

ROXANA CLAUDIA IQUIZE CONDORI

**FREQUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 ENTRE PORTADORES DE
NEOPLASIAS MALIGNAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES
PROGNÓSTICOS**

BRASÍLIA, 2016

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ROXANA CLAUDIA IQUIZE CONDORI

**FREQUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 ENTRE PORTADORES DE
NEOPLASIAS MALIGNAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES
PROGNÓSTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica pelo programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

BRASILIA, 2016

ROXÁNA CLAUDIA IQUIZE CONDORI

**FREQUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 ENTRE PORTADORES DE
NEOPLASIAS MALIGNAS E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES
PROGNÓSTICOS**

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Angélica Amorim Amato (presidente)

Universidade de Brasília (UnB)

Luiz Augusto Roxo Casulari da Motta

Universidade de Brasília (UnB)

Dayde Lane Mendonça da Silva

Universidade de Brasília (UnB)

Carine Royer

Faculdade UnB Ceilândia (UnB)

Dedico este trabalho a todos os pacientes, que com muita coragem recebem o diagnóstico, enfrentam as etapas do tratamento do câncer. E apesar de tudo não desistem de sua luta, de seus sonhos e ainda conseguem nos ensinar tanto...

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido a oportunidade de aprendizado e evolução.

Ao meu Esposo, meu presente de Deus, Deymar, que esteve presente desde o início dessa caminhada e hoje sou feliz por saber que mesmo com todos os desafios, consigo concretizar esse sonho e tê-lo ao meu lado para dividir esse momento tão sublime, juntamente com Pelusita. Amo vocês!

Aos meus pais, Alex e Cristina, pela confiança, pela dedicação pelo apoio incondicional e pelo amor. Obrigada por sempre apoiarem e incentivarem nos meus objetivos, sempre vou levar todas as lembranças comigo, vocês foram o melhor da minha vida e estarão sempre no meu coração.

Aos meus irmãos Alexander e Mailo, agradeço pelas boas conversas e pelas opiniões que me guiaram. Mesmo longe, sei que estamos muito próximos e isso me conforta e me deixa muito feliz.

À minha professora e orientadora, Professora Angélica Amorim Amato, pela oportunidade em vivenciar a experiência do mestrado e, acima de tudo por acreditar na minha capacidade. Agradeço de coração o carinho, paciência e o empenho dedicado a mim e ao projeto durante todo este tempo. Os conhecimentos transmitidos, com reconhecida sabedoria e peculiar modéstia foram fundamentais para meu crescimento profissional, os quais levarei para a vida toda...

A todos os excelentes professores da pós-graduação da UNB por todo o aprendizado fornecido enquanto docentes desse programa. Aprendi muito no decorrer deste tempo, especial amizade com a Profa. Lourdes Mattos.

Aos professores que participaram da banca examinadora desta pesquisa: Prof. Luiz Augusto Roxo Casulari da Motta, Profa. Dayde Lane Mendonça da Silva, e Profa. Carine Royer, obrigada pelas contribuições para o enriquecimento do meu trabalho e pela disponibilidade dispensada com tanto carinho.

Aos meus companheiros e amigos de mestrado, pela convivência e troca de experiências durante esses anos. Especialmente para Heula, Cléber, Fábio, Moises, Rony. Vocês são exemplo de profissionais e pessoas que quero me espelhar.

A toda a Equipe Multidisciplinar do Serviço de Oncologia do Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e o Hospital de Base do Distrito Federal, pela participação na minha formação e pelo aprendizado e convivência.

Às pacientes do Ambulatório de do Serviço de Oncologia do Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e o Hospital de Base do Distrito Federal, razão maior do meu empenho neste trabalho, obrigada pela confiança que depositaram em mim, pois sem elas seria impossível a realização deste estudo.

A todos os funcionários da UNB com quem tive contato e que me auxiliaram durante o mestrado de alguma forma.

Ao CAPES pelo apoio financeiro para o desenvolvimento das minhas atividades acadêmicas e execução deste projeto.

“Todos os nossos sonhos podem se tornar realidade, se
tivermos a coragem de persegui-los”

(Walt Disney)

RESUMO

Introdução: O *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) representa grave problema de saúde mundial e está associado ao desenvolvimento de complicações vasculares agudas e crônicas. Dados de estudos observacionais indicam que o DM2 está associado a aumento do risco de desenvolvimento de muitas formas de câncer e também de mortalidade por câncer. Estudos pré-clínicos sugerem relação de causalidade entre as duas condições e os possíveis mecanismos biológicos envolvidos. Considerando esta associação, o objetivo do presente estudo foi descrever a frequência de DM2 e outras alterações metabólicas entre portadores de neoplasias malignas no Distrito Federal. **Métodos:** Estudo descritivo e transversal, conduzido entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016, em que foram incluídos, por conveniência, portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Setor de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal. Foram excluídos pacientes hospitalizados com doenças psiquiátricas. Foram investigadas, por entrevista e consulta ao prontuário, características demográficas, relacionadas aos hábitos de vida, clínicas, relacionadas à doença oncológica, antropométricas e bioquímicas. Os resultados foram apresentados como frequência ou medidas de tendência central e dispersão, de acordo com a variável. A relação entre a presença do DM2 e o estadiamento do câncer foi analisada pelo teste do qui quadrado ou teste exato de Fisher, sendo considerado significativo valor p inferior a 0,05. **Resultados e discussão:** Foram incluídos 624 sujeitos, em sua maioria mulheres (70%), com média de idade de cerca de 60 anos, não tabagistas, não etilistas e sedentários. O sítio primário mais comum do câncer foi a mama (37,8%). A maioria dos pacientes, independentemente do sítio primário, apresentava estadiamento II (44,5%, sistema TNM) e o tipo de tratamento mais frequente foi a cirurgia (85,6%), seguido de quimioterapia (78,4%) e radioterapia (55,5%). A frequência geral de DM2 foi de 18,3%, superior à da população brasileira, e, considerando o sítio primário do câncer, foi mais elevada entre pacientes com câncer colorretal (24,6%), próstata (21,2%) e mama (20,3%). A frequência de sobrepeso foi de 37%, a de obesidade foi de 21% e a de obesidade abdominal, de 53,2% nos homens e 89,3% nas mulheres. A frequência de síndrome metabólica também foi elevada (41,5%), sobretudo entre sujeitos com câncer de mama (66,1%), colorretal

(72,5%), colo de útero (72,7%) e cabeça e pescoço (65,6%). A elevação da glicemia de jejum foi observada em mais da metade dos sujeitos (58,4%); aumento da hemoglobina glicada, concentração sérica do LDL ou triglicerídeos foi menos frequente. Não houve associação entre a presença de DM2 e o estadiamento do câncer de mama, quando os desfechos considerados foram cada um dos possíveis estadiamentos (I, II, III ou IV). Houve tendência de associação entre a presença de DM2 e estadiamentos III ou IV em pacientes com câncer de mama (razão de chances de 1,65), embora não significativa. **Conclusão:** Foi observada frequência de DM2, entre portadores de neoplasias malignas, superior à prevalência descrita na população geral brasileira, o que pode sugerir a associação entre as duas doenças. Não houve, contudo, associação entre a presença do DM2 e o prognóstico. Foi observada, ainda, elevada prevalência de obesidade abdominal e síndrome metabólica. Esses dados sugerem, assim, que essas condições, que representam fatores de risco para doença cardiovascular, devam ser abordadas no seguimento destes pacientes.

Palavras-chave: neoplasias malignas; câncer; *diabetes mellitus* do tipo 2; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes (T2D) is a serious worldwide health problem and is associated with acute and chronic vascular complications. Data from observational studies indicate that it is also associated with increased risk of developing various types of cancer and also with higher cancer-related mortality. Pre-clinical studies indicate this association is causal and also the underlying mechanisms. Taking into account this association, the aim of the current study was to describe the frequency of T2D and other metabolic disturbances in subjects with malignant neoplasms in the Federal District, Brazil. **Methods:** This was a descriptive and cross-sectional study, conducted from January 2015 to January 2016, in which subjects who were followed-up at the Center for the Attention of Oncologic Patients at the University Hospital of Brasilia and at the Oncology Section at the Base Hospital of Brasilia were included by convenience. Hospitalized patients or those with known psychiatric diseases were excluded. Demographic, life-style-related, clinical, oncologic disease-related, anthropometric and biochemical variables were investigated, either by interview or by review of medical records. Results were presented as frequencies or by measures of central tendency and dispersion. The association between T2D presence and cancer staging was analyzed the chi-square test or Fisher's exact test. Statistical significance was considered when p value was lower than 0.05. **Results and discussion:** 624 subjects were included, mainly women (70%), with a mean age of 60 years, nonsmokers, nonalcoholic and sedentary. The most frequent primary site of cancer was the breast (37.8%). Most subjects had stage II cancer at diagnosis (44.5%, TNM staging system) and the most frequent cancer treatment was surgery (85.6%), followed by chemotherapy (78.4%) and radiotherapy (55.5%). The overall frequency of T2D was 18.3%, higher than the prevalence of T2D described for the Brazilian population. Considering the primary site of cancer, the frequency of T2D was higher in patients with colorectal (24.6%), prostate (21.2%) and breast (20.3%) cancer. Overweight was found in 37% of the subjects, obesity in 21% and abdominal obesity in 53.2% of men and 89.3% of women. Metabolic syndrome was found in 41.5% of the subjects, mostly in those with breast (66.1%), colorectal (72.5%), uterine cervix (72.7%) and head and neck cancer (65.6%). Fasting blood glucose levels were above the normal range in more than half of subjects (58.4%); increases in glycated hemoglobin, LDL-cholesterol

and triglycerides were less frequent. There was no association between the presence of T2D and breast cancer stage, when the four stages (I, II, III or IV) were considered as individual outcomes. There was a non-significant trend towards the association between the presence of T2D and stages III and IV in breast cancer patients (odds ratio of 1.65). **Conclusion:** The frequency of T2D in cancer patients was higher than the overall prevalence of T2D described for the Brazilian population, suggesting the association between both conditions. There was not, however, association between T2D and cancer prognosis. There was also a high frequency of abdominal obesity and metabolic syndrome. Since both conditions represent cardiovascular risk factors, this finding suggests the need to approach them in the follow-up of cancer patients.

Key words: malignant neoplasms; cancer; type 2 diabetes; metabolic syndrome.

RESUMEN

Introducción: La *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) representa un grave problema de salud mundial y está asociado al desarrollo de complicaciones vasculares agudas y crónicas. Datos de estudios observacionales indican que la DM2 está asociada a un aumento de riesgo para el desarrollo de muchas formas de cáncer, así como, de mortalidad por cáncer. Estudios pré-clínicos sugieren la relación de causalidad entre las dos condiciones y los posibles mecanismos biológicos envueltos. Considerando esta asociación, el objetivo del presente estudio fue describir la frecuencia de la DM2 y otras alteraciones metabólicas entre portadores de neoplasias malignas en el Distrito Federal. **Métodos:** Estudio descriptivo y transversal, conducido entre enero del 2015 a enero del 2016, en que fueron incluidos, por conveniencia, portadores de neoplasias malignas acompañados en el Centro de Atención al Paciente Oncológico del Hospital Universitario de Brasilia y en el Sector de Oncología del Hospital de Base del Distrito Federal. Fueron excluidos pacientes hospitalizados o con enfermedades psiquiátricas. Fueron investigadas, por entrevista y consulta a la historia clínica, características demográficas, relacionadas a los hábitos de vida, clínicas, relacionadas a la enfermedad oncológica, antropométricas y bioquímicas. Los resultados fueron presentados como frecuencia o medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con la variable. La relación entre la presencia de la DM2 y el estadio del cáncer fue analizado por la prueba del chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, siendo considerado significativo el valor p inferior a 0,05. **Resultados y discusión:** Fueron incluidos 624 personas, en su mayoría mujeres (70%), con una edad media aproximada de 60 años, no fumadores, no estilistas y sedentarios. El sitio primario más común de cáncer fue la mama (37,8%). La mayoría de los pacientes, independientemente del sitio primario, presento estadio II (44,5%, sistema TNM) y el tipo de tratamiento más frecuente fue la cirugía (85,6%), seguida de quimioterapia (78,4%) y radioterapia (55,5%). La frecuencia general de la DM2 fue de 18,3%, superior de la población brasilera, y, considerando el sitio primario del cáncer, fue más elevada entre pacientes con cáncer colorectal (24,6%), próstata (21,2%) y mama (20,3%). La frecuencia de sobrepeso fue de 37%, la de obesidad fue de 21% y de la obesidad abdominal, de 53,2% en los hombres y 89,3% en las mujeres. La frecuencia de síndrome metabólico también fue elevada (41,5%), sobre todo entre personas con

cáncer de mama (66,1%), colorectal (72,5%), cuello uterino (72,7%) y cabeza y cuello (65,6%). La elevación de la glicemia de ayuno fue observada en más de la mitad de las personas (58,4%); el aumento de la hemoglobina glicada, concentración sérica de LDL o triglicéridos fue menos frecuente. No se encontró asociación entre la presencia de DM2 y el estadio del cáncer de mama, cuando las resultantes consideradas fueron de acuerdo a cada uno de los posibles estadios (I, II, III o IV). Hubo tendencia de asociación entre la presencia de DM2 y estadios III o IV en pacientes con cáncer de mama (razón de chances de 1,65), aunque no significativa. **Conclusión:** Fue observada una frecuencia de DM2, entre portadores de neoplasias malignas, superior a la prevalencia descrita en la población general brasilera, lo que puede sugerir la asociación entre las dos enfermedades. Sin embargo, no hubo, asociación entre la presencia de DM2 y el pronóstico. Por otro lado fue observada una elevada prevalencia de obesidad abdominal y síndrome metabólico. Por tanto, esos datos sugieren, que estas condiciones, las que representan factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, deban ser abordadas en el seguimiento de estos pacientes.

Palabras-clave: neoplasias malignas; cáncer; *diabetes mellitus* de tipo 2; síndrome metabólico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema da sinalização pelo IGF-1. a ativação do IGF-1R pode resultar na sinalização por duas vias: PI3K/AKT e RAS/MAPK.	47
Figura 2: As características do câncer.....	53

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estádios pré-clínicos.....	34
Quadro 2. Descrição dos dados de 17 de metanálises em que foi investigada a associação entre a presença de <i>diabetes mellitus</i> do tipo 2 e a ocorrência ou mortalidade por câncer.	43
Quadro 3. Diagnóstico do estado nutricional pelo índice de massa corporal, de acordo com a OMS	63
Quadro 4. Estado de desempenho de Karnofsky.....	64
Quadro 5. Sistema TNM de classificação de neoplasias sólidas malignas.....	65
Quadro 6. Critérios diagnósticos da síndrome metabólica, segundo a Federação Internacional do Diabetes.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos sujeitos do estudo (n = 624).	68
Tabela 2. Variáveis relacionadas ao estilo de vida nos sujeitos do estudo(n = 624).69	69
Tabela 3. Variáveis antropométricas nos sujeitos do estudo (n = 624).	70
Tabela 4. Sítio primário das neoplasias malignas e tempo de diagnóstico, de acordo com o sítio primário, nos sujeitos do estudo (n = 624).	71
Tabela 5. Estado funcional, de acordo com o estado de desempenho de Karnofsky, nos sujeitos do estudo (n = 624).....	72
Tabela 6. Estadio do câncer de mama, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 236).....	72
Tabela 7. Estadio do câncer colorretal, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 69).....	73
Tabela 8. Estadio do câncer de próstata, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 66).....	73
Tabela 9. Estádio do câncer de cabeça e pescoço, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 46).....	74
Tabela 10. Estadio do câncer de colo do útero, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 35).....	75
Tabela 11. Estadio do câncer de pulmão, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 28).....	75
Tabela 12. Comorbidades apresentadas pelos sujeitos do estudo (n = 624).....	76
Tabela 13. Variáveis bioquímicas relacionadas à glicemia e perfil lipídico.	77
Tabela 14. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de mama (n=236).	78
Tabela 15. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de colorretal (n=69).	78
Tabela 16. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de próstata (n=66).	78
Tabela 17. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de cabeça e pescoço (n=46).	79
Tabela 18. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de colo de útero (n=35).	79
Tabela 19. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de endométrio (n=30).	79

Tabela 20. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de pulmão (n=29).	80
Tabela 21. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica de acordo ao tipo de câncer	80
Tabela 22. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer.	81
Tabela 23. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 236).	82
Tabela 24. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer colorretal (n = 69).	82
Tabela 25. Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dl, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 236).	83
Tabela 26. Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dl, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer colorretal (n = 69).	83
Tabela 27. Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 49).	84
Tabela 28. Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de colorretal (n = 49).	84
Tabela 29. Frequência de síndrome metabólica, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 242).	85
Tabela 30. Frequência de síndrome metabólica, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de colorretal (n = 62).	85
Tabela 31. Presença ou ausência de diabetes, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).	86
Tabela 32. Presença ou ausência de diabetes, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).	86
Tabela 33. Presença ou ausência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dl, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).	87
Tabela 34. Presença ou ausência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dl, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).	87
Tabela 35. Presença ou ausência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 50).	87
Tabela 36. Presença ou ausência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 50).	88

Tabela 37. Presença ou ausência de síndrome metabólica, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 242).....	88
Tabela 38. Presença ou ausência de síndrome metabólica, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 242).....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists

ADA – American Diabetes Association

AKT – Serina-Treonina Quinase

ATF2 – Fator de transcrição 2

CD95 – Grupo ou conglomerado de diferenciação 95

CI – Intervalo de confiança ou (confidence interval)

DataSUS – Informática do Sistema Único de Saúde

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus do tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMG – Diabetes Mellitus gestacional

DNT – Doenças não transmissíveis

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

ECC – Colangiocarcinoma extra-hepático (extrahepatic cholangiocarcinoma)

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)

FDA – Administração de Alimentos e Drogas (Food and Drug Administration)

GLP-1 – Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (Glucagon-like peptide-1)

LDL – Lipoproteína de baixa densidade (low-density lipoprotein)

HBEGF – Fator de crescimento epidérmico de ligação à heparina

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade (high-density lipoprotein)

HR – Razão de risco (hazard ratio)

ICC – Colangiocarcinoma intra-hepático (intrahepatic cholangiocarcinoma)

IDF – Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation)

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina (insulin-like growth factor)

IGFBP – Proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina (Insulin-like growth factor binding protein)

IGT – Intolerância à glicose

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IMC – Índice de massa corporal

IR – Receptor de insulina (insulin receptor)

IARC – Agência Internacional para Pesquisa no Câncer (International Agency for Research on Cancer)

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógenos (mitogen-activated protein Kinases)

MS – Ministério da Saúde

NCEP – Programa Nacional de Educação em Colesterol (National Cholesterol Education Program)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

PTEN – Homólogo da fosfatase e tensina (phosphatase and tensin homolog)

PIP3 – Fosfatidil inositol 3 quinase

PIP2 – Fosfatidil inositol bifosfato

PAR4 – Resposta da apoptose de próstata 4

RCBP – Registros de Câncer de Base Populacional

RE – Retículo endoplasmático

RHC – Registros Hospitalares de Câncer

ROS – Espécies reativas de oxigênio (reactive oxygen species)

RR – Risco relativo

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

SRF – fator de resposta ao soro

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade (very low-density lipoprotein)

TDG – Tolerância diminuída à glicose

TZD - Tiazolidinediona

Ras - Regulador do crescimento celular mediante a proteína-quinase de serina-treonina

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1 DIABETES MELLITUS	28
2.1.1 Definição	28
2.1.2 Etiologia e epidemiologia do <i>diabetes mellitus</i>	29
2.1.3 Classificação do <i>diabetes mellitus</i>	32
2.1.3.1 Diabetes Mellitus tipo 2	32
2.1.4 Diagnóstico	34
2.1.5 Tratamento	35
2.1.6 Síndrome metabólica	39
2.2 CÂNCER	40
2.2.1 Epidemiologia e etiologia do câncer	40
2.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE <i>DIABETES MELLITUS</i> TIPO 2 E CÂNCER	42
2.3.1 Evidências clínicas da associação entre o <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 e o câncer	42
2.3.2 Bases fisiopatológicas da associação entre DM2 e desenvolvimento de câncer	46
2.3.2.1 Fator de crescimento semelhante à insulina	46
2.3.2.2 Mecanismos patogênicos da associação entre o diabetes mellitus tipo 2 e o câncer	48
2.3.2.2.1 Hiperinsulinemia	48
2.3.2.2.2 Hiperglicemia	51
2.3.2.2.3 Inflamação	51
2.3.2.2.4 Terapia na diabetes	51
2.3.2.3 Capacidades adquiridas pelas células cancerígenas	52
2.3.2.3.1 Manutenção de sinais de proliferação	54
2.3.2.3.2 Resistência à morte celular	55
2.3.2.3.3 Indução da angiogênese	56
2.3.2.3.4 Invasão tecidual e metástases	57
2.3.2.3.5 Desregulação do metabolismo energético celular	58
2.3.2.3.6 Escape à destruição imune	59
2.3.2.3.7 Escape aos supressores do crescimento	59
2.3.2.3.8 Imortalidade replicativa	60
3 OBJETIVOS	61

3.1 OBJETIVO GERAL.....	61
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	61
4 MÉTODOS	62
4.1 SUJEITOS.....	62
4.2 VARIÁVEIS.....	62
4.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	66
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	66
5 RESULTADOS	68
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS RELACIONADAS AO ESTILO DE VIDA E ANTROPOMÉTRICAS.....	68
5.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À DOENÇA ONCOLÓGICA.....	70
5.3 COMORBIDADES E ALTERAÇÕES METABÓLICAS.....	75
5.4 FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS SEGUNDO O ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS MALIGNAS.....	81
5.4.1 Frequência de DM2 entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal	81
5.4.2 Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal	82
5.4.3 Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7% entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal	83
5.4.4 Frequência de síndrome metabólica entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal	84
5.4.5 Associação entre alterações metabólicas e o estadiamento, entre sujeitos com câncer de mama	85
6 DISCUSSÃO	90
7 CONCLUSÃO	99
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
ANEXOS	118
Anexo A - Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.	118
Anexo B - Termo de Concordância do Comitê de Ética em Pesquisa na Unidade de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal.....	121
Anexo C - Termo de Compromisso e Confidencialidade do Hospital de Base do Distrito Federal.....	122
Anexo D - Termo de Concordância do Comitê de Ética em Pesquisa na unidade de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal.....	123
Anexo E - Termo de Compromisso e Confidencialidade do Hospital de Base do Distrito Federal.....	124
Anexo F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.....	125

Anexo G - Questionário	127
------------------------------	-----

1 INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é problema mundial grave e crescente, associado a complicações agudas e crônicas que influenciam negativamente a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos afetados. Segundo a OMS, estimou-se que 422 milhões de adultos em todo o mundo tinham diagnóstico de DM em 2014, em comparação com 108 milhões em 1980 (1, 2). No Brasil, a prevalência de DM em 2016 foi estimada em 8,1%, com mortalidade proporcional de 6% (3).

Nas últimas décadas, vem sendo frequentemente descrita a associação do DM com uma das "epidemias do século", as neoplasias malignas. Estas representam um complexo problema de saúde pública que os sistemas de saúde no mundo incluído o brasileiro enfrentam, dada sua magnitude epidemiológica, social e econômica. De acordo com documento "Relatório Mundial do Câncer" de 2014 (*World Cancer Report 2014*) da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), é esperado que, até 2025, haja mais de 20 milhões de casos novos (4). Em 2012, a partir de dados do projeto Globocan/Iarc, estimaram-se 14,1 milhões de casos novos de câncer, 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer em todo o mundo. Desses números, mais de 60% aconteceram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões (57%) de óbitos previstos, 65% (5,3 milhões) das mortes por câncer e 48% (15,6 milhões) dos casos de câncer prevalentes em 5 anos ocorreram nas regiões menos desenvolvidas (5).

Os mecanismos biológicos da associação entre DM e câncer ainda não são completamente compreendidos. No entanto, sabe-se que há vários fatores de risco comuns às duas doenças. As neoplasias são classificadas pela sua origem anatômica, com diferentes etiologias, tornando mais difícil o entendimento da sua associação com o DM2 (6). Entre os possíveis mecanismos envolvidos no aumento do risco de câncer em pacientes com DM, destacam-se a obesidade, frequente em pacientes com DM do tipo 2, hiperglicemia, aumento da concentração circulante de ácidos graxos livres e o estado inflamatório que, entre outras consequências, reduz a capacidade antioxidante celular (7).

Dados de estudos epidemiológicos e clínicos recentes apontam para a associação entre a resistência à insulina e câncer (8). Os mecanismos envolvidos nesta associação também não são completamente conhecidos, mas a

hiperinsulinemia (resposta compensatória à resistência à insulina) e o aumento da secreção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) parecem ter papel na iniciação e progressão de neoplasias neste contexto (9). Outro possível mecanismo que explica a associação entre a resistência insulínica e o desenvolvimento do câncer é o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem danificar o DNA e, assim, contribuir para a mutagênese envolvida na carcinogênese (7). É, ainda, possível que a abundância de células inflamatórias no tecido adiposo de pacientes diabéticos obesos, ao promover inflamação sistêmica, resulte em ambiente pró-tumorigênico (6, 10).

Considerando-se os indícios crescentes de associação entre neoplasias malignas e o DM e a ausência de dados a respeito desta associação na população de Brasília, Distrito Federal, este trabalho teve como objetivo determinar a frequência de DM2 entre portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e Hospital de Base do Distrito Federal, e determinar a associação entre a presença do DM2 e fatores prognósticos de neoplasias malignas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 Definição

O *diabetes mellitus* (DM) é doença crônica grave, desencadeada pela deficiência de produção de insulina pela célula beta pancreática, absoluta ou relativa. No último caso, associa-se em geral ao comprometimento da ação da insulina, ou resistência à insulina. O DM representa importante problema de saúde pública e uma das quatro doenças não transmissíveis (DNT) selecionadas pelos líderes mundiais como alvos prioritários de intervenção. Nas últimas décadas, tem aumentado, em ritmo alarmante, o número de casos da doença (11).

O DM é definido clinicamente pela hiperglicemia crônica, que dá origem a danos microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica). Essas complicações estão associadas com expectativa de vida reduzida, morbidade significativa e diminuição da qualidade de vida(12).

Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do DM, incluindo aqueles que destroem as células beta do pâncreas com consequente deficiência da insulina, e aqueles que resultam da resistência à ação da insulina. As anormalidades do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas observadas no DM são devidas à ação deficiente de insulina no alvo tecidos resultantes da insensibilidade ou deficiência de insulina (13). Entre estas anormalidades, destaca-se a hiperglicemia, que resulta em prejuízos à saúde em curto e longo prazo. Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, por vezes com polifagia, e visão turva. Prejuízo ao crescimento, no caso de crianças, e susceptibilidade a certas infecções também podem acompanhar hiperglicemia crônica.

As complicações do DM em longo prazo incluem retinopatia com potencial de perda de visão, nefropatia levando à insuficiência renal, neuropatia periférica com risco de ulcerações nos pés e amputações, e neuropatia autonômica que se expressa

cl clinicamente como distúrbios gastrointestinais, gênito-urinários, cardiovasculares e disfunção sexual. Pacientes com diabetes apresentam também aumento do risco de complicações macro vasculares, como a doença cardiovascular aterosclerótica, arterial periférica e doença vascular cerebral. Essas complicações estão relacionadas não apenas à hiperglicemia crônica, mas também a outros fatores de risco cardiovascular, frequentes no DM2, como hipertensão arterial e anormalidades do metabolismo de lipoproteínas (14, 15).

2.1.2 Etiologia e epidemiologia do *diabetes mellitus*

De todos os pacientes com diabetes, cerca de 10% apresentam DM tipo 1 (DM1) e 90%, DM2 (16). O DM1 é doença autoimune que resulta na destruição da célula beta do pâncreas. Mais comumente, acomete indivíduos antes da idade de 20 anos e seu tratamento requer a administração de insulina (17, 18). Diferentemente, o DM2 tem como componentes fisiopatológicos a resistência à insulina e deficiência relativa da secreção desse hormônio, em geral, acomete indivíduos em idades mais avançadas. Esses mecanismos envolvem fatores genéticos e também ambientais. Entre estes últimos, destacam-se o estilo de vida não saudável e a obesidade (18-20).

Outras formas de diabetes, que não representam nem o DM1 e DM2, também são descritas, e classificadas como “outros tipos específicos de diabetes”. Algumas delas são resultado de uma mutação genética herdada e desenvolvem-se em idade mais jovem (21). Muitas mutações em genes diferentes foram identificadas, mas nenhuma delas encontradas em pacientes com DM2. Por exemplo, o desenvolvimento de diabetes em lactentes pode ser resultado de uma mutação no gene que codifica a insulina; a resistência à insulina pode ser causada por mutações no gene que codifica o receptor da insulina ou nos genes *AKT2*, *IRS1*, *IRS2* ou *PI3K*, entre outros (22-25).

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), havia mais de 371 milhões de pessoas no mundo diagnosticadas com diabetes em 2012, ou seja, 5,2% da população. O número real parece ser ainda maior, uma vez que se estima que 2,7% da população mundial apresentem a doença, porém sem diagnóstico (26). Esses dados tornam o DM o distúrbio metabólico mais comum no mundo (27) e as cinco nações ocupam as primeiras posições no ranking mundial de prevalência são, em

ordem decrescente, a China, com 96,3 milhões de casos diagnosticados; a Índia, com 66,8 milhões; os Estados Unidos com 24,4 milhões; o Brasil, com 11,9 milhões e a Rússia, com 10,9 milhões de casos (28).

Segundo estimativas da OMS, 422 milhões de adultos em todo o mundo tinham diabetes no ano de 2014, em contraste com os 108 milhões de casos da doença estimados em 1980. A prevalência mundial (normalizada por idades) do DM foi quase duplicada desde 1980, desde que aumentou de 4,7% para 8,5% na população adulta. Isto supõe, também, um incremento nos fatores de risco a ele associados, como o sobrepeso ou a obesidade. Outro dado que merece ser destacado é, na última década, o rápido aumento da prevalência, do DM nos países de baixa ou mediana renda em comparação os países com situação econômica mais favorável (1). Somam-se aos dados de prevalência a mortalidade relacionada ao DM. No ano de 2012, o DM foi responsável por 1,5 milhão de mortes no mundo. A hiperglicemia, ainda que não na faixa considerada diagnóstica de DM, foi considerada determinante de outros 2,2 milhões de mortes, ao incrementar, sobretudo, o risco de doenças cardiovasculares. Deste total de 3,7 milhões de mortes, 43% ocorreram em pessoas com idade menor que 70 anos. Além disso, a porcentagem de mortes atribuíveis a glicemia elevada em indivíduos com menos de 70 anos de idade é superior nos países de renda média e baixa que naqueles de renda alta (29).

A natureza crônica do DM determina o impacto socioeconômico significativo. Segundo a Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA), os custos nacionais relacionados ao DM nos EUA, 2002, foram estimados em 132 bilhões de dólares, aumentando para 192 bilhões de dólares em 2020.

O Brasil é o quinto maior país do mundo em tamanho e população. De acordo com os dados mais recentes IDF (*International Diabetes Federation*), cerca de 33 milhões de brasileiros têm pressão arterial elevada, e mais de 7 milhões têm Diabetes Mellitus tipo 2. Estima-se que mais de 80.000 de mortes por ano (a cada 10 horas) são devidos à doença. Também sinala que os homens com idade ≥ 20 anos com obesidade: 16,50%, Mulheres com idade ≥ 20 anos com obesidade: 22,10%, prevalência de Diabetes: 8,70%, despesas de saúde: 9,70%, e a média de gasto relacionada com a diabetes por pessoa com diabetes: 1.528,00 US (30).

Há ainda pesquisas nacionais a respeito da epidemiologia do DM no Brasil. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estimou que no Brasil 6,2% da população de 18 anos de idade ou mais referiram o diagnóstico de diabetes, o equivalente a um contingente de 9,1 milhões de pessoas. As Regiões Norte e Nordeste foram as que apresentaram menor frequência da doença, assim, avaliada, de 4,3% e 5,4% da sua população de 18 anos de idade ou mais, respectivamente. Considerando a situação do domicílio, na área urbana 6,5% da população com idade acima de 18 anos referiu diagnóstico de DM, enquanto que na área rural a proporção foi de 4,6%. As mulheres (7,0%) apresentaram maior proporção de relato de diagnóstico de DM que os homens (5,4%), e quanto maior a faixa etária, nos dois sexos, maior a frequência de relato do diagnóstico de DM, que variou de 0,6%, para aqueles de 18 a 29 anos de idade, a 19,9%, para as pessoas de 65 a 74 anos de idade. Para aqueles que tinham 75 anos ou mais de idade, o percentual foi de 19,6%. A frequência de relato de diagnóstico de DM também variou conforme à escolaridade, sendo descrita predominância de diagnóstico de DM entre indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto, de 9,6%. Não foram observadas diferenças da frequência de acordo com a cor ou raça (31).

No último relatório da OMS (2016), no Brasil a prevalência do DM foi de 8,1%, ligeiramente abaixo da média mundial, e maior entre as mulheres (8,8%) que entre os homens (7,4%). Neste mesmo documento, foi descrito que o DM está associado à morte de 72.200 brasileiros com mais de 30 anos e representa 6% de todas as mortes (11). Em um estudo nacional, conduzido entre 2000 e 2011 pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, foi descrito que, no Brasil, o DM foi responsável por 5,3% dos óbitos ocorridos em 2011, o que representou taxa de mortalidade de 33,7 óbitos a cada 100 mil habitantes, apesar da redução de 1,7% ao ano verificada no período entre 2000 e 2011 (32). A taxa de mortalidade por complicações agudas da doença, quase sempre preveníveis pelo pronto atendimento, foi de 2,45 óbitos por 100 mil habitantes em 2010, sendo de 0,29 por 100 mil habitantes entre os menores de 40 anos de idade (33).

2.1.3 Classificação do *diabetes mellitus*

Segundo a ADA, o DM pode ser classificado em DM1 (devido à destruição autoimune das células beta, levando à deficiência absoluta de insulina), DM2 (que tem como componentes fisiopatológicos resistência à insulina e deficiência relativa da secreção de insulina), diabetes gestacional (diabetes inicialmente diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez) e outros tipos de DM.

O DM1 e o DM2 são as formas mais comuns e conhecidas, embora cada uma dessas formas seja, reconhecidamente, doenças heterogêneas em que a apresentação clínica e a progressão da doença pode variar consideravelmente (18, 34). As formas classificadas como “outros tipos de DM” incluem síndromes monogênicas de diabetes (como diabetes neonatal e diabetes do jovem com instalação na maturidade, ou MODY), doenças do pâncreas exócrino (tais como fibrose cística), e drogas ou agentes químicos que comprometem o metabolismo da glicose (glicocorticoides, antirretrovirais para o tratamento de HIV / SIDA, imunossupressores utilizados no contexto de transplante de órgãos) (8,22).

2.1.3.1 Diabetes Mellitus tipo 2

O DM2 é síndrome heterogênea caracterizada por anormalidades no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, e que representa cerca de 90% de todos os casos de DM (35). Sua fisiopatologia é multifatorial e inclui fatores genéticos e ambientais que afetam a função das células beta e a sensibilidade tecidual à insulina (sobretudo no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo). Embora haja debate considerável sobre a contribuição relativa da disfunção das células beta e da sensibilidade reduzida à insulina na patogênese do DM, aceita-se que estes dois fatores desempenham papel importante (36).

Dados de estudos longitudinais e transversais sugerem que a resistência à insulina é alteração precoce na evolução do DM2 (37, 38) e que a disfunção das células beta pancreáticas tem natureza progressiva. Num primeiro momento, no contexto de resistência à ação da insulina, observa-se hiperinsulinemia compensatória e tolerância normal à glicose. Havendo disfunção secretória da célula beta

pancreática, com incapacidade de compensar a resistência à ação da insulina, observa-se desenvolvimento de intolerância à glicose e, então, DM (39).

Outro fator que contribui para a hiperglicemia no DM2 é a produção do glucagon. A produção de glucagon pelas células α do pâncreas é inibida pela insulina. No contexto de resistência à ação e deficiência de secreção da insulina, a produção do hormônio aumenta e, em consequência, são a glicogenólise e gliconeogênese, o que conduzirá a produção maior de glicose e, assim, hiperglicemia (40).

Um aspecto que merece destaque são os mecanismos implicados na disfunção das células beta pancreáticas. Entre eles, está o estresse do retículo endoplasmático (RE). Em células β saudáveis, grandes quantidades de pró-insulina são sintetizadas e armazenadas em forma de vesículas e podem ser prontamente liberadas para a circulação (41). No contexto da resistência insulínica, observa-se hiperinsulinemia compensatória, ou seja, aumento da produção de insulina pelas células beta pancreáticas. Isso implica aumento do armazenamento, pelo RE, de proteínas, o que pode conduzir ao estresse da organela e produção de proteínas processadas de forma anormal. Neste cenário, são acionados mecanismos para interromper o ciclo celular, para que a célula possa restaurar a situação de estresse. No entanto, quando o estresse é muito elevado, ocorre apoptose das células beta pancreáticas (42).

Há algumas décadas, o DM2 era observado, quase exclusivamente, entre adultos, mas recentemente, com o aumento da frequência de obesidade entre crianças e adolescentes, a doença é observada entre indivíduos mais jovens (43, 44). Os sintomas do DM2 são na maioria das vezes menos graves quando comparados aos do DM1, uma vez que na primeira condição a deficiência de insulina não é absoluta. Assim, não é observada cetose ou cetoacidose com frequência. No entanto, outros problemas costumam ser observados mais comumente, como resultado da resistência insulínica e das alterações concomitantes do metabolismo de lipídeos, e incluem a aterosclerose e o aumento do risco de câncer (45).

Recentemente, diversos estudos, inclusive de Metá-análise, apontam para a associação entre o DM2 e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer (7), como hepatocarcinoma (46, 47), câncer de pâncreas (48), endométrio (49), colorretal (50), da bexiga (51) e mama (52). Entretanto, a associação entre o DM2 e o câncer de próstata foi negativa (53). O maior risco de desenvolvimento de alguns tipos de câncer

no DM2 pode ser devido a vários fatores, incluindo hiperinsulinemia, hiperglicemia e inflamação crônica (6).

2.1.4 Diagnóstico

Os critérios diagnósticos do DM propostos pela ADA, em 1997, e, posteriormente, aceitos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (44, 54), estão apresentados no Quadro 1 e incluem a documentação bioquímica de hiperglicemia, de formas diferentes (22). Esses critérios foram propostos com a finalidade de identificar de maneira eficaz as complicações crônicas micro e macrovasculares do DM (17, 55).

Quadro 1. Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de Diabetes Mellitus e seus estádios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 h após 75 g de glicose	Casual†
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos) ‡

* O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.

† Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

‡ Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em um segundo momento, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Fonte. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-1015.

Atualmente, a OMS e a ADA recomendam a medida da hemoglobina glicada (HbA1c) como método adequado para o diagnóstico do DM. Valores iguais ou superiores a 6,5% são considerados critério positivo para DM e, para se definir o

diagnóstico da doença, devem ser confirmados com um segundo teste, em outro momento. Valores de HbA1c entre 5,7 e 6,4% representam alto risco para desenvolvimento da doença. O ponto de corte de 6,5% para o diagnóstico foi selecionado com base na sua sensibilidade e especificidade para o risco de desenvolvimento de retinopatia. O valor de 5,7%, por sua vez, apresenta sensibilidade de 66% e especificidade de 88% para prever o desenvolvimento do DM nos 6 anos subsequentes (18).

É importante destacar a influência da etnia sobre os valores da HbA1c. É observado que afrodescendentes possuem níveis mais elevados de HbA1c, em comparação com caucasoides, para valores iguais de glicemia em todas as categorias: tolerância normal à glicose, pré-diabetes ou intolerância à glicose e DM (56). Estudo conduzido no Reino Unido demonstrou, também, que asiáticos apresentavam valores de HbA1c mais elevados quando comparados a caucasoides com glicemia semelhante (50). Outro estudo mostrou, ainda, que a concentração de HbA1c associada à incidência de retinopatia é mais baixa nos afrodescendentes do que nos caucasoides (57, 58). As razões para essa discrepância ainda não estão elucidadas, o que ainda resulta em discussões a respeito do valor da HbA1c como critério diagnóstico do DM (44).

2.1.5 Tratamento

A American Diabetes Association (ADA) determina as seguintes recomendações quanto à regularidade de dosagem e meta de controle glicêmico para pacientes diabéticos (34):

- A A1c deve ser dosada a cada seis meses para pacientes que atingiram a meta glicêmica terapêutica;
- A A1c deve ser dosada a cada três meses para pacientes em ajuste terapêutico até que a meta seja atingida;
- A1c < 7,0% é a meta adequada para a maioria dos pacientes;
- Metas mais rigorosas (A1c < 6,5%) podem ser estabelecidas para pacientes em início de tratamento, com baixo risco de hipoglicemias e com mais expectativa de vida;

- Metas menos rigorosas ($A1c < 8,0\%$) podem ser adequadas para pacientes com alto risco de hipoglicemias ou histórico de hipoglicemia grave, com complicações micro e macrovasculares avançadas, mais tempo de doença e idosos com menos expectativa de vida.

A primeira linha de tratamento para o paciente portador de DM2 é a metformina. É recomendado no início da terapia medicamentosa em associação a orientações para mudanças do estilo de vida, ao diagnóstico. A adequação da dose deve ser a necessária para manutenção do bom controle glicêmico, respeitando-se a tolerabilidade individual. Cerca de 10% dos pacientes podem não tolerar o uso de metformina, em função de seus efeitos colaterais, principalmente os gastrointestinais. (59, 60)

Outra classe medicamentosa pode e deve ser incorporada ao tratamento sempre que a A1c ultrapassar a meta determinada para o paciente. É importante que a decisão clínica de progressão com a terapia farmacológica seja realizada em tempo hábil para não permitir exposição ao descontrole glicêmico de forma prolongada. Existem controvérsias sobre a melhor opção terapêutica de segunda e terceira linhas para pacientes portadores de DM2. (59)

O quadro 3 mostra a sequência terapêutica sugerida, dividida em terapêutica habitual, formada por drogas de amplo uso e experiência em longo prazo, e as opções terapêuticas alternativas, constituídas por novas drogas de custo elevado e sem custo-efetividade comprovado em estudos randomizados. Em pacientes cujo controle com os hipoglicemiantes orais tradicionais seja difícil, a terapia com insulina pode ser mais apropriada, mais eficaz e custo-efetiva do que a administração dos novos hipoglicemiantes orais. A escolha da sequência terapêutica deve ser individualizada, levando em consideração fatores como o custo da medicação, a potência, o risco de hipoglicemias e a capacidade do paciente em seguir o tratamento proposto.

Em pacientes com A1c acima de 9,5% ou glicemia de jejum acima de 250 mg/dL ao diagnóstico recomenda-se a terapia insulínica. No QUADRO 3 estão os medicamentos utilizados no tratamento do DM2, com suas principais vantagens e desvantagens.

Quadro 2. Medicamentos utilizados no tratamento do DM2

Intervenção	Impacto esperado na A1C (%)	Vantagens	Desvantagens
Primeira linha			
Modificação de hábitos de vida	1,0 a 2,0	<ul style="list-style-type: none"> • Amplos benefícios 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiente para controle de longo prazo
Metformina	1,0 a 2,0	<ul style="list-style-type: none"> • Experiência de longo prazo • Efeito neutro sobre o peso • Baixo risco de hipoglicemias • Redução do risco cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais • Deficiência de vit. B12 • Contraindicado em IRC, hipóxia, insuficiência hepática, acidose e desidratação.
Segunda linha terapêutica habitual			
Insulina	1,5 a 3,5	<ul style="list-style-type: none"> • Sem limite de dose • Efeito imediato 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia • Ganho de peso • Injetável • Posologia
Sulfonilureias	1,0 a 2,0	<ul style="list-style-type: none"> • Experiência de longo prazo • Redução de complicações microvasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de hipoglicemia • Ganho de peso
Terapêuticas alternativas			
Tiazolidinedionas	0,5 a 1,4	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de hipoglicemias 	<ul style="list-style-type: none"> • Ganho de peso • Edema

			<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca • Fraturas
Inibidores da DPP4	0,5 A 0,8	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de hipoglicemia • Bem tolerado 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedema/urticária e outros efeitos dermatológicos imunomediados • Aumento da hospitalização por insuficiência cardíaca • Pancreatite aguda
Agonistas GLP1	0,5 A 1,0	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de hipoglicemias • Redução do peso • Redução das incursões pós-prandiais 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos gastrointestinais • Aumento da frequência cardíaca • Injetável • Pancreatite aguda
Antagonistas do SGLT2	0,5 a 0,7	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de hipoglicemias • Redução da PA • Redução do peso • Efetivo em todos os estágios do DM2 • Redução de eventos cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções geniturinárias • Poliúria • Depleção de volume, hipotensão • Aumento do LDL • Aumento transitório da creatinina • Cetoacidose • Infecção urinária, pielonefrite
Inibidores da alfa glicosidase	0,5 a 0,8	<ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de hipoglicemias 	<ul style="list-style-type: none"> • Baixa potencia • Efeitos gastrointestinais

		<ul style="list-style-type: none"> • Controle da glicemia pós-prandial 	<ul style="list-style-type: none"> • Posologia
Glinidas	0,5 a 1,5	<ul style="list-style-type: none"> • Controle da glicemia pós-prandial • Flexibilidade de dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de hipoglicemias • Ganho de peso • Posologia

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association, McCulloch DK (59, 61)

2.1.6 Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é um grupo de fatores relacionados a risco de desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular e que parece ter como base a resistência à insulina. Representa, ainda, importante fator de risco para o desenvolvimento de DM2. Não há definição única de síndrome, e mesmo a utilidade clínica de sua definição é controversa (62).

A OMS define a síndrome metabólica como a presença de intolerância à glicose (IGT) ou DM e/ou a resistência à insulina em conjunto com pelo menos dois dos seguintes critérios (62, 63):

■ Pressão arterial $\geq 140 / 90$ mmHg,

■ Concentração plasmática elevada de triglicerídeos (≥ 150 mg / dL) e / ou colesterol HDL baixo (< 35 mg / dL em homens; 39 mg / dL em mulheres),

■ Obesidade central (relação cintura/quadril $> 0,9$ em homens e $> 0,85$ em mulheres) e / ou IMC > 30 kg / m²,

■ Microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 mg / min ou relação albumina:creatinina na urina > 30 mg / g).

O relatório do Programa Nacional de Educação em Colesterol (*National Cholesterol Education Program*, NCEP) também identificou seis fatores relacionados à síndrome metabólica que aumentam o risco de um indivíduo desenvolver doença

cardiovascular: obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina e / ou intolerância à glicose (64).

2.2 CÂNCER

O termo "câncer" é genérico e refere-se a grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo; utiliza-se a denominação "tumores malignos" ou "neoplasias malignas". Uma característica do câncer é rápida multiplicação de células anormais que se estendem além dos limites normais e podem invadir outros tecidos ou órgãos. Esse processo é chamado de "metástase", e essas constituem a principal causa de morte por câncer (65).

2.2.1 Epidemiologia e etiologia do câncer

De acordo com o documento Relatório Mundial do Câncer de 2014 (*World Cancer Report 2014*) da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*), da OMS, é inquestionável que o câncer é problema de saúde pública, isso é, principalmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, a frequência da doença alcançará a mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 (4). No Brasil, as bases de dados que fornecem informações a respeito da frequência e impacto da doença incluem os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) (66).

Em 2012, a partir de dados do projeto Globocan/Iarc, estimaram-se 14,1 milhões de casos novos de câncer, 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (dentro de 5 anos após o diagnóstico), em todo o mundo. Desses números, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões (57%) de óbitos previstos, 65% (5,3 milhões) das mortes por câncer e 48% (15,6

milhões) dos casos de câncer prevalentes em cinco anos ocorreram nas regiões menos desenvolvidas (5).

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo, independentemente do sexo, foram de pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15%), intestino (10%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%). Com base nas informações do projeto Globocan, na América Latina e Caribe, estimou-se, para 2012, a ocorrência de 1,1 milhão de casos novos de câncer, sendo os tipos de câncer mais incidentes os de próstata em homens e mama em mulheres. Entretanto, o câncer do colo do útero ainda contribui de forma importante para a carga das doenças neoplásicas malignas em mulheres, destacando-se como o segundo mais incidente e como a segunda causa de morte por câncer em mulheres. Dos cerca de 530 mil casos novos de câncer estimados para os homens, o câncer de próstata foi o mais frequente (28,6%), seguido pelos cânceres de pulmão (9,8%), intestino (8,0%), estômago (6,8%) e bexiga (3,3%). Para as mulheres, os 560 mil casos novos, aproximadamente, foram assim distribuídos: mama (27%), colo do útero (12,2%), intestino (7,9%), pulmão (5,7%) e estômago (4,3%) (5, 67).

Estima-se, no Brasil, que no biênio 2016-2017 ocorram cerca de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Desconsiderando os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão, de acordo com estas estimativas, próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) serão os mais prevalentes (66).

Esses dados epidemiológicos sugerem o impacto negativo do câncer sobre diversos indicadores de saúde e econômicos em diversos países, e tornam as estratégias preventivas de grande importância. Neste cenário, destaca-se a busca por

fatores de risco para desenvolvimento de câncer. Um fator de risco cuja importância vem crescendo nas últimas décadas é o DM2 (66).

2.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE *DIABETES MELLITUS* TIPO 2 E CÂNCER

2.3.1 Evidências clínicas da associação entre o *diabetes mellitus* tipo 2 e o câncer.

Diversos estudos clínicos observacionais sugerem que pacientes com DM2 apresentam maior risco de desenvolver certos tipos de câncer (47, 49, 50, 68). Dados de metáanálise de estudos de coorte e caso controle sugerem a associação entre DM2 e câncer em 20 sítios diferentes (69). Este dado é reproduzido em outras metanálises, com associações consistentemente significativas entre DM2 e câncer, exceto entre o DM2 e o câncer de próstata. A redução do risco de câncer de próstata em homens diabéticos pode estar relacionada às menores concentrações séricas de testosterona em homens diabéticos (6, 70). No Quadro 2, apresentam-se resultados de algumas metanálises que investigaram esta associação.

Quadro 2. Descrição dos dados de 17 de metanálises em que foi investigada a associação entre a presença de *diabetes mellitus* do tipo 2 e a ocorrência ou mortalidade por câncer.

Estudo	Sítio primário do câncer	No de casos/população	Resumo de risco relativo (95% CI) †			Valor p fixo‡	Valor p randômico§	IC 95%
			Efeitos fixos	Efeitos aleatórios	Tempo maior do estudo			
Zhu, 2013 (71)	Bexiga	50 676/12 500 000	1.26 (1.22 a 1.29)	1.35 (1.17 a 1.56)	0.96 (0.92 a 1.01)	<0,001	<0,001	0,6-3,02
Larsson, 2007 (72)	Mama	30 859/1 422 788	1.19 (1.16 a 1.23)	1.20 (1.12 a 1.28)	1.20 (1.10 a 1.20)	<0,001	<0,001	1,01-1,43
Jing, 2012 (73)	ICC	3152/1 041 385	1.98 (1.77 a 2.21)	1.97 (1.57 a 2.46)	1.80 (1.50 a 2.10)	<0,001	<0,001	1,11-3,49
Jing, 2012 (73)	ECC	2431/1 995 190	1.63 (1.46 a 1.81)	1.63 (1.29 a 2.05)	1.50 (1.30 a 1.80)	<0,001	<0,001	0,86-3,08
Jiang, 2011 (74)	Colorretal	61 690/8 244 732	1.25 (1.22 a 1.29)	1.27 (1.21 a 1.34)	1.41 (1.32 a 1.50)	<0,001	<0,001	1,07-1,52
Friberg, 2007 (75)	Endometrial	8174/242 881	1.78 (1.67 a 1.91)	1.97 (1.71 a 2.27)	1.80 (1.60 a 2.00)	<0,001	<0,001	1,23-3,16
Huang, 2011 (76)	Esôfago	3001/2 486 812	1.30 (1.18 a 1.42)	1.30 (1.12 a 1.50)	1.66 (1.35 a 2.05)	<0,001	<0,001	0,86-1,95
Ren, 2011 (77)	Vesícula biliar	1821/2 563 936	1.44 (1.28 a 1.62)	1.52 (1.26 a 1.84)	1.30 (1.10 a 1.50)	<0,001	<0,001	0,99-2,33
Ge, 2011 (78)	Estômago	15 970/8 097 417	1.08 (1.05 a 1.12)	1.09 (0.98 a 1.22)	1.12 (1.05 a 1.19)	<0,001	0,12	0,72-1,65
Wang, 2012 (79)	Hepatocelular	33 765/7 210 641	1.73 (1.68 a 1.77)	2.31 (1.87 a 2.84)	1.21 (1.17 a 1.25)	<0,001	<0,001	0,66-8,02
Bao, 2013 (80)	Renal	12 980/6 529 381	1.38 (1.32 a 1.44)	1.38 (1.10 a 1.72)	1.09 (1.03 a 1.16)	<0,001	0,006	0,55-3,44
Lee, 2013 (81)	Pulmão	207 454/15 900 000	0.88 (0.87 a 0.90)	1.03 (0.94 a 1.13)	0.79 (0.77 a 0.80)	<0,001	0,49	0,70-1,52
Lee, 2013 (82)	Ovário	7651/2 173 612	1.12 (1.03 a 1.22)	1.17 (1.02 a 1.34)	1.05 (0.93 a 1.20)	0,008	0,02	0,79-1,72
Ben, 2011 (83)	Pâncreas	52 445/10 006 592	2.22 (2.15 a 2.29)	1.95 (1.66 a 2.28)	3.22 (3.03 a 3.42)	<0,001	<0,001	0,87-4,34

Estudo	Sítio primário do câncer	No de casos/população	Resumo de risco relativo (95% CI) †			Valor p fixo‡	Valor p randômico§	IC 95%
			Efeitos fixos	Efeitos aleatórios	Tempo maior do estudo			
Bansal, 2013 (84)	Próstata	135 970/8 197 926	0.89 (0.88 a 0.91)	0.91 (0.82 a 1.01)	0.89 (0.87 a 0.91)	<0,001	0,07	0,49-1,69
Schmid, 2013 (85)	Tireóide	1230/960 840	1.16 (0.97 a 1.39)	1.16 (0.97 a 1.39)	1.19 (0.90 a 1.57)	0,09	0,09	0,93-1,45
Noto, 2011 (86)	Qualquer sítio	38 010/1 859 420	1.11 (1.09 a 1.13)	1.10 (1.04 a 1.17)	1.10 (1.07 a 1.13)	<0,001	0,002	0,90-1,35

ICC: colangiocarcinoma intra-hepático; ECC: colangiocarcinoma extra-hepática; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

† O risco relativo e o intervalo de confiança de 95% do maior estudo em cada meta-análise.

‡ Valor p da estimativa do resumo de efeitos fixos.

§ Valor p da estimativa do resumo de efeitos randômicos.

Entre as 17 metanálises apresentadas no Quadro 2, que envolvem, em conjunto, 16 sítios de câncer, o resumo das estimativas de efeito randômico ou aleatório foi significativo a ($p \leq 0,05$) em 11 das 17 metanálises (64,7%), ao passo que os efeitos fixos foram significativos em 15 metanálises (88,2%). Quando utilizado valor $p \leq 0,001$ como limite de significância, foram observados resultados resumidos significativos utilizando os métodos com efeitos aleatórios e fixos em 10 estudos (envolvendo câncer de bexiga, mama, ICC, ECC, colorretal, endométrio, vesícula biliar, fígado, esôfago, pâncreas) e 15 estudos (envolvendo bexiga, mama, ICC, ECC, endométrio, vesícula biliar, gástrico, fígado, colorretal, esôfago, rim, pulmão, pâncreas, próstata, câncer total), respectivamente. Esses dados sugerem fortemente o aumento do risco de câncer em pacientes com DM2. O valor do intervalo de confiança de 95%, por sua vez, sugeriu forte associação do DM2 com câncer de mama, ICC, câncer colorretal e endometrial.

Muitos fatores de risco para desenvolvimento de câncer são considerados também fatores de risco para desenvolvimento de DM2, incluindo idade, sexo, obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada, consumo de álcool e tabagismo. Estes fatores podem representar potenciais confundidores na avaliação da associação entre DM2 e câncer. Dos estudos apresentados no Quadro 2, cerca de 30% incluíram medidas de risco ajustadas apenas para idade e sexo.

Além da possibilidade de aumento do risco de desenvolvimento de câncer, pacientes com diabetes parecem ter risco aumentado de mortalidade devido ao câncer (87, 88). Este aumento pode ser devido à presença de tumores mais agressivos em pacientes com DM2, ou mesmo ao devido ao estilo de vida pouco saudável que frequentemente diabéticos apresentam (41).

A associação entre aumento do risco de câncer e mortalidade por câncer entre pacientes com DM2, observada clinicamente, é confirmada por dados de diversos estudos pré-clínicos que, também, apontam possíveis mecanismos implicados nesta associação (89-91). Um exemplo é o modelo de camundongo MKR, que apresenta mutação com efeito dominante negativo no gene que codifica o receptor de IGF-1 no músculo esquelético e que tem como fenótipo resistência insulínica no músculo, hiperinsulinemia e hiperglicemia (92). Foi observado que estes camundongos apresentam maior risco de desenvolver câncer de mama quando comparados a camundongos selvagens, sem a mutação. Este risco foi correlacionado a

hiperatividade da via PI3K/AKT (93, 94). Diversos outros mecanismos foram apresentados em recente revisão sistemática (95).

2.3.2 Bases fisiopatológicas da associação entre DM2 e desenvolvimento de câncer

A carcinogênese é processo complexo, em que células normais sofrem múltiplas alterações genéticas até o desenvolvimento do fenótipo neoplásico completo. Esse processo pode ser dividido em três etapas: iniciação (primeiro passo irreversível para o câncer), promoção (estimulação do crescimento de células) e progressão (desenvolvimento de fenótipo mais agressivo). Os fatores que afetam uma ou mais etapas dessa via podem ser associados com a incidência ou mortalidade por câncer. O DM2 pode influenciar o processo neoplásico por vários mecanismos, o que inclui hiperinsulinemia, hiperglicemia e/ou inflamação crônica (6).

2.3.2.1 Fator de crescimento semelhante à insulina

A sinalização pelo IGF é crítica para o crescimento, desenvolvimento e manutenção de vários tecidos (96). É particularmente importante durante o crescimento neonatal e puberal, e seus efeitos são resultantes da estimulação de proliferação celular e inibição da morte celular programada (96, 97). O sistema do IGF é composto por dois ligantes, IGF-1 e IGF-2, que exibem os seus efeitos por ligação ao receptor de IGF-I (IGF-1R), principalmente, IGF-2R e o receptor de insulina, todos pertencentes à subfamília de receptores tirosina-quinase (96).

Após a ligação do IGF-1 ao IGF-1R, o IGF-1R é ativado por autofosforilação e, subsequentemente, fosforila o substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1)(97). Há então ativação da fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K), que resulta em aumento de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) e ativação, por fosforilação, da proteína crítica AKT/PKB (AKT) (98). A AKT apresenta variedade de funções, tais como a liberação da proteína anti-apoptótica Bcl-2 a partir do Bad, ativação da síntese de proteínas através da via do mTOR e promoção do metabolismo de glicose (98, 99). Essas ações

compõem a via da PI3K/AKT de sinalização do IGF-1R, que é responsável pela prevenção da morte celular (Figura 1) (100).

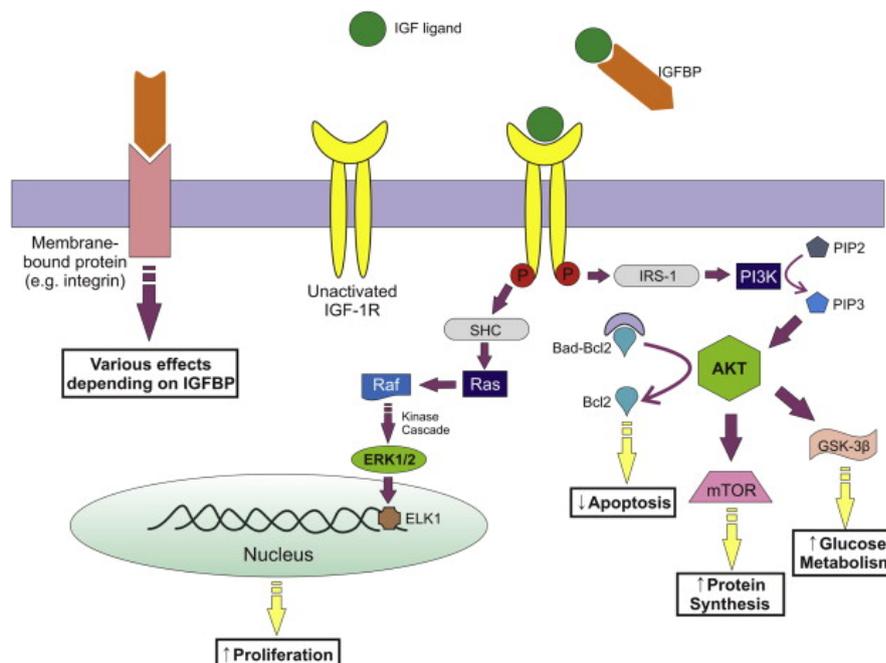


Figura 1: Esquema da sinalização pelo IGF-1. A ativação do IGF-1R pode resultar na sinalização por duas vias: PI3K/AKT e Ras/MAPK. A via PI3K/AKT resulta em diminuição da apoptose, aumento da síntese de proteínas e aumento do metabolismo da glicose. A via Ras/MAPK é caracterizada por uma cascata de quinases que conduz a aumento da proliferação celular, por promoção da atividade de fatores de transcrição, como ELK1. A atividade de ligantes do IGF-R é modulada por IGFFBPs através de ligação direta aos IGF no espaço extracelular. IGFFBPs também exercem vários efeitos independentes de IGF, por interação direta com proteínas ligadas a membrana de células, tais como as integrinas. (94)

Em paralelo, a sinalização de IGF-1R também promove a proliferação e diferenciação celulares através da via Ras/MAPK (Figura 1) (98). O IGF-1R ativa as proteínas IRS e SHC, sendo que esta última estimula o Raf através da Ras-GTPase. O Raf então desencadeia uma cascata de quinases, que resulta na ativação das proteínas-quinases ativadas por mitogênio (MAPKs), ERK1 e ERK2. Essas, por sua vez, fosforilam e ativam outras moléculas de sinalização, em especial o fator de transcrição ELK1, que promove a expressão de genes relacionados à proliferação celular (101, 102).

A atividade dos ligantes dos receptores de IGF é modulada de uma forma complexa por seis proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs), denominadas IGFBP-1 a IGFBP-6. As IGFBPs são geralmente ligadas diretamente ao IGF-1 (ou IGF-2) em fluidos extracelulares e modulam a meia-vida e disponibilidade dos ligantes na

circulação (103). Além disso, apresentam muitas ações independentes de IGF. Ao se associar diretamente com muitos marcadores extracelulares e da superfície das células, estas proteínas de ligação são capazes de causar uma variedade de efeitos envolvendo crescimento e diferenciação celulares (103).

O eixo de sinalização do IGF tem amplas implicações para a proliferação celular, apoptose e interações da célula com seu microambiente. Embora estes processos sejam essenciais para o desenvolvimento e manutenção de tecidos normais, a desregulação desta via contribui significativamente para crescimentos anormais e desenvolvimento do câncer.

2.3.2.2 Mecanismos patogênicos da associação entre o diabetes mellitus tipo 2 e o câncer.

Entre os fatores implicados na associação entre o DM2 e o risco de desenvolvimento de câncer, destacam-se a hiperinsulinemia, hiperglicemia, inflamação e tratamento do diabetes.

2.3.2.2.1 *Hiperinsulinemia*

As vias de sinalização da insulina apresentam múltiplos fatores oncogênicos, muitas vezes superativados nas células cancerígenas. Em 1972, um estudo envolvendo camundongos com deficiência de insulina induzida por aloxana (análogo da glicose tóxico para as células β pancreáticas) mostrou regressão tumoral de 90% de carcinomas da mama (104). Os mesmos investigadores verificaram que a administração de insulina para camundongos aumentava o crescimento de tumores mamários (105). Subsequentemente, este efeito da insulina foi observado também em várias linhagens celulares de câncer (106).

Um estudo de coorte em mulheres não-diabéticas mostrou que a hiperinsulinemia pode constituir fator risco para desenvolvimento de câncer de mama (107). A hiperinsulinemia pode ser resultado da compensação à resistência insulínica no DM2 ou ser observada como consequência da administração de insulina exógena em pacientes com resistência insulínica. A resistência insulínica no DM2 não ocorre

de forma generalizada nos tecidos; desta forma, tecidos não resistentes à insulina, no contexto de hiperinsulinemia, apresentam hiperativação das vias de sinalização insulínica. Além disso, quando a insulina está disponível em concentrações elevadas, ele pode se ligar não só ao seu próprio receptor, mas também ao IGF-IR e, por conseguinte, ativar as vias de sinalização deste receptor. A hiperinsulinemia também pode alterar a expressão do receptor de insulina, favorecendo a expressão da isoforma A (41). Estes três aspectos podem favorecer o desenvolvimento de câncer; no entanto, é reconhecido que a influência de insulina depende do tipo de câncer (108).

A expressão das isoformas de receptor de insulina e dos membros da família de IRS podem variar entre diferentes tecidos favorecendo diferentes resultados da ligação da insulina ao seu receptor. A isoforma A (IR-A) encontra-se principalmente em tecidos fetais, no sistema nervoso central e nas células hematopoiéticas, enquanto o IR-B encontra-se principalmente nos tecidos sensíveis à insulina, como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo (109). A ativação do IR-A pela insulina ou IGF2 favorece a proliferação sobrevivência celulares, enquanto que a ativação de IR-B resulta principalmente em efeitos metabólicos (109). Entre os substratos do receptor de insulina, o IRS1 estimula preferencialmente a via da PI3K/AKT, enquanto IRS2 estimula principalmente ativa a via de Ras/MAPK (110). A resistência à insulina está frequentemente associada a diminuição da atividade de IRS1 (111). Em condições fisiológicas, a ligação da insulina ao seu receptor no tecido alvo irá conduzir à ativação de IRS1 e, conseqüentemente, ativação da via PI3K/AKT, resultando em efeitos principalmente metabólicos, como a captação de glicose e a síntese de glicogênio. No contexto de resistência insulínica e hiperinsulinemia, a atividade de IRS1 inibida ou atenuada pela fosforilação de seu resíduo de serina 312, o que resulta em diminuição da atividade da via PI3K/AKT em resposta à insulina (41).

Esses dados, em conjunto, sugerem que a resistência à insulina pode reduzir a capacidade de resposta do tecido alvo à insulina, mas não atenua a ativação da via de Ras/MAPK, resultante da hiperinsulinemia a que tecidos não resistentes à insulina são expostos. Em combinação com mutações em genes específicos, relacionados à oncogênese, a exposição a elevadas concentrações de insulina resulta em condições propícias ao desenvolvimento do câncer (112).

A hiperinsulinemia também pode favorecer a ativação da via Ras/MAPK por ativação do IGF-1R, uma vez que a insulina é capaz de se ligar a este receptor (113). A estimulação do IGF-1R, além de resultar na ativação da Ras/MAPK, ativa a via PI3K/AKT de maneira semelhante à sinalização pelo receptor de insulina (106), embora favoreça de forma mais acentuada os efeitos proliferativos, em relação à estimulação do metabolismo da glicose (41). A dependência de algumas linhagens celulares de câncer da ação da insulina para seu crescimento é atribuída à superativação do IGR-1R no contexto de hiperinsulinemia (106).

A hiperinsulinemia pode aumentar também a atividade do hormônio de crescimento (GH), responsável pela estimulação da produção de IGF-1 no fígado (114). Além disso, a hiperinsulinemia pode diminuir a concentração sérica e tecidual de IGFBP1 e IGFBP2, proteínas de ligação ao IGF-1 que impedem sua ligação ao receptor e, assim, regulam negativamente sua ação. Desta forma, a insulina aumenta a concentração circulante de IGF1 livre (115). Estes dados, em conjunto, indicam que a hiperinsulinemia pode levar a aumento do risco de câncer por regular positivamente a via de sinalização de IGF-1.

Outro mecanismo envolvido na possível associação entre hiperinsulinemia e risco de câncer é o efeito da hiperinsulinemia em aumentar a expressão de receptores de insulina em muitos tipos celulares, o que apresenta implicações para a proliferação celular (41). A isoforma A do receptor de insulina ativa a via Ras/MAPK e, assim, os efeitos positivos da ação da insulina sobre a proliferação e sobrevivência celulares (109). Estudos prévios indicam que a sinalização por esta via não é alvo da resistência à insulina, o que a torna alvo da hiperinsulinemia (54). Além disso, cerca de 50% de todas as células de câncer apresentam superexpressão do IR (113), especialmente a isoforma IR-A (6). Isto sugere papel importante do IR na formação de tumores pela ativação da via Ras/MAPK (106). Esse poderia também ser um resultado da ativação do IR-A pelo IGF2, uma vez que esse fator de crescimento apresenta alta afinidade pelo IR (41).

2.3.2.2.2 Hiperglicemia

Alguns estudos revelaram que concentrações elevadas de glicose, não apenas de insulina, promovem a proliferação das linhagens de células tumorais (90, 116). Resultados semelhantes são observados *in vivo*. A administração oral de glicose, administração de injeções de insulina, ou ambos exibiram efeito promover em crescimento do tumor mamário em ratos (41). A hiperglicemia e hiperinsulinemia podem induzir a proliferação de células do câncer por diferentes mecanismos.

Foi observado que em condições de hiperglicemia há aumento da expressão do receptor de colágeno, mas também de quinase ligada à integrina e outras quinases que regulam diversos processos celulares, incluindo crescimento e proliferação (117). A hiperglicemia também resulta em aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (118) e isso pode estar também relacionado a iniciação e progressão da carcinogênese (118).

2.3.2.2.3 Inflamação

O estado inflamatório crônico, frequentemente observado no DM2, também é um potencial mecanismo envolvido na associação entre esta condição e o desenvolvimento do câncer (6).

O processo inflamatório parece induzir o aparecimento de tumores por influenciar a proliferação e sobrevivência das células do câncer, incluindo produção de fatores de angiogênese e indução de mutações no DNA pela liberação de ROS (112). A inflamação crônica é frequentemente encontrada em pacientes com DM2, em associação com a resistência insulínica (119), de forma que pode proporcionar ambiente indutor de tumores.

2.3.2.2.4 Terapia na diabetes

O tratamento do DM também é bastante discutido como fator de risco para o desenvolvimento de câncer, ou mesmo como fatores protetores. A administração de insulina pode levar a hiperinsulinemia e distribuição anormal das concentrações de

insulina e dados de estudos pré-clínicos sugerem que a insulina exógena pode levar ao desenvolvimento de câncer. Por exemplo, os ratos tratados com injeções de insulina ultralenta bovina (suspensão de insulina contendo zinco para prolongar a sua meia-vida ativa) apresentaram aumento de focos carcinogênicos no cólon (120). Em humanos, contudo, não foi possível estabelecer esta associação (121).

As sulfonilureias, fármacos que aumentam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas (122), também já foram investigadas quanto à associação com risco de câncer. Dados de um estudo sugeriram que o tratamento com sulfonilureias aumenta do risco de mortalidade por câncer, em comparação com o tratamento com metformina (123). No entanto, não foi possível concluir se esta diferença seria devida a efeito negativo da sulfonilureia ou a efeito positivo da metformina na sobrevida.

A metformina, em contraste, é associada a consistente redução do risco de desenvolvimento de câncer (124). É medicamento amplamente utilizado para pacientes com DM2 e que induz a atividade da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) (125). A ativação da AMPK parece reduzir o risco de desenvolvimento e progressão do câncer por melhorar a hiperglicemia (126). Além disso, a metformina pode inibir a via do mTOR independentemente de seu efeito sobre a ação da insulina, o que resulta em menor crescimento e proliferação celular (127).

2.3.2.3 Capacidades adquiridas pelas células cancerígenas

Hanahan e Weinberg descreveram dez capacidades essenciais adquiridas pela célula normal para se converter em célula cancerígena, com base nas características do câncer e de seu desenvolvimento. Estas alterações promovem sobrevivência, propagação e proliferação da célula do câncer e podem ser adquiridas como resultado de mutações no genoma (112). As capacidades biológicas adquiridas durante o desenvolvimento do câncer podem ser divididas em seis etapas, que incluem (i) sustentar a sinalização proliferativa, (ii) evadir os supressores de crescimento, (iii) resistir à morte celular, (iv) permitir a imortalidade replicativa, (v) induzir a angiogênese e (vi) ativar mecanismos de invasão e metástase. A base para aquisição destas características inclui a instabilidade do genoma e a inflamação. O progresso conceitual na última década adicionou duas capacidades emergentes às seis

anteriormente descritas, a saber, a reprogramação do metabolismo energético e o escape à destruição imunológica (112, 128)

Outra dimensão de complexidade dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer é o repertório de células recrutadas, aparentemente normais, que contribuem para a criação do "microambiente do tumor." O reconhecimento destes conceitos e de sua potencial aplicabilidade terapêutica irá influenciar cada vez mais o desenvolvimento de novas estratégias para tratamento do câncer (129).

As dez capacidades adquiridas pelas células cancerígenas, no desenvolvimento do câncer, estão apresentadas esquematicamente na Figura 2.

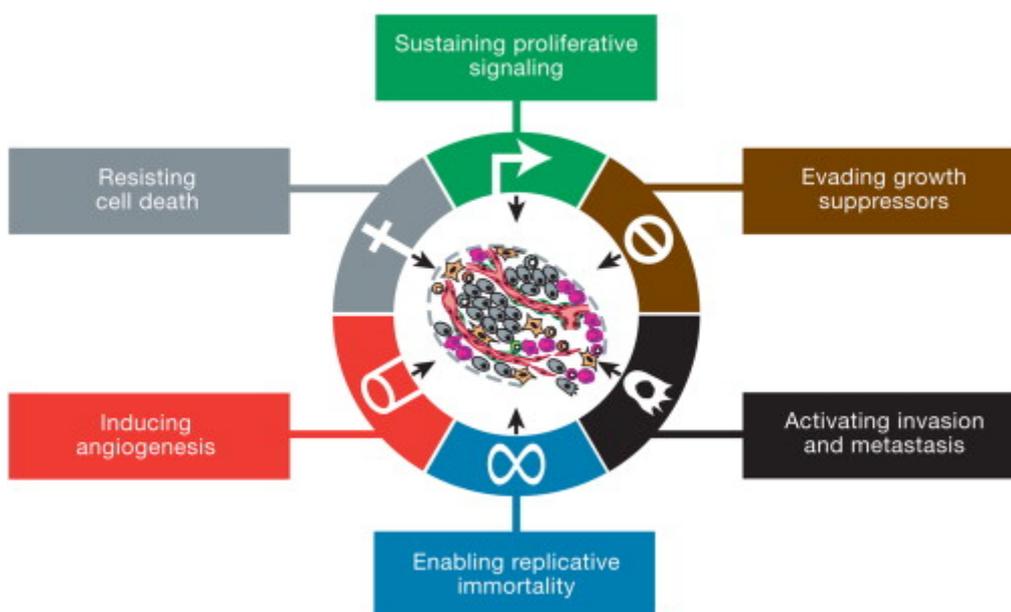


Figura 2: As características do câncer. Na figura se observam as dez alterações essenciais para que uma célula normal se torne uma célula cancerígena. As seis iniciais incluem aquelas relacionadas à sustentação de sinalização para a proliferação, escape de supressores de crescimento, resistência à morte celular, indução de angiogênese e ativação de invasão e metástase. A instabilidade do genoma e inflamação promovem o desenvolvimento do câncer por permitir que a célula adquira outras alterações ou capacidades e, finalmente, duas marcas emergentes incluem aquelas relacionadas ao escape dos mecanismos de destruição mediada pelo sistema imunitário e a desregulação do metabolismo energético celular (112).

Uma das principais alterações da célula cancerígena é a instabilidade do genoma, que associa-se a aumento da frequência de mutações, com aumento da

possibilidade de mutação inativadora de genes relacionados à detecção de danos e reparo do DNA ou a mutações ativadoras de oncogenes (128). A mutação mais comumente encontrada, em mais de 50% de todas as neoplasias, é a mutação inativadora do gene que codifica a proteína 53 (p53) (130, 131). Esta proteína é também denominada "guardião do genoma", uma vez que está associada ao fim do ciclo celular (apoptose) em situações de danos graves ao DNA (132). Quando o gene que codifica a p53 sofre mutações inativadoras, danos ao DNA que são reconhecidos e existe instabilidade do genoma (132).

Outra alteração importante, relacionada ao desenvolvimento e progressão do câncer, é a resposta inflamatória, que cria ambiente promotor de câncer de múltiplas formas. Primeiramente, por associar-se à liberação de fatores de crescimento, sinais relacionados à proliferação celular e promoção de sua sobrevivência, além de angiogênese, todos mecanismos fisiologicamente relacionados aos mecanismos de reparo tecidual. Em segundo lugar, as células inflamatórias podem liberar espécies de oxigênio reativas (ROS), que podem causar mutações e, portanto, podem favorecer o desenvolvimento de alterações genéticas associadas ao câncer (112). A resposta inflamatória crônica é frequentemente encontrada em portadores de DM2 (6, 133). Essa característica, em associação com o papel da sinalização pela insulina no crescimento celular, são aspectos que tornam plausível a hipótese de que o DM2 esteja associado a aumento do risco de câncer.

2.3.2.3.1 Manutenção de sinais de proliferação

O desenvolvimento de uma neoplasia maligna requer aumento da proliferação celular. Em condições fisiológicas, a proliferação celular é processo altamente regulado (128) e os mecanismos de regulação deste processo devem ser comprometidos para que uma célula cancerígena se multiplique. Nesse contexto, destaca-se o papel de fatores de crescimento, que podem ser liberados pela própria célula neoplásica ou por células vizinhas, ou mesmo apresentar sua ação aumentada como resultado do aumento da expressão de seus receptores, mutações que resultam em ativação constitutiva de moléculas envolvidas na cascata de sinalização por fatores de crescimento. Pode, ainda, haver perda dos mecanismos de retroalimentação negativa que limitam a proliferação celular (112)

Uma mutação encontrada frequentemente nas células cancerosas, que pode interromper os mecanismos de retroalimentação negativa da proliferação celular, implica a inativação de Ras GTPase e, assim, a ativação do oncogene Ras (134). O Ras é componente da via de sinalização da insulina e pode ativar a cascata da MAPK, que leva à transcrição de genes cujos produtos estimulam a proliferação celular. Por exemplo, a via Ras/MAPK ativa fatores de transcrição como o fator de resposta ao soro (*sérum response factor*, SRF) e o fator de transcrição ativador 2 (*activating transcription factor 2*, ATF2), que conduzem à expressão da ciclina D1 e, portanto, à progressão do ciclo celular. Além disso, a sinalização de Ras/MAPK induz a expressão dos fatores de crescimento como o fator de crescimento epidérmico de ligação à heparina (*heparin binding epidermic growth factor*, HBEGF) e o fator de crescimento transformante alfa (*transforming growth factor alpha*, TGF α) (135, 136). O Ras e a insulina também podem ativar a via PI3K/AKT (137) e esta via está associada a manutenção da proliferação celular mantida pela regulação positiva da expressão da ciclina D1 como resultado da ativação do co-ativador transcricional proteína 300 (p300) (138).

Outra mutação que pode ser encontrada nas células do câncer é a que resulta em perda de função da proteína homóloga da fosfatase e tensina (PTEN) (112). A PTEN remove grupamentos fosfato do PIP3 para mantê-lo no seu modo inativo, PIP2. Dessa maneira, a PTEN inibe a sinalização pela PI3K (139). Com a perda da atividade da PTEN em muitas células cancerosas, não há inibição do PIP3 em PIP2 e, conseqüentemente, a AKT será superativada (140). Em conjunto, estes dados sugerem que Ras, por superativação da AKT pode conduzir à proliferação celular. Nos pacientes com DM2, tanto Ras quanto AKT podem estar mais ativos devido à hiperinsulinemia, o que também poderia estar relacionado a maior risco de desenvolvimento de câncer.

2.3.2.3.2 Resistência à morte celular

A apoptose, em condições fisiológicas, representa importante mecanismo de evitar a proliferação de células anormais em determinadas condições de estresse (141). Havendo perda da capacidade de indução da apoptose e, em consequência, resistência celular à apoptose, as células do câncer podem se proliferar (112).

A apoptose pode ser desencadeada por duas vias, a extrínseca e intrínseca. A via extrínseca é ativada por sinais provenientes do exterior da célula por meio de receptores de morte, como grupo ou conglomerado de diferenciação 95 (*cluster of differentiation 95*, CD95). A via intrínseca é ativada por sinais provenientes da célula e, muitas vezes, envolve a ativação por p53 (142). As células cancerosas apresentam mecanismos para evitar a apoptose e manter sua capacidade de proliferação. Há várias vias de sinalização que, alteradas, contribuem para isto.

Na sinalização pela insulina, as vias Ras/MAPK e PI3K/AKT podem resultar em sinais antiapoptóticos. Como foi mencionado, a via Ras/MAPK pode tanto inibir como induzir a apoptose; isto depende do contexto celular. A apoptose é induzida pela estimulação da atividade da p53, mas é inibida pela diminuição da atividade da proteína pró-apoptótica PAR4 (*prostate-apoptosis response 4*) e regulação positiva da expressão da proteína Bcl2 (*B-cell lymphoma 2*). As duas alterações conduzem à fosforilação e inativação do fator pró-apoptótico BAD (*Bcl-associated death promoter*) e, deste modo, estimulam a sobrevivência celular. Além disso, o Ras também pode ativar a via PI3K/AKT e a AKT pode inibir a apoptose por inibir a localização nuclear de p53, regular a expressão de genes pró-apoptóticos e antiapoptóticos e por prevenir a condensação de cromossomas e a fragmentação do DNA, que são necessários para a apoptose (143). Quando estas vias de sinalização de insulina são superativadas, como se encontra num estado de hiperinsulinemia nos pacientes com DM2, os sinais antiapoptóticos podem ser estimulados. Isto pode inibir a apoptose em situações que normalmente desencadeiam a morte celular e, portanto, pode ser favorável para o desenvolvimento e progressão de neoplasias (137).

2.3.2.3.3 Indução da angiogênese

A angiogênese é processo essencial para garantir o crescimento de uma neoplasia maligna, pela manutenção do aporte de nutrientes e oxigênio e depuração de produtos de seu metabolismo. Em muitas células de câncer, a angiogênese é resultado de alterações do perfil de expressão gênica (128). O indutor mais importante da angiogênese é o fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), e a transcrição do gene que o codifica pode ser regulada positivamente por oncogenes e pelo estado de hipóxia. Entre os oncogenes que estimulam sua expressão, destaca-

se o que codifica a Ras (112). Esta proteína estimula a transcrição do gene que codifica o VEGF-A por promover o recrutamento dos fatores de transcrição SP1 e 2 (*specificity protein 1 and 2*), proteína de ativação 2 (*activating protein 2, AP2*) e ETS (*E26 transformation-specific*) para seu promotor; a Ras pode também estabilizar o RNA mensageiro do VEGF-A e estimular sua tradução (135). A regulação positiva indireta do gene que codifica o VEGF-A pode, ainda, ser resultante da sinalização por células inflamatórias (112).

É plausível que em portadores de DM2 a angiogênese possa ser estimulada em razão da regulação positiva da Ras no contexto da hiperinsulinemia. Além disso, muitos pacientes diabéticos apresentam estado de inflamação crônica relacionado à resistência insulínica(119), que também pode aumentar a expressão de VEGF-A. Com isto, é possível que tanto a ativação direta e indireta do VEGF-A encontrem-se aumentadas em pacientes com DM2, tornando-os mais predispostos à angiogênese, processo essencial ao desenvolvimento do câncer posteriormente.

2.3.2.3.4 *Invasão tecidual e metástases*

As metástases representam aspecto muito importante da abordagem do paciente oncológico, uma vez que determinam 90% de todas as mortes por câncer (128). A maioria dos tumores, com o tempo, propaga-se para outros tecidos (112), incluindo as caderina (a mais importante, a E-caderina), moléculas de adesão celular e as integrinas (128).

A sinalização pela Ras influencia muitos processos relacionados à metástase. Pode, por exemplo, induzir a expressão dos genes *SNAI1* and *SLUG*, que codificam repressores da E-caderina. A sinalização pela Ras também estimula a degradação da E-caderina e regula negativamente a expressão das subunidades da integrina. A Ras é ativada pela sinalização insulínica e é possível que seus efeitos sobre a capacidade de propagação de uma célula cancerígena estejam aumentados no contexto de hiperinsulinemia (135).

2.3.2.3.5 *Desregulação do metabolismo energético celular*

A indução da proliferação e crescimento das células do câncer requer ajustes do seu metabolismo energético. É observado que as células do câncer reprogramam o metabolismo da glicose para que a maior parte deste substrato seja convertida em piruvato pela via da glicólise em detrimento do ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa (112). Essa situação é, fisiologicamente, encontrada em estados de hipóxia, uma vez que é necessário o oxigênio para o ciclo de Krebs. Com essa alteração, é produzido lactato a partir de piruvato, o que resulta em somente 2 moléculas de ATP por molécula de glicose. Em contraste, a fosforilação oxidativa resulta em cerca de 36 moléculas de ATP por molécula de glicose. Embora as células do câncer tenham acesso a quantidade suficiente de oxigênio, utilizam a maioria de sua glicose para produzir lactato (144, 145). Este fenômeno é conhecido como efeito Warburg, por ter sido descrito inicialmente por Otto Warburg (146).

A razão para redução da eficiência do metabolismo energético nas células do câncer ainda não é completamente compreendida. A hipótese atual é de que a célula pode obter mais dos requisitos necessários para a proliferação e crescimento quando seus carboidratos não estão completamente separados em CO₂ e H₂O. Assim, haveria maior eficiência na produção de nucleotídeos, aminoácidos e lipídeos e, assim, produção de macromoléculas e organelas necessárias à divisão celular (144). Para promover esse processo as células do câncer aumentam a expressão dos transportadores de glicose (GLUT) pela regulação positiva do fator indutível de hipóxia 1 α e 2 α (HIF1 α / HIF2 α) e de outros fatores de transcrição (112).

Essas mudanças são influenciadas pela sinalização da insulina, uma vez que o mTOR, cuja atividade é estimulada pela via PI3K/MAPK, está envolvido na transcrição de HIF1 α e HIF2 α . Observou-se, que a sinalização pela Ras é capaz de aumentar a expressão do transportador constitutivo de glicose GLUT1 (135). Nesse cenário, destaca-se a hiperglicemia observada no DM2, que pode favorecer a elevada necessidade de glicose pelas células cancerosas (6). Esses aspectos sugerem que a hiperinsulinemia e a hiperglicemia em pacientes com DM2 poderiam favorecer a desregulação do metabolismo energético celular e, assim, o desenvolvimento do câncer.

2.3.2.3.6. *Escape à destruição imune*

Todas as células estão sob vigilância constante pelo sistema imune, de forma que aquelas que desenvolvem mutações de alto risco para desenvolvimento de câncer são eliminadas. Isto sugere que as células de câncer desenvolvem mecanismos de escape à vigilância e destruição pelo sistema imune (112). São propostas três fases para a interação entre as células do câncer e o sistema imune: eliminação, equilíbrio e escape. Na fase de eliminação, as células do câncer são eliminadas pelo sistema imune; na fase de equilíbrio, é observado equilíbrio entre o crescimento de células do câncer e a eliminação pelo sistema imune; na fase de escape, as células do câncer tornam-se resistentes à destruição pelo sistema imune (147).

A sinalização pela Ras pode influenciar o escape à destruição imune por redução da atividade e expressão do transportador associado com o processamento de antígenos 1/2 (TAP1/2), implicado na apresentação de antígenos pelos principais complexos de histocompatibilidade (MHC). Isto resulta em diminuição do reconhecimento das células do câncer pelo sistema imune (135).

2.3.2.3.7 *Escape aos supressores do crescimento*

As células do câncer, além de aumento intrínseco da capacidade de proliferação, apresentam também mecanismos de escape aos supressores do crescimento (112). Estes, em condições fisiológicas, induzem a célula a entrar em estado de repouso e assim evitar a proliferação, ou induzem estado pós-mitótico permanente (128).

Os fatores mais importantes que regulam negativamente o crescimento celular são a proteína supressora de tumor retinoblastoma (pRb) e o p53. A pRb integra sinais do meio intra e extracelular e, com estas informações, influencia a entrada ou não da célula no ciclo divisão-crescimento; p53 é ativada em resposta a danos no DNA e pode induzir a senescência celular ou apoptose (112). Em quase todas as células do câncer é observada mutação de pRb ou p53; isto implica a importância da inibição da atividade de supressores do crescimento para desenvolvimento da célula do câncer. Cabe destacar que ainda não está claro se há relação entre a sinalização da insulina

e o desenvolvimento de células do câncer para escape aos supressores do crescimento.

2.3.2.3.8 Imortalidade replicativa

As neoplasias malignas frequentemente apresentam crescimento ilimitado, em contraste com células saudáveis, que apresentam quantidade limitada de ciclos de crescimento e divisão, a partir da qual se iniciará a senescência e morte celular (112). A proteção contra a replicação celular ilimitada envolve, entre outros aspectos, o encurtamento dos telômeros (128)(62).

Os telômeros compreendem as extremidades de cromossomos lineares e têm como função a manutenção da estabilidade estrutural dos cromossomas. São compostos por sequência de DNA (TTAGGG). Com cada ciclo de divisão e crescimento, o comprimento dos telômeros diminui, até que é atingido valor mínimo e a célula entra em senescência (148). Para escapar a este mecanismo de senescência, cerca de 90% das células do câncer expressam a enzima telomerase, que alonga o DNA telomérico. No restante das células (10%), é observado mecanismo de alongamento alternativo dos telômeros, que envolve recombinação de sequências de DNA entre diferentes cromossomas (128). Não foi descrita, até o momento, relação entre a sinalização insulínica e a proteção contra o encurtamento dos telômeros observado nas células do câncer.

O estudo das características das células do câncer representa importante instrumento para compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer, a partir de células saudáveis. Muitas destas características relacionam-se às vias de sinalização da insulina e, portanto, poderiam explicar o aumento do risco de desenvolvimento do câncer no contexto de resistência insulínica ou DM2.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a frequência de DM2 entre portadores de neoplasias malignas, acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Hospital de Base do Distrito Federal, e sua associação com o estadiamento do câncer, em pacientes com câncer de mama.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever, em portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Hospital de Base do Distrito Federal:

- Características demográficas, hábitos de vida, comorbidades e dados antropométricos.
- Tempo de diagnóstico do câncer, sítio primário, tipo de tratamento e estadiamento (sistema TNM).
- Resultado de variáveis bioquímicas relacionadas à glicemia e perfil lipídico.
- Frequência de obesidade e síndrome metabólica.
- Frequência de hiperglicemia, DM2 e síndrome metabólica entre pacientes com câncer de mama, de acordo com o estadiamento da doença.
- Comparar a frequência de hiperglicemia, DM2 e síndrome metabólica entre pacientes com câncer de mama estadiamentos I e II e pacientes com câncer de mama e estadiamentos III e IV.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional e transversal, não controlado, conduzido entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016 (12 meses), no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no serviço de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

4.1 SUJEITOS

Foram incluídos portadores de neoplasias malignas, por conveniência, independentemente do sítio primário da doença. Foram considerados ambos sexos, sem restrição de idade, acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no serviço de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal, no período do estudo, que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A presença da neoplasia maligna foi definida pela observação de exame histopatológico compatível no prontuário médico. Foram excluídos pacientes hospitalizados no momento da avaliação ou com doenças psiquiátricas que comprometessem a capacidade de entender os objetivos do estudo e oferecer consentimento à participação.

4.2 VARIÁVEIS

A coleta de dados relativos às diferentes variáveis investigadas foi realizada por entrevista, com o uso de questionário estruturado, e consulta ao prontuário médico.

Foram investigadas variáveis demográficas (idade, sexo e raça autorreferida) e relacionadas a hábitos de vida, considerando aqueles desenvolvidos antes y durante o presente estudo (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, atividade física e consumo de café). Os dados antropométricos avaliados incluíram peso (kg), altura (m) e perímetro abdominal (cm) aferidos pela pesquisadora. O índice de massa corporal foi calculado considerando o peso e a altura ($\text{peso}/\text{altura}^2$, resultado em kg/m^2) e o

diagnóstico nutricional (Quadro 3) foi classificado com base no resultado do IMC, Segundo a Organização Mundial da Saúde (149).

Quadro 3. Diagnóstico do estado nutricional pelo índice de massa corporal, de acordo com a OMS (145).

Estado nutricional	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrófico	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25 a 29,9
Obesidade grau I	30 a 34,9
Obesidade grau II	35 a 39,0
Obesidade grau III	> 40

A circunferência abdominal foi considerada aumentada de acordo com os pontos de corte recomendados pela Federação Internacional do Diabetes, ou seja, acima de 80 cm para mulheres e de 94 cm para homens (150). Foi, ainda, analisada segundo os critérios diagnósticos de síndrome metabólica do Programa Nacional de Educação em Colesterol, ou NCEP/APTI (CA > 88 cm na mulher ou > 102 cm no homem como critério diagnóstico da síndrome metabólica) (62).

As variáveis relativas à doença oncológica incluíram o sítio primário do câncer, tempo de diagnóstico, tipo de tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia), estadiamento segundo o sistema TNM (151) (para todos os pacientes e considerando sítios específicos de câncer) e o estado de desempenho de Karnofsky (*Karnofsky Performance Status*) (152).

O estado de desempenho de Karnofsky é sistema amplamente utilizado para avaliar o estado funcional do paciente com câncer e está descrito no Quadro 4.

Quadro 4. Estado de desempenho de Karnofsky (148).

Estado	Características
100	Normal, queixas; sem evidência de doença
90	Capaz de manter atividades habituais; sinais ou sintomas mínimos de doença
80	Atividades habituais com esforço; algum sinal ou sintoma de doença
70	Capaz de manter autocuidado, mas não atividades habituais ou trabalho ativo
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de lidar com a maioria das necessidades pessoais
50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40	Incapacitado; requer cuidados especiais e assistência
30	Gravemente incapacitado; hospitalização indicada embora morte não seja iminente
20	Muito doente; hospitalização e cuidados de suporte ativos necessários
10	Moribundo
0	Morto

O sistema TNM de classificação de neoplasias sólidas maligna foi desenvolvido pela União para Controle Internacional do Câncer (*Union for International Cancer Control*) para o estadiamento do câncer (151). Suas características gerais estão apresentadas no Quadro 5, embora haja variações de acordo com neoplasias específicas.

Quadro 5. Sistema TNM de classificação de neoplasias sólidas malignas (147).

T: tamanho ou extensão direta do tumor primário
Tx: tumor que não pode ser avaliado Tis: carcinoma in situ T0: sem sinais de tumor T1, T2, T3, T4: tamanho e/ou extensão do tumor primário
N: grau de disseminação para linfonodos
Nx: linfonodos não podem ser avaliados N0: invasão linfonodal ausente N1: metástases linfonodais regionais N2: metástases linfonodais com extensão entre N1 e N3 N3: metástases linfonodais para linfonodos mais distantes ou para numero maior de linfonodos
M: presença de metástases à distância
M0: metástases à distância ausentes M1: metástases à distância (além dos linfonodos)

Foi investigada também a presença de DM2 e de outras comorbidades. O diagnóstico de DM2 foi autorreferido e confirmado, no prontuário, pela documentação de hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada $> 6,5\%$ ou glicemia 120 minutos pós-sobrecarga de 75g de dextrosol, por via oral, ≥ 200 mg/dL) ou uso de anti-hiperglicemiantes. Foram consideradas informações para diagnóstico do DM2, seja autorreferido ou por documentação de hiperglicemia ou uso de anti-hiperglicemiantes, aqueles presentes antes do diagnóstico de neoplasia maligna ou até após 6 meses do diagnóstico. Foram também investigados o tempo de diagnóstico do DM2 e os fármacos utilizados para seu tratamento.

Os seguintes dados bioquímicos foram coletados do prontuário médico dos pacientes: glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, hemoglobina glicada, colesterol total, colesterol HDL, LDL e triglicerídeos). A presença de síndrome metabólica foi avaliada segundo os critérios propostos pela Federação Internacional do Diabetes, apresentados no Quadro 6.

Quadro 6. Critérios diagnósticos da síndrome metabólica, segundo a Federação Internacional do Diabetes.

Diagnóstico na presença de 3 ou mais dos seguintes critérios
1) Circunferência abdominal aumentada Homens > 94 cm Mulheres > 80 cm 2) Triglicerídeos > 150 mg/dL 3) HDL-colesterol baixo Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL 4) Pressão arterial > 130/85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos 5) Glicemia de jejum > 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM

Foi descrita a frequência geral de DM2, considerando todos os pacientes incluídos no estudo. Foi descrita, ainda, a frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica nos pacientes com os tipos mais frequentes de câncer encontrados na amostra.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (ANEXO I). Os sujeitos que concordaram em participar do estudo assinaram o TCLE (ANEXO II), o que foi precedido de todas as explicações quanto à natureza do estudo e seus objetivos. Foram assegurados aos sujeitos do estudo o anonimato e o sigilo a respeito das informações fornecidas.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e editados em planilha eletrônica do programa Microsoft Office Excel e exportados, em formato compatível, para o programa GraphPad Prism, versão 5.0. Este programa foi utilizado para o cálculo de frequências

e distribuições das variáveis de interesse, medidas de tendência central e medidas de dispersão.

A frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica em pacientes com câncer de mama estadiamento I e II (sistema TNM) foi comparada à frequência destas condições em pacientes com câncer de mama estadiamento III e IV, pelo teste exato de Fisher. Foram considerados significantes resultados em que o valor p foi inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS RELACIONADAS AO ESTILO DE VIDA E ANTROPOMÉTRICAS

No presente estudo, foram incluídos 624 pacientes com algum tipo de neoplasia maligna, acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Hospital de Base do Federal entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016. A maioria dos sujeitos foi do sexo feminino e a média da idade, de cerca de 59 anos. A maior parte era da raça (autorreferida) parda, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas dos sujeitos do estudo (n = 624).

Variável	N	Frequência (%)	Média	DP
Idade			59,29	14,16
Sexo				
Feminino	437	70,03		
Masculino	187	29,97		
Raça				
Negra	13	2,08		
Parda	338	54,17		
Branca	264	42,31		
Não referida	9	1,44		

Quanto aos hábitos de vida, nos quais se consideraram no tempo anterior e atual, na maioria dos sujeitos referiu ser não tabagista, não etilista e não usuária de drogas ilícitas, conforme apresentado na Tabela 2. A maioria referiu também não praticar atividade física. Porém aqueles que referiram praticar atividade física, a frequência média da prática foi de 3 vezes por semana e duração de sessão de 40 minutos, em média. A maioria também consome café regularmente (referido), de tipo filtrado predominantemente.

Tabela 2. Variáveis relacionadas ao estilo de vida nos sujeitos do estudo (n = 624).

Variável	N	Frequência (%)	Média	DP
Tabagismo				
Sim (maços-ano)	95	15,22	30,70	29,60
Não	525	84,13		
Não informado	4	0,64		
Alcoolismo				
Sim	29	4,65		
Não	589	94,39		
Não informado	6	0,96		
Uso de drogas ilícitas				
Sim	77	12,34		
Não	544	87,18		
Não informado	3	0,48		
Atividade física				
Sim	234	37,5		
Frequência semanal (dias)			4,35	2,35
Duração da sessão (min)			48,68	27,07
Não	388	62,18		
Não informado	2	0,32		
Consumo de café				
Sim	537	86,06		
Volume por dia (xicara)			3,35 - 3	1,19 - 2
Tipo de café				
Instantâneo	34	5,45		
Expresso	2	0,32		
Filtrado	501	80,29		

Os dados antropométricos dos sujeitos do estudo estão apresentados na Tabela 3. O IMC médio foi de 26,11 kg/m² e a maioria dos pacientes apresentou o IMC compatível com o diagnóstico nutricional de sobrepeso. A frequência de obesidade foi de 21%. Quanto ao perímetro abdominal (CA), nos homens seu valor médio foi de 91,66 cm e nas mulheres, de 95,09 cm. Por outro lado a maioria dos homens apresentaram o valor de CA normal (abaixo de 90 cm), ao passo que a maioria das mulheres apresentaram o valor de CA elevado (acima de 88 cm).

Tabela 3. Variáveis antropométricas nos sujeitos do estudo (n = 624).

Variável	N	Frequência (%)	Média	DP
Peso (kg)			69,14	33,45
IMC (kg/m ²)			26,11	5,11
< 18,5	33	5,29		
18,5 a 24,9	229	36,70		
25-29,9	231	37,02		
30-34,9	103	16,50		
35-39,9	17	2,72		
> 40	11	1,76		
CA (cm), homens	186		91,66	13,72
CA < 90 cm	87	46,77		
CA 90-102 cm	62	33,33		
CA > 102 cm	37	19,89		
CA (cm), mulheres	438		95,09	14,62
CA < 80 cm	47	10,73		
CA 80-88 cm	103	23,51		
CA > 88 cm	288	65,75		

*CA: Perímetro abdominal

5.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À DOENÇA ONCOLÓGICA

O sitio primário de neoplasia maligna mais frequente entre os sujeitos do estudo foi a mama (37,82%), seguido pelo colorretal (10,9%), próstata (10,57%), e cabeça e pescoço (6,89%). O tempo médio de diagnóstico da neoplasia maligna foi superior para os sujeitos com câncer de mama ($3,50 \pm 3,15$ anos) e colorretal ($2,53 \pm 2,39$ anos), conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Sítio primário das neoplasias malignas e tempo de diagnóstico, de acordo com o sítio primário, nos sujeitos do estudo (n = 624).

Variável	N	Frequência (%)	Média	DP
Sítio primário				
Mama	236	37,82		
Colorretal	69	11,05		
Próstata	66	10,57		
Cabeça e pescoço	46	7,37		
Colo de útero	35	5,60		
Endométrio	30	4,81		
Pulmão	28	4,48		
Estômago	21	3,36		
Ovário	19	3,04		
Pele (melanoma)	16	2,56		
Esôfago	15	2,40		
Outros	43	6,89		
Tempo de diagnóstico (anos)				
Mama			3,50	3,15
Colorretal			2,53	2,39
Próstata			5,51	4,19
Cabeça e pescoço			2,54	2,66
Colo de útero			2,71	2,90
Pulmão			2,12	1,58
Endométrio			2,33	1,80
Estômago			2,09	1,76
Ovário			2,86	2,60
Pele (melanoma)			2,6	2,03
Esôfago			1,55	0,93
Outros			2,74	2,38

Para avaliar o estado funcional do paciente com câncer foi utilizado o estado de desempenho de Karnofsky. Como descrito na Tabela 5, a maioria dos pacientes apresentava estado de 90. Nenhum paciente apresentou estado de 30 ou inferior.

Tabela 5. Estado funcional, de acordo com o estado de desempenho de Karnofsky, nos sujeitos do estudo (n = 624).

Estado de desempenho de Karnofsky	N	Frequência (%)
100	44	7,05
90	367	58,81
80	159	25,48
70	21	3,37
60	9	1,44
50	23	3,69
40	1	0,16
30	0	0
20	0	0
10	0	0
0	0	0

Os sujeitos com as formas mais frequentes de câncer observadas no presente estudo foram avaliados com relação ao estadiamento da doença, no diagnóstico, e ao tratamento da neoplasia maligna.

No caso do câncer de mama, o estágio, segundo o sistema TNM, mais frequente, foi o II (Tabela 6). A maioria das pacientes foi tratada com cirurgia (85,59%) e quimioterapia (78,38%). Mais da metade recebeu radioterapia (55,51%), conforme apresentado na Tabela 6.

Tabela 6. Estadio do câncer de mama, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 236).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	23	9,74
Estadiamento II	105	44,49
Estadiamento III	74	31,35
Estadiamento IV	33	13,98
Não estadiado	1	0,42
Tratamento		
Cirurgia	202	85,59
Quimioterapia	185	78,38
Radioterapia	131	55,51
Não informado	1	0,42

Nos sujeitos com câncer colorretal, o estágio mais frequente, de acordo com o sistema TNM, foi o III (37,68%), conforme apresentado na Tabela 7. Os tratamentos mais frequentes destes sujeitos foram a cirurgia (72,46%) e a quimioterapia (71,01%).

Tabela 7. Estadio do câncer colorretal, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 69).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	4	5,80
Estadiamento II	20	28,98
Estadiamento III	26	37,68
Estadiamento IV	19	27,54
Não estadiado		
Tratamento		
Cirurgia	50	72,46
Quimioterapia	49	71,01
Radioterapia	21	30,43
Não informado	1	1,45

Entre os pacientes com câncer de próstata, o estágio mais frequentemente observado foi o IV (42,42%). A maioria dos pacientes recebeu, como tratamento, radioterapia (63,64%), conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Estadio do câncer de próstata, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 66).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	2	3,03
Estadiamento II	20	30,30
Estadiamento III	15	22,72
Estadiamento IV	28	42,42
Não estadiado	1	1,52
Tratamento		
Cirurgia	29	43,94
Quimioterapia	25	37,88
Radioterapia	42	63,64
Não informado	2	3,03

A maioria das pacientes com câncer de cabeça e pescoço incluídas apresentou estadiamento IV (39,13%), segundo o sistema TNM (Tabela 9). Com relação ao tratamento específico, os mais frequentes foram radioterapia (58,69%) e quimioterapia (50%).

Tabela 9. Estádio do câncer de cabeça e pescoço, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 46).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	3	6,52
Estadiamento II	14	30,43
Estadiamento III	9	19,56
Estadiamento IV	18	39,13
Não estadiado	2	4,34
Tratamento		
Cirurgia	21	45,65
Quimioterapia	23	50
Radioterapia	27	58,69
Não informado	5	10,86

Entre pacientes com câncer de colo uterino, o estadiamento, no diagnóstico, mais frequente, foi o III (47,22%). Neste mesmo grupo, o tratamento mais frequente foi a quimioterapia (86,11%), seguida pela radioterapia (69,44%), conforme apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Estadio do câncer de colo do útero, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 35).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	1	2,78
Estadiamento II	10	27,77
Estadiamento III	17	47,22
Estadiamento IV	7	19,44
Não estadiado	1	2,78
Tratamento		
Cirurgia	10	27,77
Quimioterapia	31	86,11
Radioterapia	25	69,44
Não informado	1	2,78

Nos sujeitos com câncer de pulmão, o estágio mais frequente foi o IV (44,82%) e a forma mais frequente de tratamento foi a quimioterapia (82,76%), conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Estadio do câncer de pulmão, segundo o sistema TNM, e tipo de tratamento da doença, nos sujeitos do estudo (n = 28).

Variável	N	Frequência (%)
Estadiamento TNM		
Estadiamento I	1	3,45
Estadiamento II	7	24,13
Estadiamento III	5	17,24
Estadiamento IV	13	44,82
Não estadiado	3	10,40
Tratamento		
Cirurgia	9	31,03
Quimioterapia	24	82,76
Radioterapia	10	34,48

5.3 COMORBIDADES E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Algumas comorbidades apresentadas pelos 624 sujeitos do estudo estão descritas na Tabela 12. Foi observada frequência elevada de HAS (42,31%) e

síndrome metabólica (41,51%). A presença de DM2 foi observada em 113 sujeitos (18,10%). O tempo médio de diagnóstico do DM2 foi de $5,89 \pm 4,12$ anos. Entre os sujeitos com DM2, a maioria recebia tratamento farmacológico para a doença e a classe de anti-hiperglicemiante mais frequentemente utilizada foi a metformina (Tabela 12).

Tabela 12. Comorbidades apresentadas pelos sujeitos do estudo (n = 624).

Variável	N	Frequência (%)	Média	DP
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2	113	18,10		
Tempo de diagnóstico (anos)			5,89	4,12
Tratamento do diabetes	109	97,32		
Sulfonilureia	30	26,78		
Metformina	89	79,46		
Insulina	13	11,61		
HAS	264	42,31		
Dislipidemia	45	7,21		
Síndrome metabólica	259	41,51		
Outras doenças				
Hipotireoidismo	31	4,97		
Arritmia cardíaca	14	2,24		
Osteoartrose	13	2,08		
Osteoporose	12	1,92		
Depressão	9	1,44		

Foram analisadas variáveis bioquímicas, relacionadas à glicemia e perfil lipídico, cujos resultados estão apresentados na Tabela 13. Foi avaliada a glicemia em 550 pacientes que representam o 88,14%. Entre os sujeitos com esta avaliação, foi observada glicemia de jejum média elevada, de $179,84 \pm 53,84$ mg/dL. Mais da metade dos sujeitos apresentou glicemia de jejum superior a 100 mg/dL, o que representa 294 sujeitos (53,45%). Não foi observada elevação do valor médio da glicemia pós-prandial. Por outro lado, a HbA1c foi avaliada em 153 pacientes sendo que a média da hemoglobina glicada $>6,5\%$ foi elevada ($9,87 \pm 3,11\%$) em 90 pacientes.

Quanto ao perfil lipídico, foi avaliado o colesterol total em 267 pacientes, sendo que o valor médio foi de $238,01 \pm 44,56$ mg/dL em 152 pacientes. O LDL e

triglicerídeos foram avaliados em 240 e 252 pacientes, respectivamente, sendo que a concentração sérica média do LDL e triglicerídeos foram elevadas, acima das metas sugeridas para o diabético (Tabela 13).

Tabela 13. Variáveis bioquímicas relacionadas à glicemia e perfil lipídico.

Variável	N	Frequência		Média	DP
		Absoluta	%		
Glicemia de jejum (mg/dL)				179,84	53,84
> 126 mg/dL	550	441	70,67		
Glicemia pós-prandial (mg/dL)				114,67	28,57
Hemoglobina glicada (%)				9,29	3,11
> 6,5%	153	90	14,42		
Colesterol total (mg/dL)				238,01	44,56
> 200 mg/dL	267	152	24,36		
LDL (mg/dL)				162,10	49,87
> 130 mg/dL	240	157	25,16		
Triglicerídeos (mg/dL)				230,64	90,59
> 150 mg/dL	252	146	23,40		

Os sujeitos com os tipos de câncer mais frequentemente observados no estudo (mama, próstata, colorretal, colo de útero, endométrio, pulmão, cabeça e pescoço) foram avaliados quanto à presença de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica. Entre pacientes com câncer de mama, foi observada elevada frequência de síndrome metabólica (66,12%) e frequência de obesidade abdominal, definida pela CA, superior à de obesidade, definida pelo IMC (Tabela 14).

Tabela 14. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de mama (n=236).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	48	19,83
Presença de obesidade (IMC)	17	7,02
Presença de obesidade abdominal	41	16,94
Presença de SM	160	66,12

Entre pacientes com câncer colorretal, foi observada também elevada frequência de síndrome metabólica (72,46%), conforme descrito na Tabela 15.

Tabela 15. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de colorretal (n=69).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	17	24,64
Presença de obesidade (IMC)	4	5,80
Presença de obesidade abdominal	9	13,04
Presença de SM	50	72,46

Entre os sujeitos com câncer de próstata (Tabela 16), menos da metade dos sujeitos apresentou DM2, obesidade ou obesidade abdominal, porém cerca de 60% apresentou síndrome metabólica.

Tabela 16. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de próstata (n=66).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	14	21,21
Presença de obesidade (IMC)	17	25,76
Presença de obesidade abdominal	24	36,36
Presença de SM	38	57,57

Entre os sujeitos com câncer de cabeça e pescoço (Tabela 17), observa-se uma elevada a frequência de obesidade abdominal e síndrome metabólica. Menos da metade dos sujeitos apresentou DM2 ou obesidade.

Tabela 17. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de cabeça e pescoço (n=46).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	7	15,21
Presença de obesidade (IMC)	4	8,69
Presença de obesidade abdominal	20	43,47
Presença de SM	9	19,56

Entre os sujeitos com câncer de colo de útero, foi observada elevada frequência de obesidade abdominal e síndrome metabólica. Menos da metade dos sujeitos com este tipo de câncer apresentaram DM2 ou obesidade (Tabela 18).

Tabela 18. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de colo de útero (n=35).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	5	13,89
Presença de obesidade (IMC)	10	27,78
Presença de obesidade abdominal	24	66,67
Presença de SM	26	72,72

Entre os sujeitos com câncer de endométrio, foi observado que mais de 50% apresentavam obesidade abdominal (70%) e/ou síndrome metabólica (53,33%), conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de endométrio (n=30).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	5	16,67
Presença de obesidade (IMC)	6	20
Presença de obesidade abdominal	21	70
Presença de SM	16	53,33

Entre os sujeitos com câncer de pulmão, cerca de 50% apresentaram síndrome metabólica, porém menos da metade apresentou obesidade, obesidade abdominal ou DM2 (Tabela 20).

Tabela 20. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica entre sujeitos com câncer de pulmão (n=29).

Variável	N	Frequência (%)
Presença de DM2	4	13,79
Presença de obesidade (IMC)	3	10,34
Presença de obesidade abdominal	10	34,48
Presença de SM	15	51,72

Para uma visão geral, são apresentados os seguintes quadros:

Tabela 21. Frequência de DM2, obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica de acordo ao tipo de câncer

	Tipo de câncer											
	Mama		Colorretal		Próstata		Cabeça e pescoço		Colo de útero		Pulmão	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Presença de DM	48	19,83	17	24,64	14	21,21	7	15,21	5	13,89	4	13,79
Obesidade (IMC)	17	7,02	4	5,80	17	25,76	4	8,69	10	27,78	3	10,34
Obesidade abdominal	41	16,94	9	13,04	24	36,36	20	43,47	24	66,67	10	34,48
Presença de SM	160	66,12	50	72,46	38	57,57	9	19,56	26	72,72	15	51,72

Tabela 22. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer.

	Tipo de câncer											
	Mama		Colorretal		Próstata		Cabeça e pescoço		Colo de útero		Pulmão	
	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%	N ^a	%
Estadiamento TNM												
Estadio I	23	9,74	4	5,80	2	3,03	3	6,52	1	2,78	1	3,45
Estadio II	105	44,49	20	28,98	20	30,30	14	30,43	10	27,77	7	24,13
Estadio III	74	31,35	26	37,68	15	22,72	9	19,56	17	47,22	5	17,24
Estadio IV	33	13,98	19	27,54	28	42,42	18	39,13	7	19,44	13	44,82
Não estadiado	1	0,42			1	1,52	2	4,34	1	2,78	3	10,40
Tratamento												
Cirurgia	202	85,59	50	72,46	29	43,94	21	45,65	10	27,77	9	31,03
Quimioterapia	185	78,38	49	71,01	25	37,88	23	50	31	86,11	24	82,76
Radioterapia	131	55,51	21	30,43	42	63,64	27	58,69	25	69,44	10	34,48
Não informado	1	0,42	1	1,45	2	3,03	5	10,86	1	2,78		

5.4 FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS SEGUNDO O ESTADIAMENTO DAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Os sujeitos com as duas formas mais frequentes de câncer observadas no presente estudo (mama e colorretal) foram avaliados quanto à presença de DM2, alteração da glicemia de jejum e frequência de síndrome metabólica, segundo o estadiamento do câncer no diagnóstico.

5.4.1 Frequência de DM2 entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal

Entre os 236 sujeitos com câncer de mama, 48 (20,34%) apresentavam DM2. Entre os diabéticos, apenas 6 apresentavam estadiamento I. Considerando cada estadiamento (I a IV), a frequência de DM2 foi superior naqueles com estadiamento 4 (Tabela 23).

Tabela 23. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 236).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 24)	6	25,00
II (n = 104)	17	15,35
III (n = 74)	13	17,57
IV (n = 34)	12	35,29

Entre os 69 sujeitos com câncer colorretal, 17 apresentaram DM2 (24,64%). Destes 17, a maior parte (8 ou 47,06%) apresentavam estadiamento III. Considerando cada um dos quatro estadiamentos, o estadiamento III apresentou a maior frequência de sujeitos com DM2 (Tabela 24).

Tabela 24. Frequência de DM2, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer colorretal (n = 69).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 4)	0	0,00
II (n = 20)	4	20,00
III (n = 26)	8	30,77
IV (n = 19)	5	26,32

5.4.2 Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal

Entre os sujeitos com câncer de mama (n=236), foi observado que 38 (16,1%) apresentavam glicemia de jejum superior a 126 mg/dL, aferida no período entre 6 meses antes e depois do diagnóstico do câncer. A maior parte dos sujeitos com esta alteração apresentou estadiamentos II ou III. Considerando os quatro estadiamentos, a frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL foi superior naqueles com estadiamento IV (Tabela 25).

Tabela 25. Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 236).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 24)	3	12,5
II (n = 104)	15	14,42
III (n = 74)	12	16,22
IV (n = 34)	8	23,53

Entre os 69 sujeitos com câncer colorretal, 14 (20,29%) apresentaram glicemia de jejum superior a 126 mg/dL. A frequência desta alteração foi superior entre os sujeitos com estadiamentos I e IV (Tabela 26).

Tabela 26. Frequência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer colorretal (n = 69).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 4)	1	25,00
II (n = 20)	4	20,00
III (n = 26)	4	15,38
IV (n = 19)	5	26,31

5.4.3 Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7% entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal

Quarenta e nove pacientes com câncer de mama apresentavam resultado de hemoglobina glicada disponível. Destes, 30 (60,22%) apresentavam valor superior a 5,7%. Considerando os quatro estadiamentos da doença, menos da metade dos sujeitos com estadiamento I apresentaram elevação da hemoglobina glicada, ao passo que mais da metade dos sujeitos com estadiamentos II, III ou IV apresentaram elevação deste valor (Tabela 27).

Tabela 27. Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 49).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 6)	2	33,33
II (n = 22)	14	63,64
III (n = 15)	10	66,67
IV (n = 7)	4	57,14

Entre os sujeitos com câncer colorretal, 18 apresentaram medida de hemoglobina glicada disponível. Destes, 11 (61,11%) apresentaram valor superior a 5,7%. Entre os que apresentavam elevação da hemoglobina glicada, a maioria (7 em 18 ou 38,89%) apresentavam estadiamento III. Considerando os quatro estadiamentos, a elevação da hemoglobina glicada foi mais frequente nos sujeitos com estadiamento III (Tabela 28).

Tabela 28. Frequência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de colorretal (n = 49).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 2)	0	0,00
II (n = 6)	3	50,00
III (n = 8)	7	87,50
IV (n = 2)	1	50,00

5.4.4 Frequência de síndrome metabólica entre os sujeitos com câncer de mama e câncer colorretal

Entre os 236 sujeitos com câncer de mama, em 242 foi possível investigar a presença de síndrome metabólica. Destes, 160 (66,12%) apresentavam síndrome metabólica. A frequência de síndrome metabólica foi elevada entre os sujeitos com os quatro possíveis estadiamentos da doença, porém maior naqueles com estadiamentos III ou IV (Tabela 29).

Tabela 29. Frequência de síndrome metabólica, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de mama (n = 242).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 26)	16	61,54
II (n = 110)	69	62,73
III (n = 67)	47	70,15
IV (n = 39)	28	71,79

Entre os 69 sujeitos com câncer colorretal, em 62 foi possível investigar a presença de síndrome metabólica. Destes, 50 (80,65%) apresentavam síndrome metabólica. A frequência de síndrome metabólica foi elevada entre os sujeitos com os quatro possíveis estadiamentos da doença, porém maior naqueles com estadiamentos II ou III (Tabela 30).

Tabela 30. Frequência de síndrome metabólica, segundo o estadiamento, entre os sujeitos com câncer de colorretal (n = 62).

Estadiamento	N	Frequência de DM (%)
I (n = 4)	3	75,55
II (n = 17)	14	82,35
III (n = 25)	21	84,00
IV (n = 16)	12	75,00

5.4.5 Associação entre alterações metabólicas e o estadiamento, entre sujeitos com câncer de mama

Para investigar a associação entre a presença de alterações metabólicas (DM2, alteração da glicemia de jejum, alteração da hemoglobina glicada e síndrome metabólica) e o prognóstico do câncer, foram avaliados somente os sujeitos com câncer de mama, representados em maior quantidade no presente estudo.

Inicialmente, foi elaborada tabela de contingência com as variáveis presença de diabetes (não ou sim) e estadiamento (I a IV). Não houve diferença da frequência de diabéticos e não diabéticos nos diferentes estadiamentos (Tabela 31).

Tabela 31. Presença ou ausência de diabetes, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).

<i>Diabetes mellitus do tipo 2</i>		
Estadiamento	Presente	Ausente
I	6	18
II	17	87
III	13	61
IV	12	22

Valor p = 0,09 (teste do qui-quadrado)

Considerando o pequeno número de diabéticos em cada um dos quatro estadiamentos, foi elaborada tabela de contingência em que foram agrupados pacientes com estadiamentos I e II e estadiamentos III e IV (Tabela 32). Nesta análise, a associação entre a presença de DM2 e o estadiamento também não foi significativa. A razão de chances (*odds ratio*) de ser diabético e apresentar estadiamentos III ou IV foi de 1,65 (IC 95% 0,89 a 3,05, p = 0,12 pelo teste exato de Fisher).

Tabela 32. Presença ou ausência de diabetes, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).

<i>Diabetes mellitus do tipo 2</i>		
Estadiamento	Diabético	Não diabético
III e IV	30	83
I e II	23	105

Razão de chances: 1,65 (IC 95% 0,89 a 3,05), valor p = 0,12 (teste exato de Fisher)

Também não foi observada associação entre a presença de glicemia de jejum acima de 126 mg/dL e o prognóstico, avaliado pelo estadiamento (Tabela 33).

Tabela 33. Presença ou ausência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).

Estadiamento	Glicemia de jejum	
	< 126 mg/dL	≥ 126 mg/dL
I	20	3
II	90	15
III	62	12
IV	26	8

Valor p = 0,61 (teste do qui-quadrado)

Na análise em que os sujeitos com estadiamentos I e II e estadiamentos III e IV foram agrupados (Tabela 34), também não foi observada associação significativa entre a elevação da glicemia de jejum e o estadiamento. A razão de chances (*odds ratio*) de ser diabético e apresentar estadiamentos III ou IV foi de 1,39 (IC 95% 0,69 a 2,79, p = 0,38 pelo teste exato de Fisher).

Tabela 34. Presença ou ausência de glicemia de jejum superior a 126 mg/dL, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 236).

Estadiamento	Glicemia de jejum	
	≥ 126 mg/dL	< 126 mg/dL
III e IV	20	88
I e II	18	110

Razão de chances: 1,39 (IC 95% 0,69 a 2,79), valor p = 0,38 (teste exato de Fisher)

Também não houve associação entre o estadiamento e o valor da hemoglobina glicada (Tabela 35).

Tabela 35. Presença ou ausência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 50).

Estadiamento	Hemoglobina glicada	
	< 5,7%	≥ 5,7%
I	4	2
II	8	14
III	5	10
IV	3	4

Valor p = 0,53 (teste do qui-quadrado)

Quanto os sujeitos com estadiamentos I e II e estadiamentos III e IV foram agrupados, também não foi observada associação entre a elevação da hemoglobina glicada e o estadiamento (Tabela 36). Nesta análise, a razão de chances de apresentar elevação da hemoglobina glicada e doença mais avançada (estadiamentos III ou IV) foi de 1,31 (IC 95% 0,42 a 4,13, $p = 0,77$ pelo teste exato de Fisher).

Tabela 36. Presença ou ausência de hemoglobina glicada superior a 5,7%, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 50).

Estadiamento	Hemoglobina glicada	
	> 5,7%	< 5,7%
III e IV	14	8
I e II	16	12

Razão de chances: 1,31 (IC 95% 0,42 a 4,13), valor $p = 0,77$ (teste exato de Fisher)

Nos sujeitos com câncer de mama, também não foi observada associação significativa entre a presença de síndrome metabólica e o estadiamento (Tabela 37).

Tabela 37. Presença ou ausência de síndrome metabólica, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 242).

Estadiamento	Síndrome metabólica	
	Ausente	Presente
I	10	16
II	41	69
III	20	47
IV	11	28

Valor $p = 0,6$ (teste do qui-quadrado)

Quanto os sujeitos com estadiamentos I e II e estadiamentos III e IV foram agrupados, também não foi observada associação entre presença de síndrome metabólica e o estadiamento (Tabela 38). Nesta análise, a razão de chances de apresentar síndrome metabólica e doença mais avançada (estadiamentos III ou IV) foi de 1,45 (IC 95% 0,84 a 2,50, $p = 0,22$ pelo teste exato de Fisher).

Tabela 38. Presença ou ausência de síndrome metabólica, de acordo com o estágio do câncer de mama (n = 242).

Estadiamento	Síndrome metabólica	
	Presente	Ausente
III e IV	75	31
I e II	85	51

Razão de chances: 1,45 (IC 95% 0,84 a 2,50), valor p = 0,22 (teste exato de Fisher)

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, com desenho observacional e transversal, incluiu 624 sujeitos com diagnóstico de neoplasias malignas, acompanhados ambulatorialmente no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Setor de Oncologia do Hospital de Base de Brasília. Em sua maioria, foram mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com elevada frequência de sobrepeso, obesidade abdominal e síndrome metabólica. A frequência de DM2 (autorreferido ou detectado por registros no prontuário médico) foi de 18,2%, superior à prevalência na população geral do Brasil, que foi estimada em 10,2%, em 2015, pela Sociedade Brasileira de Diabetes - Federação Internacional de Diabetes (153) e, em 8,1%, em 2016 pela OMS (3). Houve tendência de associação entre a presença de DM2 e mau prognóstico do câncer, avaliado pelo sistema de estadiamento TNM, embora não significativa.

Existem potenciais fatores de risco (modificáveis e não modificáveis) comuns ao câncer e ao DM2, incluindo o envelhecimento, sexo, obesidade, atividade física, alimentação, álcool e tabagismo (6). As características demográficas relacionadas ao estilo de vida e clínicas nos sujeitos do presente estudo foi compatível com esses aspectos. Os sujeitos apresentaram idade entre 40 e 80 anos, com média de 60 anos, elevada frequência de sobrepeso e obesidade abdominal. Algumas neoplasias malignas apresentam picos de incidência na infância ou em adultos jovens, mas a incidência de cânceres em geral aumenta com a idade. Em países economicamente desenvolvidos, 78% dos casos de câncer mais recentemente diagnosticados ocorre entre os indivíduos de 55 anos de idade ou mais (154). O DM2, por sua vez, também é mais frequente com o avanço da idade: ocorre em 4,1% de adultos americanos com idade entre 20 e 44 anos, em 16,12% daqueles com idade entre 45 e 64 anos e em 25,9% daqueles com 60 anos ou mais (155). No Brasil, segundo dados do VIGITEL de 2011 (156), a prevalência de DM2 é de 5,1% nos indivíduos com idade entre 18 e 44 anos, de 24,1% naqueles entre 45 e 64 anos, e de 21,6% naqueles com 60 ou mais anos, sendo congruente com os dados do presente trabalho.

Neste estudo, foi observada predominância do sexo feminino (cerca de 70%) entre os sujeitos estudados. O predomínio do sexo feminino no grupo estudado pode ser parcialmente explicado pela maior procura por serviços de saúde por mulheres,

assim como pela predominância do câncer de mama entre os sujeitos incluídos. Entretanto, é importante destacar que os homens têm risco discretamente maior, ajustado para a idade, de DM2 do que as mulheres (155).

Foi observada também maior frequência da raça (autorreferida) parda, em relação à branca e negra. Apesar das limitações envolvidas na definição da raça de indivíduos brasileiros e também das limitações relacionadas à forma como esta informação foi coletada no presente estudo (autorreferida), é importante mencionar que a incidência de câncer, ajustada para a idade, varia significativamente entre diferentes populações, ou seja, entre as diferentes raças e etnias. Os fatores que podem contribuir para esta variabilidade incluem diferenças na frequência dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer, de fatores genéticos e variações nas práticas médicas (rastreamento de câncer). Segundo um estudo conduzido nos EUA, os afro-americanos são mais propensos a morrer de câncer, seguidos dos brancos não-hispânicos, hispânicos, americanos nativos e asiáticos americanos (157). A variabilidade étnica na incidência de câncer é atribuída, pelo menos em parte, às disparidades socioeconômicas e a fatores biológicos, tais como concentração sérica e atividade de hormônios, que variam de acordo com a raça (158).

Entre os fatores de risco modificáveis para desenvolvimento de DM2 e câncer, destaca-se o excesso de peso, sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²) ou obesidade (IMC \geq 30 kg/m²). No presente estudo, a frequência de excesso de peso foi elevada, de cerca de 58% (37,02% sobrepeso e 21%, obesidade). A frequência de obesidade foi variável de acordo com o sítio primário do câncer. Foi mais comum entre os sujeitos com câncer de colo de útero (27,78%), próstata (25,76%) e endométrio (20%), e menos comum entre sujeitos com câncer de pulmão (10,34%), mama (7,20%), cabeça e pescoço (6,56%) e colorretal (5,80%). Um crescente corpo de evidências sugere que o ganho de peso está associado com risco aumentado de desenvolvimento de alguns tipos de câncer, especialmente o câncer de mama (159). É possível, contudo, que a quantidade de gordura corporal represente melhor indicador do risco do câncer que o valor do IMC (159). Essa possibilidade poderia explicar a baixa frequência de obesidade entre pacientes com câncer de mama no presente estudo. Reforça este aspecto o fato destes pacientes terem apresentado elevada frequência de obesidade

abdominal e síndrome metabólica e, assim, possivelmente aumento da quantidade de gordura corporal.

Nas últimas décadas, diversos estudos mostram, consistentemente, forte associação entre obesidade e resistência à insulina e o desenvolvimento de DM2 (160), sendo o risco de DM2 em idades precoces fortemente correlacionado com a gravidade da obesidade (161). A obesidade visceral, determinada pelo perímetro abdominal, relação cintura-quadril ou outras medidas de adiposidade visceral são preditoras independentes do desenvolvimento de DM2 (162).

A possibilidade de causalidade na associação entre a obesidade e o desenvolvimento de neoplasias malignas é reforçada pela evidência de que a perda de peso diminui o risco de câncer. A perda de peso influencia também o risco de DM2; dados de numerosos estudos indicam que a perda de peso diminui a incidência de DM2. No estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico “Programa de Prevenção de Diabetes”, a intervenção intensiva no estilo de vida com dieta (visando perda de 5 a 7% do peso) e atividade física resultou em redução de 58% do risco de progressão de pré-diabetes para DM2 (163).

Outro fator investigado no presente trabalho foi a prática de atividade física. Observou-se que a maioria dos sujeitos era sedentária. Dados de estudos epidemiológicos observacionais mostram consistentemente que a atividade física está relacionada a proteção contra o desenvolvimento de câncer. Especificamente, foi observado que a prática de exercícios reduz o risco de câncer de cólon, mama e endométrio (164, 165). A atividade física também pode reduzir o risco de outros tipos de câncer, incluindo pulmão e próstata, embora para esses dois tipos a proteção não tenha sido completamente estabelecida. Algumas evidências também sugerem que a atividade física pode melhorar a sobrevivência de sujeitos com alguns tipos de câncer, incluindo câncer de mama (166) e colorretal (167). A atividade física também reduz o risco de DM2. Dados de estudos observacionais e randomizados indicam que a prática de exercícios de intensidade moderada, durante 30 minutos, pelo menos cinco dias por semana reduz significativamente (em 25 a 36%) o risco de desenvolvimento de DM2 (168).

Com relação ao tabagismo, no presente trabalho foi verificado que cerca de 15% dos sujeitos tinham o hábito de fumar e a carga tabágica média foi de 35,78

maços/ano. Considera-se que o tabagismo é responsável por 71% das morte por câncer bronco-pulmonar (5). Outros tipos de câncer estão fortemente associados ao hábito de fumar, incluindo câncer de laringe, bexiga, rim, pâncreas, leucemia, fígado, estômago e colo uterino (5). Além disso, o tabagismo é também fator de risco independente também para o desenvolvimento de DM2 (169).

O consumo de bebidas alcoólicas foi referido pela minoria (4,65%) dos sujeitos do estudo, o que indica a baixa frequência deste reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer, incluindo da cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, fígado, colorretal e também mama feminina (170). O consumo de álcool em excesso é também considerado fator de risco para o desenvolvimento do DM2, ao passo que o consumo moderado é associado a redução da incidência de diabetes em homens e mulheres (171, 172).

Foi observada elevada frequência de consumo de café no presente estudo, de cerca de 85%, de quantidade média de 3 a 5 copos por dia, sobretudo de café filtrado. O consumo de café é associado a proteção contra o desenvolvimento de DM2 (173, 174). Por outro lado, alguns estudos relacionam o consumo de café com aumento do risco de desenvolvimento de câncer (175), embora essa associação não seja consistentemente observada. De fato, o consumo de café não está associado com a maioria dos tipos de câncer, embora resultados de estudos que abordaram a associação com câncer de bexiga e pulmão sejam inconclusivos. No caso do câncer de cólon, fígado e mama, o consumo do café parece ter efeito protetor, o que é atribuído aos numerosos compostos potencialmente benéficos presentes no café (176).

Como destacado anteriormente, a associação entre o DM2 e o risco de câncer vem sendo amplamente discutida. No presente estudo, a presença do diabetes foi investigada por meio de autorrelato do sujeito de pesquisa, ou então de informações no prontuário que indicassem hiperglicemia ou uso de anti-hiperglicemiantes. Cerca de 50% dos casos de DM2 no presente estudo foram identificados por autorrelato, 30% por dados observados no prontuário e 20%, por dados de exames laboratoriais. Dados bioquímicos, especificamente, estavam disponíveis para cerca de 50% dos sujeitos. É importante destacar a limitação da investigação da presença de DM2 por autorrelato. Utilizando-se apenas a informação autorreferida, como em outros estudos, porcentagens consideráveis de sujeitos podem não ser considerados

portadores de DM. Num estudo de coorte brasileiro denominada “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA), conduzido em seis capitais brasileiras com total de 15102 participantes, o percentual de pacientes com DM não diagnosticado foi de 50,6% (177).

Tanto entre homens como mulheres com neoplasia maligna, foi observada frequência geral elevada de DM2, de cerca de 18%, que representa quase o dobro da prevalência de DM2 na população geral brasileira, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (153). Considerando tipos específicos de câncer observados entre os sujeitos do presente estudo, a frequência de DM2 foi bastante variável. Em alguns casos, foi superior à da população geral brasileira, como nos sujeitos com câncer de mama (20,33%), colorretal (24,64%) e próstata (21,21%). Em outros, foi discretamente superior ou semelhante, como colo de útero (13,89%), endométrio (16,67%), pulmão (13,79%) e o câncer de cabeça e pescoço (11,47%). O desenho do presente estudo, transversal, observacional e não controlado (inclusão apenas de sujeitos com câncer), não permite avaliar a influência do DM2 sobre o risco de desenvolvimento de câncer. Entretanto, a frequência de DM2 encontrada, superior à da população brasileira, permite sugerir que possa haver associação entre as duas condições.

Para investigar possível associação entre a presença do DM2 e o prognóstico do câncer, foram analisados os sujeitos com câncer de mama, o tipo de câncer mais frequente no estudo ($n = 236$). Para isso, empregou-se modelo analítico de tipo caso-controle em que foi considerada como variável de exposição a presença de DM2 (sim ou não) e como variável de desfecho o estadiamento segundo o sistema TNM (I, II, III ou IV), no momento do diagnóstico. Nesta análise, não foi observada associação entre o estadiamento e a presença de DM2. Em segunda análise, foi empregado modelo analítico de tipo caso-controle em que foi considerada como variável de exposição a presença de DM2 (sim ou não) e como variável de desfecho o estadiamento segundo o sistema TNM (I e II ou III e IV, ou seja, os estadiamentos I e II foram agrupados, assim como o III e IV). Neste caso, foi possível calcular a razão de chances de apresentar DM2 e mau prognóstico (estadiamentos III ou IV), que foi de 1,65, indicando que a chance de ter DM2 e estadiamentos III e IV é superior à de não ter DM2 e ter estadiamentos I ou II. Embora tenha sido observada tendência de associação entre DM2 e mau prognóstico, ela não foi significativa.

Diversos estudos prévios já sugeriram a associação entre DM2 e risco de câncer e também entre DM2 e mau prognóstico de câncer. Numa metanálise de 20 estudos tipo caso-controle e estudos de coorte, envolvendo pacientes com câncer de mama, foi observado que mulheres com DM2 apresentaram aumento de 20% do risco de câncer de mama (risco relativo de 1,20; IC 95% de 1,12 a 1,28). As estimativas de síntese foram semelhantes para estudos de caso-controle (178). Em outra metanálise de estudos de coorte, também foi observada associação significativa entre a presença de DM2 e o risco de câncer de mama (risco relativo de 1,20; IC 95% de 1,13 a 1,29 (179).

Em outro estudo, foi investigada a associação entre a presença de DM2 e a incidência de câncer, assim como a associação entre a presença de DM2 e a mortalidade específica em pacientes com câncer de mama e colorretal. O DM2 associou-se a aumento do risco de câncer de mama (risco relativo de 1,23; IC 95% de 1,12 a 1,34) e câncer colorretal (risco relativo de 1,38; IC 95% de 1,20 a 1,58). Além disso, foi observado que o DM2 aumentava o risco de mortalidade entre pacientes com câncer de mama (risco relativo de 1,38; IC 95% de 1,20 a 1,58) e câncer colorretal (risco relativo de 1,30; IC 95% de 1,15 a 1,47). Os autores concluíram que o DM2 representa fator de risco para o câncer de mama e colorretal, assim como para a mortalidade específica por este tipo de câncer (180).

A influência do DM2 sobre o risco de câncer e mortalidade por câncer parece ser influenciada pelo sexo e de outros fatores (181-186). Em coorte de 10 anos de seguimento, envolvendo 7148 pacientes com DM2 na Itália, foi observado aumento de 16% da mortalidade por câncer em mulheres, mas não em homens (181). Estudo de coorte sueco, envolvendo 64597 participantes não diabéticos, mostrou que mulheres com glicemia de jejum entre 110 e 126 mg/dL ou superior a 126 mg/dL apresentavam risco 1,31 vezes maior (IC 95% de 1,11 a 1,54) e 1,51 vezes maior (IC 95% de 1,13 a 1,97), respectivamente (182). A obesidade é considerada possível fator de confusão para a associação entre DM2 e risco de câncer. No entanto, o ajuste para IMC não resultou em nenhum efeito sobre as estimativas de risco, no estudo anterior (182). No estudo *Epidemiologia do Diabetes: Análise Colaborativa de Critérios Diagnósticos na Europa (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe, DECODE Study)*, foram examinados dados de 44 655 participantes de 17 coortes e foi observado que as taxas de risco de mortalidade por

câncer foram de 1,12 (IC 95% de 1,02 a 1,23) em indivíduos com pré-diabetes, de 1,28 (IC 95% de 1,08 a 1,51) em indivíduos com diabetes recém-diagnosticado, e de 1,57 (IC de 1,29 a 1,91) em indivíduos sabidamente diabéticos (183). Não houve diferenças significativas entre os sexos nestas associações. Além disso, o risco do total de mortes por câncer foi maior em indivíduos com pré-diabetes ou diabetes, independentemente do IMC. Resultados semelhantes foram encontrados em populações asiáticas. Num estudo de 10 anos de acompanhamento de 1 298 385 coreanos, foi observada tendência linear de aumento da incidência e mortalidade por câncer em função da glicemia de jejum, mesmo em valores na faixa de pré-diabetes (184). Estudo de coorte em comunidade japonesa, envolvendo 2476 indivíduos e seguimento por 14 anos, o risco de mortalidade por câncer dobrou em indivíduos com diabetes, em comparação com aqueles que tinham tolerância normal à glicose (risco relativo de 2,10; IC 95% de 1,41 a 3,12). Além disso, glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída foram significativamente associados aumento da mortalidade em 1,49 vezes (IC 95% 1,05 a 2,11) e 1,52 vezes (IC 95% de 1,05 a 2,22), respectivamente (187). Recente metanálise de 97 estudos prospectivos mostrou claramente que o DM2 foi associado ao aumento de 27% do risco de morte por qualquer tipo de câncer, após ajuste para fatores confundidores, como o IMC. O aumento da mortalidade por câncer aumentou significativamente entre os indivíduos cujos níveis de glicose em jejum excedeu 100 mg/dL (186). Assim, os estudos epidemiológicos fornecem evidências de que o DM2 e pré-diabetes estão associados com risco aumentado de câncer.

Algumas comorbidades foram frequentes entre os sujeitos incluídos no presente estudo, como a hipertensão arterial sistêmica, observada em cerca de 40% deles. É descrita associação entre hipertensão arterial e aumento do risco de câncer, e há também indícios de que medicamentos frequentemente utilizados em pacientes com câncer, incluindo quimioterápicos inibidores de angiogênese (bevacizumabe, sorafenibe e sunitinibe), glicocorticoides, eritropoetina e anti-inflamatórios não esteroidais, estão associados a aumento do risco de hipertensão arterial, o que poderia explicar a elevada frequência desta condição encontrada no presente estudo (188). Também foi descrito desenvolvimento de hipertensão arterial como consequência de lesão do barorreceptor carotídeo secundária a radioterapia cervical (188). Cabe destacar, ainda, morbimortalidade é maior entre pacientes com câncer e

hipertensão arterial sem tratamento anti-hipertensivo adequado e que, assim, é importante o diagnóstico precoce de hipertensão nestes pacientes, além de estratégias de monitorização e tratamento efetivo da pressão arterial com o objetivo de diminuir a morbimortalidade cardiovascular nesta população (188-190).

No presente estudo, foi encontrada também elevada frequência de síndrome metabólica, de cerca de 40%, segundo os critérios diagnósticos da OMS (62-64). Em concordância, a frequência de aumento da circunferência abdominal, indicador de obesidade abdominal, foi elevada e superior à de obesidade definida pelo IMC. Considerando tipos específicos de câncer, com respeito ao sítio primário, a frequência de síndrome metabólica foi superior entre os sujeitos com câncer de mama (67,69%), colorretal (72,46%), colo de útero (72,72%) e câncer de cabeça e pescoço (65,57%). A elevada frequência de síndrome metabólica foi observada também em outros estudos, que apresentaram inclusive desenho metodológico que permitiu determinar associação positiva entre a síndrome metabólica e o risco de desenvolvimento de câncer (191-193). A presença de síndrome metabólica foi, inclusive, considerada fator de mau prognóstico em pacientes com câncer de mama (194).

A associação entre síndrome metabólica e câncer é biologicamente plausível, considerando que a maioria dos componentes da síndrome está ligada de alguma forma ao câncer. A hipertensão arterial pode aumentar o risco de câncer ao bloquear e modificar a apoptose, afetando assim as células tumorais (195, 196). A obesidade abdominal é importante fator de risco para o câncer; estudos prospectivos indicam que o sobrepeso e a obesidade são responsáveis por 14% de todas as mortes por câncer em homens e 20% em mulheres (197). A obesidade também está implicada no desenvolvimento e progressão de câncer em vários sítios, por modificar vias de sinalização que regulam a proliferação e apoptose celulares, o desenvolvimento de metástases e a angiogênese (198, 199).

É importante destacar as limitações do presente estudo. Tratou-se de estudo transversal e observacional, com amostra de conveniência e sem grupo controle (sujeitos sem neoplasia maligna) e pequeno número de sujeitos incluídos. Com este desenho, não foi possível associar a presença de DM2 ao risco de câncer, apenas descrever a frequência de DM2 em pacientes com câncer. Houve, ainda, limitação da coleta de algumas informações, não disponíveis no prontuário, sobretudo relativas ao estadiamento da doença e dados bioquímicos. Outras informações foram

dependentes do relato dos pacientes, com possibilidade de viés de memória; pode ser que alguns tenham se esquecido de algum dado ou informação referente à pesquisa, ainda que muitas informações fossem conferidas no prontuário. Apesar dessas limitações, foi possível observar frequência de DM2 superior à da população brasileira, entre os pacientes incluídos, e elevada frequência de síndrome metabólica. Este dado, em conjunto com as informações da literatura de que o DM2 e a síndrome metabólica estão associados a pior prognóstico do câncer, sugerem a necessidade de abordagem adequada destas condições em pacientes oncológicos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo permitiram concluir que, entre portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e no Hospital de Base do Distrito Federal:

- A frequência de DM2 foi de 18,3%, superior à da população geral.
- Não houve associação entre a presença de DM2 e o estadiamento do câncer de mama, quando os desfechos considerados foram cada um dos possíveis estadiamentos (I, II, III ou IV).
- Houve tendência de associação entre a presença de DM2 e estadiamentos III ou IV em pacientes com câncer de mama (razão de chances de 1,65), embora não significativa.
- Os sujeitos do estudo foram predominantemente mulheres, com média de idade de cerca de 60 anos (40 a 80 anos), em sua maioria não tabagistas, da raça autorreferida parda, não etilistas, consumidores de café e sedentários.
- A frequência de sobrepeso foi de 37,02%, a frequência de obesidade foi de 20,98% e a de obesidade abdominal, de 53,22% nos homens e 89,26% nas mulheres.
- A frequência de síndrome metabólica foi elevada (41,51%), sobretudo entre sujeitos com câncer de mama (66,12%), colorretal (72,46%), colo de útero (72,72%) e cabeça e pescoço (65,57%).
- A frequência de hipertensão arterial sistêmica foi elevada (42,31%).
- Os tipos mais comuns de câncer, com respeito ao sítio primário, foram o câncer de mama (37,82%) e colorretal (11,05%). A maioria dos pacientes, independentemente do sítio primário, apresentava estadiamento II (44,49%, sistema TNM) e o tipo de tratamento de câncer mais frequente foi a cirurgia (85,59%), seguido de quimioterapia (78,38%) e radioterapia (55,51%).
- Houve elevada frequência de elevação da glicemia de jejum (58,40%). A elevação da hemoglobina glicada, concentração sérica de LDL e triglicerídeos foi menos frequente, entre os sujeitos com estas avaliações disponíveis.
- A frequência de DM2 foi mais elevada entre pacientes com câncer colorretal (24,64%), próstata (21,21%) e mama (20,33%).

REFERÊNCIAS

1. WHO. Informe mundial sobre la diabetes. World Health Organization; 2014 [updated 2016-04-26 10:37:45. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf
2. WHO. Diabetes: World Health Organization; 2015 [updated 2016-04-07]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
3. WHO. Diabetes: perfiles de los países 2016: World Health Organization; 2016 [updated 2016-04-05]. Available from: <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/es/>.
4. Stewart B, Wild CP. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014: World Health Organization; 2014. [updated 2016-04-15]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
5. Forman DBF, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E et al. J eds GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012 [updated 2016-04-07 1]. Available from: globocan.iarc.fr.
6. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. **CA Cancer J Clin**. 2010;60(4):207-21.
7. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. **Endocr Relat Cancer**. 2009;16(4):1103-23.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet**. 2008;371(9612):569-78.
9. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. **Nat Rev Cancer**. 2008;8(12):915-28.
10. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. **Endocr Relat Cancer**. 2012;19(5):F27-45. 2012.

11. WHO. Global Report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
12. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2013. WHO/IDF consultation.
13. ADA. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2002.
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**. 1998;15(7):539-53.
15. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. **Diabetes Care**. 1992;15(9):1141-55.
16. Pasqualotto; KR, Alberton; D, Frigeri; HR. Diabetes mellitus and Complications. **J Biot Biod**. 2012;3(4):134-45.
17. Kerner W, Bruckel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**. 2014;122(7):384-6.
18. ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2014.
19. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes. 2015.
20. SBEM. Diretrizes da SBEM 2016 [updated 2016-05-15]. Available from: <http://www.endocrino.org.br/diretrizes-da-sbem/>.
21. Reis AF, Velho G, Universidade Federal de São Paulo SP. The Genetic Bases of Type 2 Diabetes Mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2002;46(4):426-32.
22. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J Clin Invest**. 2000;106(2):165-9.
23. Bruning JC, Winnay J, Bonner-Weir S, Taylor SI, Accili D, Kahn CR. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles. **Cell**. 1997;88(4):561-72.
24. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Bruning JC, Haag B, 3rd, Johnson RS, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. **Nature**. 1994;372(6502):186-90.

25. Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. **Cell Metab.** 2008;8(3):186-200.
26. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. **Diabetes Care.** 2006;29(6):1263-8.
27. Leibiger IB, Leibiger B, Berggren PO. Insulin signaling in the pancreatic beta-cell. **Annu Rev Nutr.** 2008;28:233-51.
28. Xu S, Wang Q, Liu J, et al. The prevalence of and risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Tibetans in China: a cross-sectional study. **Oncotarget.** 2017;8(68):112467-112476. doi:10.18632/oncotarget.21301.
29. OPS/OMS. Número de pessoas com diabetes nas Américas triplicou desde 1980 2016 [updated 2016-04-06]. Available from: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5053:numero-de-pessoas-com-diabetes-nas-americas-triplicou-desde-1980&Itemid=839.
30. IDF. Brazil 2015. [updated 2016-04-06]. Available from: <http://www.idf.org/BRIDGES/map/brazil>.
31. Brasil. Ministério de Saúde. Planejamento. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro, 2014. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>
32. Malta DC, Maura LD, Prado RRD, et al. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiol Serv Saúde.** 2014;23(4):599-608.
33. Klafke A, Duncan BB, et al. Mortality from acute complications of diabetes mellitus in Brazil, 2006-2010. **Epidemiol Serv Saúde.** 2014;23(3):455-62.
34. ADA. Standars of Medical Care in Diabetes - 2016. USA: American Diabetes Association; 2016.
35. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. **Lancet.** 2014;383(9922):1084-94.

36. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. **Acta Clin Belg.** 2003;58(6):335-41.
37. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. **Diabetes Care.** 1992;15(3):318-68.
38. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. **Lancet.** 2005;365(9467):1333-46.
39. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **The Lancet.** 2014;383(9922):1068-83.
40. Silverthorn DU. Human Physiology: An Integrated Approach (7th Edition): Pearson; 2015 2015-01-09. 960 p.
41. Berg J, Tymoczko J, Strier L,. Biochemistry Seventh Edition. 7 ed. New York: W.H. Freeman and Company; 2012.
42. Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. **Endocr Rev.** 2008;29(1):42-61.
43. Bazotte RB. Paciente Diabético - Cuidados Farmacêuticos. Medbook; 2010.
44. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-1015. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2015.
45. Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC. Human Physiology: An Integrated Approach. 5th ed: Benjamin Cummings; 2009 2009-10-17. 992 p.
46. Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, et al. Diabetes Mellitus and Liver Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. **Jpn J Clin Oncol.** 2014;44(10):986-99.
47. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. **Clin Gastroenterol Hepatol.** 2006;4(3):369-80.

48. Mao Y, Tao M, Jia X, Xu H, Chen K, Tang H, et al. Effect of Diabetes Mellitus on Survival in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. **Sci Rep**. 2015;5:17102.
49. Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins DA, Zeidan AM. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Gynecol Oncol**. 2014;135(1):163-71.
50. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. **World J Gastroenterol**. 2015;21(19):6026-31.
51. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, De Nunzio C, Briganti A, et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. **Int J Urol**. 2015;22(1):22-32.
52. Pears KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Oncol**. 2011;29(1):40-6.
53. Xu H, Jiang HW, Ding GX, Zhang H, Zhang LM, Mao SH, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**. 2013;99(3):241-9.
54. ADA. Guide to Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. 1997.
55. Group DS. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. **Lancet**. 1999;354(9179):617-21.
56. Kirk JK, D'Agostino RB, Jr., Bell RA, Passmore LV, Bonds DE, Karter AJ, et al. Disparities in HbA1c levels between African-American and non-Hispanic white adults with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**. 2006;29(9):2130-6.
57. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. **Diabet Med**. 2007;24(4):333-43.
58. Summaries for patients. Hemoglobin A1c levels differ in black and white persons independent of glucose level. **Ann Intern Med**. 2010;152(12):I24.

59. UNMED-BH. Diabetes tipo 2 e metas glicemicas. Belo Horizonte; 2016.
60. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2015: Summary of Revisions. 2015.
61. McCulloch DK. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. uptodate. 2017.
62. SBEM. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Rio de Janeiro: **Arq Bras Cardiol**; 2005.
63. Santos CE. Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2009;53(9):1096-102.
64. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. **Diab Vasc Dis Res**. 2007;4 Suppl 3:S2-4.
65. WHO. Cancer: World Health Organization; 2016 [updated 2016-03]. Available from: <http://www.who.int/cancer/es/>.
66. Brasil. Ministério de Saúde. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
67. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**. 2015;136(5):E359-86.
68. Zhu Z, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Increased risk of bladder cancer with pioglitazone therapy in patients with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract**. 2012; 98(1):159-63.
69. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. **Bmj**. 2015;350:g7607
70. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. **Diabetologia**. 2004;47(6):1071-8.

71. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. **BMC Cancer**. 2013;13:310.
72. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. **Int J Cancer**. 2007;121(4):856-62.
73. Jing W, Jin G, Zhou X, Zhou Y, Zhang Y, Shao C, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. **Eur J Cancer Prev**. 2012;21(1):24-31.
74. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Eur J Epidemiol**. 2011;26(11):863-76.
75. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. **Diabetologia**. 2007;50(7):1365-74.
76. Huang W, Ren H, Ben Q, Cai Q, Zhu W, Li Z. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Cancer Causes Control**. 2012;23(2):263-72.
77. Ren HB, Yu T, Liu C, Li YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. **Cancer Causes Control**. 2011;22(6):837-47.
78. Ge Z, Ben Q, Qian J, Wang Y, Li Y. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2011;23(12):1127-35.
79. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Metab Res Rev**. 2012;28(2):109-22.
80. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis. **J Diabetes Complications**. 2013;27(4):357-64.

81. Lee JY, Jeon I, Lee JM, Yoon JM, Park SM. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: a meta-analysis of observational studies. **Eur J Cancer**. 2013;49(10):2411-23.
82. Lee JY, Jeon I, Kim JW, Song YS, Yoon JM, Park SM. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Int J Gynecol Cancer**. 2013;23(3):402-12.
83. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. **Eur J Cancer**. 2011;47(13):1928-37.
84. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. **Prostate Cancer Prostatic Dis**. 2013;16(2):151-8, s1.
85. Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M, Leitzmann M. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. **Eur J of Epidemiol**. 2013;28(12):945-58.
86. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Endocr Pract**. 2011;17(4):616-28.
87. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. **Am J Epidemiol**. 2004;159(12):1160-7.
88. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**. 2016;300(23):2754-64.
89. Wang T, Ning G, Bloomgarden Z. Diabetes and cancer relationships. **Journal of Diabetes**. 2013;5(4):378-90.
90. Wang Y, Hua S, Tian W, Zhang L, Zhao J, Zhang H, et al. Mitogenic and anti-apoptotic effects of insulin in endometrial cancer are phosphatidylinositol 3-kinase/Akt dependent. **Gynecol Oncol**. 2012;125(3):734-41.

91. Heuson JC, Legros N, Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. **Cancer Res.** 1972;32(2):233-8.
92. Fernández AM, Kim JK, Yakar S, Dupont J, Hernandez-Sanchez C, Castle AL, et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. **Genes Dev.** 2001;15(15):1926-34.
93. Joung KH, Jeong JW, Ku BJ. The Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Women Cancer: The Epidemiological Evidences and Putative Mechanisms. **Biomed Res Int.** 2015;2015.
94. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, Rowzee A, Lazzarino DA, Fierz Y, et al. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. **Cancer Res.** 2010;70(2):741-51.
95. Starup-Linde J, Karlstad O, Eriksen SA, Vestergaard P, Bronsveld HK, de Vries F, et al. CARING (CAncer Risk and INsulin analogues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis. **Curr Drug Saf.** 2013;8(5):296-332.
96. LeRoith D, Roberts CT, Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. **Cancer Lett.** 2003;195(2):127-37.
97. Vincent AM, Feldman EL. Control of cell survival by IGF signaling pathways. **Growth Horm IGF Res.** 2002;12(4):193-7.
98. Zha J, Lackner MR. Targeting the insulin-like growth factor receptor-1R pathway for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(9):2512-7.
99. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):R1-10.
100. Kennedy SG, Wagner AJ, Conzen SD, Jordan J, Bellacosa A, Tsichlis PN, et al. The PI 3-kinase/Akt signaling pathway delivers an anti-apoptotic signal. **Genes Dev.** 1997;11(6):701-13.
101. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. **Nat Rev Mol Cell Biol.** 2006;7(2):85-96.

102. Pouyssegur J, Volmat V, Lenormand P. Fidelity and spatio-temporal control in MAP kinase (ERKs) signalling. **Biochem Pharmacol.** 2002;64(5-6):755-63.
103. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. **Endocr Rev.** 1999;20(6):761-87.
104. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. **Cancer Res.** 1972;32(2):226-32.
105. Heuson JC, Legros N, Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. **Cancer Res.** 1972;32(2):233-8.
106. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. **Arch Physiol Biochem.** 2008;114(1):23-37.
107. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. **J Natl Cancer Inst.** 2009;101(1):48-60.
108. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence. **Cancer Sci.** 2013;104(1):9-14.
109. Sciacca L, Prisco M, Wu A, Belfiore A, Vigneri R, Baserga R. Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. **Endocrinology.** 2003;144(6):2650-8.
110. Huang C, Thirone AC, Huang X, Klip A. Differential contribution of insulin receptor substrates 1 versus 2 to insulin signaling and glucose uptake in I6 myotubes. **J Biol Chem.** 2005;280(19):19426-35.
111. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *Faseb j.* 2001;15(12):2099-111.
112. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.** 2011;144(5):646-74.

113. Piatkiewicz P, Czech A. Glucose metabolism disorders and the risk of cancer. **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**. 2011;59(3):215-30.
114. Mendonca FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araujo RL, Soares R, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link?. **Metabolism**. 2015;64(2):182-9.
115. Inoue M, Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. **Endocr Relat Cancer**. 2012;19(5):F1-8.
116. Wang Y, Zhu Y, Zhang L, Tian W, Hua S, Zhao J, et al. Insulin promotes proliferation, survival, and invasion in endometrial carcinoma by activating the MEK/ERK pathway. **Cancer Lett**. 2012;322(2):223-31.
117. McDonald PC, Fielding AB, Dedhar S. Integrin-linked kinase--essential roles in physiology and cancer biology. **J Cell Sci**. 2008;121(Pt 19):3121-32.
118. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**. 2001;414(6865):813-20.
119. Mathis D, Vence L, Benoist C. beta-Cell death during progression to diabetes. **Nature**. 2001;414(6865):792-8.
120. Corpet DE, Jacquinet C, Peiffer G, Tache S. Insulin injections promote the growth of aberrant crypt foci in the colon of rats. **Nutr Cancer**. 1997;27(3):316-20.
121. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Diabetes Metab**. 2012;38(6):485-506.
122. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2013;87(3):201-23.
123. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. **Diabetes Care**. 29. United States 2006. p. 1990-1.
124. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders (Provisional abstract). Database of

Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2014; (2):867-85 . Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014044933/frame.html>.

125. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. **Bmj**. 2005;330(7503):1304-5.

126. Chuang HC, Chou CC, Kulp SK, Chen CS. AMPK as a potential anticancer target - friend or foe? **Curr Pharm Des**. 2014;20(15):2607-18.

127. Anisimov VN. Metformin for cancer and aging prevention: Is it a time to make the long story short? **Oncotarget**. 2015;6(37):39398-407.

128. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. **Cell**. 2000;100(1):57-70.

129. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**. 2010;140(6):883-99.

130. Soussi T, Lozano G. p53 mutation heterogeneity in cancer. **Biochem Biophys Res Commun**. 2005;331(3):834-42.

131. Li DH, Zhang LQ, He FC. [Advances on mutant p53 research]. **Yi Chuan**. 2008;30(6):697-703.

132. Adimoolam S, Ford JM. p53 and regulation of DNA damage recognition during nucleotide excision repair. **DNA Repair (Amst)**. 2003;2(9):947-54.

133. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. **Oncology (Williston Park)**. 2002;16(2):217-26, 29; discussion 30-2.

134. Fernández-Medarde A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. **Genes Cancer**. 2011. p. 344-58.

135. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. **Nat Rev Cancer**. 2011;11(11):761-74.

136. Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, Kuroki M, Miyamoto S. Regulatory mechanisms of the HB-EGF autocrine loop in inflammation, homeostasis, development and cancer. **Anticancer Res**. 2012;32(6):2347-52.

137. Carvalheira JBC, Campinas UEd, Zecchin HG, Campinas UEd, Saad MJA, Campinas UEd. Vias de Sinalização da Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2002;46(4):419-25.
138. Martelli AM, Faenza I, Billi AM, Manzoli L, Evangelisti C, Fala F, et al. Intranuclear 3'-phosphoinositide metabolism and Akt signaling: new mechanisms for tumorigenesis and protection against apoptosis? **Cell Signal.** 2006;18(8):1101-7.
139. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-Kinase Pathway in Cancer. **Annu Rev Pathol.** 2009;4:127-50.
140. Dillon LM, Miller TW. Therapeutic targeting of cancers with loss of PTEN function. **Curr Drug Targets.** 2014;15(1):65-79.
141. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. **Cell Metab.** 2008;7(1):11-20.
142. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. **Cancer Lett.** 2013;332(2):237-48.
143. Martelli AM, Tabellini G, Bressanin D, Ognibene A, Goto K, Cocco L, et al. The emerging multiple roles of nuclear Akt. **Biochim Biophys Acta.** 2012;1823(12):2168-78.
144. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. **Science.** 2009;324(5930):1029-33.
145. Yu C, Xue J, Zhu W, Jiao Y, Zhang S, Cao J. Warburg meets non-coding RNAs: the emerging role of ncRNA in regulating the glucose metabolism of cancer cells. **Tumour Biol.** 2015;36(1):81-94.
146. Warburg O. On the origin of cancer cells. **Science.** 1956;123(3191):309-14.
147. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. **Immunology.** 2007;121(1):1-14.
148. Weinberg RA. The Biology of Cancer. 2da ed. New York: **Galard Science;** 2014.

149. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000 2000. Contract No.: 284.
150. IDF. Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Belgium; 2006.
151. Brasil. Ministério de saúde. TNM Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
152. INCA. Cuidados Paliativos Oncológicos - Controle de Sintomas. **Rev Bras Cancerol**. 2016;2(48):191-211.
153. IDF. Atlas do Diabetes 2015: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2015. Available from: <http://www.diabetes.org.br/images/2015/atlas-idf-2015.pdf>.
154. ACS. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
155. CDC. National Diabetes Statistics Report, 2014. Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
156. Suplementar ANdS. Vigitel Brasil 2011 Saúde Suplementar. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2012.
157. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. **CA Cancer J Clin**. 2016;66(1):7-30.
158. Pinheiro SP, Holmes MD, Pollak MN, Barbieri RL, Hankinson SE. Racial differences in premenopausal endogenous hormones. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2005;14(9):2147-53.
159. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **Lancet Oncol**. 2015;16(1):36-46.
160. Schienkiewitz A, Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Body mass index history and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. **Am J Clin Nutr**. 2006;84(2):427-33.

161. Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Muati B, Dakwar N, Kashkosh H, Minuchin O, et al. High frequency of pre-diabetes, undiagnosed diabetes and metabolic syndrome among overweight Arabs in Israel. **Isr Med Assoc J**. 2005;7(3):143-7.
162. Qiao Q, Nyamdorj R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? **Eur J Clin Nutr**. 2010;64(1):30-4.
163. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. **Diabetes Care**. 2006;29(9):2102-7.
164. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. **Med Sci Sports Exerc**. 2003;35(11):1823-7.
165. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. **J Nutr**. 2002;132(11 Suppl):3456s-64s.
166. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. **Jama**. 2005;293(20):2479-86.
167. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. **J Clin Oncol**. 2006;24(22):3527-34.
168. Barreto SM, Ministério da Saúde B, Pinheiro ARdO, Ministério da Saúde B, Sichieri R, Universidade Federal do Rio de Janeiro RdJ, et al. Análise da estratégia global para alimentação, atividade física e saúde, da Organização Mundial da Saúde. **Epidemiol Serv Saúde**. 2005;14(1):41-68.
169. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Jama**. 2007;298(22):2654-64.
170. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. **Lancet Oncol**. 2009;10(11):1033-4.
171. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. **Ann Intern Med**. 2004;140(3):211-9.

172. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**. 2009;32(11):2123-32.
173. Dam RMv, Hu FB. Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. **JAMA**. 2016;294(1):97-104.
174. Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. **Diabetes Care**. 2006;29(2):398-403.
175. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. **Nutr Cancer**. 2010;62(3):271-83.
176. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk - a review of scientific data. **Rocz Panstw Zaki Hig**. 2015;66(4):293-8.
177. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MdFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetol Metab Syndr**. 2014;6(1):1.
178. Boyle P, Koechlin A, Pizot C, Boniol M, Robertson C, Mullie P, et al. Blood glucose concentrations and breast cancer risk in women without diabetes: a meta-analysis. **Eur J Nutr**. 2013;52(5):1533-40.
179. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. **Endocr Relat Cancer**. 2012;19(6):793-803.
180. De Bruijn KMJ, Departments of Surgery EMUMC, The Netherlands, Arends LR, Department of Biostatistics EU, Rotterdam, The Netherlands, Hansen BE, Departments of Gastroenterology and Hepatology EMUMC, The Netherlands, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. **Br J Surg**. 2016;100(11):1421-9.
181. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. **Diabetes Care**. 2003;26(4):1047-51.

182. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. **Diabetes Care**. 2007;30(3):561-7.
183. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyorala K, Soderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. **Diabetologia**. 2010;53(9):1867-76.
184. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. **Jama**. 2005;293(2):194-202.
185. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Association Between Glucose Tolerance Level and Cancer Death in a General Japanese Population. **Am J Epidemiol**. 2012;176(10):856-64.
186. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. **N Engl J Med**. 2011;364(9):829-41.
187. Hirakawa Y, Ninomiya T, Mukai N, Doi Y, Hata J, Fukuhara M, et al. Association between glucose tolerance level and cancer death in a general Japanese population: the Hisayama Study. **Am J Epidemiol**. 2012;176(10):856-64.
188. Souza VBd, Universidade Federal Fluminense N, Brazil, Universidade Federal Fluminense N, Brazil, Silva EN, Universidade Federal Fluminense N, Brazil, Universidade Federal Fluminense N, Brazil, et al. Hypertension in Patients with Cancer. **Arq Bras Cardiol**. 2015;104(3):246-52.
189. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Clin Pharmacol**. 2014;70(2):225-31.
190. Sungyub L, Chamberlain RS. Hypertension Risk Among Cancer Patients Treated With Sunitinib: A Meta-analysis and Systematic Review. **Targeted oncology**. 2016.
191. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. **Eur J Cancer**. 2008;44(2):293-7.
192. Ahmed RL, Division of Epidemiology and Community Health SoPH, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Schmitz KH, Division of Epidemiology and Community Health SoPH, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Anderson

KE, Division of Epidemiology and Community Health SoPH, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. **Cancer**. 2016;107(1):28-36.

193. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**. 2012;35(11):2402-11.

194. Pasanisi P, Department of Preventive and Predictive Medicine INT, Milano, Italy, Department of Preventive and Predictive Medicine INT, Via Venezian 1, 20133 Milan, Italy, Berrino F, Department of Preventive and Predictive Medicine INT, Milano, Italy, De Petris M, et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. **International Journal of Cancer**. 2016;119(1):236-8.

195. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. **Hypertension**. 1999;34(2):320-5.

196. Mason RP. Calcium channel blockers, apoptosis and cancer: is there a biologic relationship? **J Am Coll Cardiol**. 1999;34(7):1857-66.

197. Hsieh S-H, Chiou W-K, Wang M-H, Lin J-D. Association of Body Weight With the Risk for Malignancies in Hospitalized Patients With or Without Diabetes Mellitus in Taiwan. **J Invest Med**. 2014;62(1):37.

198. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. **Oncogene**. 2004;23(38):6365-78.

199. McMillan DC, Sattar N, McArdle CS. Obesity and cancer. **BMJ**. 3332006. p. 1109-11.

ANEXOS

Anexo A - Parecer de aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB.



Continuação do Parecer: 911.646

Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília e sua associação com fatores de neoplasias malignas.

Objetivo Secundário:

-Determinar a prevalência de DM2 entre portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília.

-Descrever características demográficas (idade e sexo), clínicas (tipo de neoplasia maligna, idade na ocasião do diagnóstico, tipo de tratamento) e prognósticas (resultados de avaliações com base em sistemas de estadiamento de neoplasias específicas) de

portadores de neoplasias malignas acompanhados no Centro de Atenção ao Paciente

Oncológico do Hospital Universitário de Brasília.

-Comparar características demográficas (idade e sexo), clínicas (tipo de neoplasia maligna, idade na ocasião do diagnóstico, tipo de tratamento) e prognósticas (resultados de avaliações com base em sistemas de estadiamento de neoplasias específicas) entre portadores de neoplasias malignas diabéticas do tipo 2 e não diabéticas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios segundo o pesquisador:

Riscos

Este projeto envolve apenas consulta ao prontuário médico e entrevista, esta última com duração estimada de 20 minutos, a ser realizada enquanto os participantes aguardam atendimento no Centro de Atendimento ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília. É possível que a realização da entrevista implique dano psíquico ao participante, por considerar que a resposta às perguntas poderá expor informações pessoais ou mesmo implicar atraso para sua consulta. Além disso, será informado ao participante que entrevista não implicará prejuízo algum ao atendimento, incluindo os atrasos, considerando que os pesquisadores considerarão o atendimento ao paciente pela equipe assistente prioritário em relação ao projeto. Ou seja, caso o paciente seja chamado para atendimento durante a entrevista, esta será interrompida imediatamente e continuada numa outra oportunidade, em que o paciente precise novamente comparecer ao Centro de Atenção ao Paciente Oncológico. Nesta oportunidade, mais uma vez, a entrevista será realizada durante o tempo de espera do paciente para o atendimento. Cabe mencionar que no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do HUB não há consultas com horário marcado. As consultas são agendadas, para todos os pacientes, às 7h (período matutino) ou

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: ceptsunb@gmail.com



Continuação do Protocolo: 911.646

13h (período vespertino) e a ordem de atendimento respeita a ordem de chegada.

Benefícios

Os benefícios diretos aos pacientes participantes ao estudo não ocorrerão. As informações obtidas com os dados gerados permitirão conhecer melhor, de forma preliminar, a associação entre o DM2 e a ocorrência de neoplasias malignas, e da possível associação do DM2 com fatores prognósticos da neoplasia maligna. Assim, esses dados poderão fundamentar novos estudos para incluir o DM2 como forma de avaliar o prognóstico de pacientes com neoplasias malignas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos e benefícios segundo o pesquisador:

Riscos

Este projeto envolve apenas consulta ao prontuário médico e entrevista, esta última com duração estimada de 20 minutos, a ser realizada enquanto os participantes aguardam atendimento no Centro de Atendimento ao Paciente Oncológico do Hospital Universitário de Brasília. É possível que a realização da entrevista implique dano psíquico ao participante, por considerar que a resposta às perguntas poderá expor informações pessoais ou mesmo implicar atraso para sua consulta. Além disso, será informado ao participante que entrevista não implicará prejuízo algum ao atendimento, incluindo os atrasos, considerando que os pesquisadores considerarão o atendimento ao paciente pela equipe assistente prioritário em relação ao projeto. Ou seja, caso o paciente seja chamado para atendimento durante a entrevista, esta será interrompida imediatamente e continuada numa outra oportunidade, em que o paciente precise novamente comparecer ao Centro de Atenção ao Paciente Oncológico. Nesta oportunidade, mais uma vez, a entrevista será realizada durante o tempo de espera do paciente para o atendimento. Cabe mencionar que no Centro de Atenção ao Paciente Oncológico do HUB não há consultas com horário marcado. As consultas são agendadas, para todos os pacientes, às 7h (período matutino) ou 13h (período vespertino) e a ordem de atendimento respeita a ordem de chegada.

Benefícios

Os benefícios diretos aos pacientes participantes ao estudo não ocorrerão. As informações obtidas com os dados gerados permitirão conhecer melhor, de forma

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB



Continuação do Parecer: 911.646

seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados". E ainda, "II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente".PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Explicitar o tamanho amostral no projeto.PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Substituir o termo "sujeito" por "participante".PENDÊNCIA ATENDIDA

4. O cronograma deve informar suas atividades distribuídas mensalmente.PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Uniformizar a descrição de gastos, considerando que no item "Viabilidade técnica de execução do projeto" é descrito que não há previsão de gastos, no entanto é apresentado a descrição de gastos no item "orçamento" do projeto da P.B. PENDÊNCIA ATENDIDA

Protocolo de pesquisa em conformidade com a Res. CNS 466/2012 e complementares.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações finais a critério do CEP:

A realização das atividades do projeto na instituição co-participante está condicionada à aprovação pelo CEP responsável pela instituição co-participante.

Em acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

BRASÍLIA, 15 de Dezembro de 2014

Assinado por:
Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com

Anexo B - Termo de Concordância do Comitê de Ética em Pesquisa na Unidade de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

	<p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</p>	
	<p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p>	
<h3>TERMO de CONCORDÂNCIA</h3>		
<p>A Diretora Dra. Ana Patricia de Paula do Hospital de Base do Distrito Federal e a Dra. Maria Leticia Pereira de Moraes chefe responsável pela unidade de Oncologia estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa Prevalência do Diabetes do Diabetes Mellitus Tipo 2 entre Portadores de Neoplasia Maligna e sua associação com Fatores Prognósticos, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) Dra. Roxana Claudia Iquize Condori, para determinar a prevalência do Diabetes do Diabetes Mellitus Tipo 2 entre Portadores de Neoplasia Maligna no departamento de Oncologia do HBDF, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF, em pacientes e/ou servidores da SES/DF, com previsão de início <u> 01 </u> / <u> SETEMBRO </u> / <u> 2015 </u>.</p>		
<p>O estudo envolve:</p> <p><input type="checkbox"/> administração de medicamentos;</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> realização de entrevistas;</p> <p><input type="checkbox"/> exames clínicos;</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> exames laboratoriais/ ou imagem.</p> <p><input type="checkbox"/> Outros _____</p>		
<p>Brasília, <u> 21 </u> / <u> 08 </u> / <u> 2015 </u></p>		
<p>Diretor do Hospital ou Regional de Saúde :</p>	 Assinatura/carimbo	
<p>Chefia responsável pela Unidade:</p>	 Assinatura/carimbo	
<p>Pesquisador Responsável pelo protocolo de pesquisa:</p>	 Assinatura/carimbo	
<p>AMS/CEP/Fepecs</p>		

Anexo C - Termo de Compromisso e Confidencialidade do Hospital de Base do Distrito Federal.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA



TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: Prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 entre Portadores de Neoplasia Maligna e sua associação com Fatores Prognósticos

Pesquisador responsável: Roxana Claudia Iquize Condori

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Pós-graduação em Ciências da Saúde- Universidade de Brasília

Telefone para contato: (61) 95655185

E-mail: claudia.iquize@hotmail.com

Pesquisador associado - HBDF: Maria Leticia Pereira de Moraes

Ramal para contato: (61) 81338567

O(s) pesquisador (es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- ✦ Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados (informações de prontuários e/ou materiais biológicos) serão estudados;
- ✦ Assegurar que as informações e/ou materiais biológicos serão utilizados, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- ✦ Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o voluntário da pesquisa;
- ✦ Encaminhar ao Centro de Pesquisa Clínica – HBDF, pelo e-mail hbdp.pesquisa@gmail.com, o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP – FEPECS/SES-DF);
- ✦ Responder ao Relatório de Acompanhamento de Pesquisa do HBDF, disponível em <https://docs.google.com/forms/d/1q64krIVeUG3aq07WN2g3oLKDDwAWSHndax-WWKfzOI/edit>, sempre que solicitado;
- ✦ Citar o **Hospital de Base do Distrito Federal** em qualquer publicação ou evento científico em que os resultados do projeto em questão sejam divulgados ou utilizados, incluindo a logomarca do Hospital nos pôsteres ou trabalhos apresentados;
- ✦ Encaminhar ao Centro de Pesquisa Clínica – HBDF, pelo e-mail hbdp.pesquisa@gmail.com, qualquer publicação ou certificado de apresentação em evento científico em que os resultados do projeto em questão sejam divulgados ou utilizados.

O(s) pesquisador(es) declara(m) que os dados coletados nesta pesquisa: questionários e dados dos prontuários físicos e eletrônicos ficarão armazenados *em pastas e computador pessoal*, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço Quadra 11, Conjunto I, Casa 9, pelo período mínimo de 5 anos.

O(s) Pesquisador(es) declara(m), ainda, que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP – FEPECS/SES-DF).

Brasília, 21 de Agosto De 2014



Pesquisador Responsável



Pesquisador Associado - HBDF

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA - HBDF
SMHS, Área Especial, Quadra 101, Brasília DF CEP: 70.330-150
+55 61 3315-1544 hbdp.pesquisa@gmail.com

Anexo D - Termo de Concordância do Comitê de Ética em Pesquisa na unidade de Oncologia do Hospital de Base do Distrito Federal.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO de CONCORDÂNCIA

A Diretora **Dra. Ana Patricia de Paula** do Hospital de Base do Distrito Federal e a **Dra. Danielle Carvalho Calvano Mendes** estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa **Prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 entre Portadores de Neoplasia Maligna e sua associação com Fatores Prognosticos**, de responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Dra. Roxana Claudia Iquize Condori**, para Determinar a Prevalência de DM tipo 2 entre portadores de neoplasias malignas acompanhados no departamento de Oncologia do HBDF, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF, em pacientes e/ou servidores da SES/DF, com previsão de início 01 / Setembro / 2015.

O estudo envolve:

- () administração de medicamentos;
 (x) realização de entrevistas;
 () exames clínicos;
 (x) exames laboratoriais/ ou imagem.
 () Outros _____

Brasília, 13 / 08 / 2015

Diretor do Hospital ou Regional de Saúde : _____

Assinatura/carimbo

Ana Patricia de Paula
 Dra. Ana Patricia de Paula
 Diretora Geral do Hospital de Base do Distrito Federal
 Mat. 130.398-8 CRM: 5791

Chefia responsável pela Unidade: _____

Danielle C. Calvano Mendes
 Dra. Danielle C. Calvano Mendes
 Mastologista
 CRM-DF 16073 / CRM-SP 117046
 Assinatura/carimbo

Pesquisador Responsável pelo protocolo de pesquisa: _____

Assinatura/carimbo

AMS/CEP/Fepecs

Anexo E - Termo de Compromisso e Confidencialidade do Hospital de Base do Distrito Federal.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA



TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE

Título do projeto: Prevalência do Diabetes Mellitus Tipo 2 entre Portadores de Neoplasia Maligna e sua associação com Fatores Prognósticos

Pesquisador responsável: Roxana Claudia Iquize Condori

Instituição/Departamento de origem do pesquisador: Pós-graduação em Ciências da Saúde- Universidade de Brasília

Telefone para contato: (61) 95655185

E-mail: claudia.iquize@hotmail.com

Pesquisador associado - HBDF: Daniele Carvalho Calvano Mendes

Ramal para contato: (61) 33151424

O(s) pesquisador (es) do projeto acima identificado(s) assume(m) o compromisso de:

- ✦ Preservar o sigilo e a privacidade dos voluntários cujos dados (informações de prontuários e/ou materiais biológicos) serão estudados;
- ✦ Assegurar que as informações e/ou materiais biológicos serão utilizados, única e exclusivamente, para a execução do projeto em questão;
- ✦ Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o voluntário da pesquisa;
- ✦ Encaminhar ao Centro de Pesquisa Clínica – HBDF, pelo e-mail hbdp.pesquisa@gmail.com, o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP – FEPECS/SES-DF);
- ✦ Responder ao Relatório de Acompanhamento de Pesquisa do HBDF, disponível em <https://docs.google.com/forms/d/1q64krlVeUG3aq07WN2g3oLKDDwAWShndax-WWKfzOI/edit>, sempre que solicitado;
- ✦ Citar o Hospital de Base do Distrito Federal em qualquer publicação ou evento científico em que os resultados do projeto em questão sejam divulgados ou utilizados, incluindo a logomarca do Hospital nos pôsteres ou trabalhos apresentados;
- ✦ Encaminhar ao Centro de Pesquisa Clínica – HBDF, pelo e-mail hbdp.pesquisa@gmail.com, qualquer publicação ou certificado de apresentação em evento científico em que os resultados do projeto em questão sejam divulgados ou utilizados.

O(s) pesquisador(es) declara(m) que os dados coletados nesta pesquisa: questionários e dados dos prontuários físicos e eletrônicos ficarão armazenados em pastas e computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço Quadra 11, Conjunto I, Casa 9, pelo período mínimo de 5 anos.

O(s) Pesquisador(es) declara(m), ainda, que a pesquisa só será iniciada após a avaliação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP – FEPECS/SES-DF).


Pesquisador Responsável

Brasília, 21 de Agosto Del 2014

Pesquisador Associado - HBDF

Anexo F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DARCY RIBEIRO, BRASÍLIA - DF

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa **Prevalência do diabetes mellitus tipo 2 entre portadores de neoplasia maligna e sua associação com fatores prognósticos**, sob a responsabilidade das pesquisadoras **Angélica Amorim Amato e Roxana Claudia Iquize Condori**. Em indivíduos de outros países, tem sido verificado que o diabetes mellitus tipo 2 está associado a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias malignas ou cânceres, mas essa associação não foi explorada no Brasil. Assim, o projeto tem como objetivo investigar a frequência de diabetes mellitus tipo 2 entre indivíduos portadores de neoplasias malignas ou cânceres, e se a ocorrência do diabetes está associada a características que sejam capazes de prever como a neoplasia maligna se comportará. Estas características são também chamadas de fatores prognósticos

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de uma entrevista, realizada por um dos pesquisadores envolvidos no trabalho, que incluirá perguntas relacionada à sua idade, profissão, hábitos de vida, características relacionadas ao diabetes (período do diagnóstico, medicamentos de que faz uso para seu tratamento, presença de complicações do diabetes), presença de outras doenças (como hipertensão arterial e dislipidemia) e uso de outros medicamentos. Você pode se recusar a responder a qualquer uma das perguntas realizadas durante essa entrevista, sem qualquer prejuízo ao seu atendimento rotineiro. Esta entrevista tem o objetivo de pesquisar dados a respeito de seus hábitos de vida e outros eventuais problemas de saúde. A duração esperada da realização da entrevista será de aproximadamente 20 minutos, e a entrevista será realizada no dia de sua consulta, enquanto o senhor(a) aguarda para ser chamado(a). Um risco potencial da pesquisa é o atraso de seu atendimento. Entretanto, os pesquisadores assumem o compromisso de realizar a entrevista somente durante o período em que o(a) senhor(a) estiver aguardando atendimento. Ou seja, a entrevista será imediatamente interrompida caso o(a) senhor(a) seja chamado para atendimento pelo profissional de saúde que o(a) assiste.

Algumas informações relacionadas ao seu acompanhamento serão consultadas em seu prontuário médico, como os dados relacionados ao câncer (resultados de exames, tratamento). Todos os procedimentos no seu acompanhamento serão realizados normalmente, independentemente da sua participação no estudo.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são inexistentes, considerando que sua participação inclui apenas a resposta a uma entrevista, que será realizada apenas se o senhor(a) concordar em participar do estudo. Se você aceitar participar, estará contribuindo para definir se, entre indivíduos brasileiros, a presença do diabetes é frequente entre indivíduos portadores de câncer e se a presença do diabetes está associada a alguma característica relacionada ao prognóstico do

câncer. Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode optar por não participar ou pode deixar de participar a qualquer momento sem qualquer penalidade ou alteração de seu acompanhamento rotineiro no Hospital Universitário de Brasília.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto resultante dos procedimentos de pesquisa, você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados na **Universidade de Brasília** podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Angélica Amorim Amato, na **Universidade de Brasília**, número 61-81166754 ou 61-31071748, no horário **entre 8h e 12h e entre 14h e 18h**.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10hs às 12hs e de 14hs às 17hs, de segunda a sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Nome e assinatura

Brasília, ____ de _____ de _____.

Anexo G - Questionário

QUESTIONÁRIO

IDENTIFICAÇÃO

Nº DE REGISTRO:

SALA:

Nome:		Sexo: ()Feminino ()Masculino
Data de nascimento:	Raça:	Ocupação:

INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRAFICASHÁBITOS DE VIDA

Tabagismo:	()sim. Maços ano: ()não	Alcoolismo:	()Sim ()Não	Drogas ilícitas:	()Sim ()Não
Atividade física:	()Sim ()Não	()Aeróbica ()Anaeróbica	Frequência semanal: Duração:		
Consumo de café:	()Sim ()Não	Volume por dia: ()Não ()<1 copo ()1 copo ()2 copos ()3 ou mais	Tipo de café: ()Instantâneo ()Expresso ()Filtrado ()Outro.....		
Restrição da dieta:		Alergias:			
Tipo de dieta	() Normocalórica () Hipercalórica () Hipocalórica				

DADOS ONCOLÓGICOS

Localização:		Ano do diagnóstico:	
Estadiamento:	T: N: M:	Tratamentos usados:	()quimioterapia ()radioterapia ()cirurgia ()fármacos:.....

DADOS METABÓLICOS/PATOLÓGICOS

*Doenças descobertas há menos de um ano não devem ser consideradas.

Peso:	Altura:	IMC:	
Circunferência abdominal:		Status performance Karnofsky (0-100%):	
Diabetes:	() Sim () Não	Tempo do diagnóstico:	
HAS:	() Sim () Não	Tempo do diagnóstico:	
Outras doenças:	() Sim. Quais: () Não		
Drogas em uso/frequência/há quanto tempo:		

DADOS LABORATORIAIS

Glicemia:	Colesterol HDL:
Glicemia pós-pandrial:	Colesterol LDL:
HbA1:	Colesterol VLDL:
Colesterol Total:	Triglicérides: