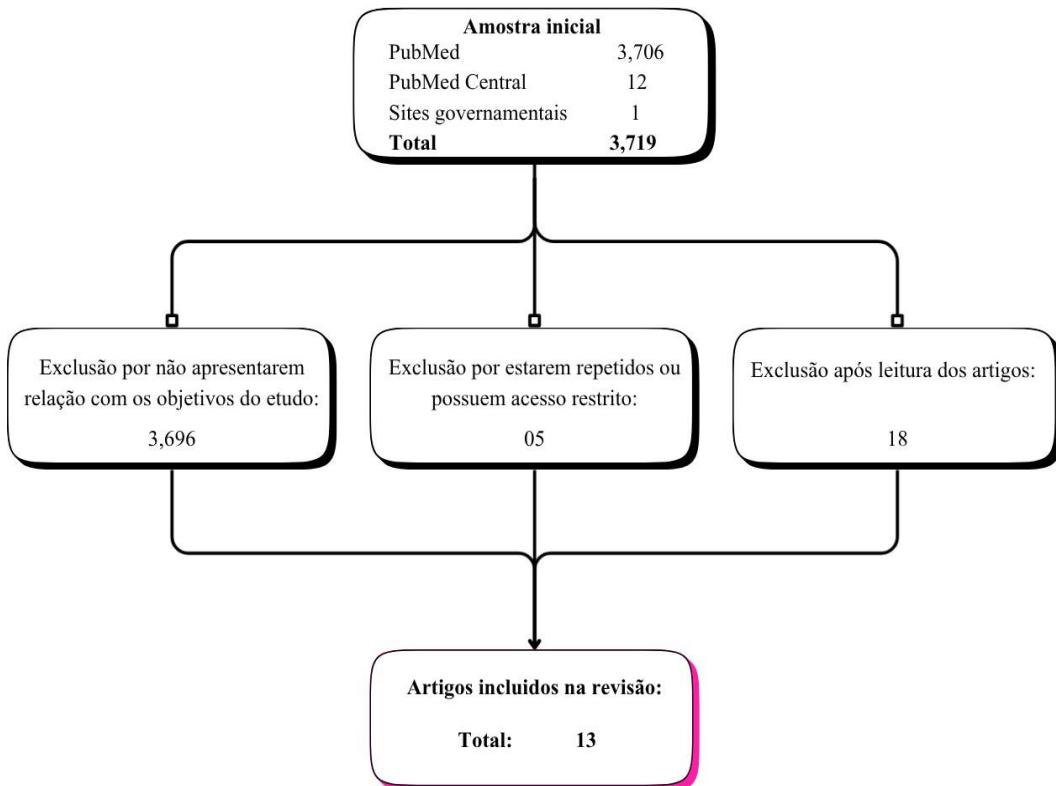
Como critérios de exclusão, consideram-se: publicações repetidas, artigos que abordam sobre o uso da metformina relacionado com outras patologias.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca estruturada nos bancos de dados, foram identificados 3,719 artigo. Entre o resultado encontrado, 13 publicações com base na leitura do título, resumo e aplicações dos fatores de inclusão e exclusão selecionados, foram selecionados (Figura 1) para o *corpus* de análise.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos, 2025.



Entre os 13 artigos selecionados para revisão da literatura, foram analisados diferentes resultados de estudos que avaliam os mecanismos de ação da metformina e sua influência no carcinoma mamário, sobretudo sua viabilidade como medicamento adjuvante ao tratamento do CDIS e suas perspectivas clínicas. Detalhes dos artigos avaliados estão disponíveis (informações quanto ao título, autores, ano de publicação, objetivos e resultados) na tabela 1.



Tabela 1. Características dos artigos científicos selecionados, segundo título, autores, ano de publicação, objetivo e resultados, 2025.

Título	Autor/ Ano	Objetivos	Resultados
<i>Boosting Breast Cancer Detection Using Convolutional Neural Network</i>	Alanazi, S. et al., (2021)	Estudo sobre o uso do método de rede neural convolucional (CNN) para aprimorar a identificação do carcinoma ductal mamário por meio da análise de imagem tecidual.	O método aplicado no estudo demonstrou sem eficiente na detecção do carcinoma mamário, que pode diminuir os erros humanos durante o diagnóstico.
<i>Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019</i>	Badve, S.; Gökmen-Pola, Y., (2019)	Análise de estudos promissores a compreensão da biologia celular responsável pelo CDIS e matérias disponíveis para o prognóstico.	O CDIS não é uma unidade totalmente compreendida e seu desenvolvimento para carcinoma invasivo ainda é inconclusivo.
<i>Metformin: historical overview</i>	Bailey, Clifford J. (2017)	Elucidar sobre a descoberta da metformina e suas diferentes aplicações clínicas com o passar dos anos.	A metformina se destaca entre os farmacoterapêuticos visto que possui múltiplos alvos além do seu uso tradicional devido seus mecanismos de ação.



<i>RETRACTED: Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now?</i>	Cejuela, M. et al., (2022)	Abordar sobre os mecanismos de ação da metformina em casos de câncer de mama, através de ensaios clínicos e discutir as perspectivas futuras sobre a incorporação da metformina para prevenção e o tratamento do câncer de mama.	Os ensaios clínicos iniciais com a metformina para câncer de mama apresentam resultados mistos quanto a eficácia terapêutica da medicação. Sugere-se que ensaios futuros incorporem acompanhamento precoce das adaptações metabólicas distintas à metformina com o intuito de verificar a heterogeneidade das respostas do câncer.
<i>Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes</i>	Dutta, S et al., (2023)	Revisar sobre os benefícios terapêuticos da metformina e suas diferentes ações metabólicas benéficas a diversas condições clínicas.	O medicamento foi considerado benéfico em diferentes patologias, incluindo o câncer, por meio de resultados de estudos pré-clínicos e observacionais.
<i>Metformin: A Dual-Role Player in Cancer Treatment and Prevention</i>	Galal, M., et al., (2024)	Oferecer uma compreensão atualizada sobre no papel da metformina no tratamento do câncer e identificar áreas para futuras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de estratégicas anticânceres.	A metformina apresenta um comportamento viável quando ao seu uso terapêutico ao câncer, porém existem limitações e que podem ser elucidadas com o desenvolvimento de novas pesquisas e abordagens.
DADOS E NÚMEROS SOBRE	Instituto Nacional do Câncer	Atualização anual de dados indicadores de câncer no Brasil, a partir	O câncer de mama é o mais prevalente entre mulheres no Brasil, com mais de 70



CÂNCER DE MAMA: Relatório anual 2023	(INCA), (2023)	de informações coletadas no sistema do SUS e pesquisas nacionais	mil novos casos anuais estimados; houve um aumento no número de diagnósticos precoces.
<i>Proteomic modulation in breast tumors after metformin exposure: results from a “window of opportunity” trial</i>	Kalinsky, K et al., (2017)	Identificar mecanismos adicionais de ação de ação da metformina no tecido tumoral da mama em pacientes recém diagnosticados e avaliar as alterações por meio da expressão proteica.	Entre as proteínas avaliadas 73 obtiveram mudanças significativas na linha de base quando tratadas com metformina incluindo marcadores correspondentes a apoptose/ciclo celular, dano ao DNA e invasão celular. Também foi observado mudanças na expressão proteica no grupo controle, no qual não foi realizado o tratamento com metformina.
<i>Metformin and Its Benefits for Various Diseases</i>	Lv, Ziquan; Gou, Yajie, (2020)	Reunir informações sobre os benefícios da metformina e discutir seus mecanismos além do usual para o controle do Diabetes tipo 2.	O medicamento em questão possui ação sobre o crescimento e sobrevivências de células metastáticas e o microambiente tumoral, capaz de suprimir o crescimento e desenvolvimento do câncer. No entanto, as suas funções são complexas e necessitam ser exploradas.



<i>Metformin as an adjuvant in breast cancer treatment</i>	Roshan, M., et al., (2019)	Explicar sobre os mecanismos de ação e os efeitos da metformina como agente anticancerígeno e discutir o potencial terapêutico adjuvante no tratamento do câncer de mama.	A metformina possui ação sobre as concentrações de insulina, concentrações essas que estão relacionadas ao crescimento celular cancerígeno.
<i>What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ?</i>	Espina, V.; Liotta, L. (2011)	Destacar como o ambiente ductal celular pode influenciar o crescimento de células progenitoras malignas precursoras do CDIS, com base em <i>insights</i> e um novo ensaio clínico de terapia neoadjuvante, e relatar um meio de rastrear agentes com capacidade de suprir as células malignas em lesões mamárias pré-invasivas.	Lesões causadas pelo CDIS contêm células progenitoras com característica do câncer de mama invasivo. Essas células sobrevivem no ambiente hipóxico e com poucos nutrientes por meio da autofagia, que demonstra ser o principal mecanismo de sobrevivência.
<i>Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance</i>	Wang, J. et al., (2024)	Trata sobre a origem e progressão do CDIS, aborda sobre as distinções moleculares e transição entre CDIS e CDI, com intuito de aprimorar o tratamento para esse carcinoma.	Embora exista condições favoráveis sobre o tratamento do CDIS e sua progressão para CID, ainda existem questões a serem elucidadas.



Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review	Zhang, Y., et al., (2023)	Destacar os efeitos anti-hipoglicemicos e seus efeito antineoplásicos da metformina no tratamento de neoplasias hematológicas.	A metformina demonstrar efeito positivos sobre as vias de ativação da AMPK, microambiente celular, resposta inflamatória e metástase vascular, alterações essas benéficas ao tratamento neoplásico.
--	---------------------------	--	---

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Os estudos analisados mostram que a metformina exerce efeitos antitumorais por meio de mecanismos diretos, que atuam sobre a ativação da AMPK o que causa a inibição da via mTOR (Zhang *et al.*, 2023; Galal *et al.*, 2024; Kalinsky *et al.*, 2017), porquanto, os mecanismos indiretos estão relacionados à redução dos níveis de glicemia alterando à proliferação das células neoplásicas (Lv; Gou, 2020; Cejuela *et al.*, 2022; Dutta *et al.*, 2023).

Os estudos pré-clínicos e clínicos apresentam resultados divergentes entre os relatos. Enquanto estudos pré-clínicos demonstram maior ao reduzir a proliferação celular e alteração do ciclo celular capaz de induzir a apoptose em culturas de células malignas, ensaios clínicos ainda apresentam resultados heterogênicos e não específicos ao CDIS (Dutta *et al.*, 2023; Galal *et al.*, 2024; Kalinsky *et al.*, 2017).

Levando em consideração o número de casos de câncer de mama e do CDIS nos últimos anos, torna-se relevante o interesse e os estudos sobre o potencial farmacológico de outras medicações com o intuito de complementar as terapias oncológicas comumente utilizadas tratamentos do câncer. A partir do estudo realizado, observa-se que a metformina tem se destacado não apenas como tratamento hipoglicêmico e outras condições clínicas, mas também com potencial tratamento adjuvante a oncologia, especialmente do CDIS.

Lv; Gou, (2020) dizem que a metformina atua reduzindo os níveis de produção hepática de glicose e, por conseguinte, aumenta a sensibilidade à insulina. A redução na sinalização do receptor de insulina e IGF, proporciona alterações na homeostase metabólica. Esse comportamento resulta na redução dos níveis séricos de glicose e disponíveis no organismo. Roshan *et al.* (2019) complementam que com as alterações nas vias gliconeogênese, por consequência, ocorre a ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), que atua como um sensor metabólico celular responsável por proteger as funções celulares em condições de baixa energia.

Zhang *et al.*, (2023) apontam que a ativação da AMPK induz ações diretas ao inibir a fosforilação



da proteína p53 responsável por sinalizar a mTOR. E a mTOR é responsável pela regulação da proliferação e crescimento das células cancerígenas. Coincidentemente, Galal *et al.*, (2024), dizem que a AMPK também pode inibir a sinalização do IR e do receptor de crescimento semelhante à insulina (IGF-1R) para outras vias, o que também estimula a inibição da mTOR. Com a ativação da AMPK, também observou que a indução de p53, viabiliza alterações hábeis à inibição das vias AKT e mTOR, promovendo a interrupção do ciclo celular.

Conforme descrito por Galal *et al.*, (2024), os efeitos indiretos da metformina influenciam de forma significativa os mecanismos dependentes de insulina presentes no crescimento celular neoplásico, visto que a diminuição da glicemia desregula a gliconeogênese e glicogenólise, alterando os níveis de nutrientes necessários à proliferação celular neoplásica. Cejuela *et al.*, (2022), declara que as alterações nos reguladores como o fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1), hormônios, proteínas sinalizadoras liberadas pelos adipócitos, também estão relacionadas as alterações causadas pela medicação biguanida, e resultam na redução de ácidos graxos livre liberados no tecido adiposo e síntese proteica. Dutta *et al.*, (2023), afirmam que a metformina aumenta a captação de glicose nos músculos esqueléticos, regula a captação de insulina causado pela regulação positiva da expressão de receptores de insulina. Galal *et al.*, (2024) complementam que no intestino à aumento na secreção de insulina, redução no glucagon e efeitos no tecido adjacente. Essas alterações reforçam o efeito hipoglicêmico e reduzem a disponibilidade energética disponível para células tumorais, por consequência, o CDIS.

De acordo com Dutta *et al.*, (2023), estudos pré-clínicos mostram que os efeitos causados pela metformina e as alterações causadas pelas vias dependentes e as vias independentes de insulina são capazes de reduzir a proliferação celular e induzir a parada do ciclo celular em culturas celulares de câncer. E, induzindo a apoptose dessas células. Porém, Zhang *et al.*, (2023) aponta que a viabilidade da metformina sozinha ou combinada a outros tratamentos do câncer pode ser limitada ao perfil do paciente, no qual, pessoas sem diabetes podem ser acometidas com efeitos adversos intoleráveis. O mesmo, complementa que pacientes que recebem o tratamento por radioterapia combinado à metformina apresentaram aumento da toxicidade local, havendo interrupções no tratamento e descamação ou dermatite.

Pesquisas com modelos *in vitro* apontam que as células se sensibilizam quanto aos agentes quimioterápicos, reduzindo a concentração necessária a ser utilizada em 50%. A metformina aumenta a sensibilidade celular em tratamentos com radiação devido a produção de espécies reativas de oxigênio e degradação de proteína relacionado a radioresistência após exposição à radioterapia, porém, estudos diferentes demonstram-se por vezes contraditórios, em consequência à heterogeneidade dos estudos e metodologia abordada (GALAL *et al.*, 2024).

Um exemplo recente pode ser observado no estudo de Kalinsky *et al.* (2017), que apontou, em um ensaio clínico, que o uso pré-cirúrgico de metformina está associado a alterações proteômicas significativas.



Em contrapartida, esses resultados devem ser interpretados com ressalvas, considerando que a maioria dos tumores em avaliados correspondia a carcinomas invasivos HER2-positivos para receptores hormonais, e que o percentual de amostras de pacientes com CDIS é baixo. Assim, embora os resultados promissores, a heterogeneidade das amostras e a limitação de casas de CDIS tornam necessárias a realização de estudos mais específicos.

Apesar dos resultados positivos apontados em alguns estudos, outros demonstram limitações e resultados inconclusivos quanto à eficiência da metformina no carcinoma mamário. Essas intercorrências podem estar associadas às diferenças nos modelos experimentais, nas doses administradas e nas características metabólicas dos pacientes em estudo. Apesar de Kasinsky *et al.* (2017) demonstrarem efeitos favoráveis, ainda existe uma carência de estudos e resultados da eficiência medicamentosa da metformina quanto ao CDIS. E isso pode ser visto como um problema a ser considerado, visto que o CDIS corresponde ao estágio pré-invasivo do câncer de mama, no qual terapias adjuvantes poderiam complementar o tratamento e reduzir a progressão para formas invasivas.

De modo geral, a literatura apresenta limitações consideráveis, como o pequeno tamanho amostral, ausência de ensaios clínicos randomizados e variabilidade nos protocolos experimentais. Essas limitações dificultam a comparação de estudos e ressaltam a necessidade de pesquisas mais completas e específicas sobre o uso da metformina para o tratamento do CDIS.

4 CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença complexa que acomete muitos pacientes, entre esses casos estão aqueles diagnosticados com CDIS. Tendo isso em vista, há uma necessidade de buscar novas abordagens terapêuticas de tratamento. A metformina demonstra potencial como agente adjuvante ao tratamento do câncer de mama, atuando como aliado às opções de tratamento convencionais, como quimioterapia e radioterapia.

Os mecanismos ação desse medicamento demonstram-se eficazes conforme suas diretrizes terapêuticas, com o propósito de ação no metabolismo da glicose, visto que esse substrato está diretamente relacionado ao metabolismo celular e sinalização da insulina. A metformina ativa a AMPK pela AMP e inibe as vias mTOR, diminuindo os níveis séricos de insulina disponíveis para o crescimento das células cancerígenas, induzindo a apoptose celular. Por ser um medicamento disponível comercialmente e de fácil acesso populacional, essa opção medicamentosa é viável, porém são necessárias mais pesquisas e construção da técnica terapêutica volta a investigação de potenciais alvos moleculares como a AMPK, mTOR e IGF-1 considerando que ainda há limitações relacionadas à concentração e ensaios com resultados controversos ou inconclusivos.

No entanto, sugere-se que novos modelos experimentais (*in vitro* ou translacionais) sejam realizados



considerando a relevância farmacológica no manejo do CDIS conduzido por profissionais da área, como o Biomédico, capazes de implementar essa abordagem terapêutica com foco no CDIS e, assim, avaliar o seu potencial como tratamento e preventivo do carcinoma.



REFERÊNCIAS

ALANAZI, Saad Awadh *et al.* Boosting Breast Cancer Detection Using Convolutional Neural Network. **Journal of Healthcare Engineering**, [s. l.], vol. 2021, p. 5528622, 2021. DOI: 10.1155/2021/5528622. Acesso em: 28 abr. 2025

BADVE, Sunil; GÖKMEN-POLAR, Yesim. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. **Pathology**, [s. l.], v. 51, n. 6, p. 563–569, 2019. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.07.005. Acesso em: 30 abr. 2025.

BAILEY, Clifford J. Metformin: historical overview. **Diabetologia**, [s. l.], v. 60, n. 9, p. 1566–1576, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4318-z . Acesso em: 26 mai. 2025.

CEJUELA, Mónica *et al.* Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now?. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 2705, 2022. DOI: 10.3390/ijms23052705. Acesso em: 28 abr. 2025.

DUTTA, Siddhartha *et al.* Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. **Drug Design, Development and Therapy**, [s. l.], v. 17, p. 1907–1932, 2023. DOI: 10.2147/DDDT.S409373. Acesso em: 06 jun. 2025.

ESPINA, Virginia; LIOTTA, Lance A. What is the malignant nature of human ductal carcinoma in situ?. **Nature reviews. Cancer**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 68–75, 2011. DOI: 10.1038/nrc2950. Acesso em: 26 mai. 2025.

GALAL, Mariam Ahmed *et al.* Metformin: A Dual-Role Player in Cancer Treatment and Prevention. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 4083, 2024. DOI: 10.3390/ijms25074083. Acesso em: 26 mai. 2025.

KALINSKY, K. *et al.* Proteomic modulation in breast tumors after metformin exposure: results from a “window of opportunity” trial. **Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 180–188, 2017. DOI: 10.1007/s12094-016-1521-1. Acesso em: 30 abr. 2025.

LV, Ziquan; GUO, Yajie. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 191, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00191. Acesso em: 30 abr. 2025

RELATORIO_DADOS-E-NUMEROS-CA-MAMA-2023.PDF. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama-2023.pdf. Acesso em: 28 abr. 2025

ROSHAN, Mohsin HK; SHING, Yan K; PACE, Nikolai P. Metformin as an adjuvant in breast cancer treatment. **SAGE Open Medicine**, [s. l.], v. 7, p. 2050312119865114, 2019. DOI: 10.1177/2050312119865114. Acesso em: 26 mai. 2025

WANG, Jing *et al.* Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, p. 83, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01779-3. Acesso em: 30 abr. 2025

ZHANG, Yi *et al.* Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review. **Biomolecules**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 250, 2023. DOI: 10.3390/biom13020250. Acesso



em: 30 abr. 2025