**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL**

TÁSSIA APARECIDA MARTINS DE CARVALHO

**Uso de Metformina e a Ocorrência de Neoplasias em Pacientes com
Diabetes Mellitus Pré-Existente**

**Ribeirão Preto
2015**

TÁSSIA APARECIDA MARTINS DE CARVALHO

**Uso de Metformina e a Ocorrência de Neoplasias em Pacientes com
Diabetes Mellitus Pré-Existente**

Versão Corrigida da Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde na Comunidade da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Saúde na Comunidade

Orientadora: Prof. Dra. Luane Marques de Mello

**Ribeirão Preto
2015**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Carvalho, Tássia Aparecida Martins de

Uso de metformina e a ocorrência de neoplasias em pacientes com *Diabetes Mellitus* pré-existente. Ribeirão Preto, 2015.
79 p.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre - Área de concentração: Saúde na Comunidade

Orientadora: Prof. Dra. Luane Marques de Mello

1. *Diabetes Mellitus* 2. Câncer 3. Metformina

FOLHA DE APROVAÇÃO

CARVALHO, Tássia Aparecida Martins de. Uso de Metformina e a Ocorrência de Neoplasias em Pacientes com *Diabetes Mellitus* Pré-Existente.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Saúde na Comunidade

Orientadora: Prof. Dra. Luane Marques de Mello

Aprovado em:

Banca Examinadora

Professor (a):

Instituição:

Assinatura:

Professor (a):

Instituição:

Assinatura:

Professor (a):

Instituição:

Assinatura:

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às aquelas pessoas que mais amo na vida, meus pais Vanil e Aparecida, minha irmã Kenia e meu noivo Hamilton.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre comigo, dando-me forças para não desistir de meus objetivos.

À minha querida orientadora Luane Marques de Mello, por todos os ensinamentos, paciência, compreensão e respeito comigo.

Ao professor Altacílio Aparecido Nunes, por todo apoio desde o processo seletivo até minha aprovação no mestrado.

Aos meus queridos pais, Vanil e Aparecida, minha irmã Kenia e meu noivo Hamilton, por estarem sempre ao meu lado, acreditando em mim e me dando toda a base que preciso.

Ao meu cunhado Ely, por toda ajuda.

Aos amigos e parentes, por entenderem minha ausência neste período.

Aos funcionários do departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por todo auxílio que precisei.

RESUMO

CARVALHO, T.A.M. **Uso de Metformina e a Ocorrência de Neoplasias em Pacientes com Diabetes Mellitus Pré-Existente.** 2015. 75 p. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

Um crescente número de estudos tem associado *diabetes mellitus* a risco aumentado para o desenvolvimento de câncer e ao aumento da mortalidade específica por câncer. Por outro lado, diversos estudos sugerem que a metformina pode estar associada à redução do risco de desenvolvimento e de morte relacionada ao câncer em pacientes com *diabetes mellitus*. Diversas evidências disponíveis na literatura sugerem o papel da metformina como uma droga antineoplásica. No entanto, o mecanismo envolvido neste efeito benéfico da metformina não é totalmente compreendido. Apesar das evidências, alguns autores discordam quanto ao papel da metformina na redução do risco de câncer em pacientes com *diabetes mellitus*. Assim, o presente estudo objetivou identificar o perfil dos pacientes com *diabetes mellitus* que desenvolveram neoplasias e verificar a relação entre o uso de metformina e a presença de neoplasias em indivíduos com diagnóstico prévio de *diabetes mellitus*. Trata-se de um estudo caso-controle, onde foram selecionados 510 prontuários de pacientes de ambos os sexos, com idade acima de 35 anos que passaram por internações no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2002 a 2012, com diagnóstico de *diabetes mellitus*, classificadas segundo CID-10 com os códigos de E10 a E14, e pacientes com diagnóstico de *neoplasias malignas* classificadas nos seguintes códigos do CID-10: C00-C75; C76 a C80; C97; D00 a D09; D37 a D48. Foram formados dois grupos na proporção de 1:2, sendo o grupo de casos com diagnóstico de *diabetes mellitus* e Neoplasias (170 prontuários) e o grupo controle com diagnóstico de *diabetes mellitus* sem neoplasias (340 prontuários). Os prontuários foram analisados quanto às variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas. Os resultados do presente estudo mostraram medianas de idade significativamente maiores no grupo de casos (portadores de *diabetes mellitus* e neoplasia), assim como maior ocorrência de óbitos, tabagismo e uso de metformina prévio. O tempo de uso de metformina, a dose de insulina NPH utilizada nos últimos 12 meses e a presença de obesidade foram significativamente maiores entre os pacientes com *diabetes mellitus* sem neoplasia (grupo controle). O estudo sugere a necessidade de mais estudos para avaliar o papel da metformina na ocorrência de neoplasias em pacientes com *diabetes mellitus* pré-existente.

Palavras-chave: *diabetes mellitus*, câncer, metformina.

ABSTRACT

CARVALHO, T.A.M. **Use of Metformin and Neoplasms Occurred in Patients with Diabetes Mellitus Pre-Existing.** 2015. 75 p. Dissertação (Mestrado em Saúde na Comunidade). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

An increasing number of studies have associated diabetes mellitus with an increased risk for the development of cancer and increased specific cancer mortality. Furthermore, several studies suggest that metformin may be associated with reduced risk for developing cancer and cancer-related death in patients with diabetes mellitus. Several available evidence in the literature suggests the role of metformin as an anticancer drug. However, the mechanism involved in this beneficial effect of metformin is not fully understood. Despite the evidence, there are conflicting data on the role of metformin in reducing the risk of cancer in patients with diabetes mellitus. Thus, this study aimed to identify the profile of patients with diabetes mellitus who developed cancer and to investigate the relationship between the use of metformin and the occurrence of malignancies in patients with a previous diagnosis of diabetes mellitus. This is a case-control study where we selected 510 medical records of patients of both sexes, aged 35 years and over who have undergone hospitalization at the Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, in the 2002-2012 period, with diagnosis of diabetes mellitus, categorized by ICD-10 codes E10 to E14, and patients with diagnosis of malignancies classified by the following ICD-10 codes: C00-C75; C76 to C80; C97; D00 to D09; D37 to D48. Two groups were formed, at the proportion 1: 2, one composed by patients with diabetes mellitus and neoplasms, considered the group of cases (170 records) and another group by patients with diabetes mellitus, considered the control group (340 records). The medical records were analyzed regarding to sociodemographic and clinical-epidemiological variables. The results of this study showed significantly higher median age in the case group (patients with diabetes mellitus and cancer), as well as the occurrence of deaths, smoking, previous use of metformin. Length of metformin use, NPH insulin dose used in the last 12 months and the presence of obesity were significantly higher among patients with diabetes mellitus without cancer (controls). The study suggests the necessity of other studies to clarify the real role of metformin in the occurrence of tumors in patients with pre-existing diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, metformin.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das variáveis sociodemográficas, segundo grupos (casos e controles).....	31
Tabela 1.1 - Descrição das variáveis sociodemográficas, segundo grupos (casos e controles).....	32
Tabela 2 - Descrição das variáveis sociodemográficas, estratificada por sexo.....	33
Tabela 2.1 - Descrição das variáveis sociodemográficas, estratificada por sexo.....	34
Tabela 3 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas contínuas, segundo grupos (casos e controles).....	37
Tabela 4 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas contínuas, estratificada por sexo.....	38
Tabela 5 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas segundo grupos (casos e controles).....	39
Tabela 5.1 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, segundo grupos (casos e controles).....	40
Tabela 5.2 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, segundo grupos (casos e controles).....	41
Tabela 6 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas, estratificada por sexo.....	42
Tabela 6.1 - Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas, estratificada por sexo.....	45
Tabela 7 - Perfil de morbidades, segundo grupos (casos e controles).....	47
Tabela 8 - Perfil de morbidades, estratificada por sexo.....	48
Tabela 9 - Análise por regressão logística múltipla considerando as variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas.....	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – American Diabetes Association.

CID 10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde Décima Revisão.

CPDH – Centro de Processamento de Dados Hospitalares.

DDDs – Doses Diárias Definidas.

DM – *Diabetes Mellitus*.

DM Tipo 2 – *Diabetes Mellitus* Tipo 2.

DP – Desvio Padrão.

DRS – Departamento Regional de Saúde.

FID - Federação Internacional de Diabetes.

HCRP-FMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

IMC – Índice de Massa Corporal.

INCA – Instituto Nacional do Câncer.

IQ – Intervalo Interquartil.

MH – Mantel-Haenzel.

NEO – Neoplasias.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

OR – *odds ratio*.

RR – Risco Relativo.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes.

SUMÁRIO

1. Introdução	11
1.1 <i>Diabetes Mellitus</i>	12
1.2 Câncer	13
1.3 <i>Diabetes Mellitus</i> e Câncer	14
1.4 Metformina e Câncer	16
2. Justificativa	18
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo Geral.....	21
3.2 Objetivos Específicos.....	21
4. Método	22
4.1 Delineamento do Estudo.....	23
4.2 Local do Estudo	23
4.3 Participantes	23
4.4 Critérios de Inclusão	24
4.5 Critérios de Exclusão.....	25
4.6 Procedimento e Instrumento de Coleta de Dados.....	25
4.7 Aspectos Éticos	27
4.8 Análise Estatística	27
5. Resultados.....	29
6. Discussão.....	50
7. Conclusão.....	64
8. Referências Bibliográficas.....	66
9. Apêndice	74
9.1 Ficha de Coleta de Dados	75
10. Anexo	77
10.1 Parecer do Comitê de Ética	78

1.1 *Diabetes Mellitus* (DM)

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficientemente ou quando o organismo não pode utilizar a insulina que produz de maneira eficaz. Como resultado, acontece a hiperglicemia (OMS, 2015).

O estado de hiperglicemia crônica está associado a danos teciduais a longo prazo, em especial nos rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (CUPARI, 2009).

A classificação atual do diabetes possui quatro classes clínicas: *Diabetes Mellitus* tipo 1, *Diabetes Mellitus* tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e *Diabetes Mellitus* gestacional (DIRETRIZES DA SDB, 2014-2015).

O diabetes tipo 1 ocorre devido a destruição das células beta pancreáticas, o que geralmente leva a deficiência absoluta de insulina; o diabetes tipo 2 caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina; outros tipos específicos de diabetes ocorrem devido a outras causas, como defeitos genéticos na função da célula beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, induzido por medicamentos ou produtos químicos, infecções, formas incomuns de DM autoimune, endocrinopatias e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM; o diabetes gestacional trata-se de qualquer intolerância à glicose, com magnitude variável e início ou diagnóstico durante a gravidez (DIRETRIZES DA SDB, 2014-2015).

O tratamento do *Diabetes Mellitus* pode ser realizado por meio da terapia medicamentosa, com o uso de medicamentos antidiabéticos e/ou alimentação adequada e exercícios físicos.

O DM é considerado um problema de saúde pública mundial por ser de elevada prevalência, incidência crescente e associar-se a debilitantes doenças crônicas que além de onerosas ao sistema de saúde, afetam a expectativa e a qualidade de vida dos portadores (SILVA E MURA, 2010).

O número de pessoas com diabetes está aumentando devido à maior urbanização, crescimento e envelhecimento populacional, prevalência crescente da obesidade e do sedentarismo, assim como maior sobrevivência de pacientes com diabetes (DIRETRIZES DA SDB, 2014-2015).

No Brasil, no fim da década de 80, foi estimada a prevalência de diabetes na população adulta em 7,6 % (DIRETRIZES DA SDB, 2014-2015).

Conforme a OMS (2015), em 2012, 1,5 milhões de mortes foram causadas diretamente pelo diabetes.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, pelos dados de 2014, a população adulta brasileira com diabetes já atinge 11,6 milhões (8,7%). No mundo, segundo dados do mesmo ano, a população com diabetes foi da ordem de 387 milhões (8,3%) e espera-se atingir 592 milhões (10,1%) em 2035 (FID, 2014).

De acordo com a OMS (2015), projeta-se que o diabetes será a sétima causa de morte no mundo em 2030 (OMS, 2015).

1.2 Câncer

Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2015) câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem tipos diferentes de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo. Além disso, sua origem se dá por condições multifatoriais. Esses fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover o câncer (carcinogênese) (INCA, 2015).

A célula que compõe o corpo humano cumpre um ciclo vital: divide, amadurece e morre. Quando a célula é danificada, geralmente com anormalidades em um ou mais de seus genes, passa a se dividir de forma descontrolada e como consequência produz células anormais, que se não são detectadas e destruídas, dão origem ao câncer. O câncer altera o tecido original, podendo produzir metástases, que invadem estruturas vizinhas e atingem outras partes do corpo. Desta forma, causa a destruição de órgãos e tecidos diversos, podendo levar o paciente à morte caso este não receba o tratamento adequado no momento propício (SILVA et al., 2006).

As causas responsáveis pelo câncer são: fatores ambientais (tabagismo, radiação ionizante, álcool, administração de hormônios, entre outros), fatores endógenos (envelhecimento, obesidade, alterações hormonais, entre outros) e fatores genéticos (predisposição genética) (ROCHA, 2008).

O tratamento do câncer pode ser realizado por meio de quimioterapia, radioterapia, cirurgia ou transplante de medula óssea, na forma de monoterapia ou combinação destas modalidades de tratamento (PESTANA, YAMAGUCHI, SCWARTSMANN, 2006; SALVAJOLI e SILVA, 2006).

As neoplasias se configuram como uma das principais causas de morte no mundo, responsáveis por 8,2 milhões de mortes em todo mundo em 2012, e se apresentaram como a

segunda causa de mortalidade proporcional no Brasil em 2012 (17% dos óbitos) (OMS, 2013).

No Brasil, estimativas de câncer para o ano de 2015, apontam para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma, que corresponderá a 182 mil casos novos, tornando-se o mais incidente no país, seguido pelos cânceres de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo de útero (15 mil). Os tipos mais incidentes de cânceres para homens serão: próstata, pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral. Já para as mulheres serão: de mama, cólon e reto, colo de útero, pulmão e glândula tireoide (INCA, 2015).

Ainda de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (2015), no ano de 2030 a estimativa prevê 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes devido à doença, no mundo. Acrescenta que o aumento significativo destes números ocorrerá em consequência do crescimento e envelhecimento da população, associado à redução da mortalidade por outras causas (INCA, 2015).

1.3 Diabetes Mellitus e Câncer

Diabetes e câncer são doenças crônicas de elevada prevalência e mortalidade. Evidências epidemiológica e experimental sugerem uma associação entre *diabetes mellitus* e câncer (ANISIMOV, 2014).

Um crescente número de estudos tem identificado pacientes com diabetes como tendo um risco aumentado para o desenvolvimento do câncer (SORANNA et al., 2012; RIZOS E ELIZAF, 2013; CHUNG et al., 2013; FRANCIOSI et al., 2013; BADRICK e RENEHAN, 2014; LI e KONG, 2014; MEI et al., 2014; TSENG, 2014; GU et al, 2015).

Tem sido relatado aumento no risco de cânceres de fígado, pâncreas, endométrio, mama, cólon, bexiga e linfoma não Hodgkin em pacientes com diabetes, quando comparado com pessoas que não possuem diabetes (PARK, 2013; GERALDINE et al., 2012).

As explicações para o aumento do risco de câncer em pacientes com diabetes não são claras, mas há a hipótese de que a resistência à insulina e hiperinsulinemia possam desempenhar papel importante na proliferação celular e no crescimento do tumor (SORANNA et al., 2012; PARK, 2013; LI e KONG, 2014). Além disto, a própria hiperglicemia parece favorecer a carcinogênese (SORANNA et al., 2012). Evidências epidemiológicas sugerem que, além do risco aumentado de desenvolver a doença, o diabetes

está associado ao aumento da mortalidade específica por câncer (PARK, 2013; MALEK et al., 2013; MEI et al., 2014).

Uma vez que a prevalência de diabetes está aumentando globalmente, a sua associação com as neoplasias representa um importante problema de saúde, já que são duas doenças, que frequentemente levam a complicações, morte e custos elevados para o setor público (PARK, 2013; MALEK et al., 2013).

Revisão sistemática realizada por Franciosi e colaboradores (2013) mostrou aumento na incidência e mortalidade por câncer em pessoas com diabetes, em particular, cânceres colorretal e pancreático e sugere também evidências para o aumento no risco de cânceres de fígado, gástrico e endometrial. De acordo com a revisão, o aumento do risco de câncer está possivelmente relacionado com a interação entre a obesidade, diabetes e câncer, com hiperinsulinemia desempenhando papel central. A insulina pode influenciar tumorigênese diretamente, agindo sobre a insulina/fatores de crescimento semelhantes à insulina ou indiretamente influenciando outros moduladores, tais como os hormônios sexuais, fatores de crescimento semelhantes à insulina e adipocinas (FRANCIOSI et al., 2013).

Mei et al. (2014), relata que vários fatores de risco são compartilhados por diabetes e câncer, tais como obesidade, maus hábitos alimentares, tabagismo.

Segundo Li e Kong (2014), a obesidade é fator de risco considerável para o câncer e está inter-relacionada com diabetes tipo 2 em muitos indivíduos levantando a hipótese de que a associação entre DM e câncer poderia depender, na verdade, da obesidade (LI e KONG, 2014). Por outro lado, Badrick e Renehan (2014) reconhecem que a literatura tem mostrado cada vez mais o aumento na incidência de vários tipos de câncer em pessoas com diabetes, independentemente do fator de risco comum, obesidade.

Oliveras-Ferraro e colaboradores (2012) avaliaram o efeito conjunto de obesidade e diabetes e observou que diabetes conferiu risco adicional, além do excesso de peso ou obesidade, para o câncer em geral e para certos locais como bexiga, cólon, endométrio, rim, fígado, pâncreas, reto e estômago, excluindo próstata. Os resultados deste estudo sugerem um papel etiológico do diabetes em certo número de cânceres, independentemente da obesidade e que a prevenção do diabetes pode contribuir para reduzir o risco de câncer (OLIVERAS-FERRAROS et al., 2012).

Para Lai et al. (2013), as associações de diabetes com câncer em geral têm sido inconsistentes e, pelo menos em alguns estudos têm divergido entre homens e mulheres.

No estudo de Oliveras-Ferraro et al. (2012), diabetes foi positivamente associado com câncer incidente em mulheres, mas não em homens. O diabetes foi inversamente associado

com o câncer de próstata, que representava 42 % dos casos em homens. Mas a exclusão de câncer de próstata das análises resultou em associação positiva entre diabetes e câncer também em homens (OLIVERAS-FERRAROS et al., 2012).

1.5 Metformina e Câncer

A metformina, uma biguanida indicada para o tratamento do DM, tem um excelente perfil de segurança e pode ser combinada com outros antidiabéticos e atualmente é dispensada gratuitamente pela rede pública de saúde do país (RIZOS E ELISAF, 2013; SUISSA E AZOULAY, 2014).

Estudos sugerem que metformina pode estar associada à redução no risco de câncer (FRANCIOSI et al., 2013; PARK, 2013; BECKER et al., 2013; MITSUHASHI et al., 2014; KIM et al., 2014; TSENG, 2014; KOWALL et al., 2015) e também de mortalidade relacionada ao câncer em pacientes com diabetes (FRANCIOSI et al., 2013; PARK, 2013; ZHANG E LI, 2014; KIM et al., 2014).

Diversas evidências disponíveis na literatura obtidas a partir da ciência básica, clínica e da pesquisa de base populacional sustentam a papel da metformina como uma droga com efeitos antineoplásicos (MALEK et al., 2013; SUISSA E AZOULAY, 2014; ALDEA et al., 2014; NANGIA-MAKKER et al., 2014; CAPITANIO et al., 2015). A percepção das propriedades antitumorais da metformina começou a partir de um breve relatório de estudo observacional publicado em 2005, que sugeriu que o uso da metformina estava associado à diminuição de 23% do risco de qualquer tipo de câncer. Desde então, muitos estudos observacionais têm sido publicados sugerindo a diminuição na incidência de câncer com esta droga (QUINN et al., 2013; SUISSA E AZOULAY, 2014).

Além da diminuição no risco de câncer, a metformina tem sido associada também com melhores prognósticos em pacientes com câncer (RIZOS E ELISAF, 2013; RIEKEN et al., 2013; SANDULACHE et al., 2014). Segundo Rizos e Elisaf (2013), estes efeitos pleiotrópicos da metformina poderiam justificar seu uso como prevenção ao câncer e até mesmo como opção de tratamento.

Os resultados do estudo de Zhang e Li (2014) apoiam a hipótese de que a metformina melhora a sobrevida de pacientes com câncer e diabetes concomitante, especialmente para cânceres de mama, colorretal, ovário e endometrial. Wheaton et al. (2014), avaliando vários estudos retrospectivos recentes, observaram uma associação entre o uso de metformina e menor progressão do tumor em pacientes que sofrem diferentes tipos de câncer.

No entanto, o mecanismo pelo qual a metformina reduz o crescimento do tumor não é totalmente compreendido (WHEATON et al., 2014). Os efeitos anticancerígenos da metformina têm sido atribuídos a vários mecanismos tais como: parada do ciclo celular, indução da apoptose, inibição da síntese de proteínas, ativação do sistema imunológico (FRANCIOSI et al., 2013), redução dos níveis de insulina circulante e inibição da proliferação celular (PARK, 2013; PRINTZ, 2014; WHEATON et al., 2014).

Apesar de muitas evidências, a ação da metformina na redução do risco de câncer em pacientes com diabetes ainda não é consenso (WANG et al., 2013; TSILIDIS et al., 2014), indicando a necessidade de mais estudos para avaliar o real papel da metformina na prevenção e tratamento do câncer.

2. JUSTIFICATIVA

Com o envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida no Brasil, as doenças crônicas não transmissíveis passaram a predominar nas estatísticas de prevalência e óbitos, especialmente quando comparadas com as doenças infecciosas, as quais tiveram um grande declínio. As doenças crônicas atualmente consideradas de maior impacto para a saúde pública são: doenças cardiovasculares, câncer, as doenças respiratórias crônicas e o *diabetes mellitus* (OMS, 2015).

Em 2012, as doenças crônicas não transmissíveis representaram 74% das causas de óbito no Brasil. As causas mais frequentes de óbito no ano citado foram as doenças cardiovasculares (31%), o câncer (17%), as doenças respiratórias (6%) e o diabetes (6%) (OMS, 2013).

O *Diabetes Mellitus* e as Neoplasias malignas são doenças de elevada prevalência, incidência crescente e cujas complicações estão associadas à queda de produtividade, diminuição da qualidade de vida e da sobrevida dos indivíduos. O controle clínico-metabólico destas condições e o tratamento de suas complicações geram custos elevados para o setor da saúde, para os próprios pacientes e suas famílias. A metformina tem sido relacionada à prevenção primária e secundária do câncer, e também à diminuição da mortalidade específica por neoplasia. Portanto, entender melhor a relação entre *diabetes mellitus* e câncer, bem como esclarecer o papel da metformina neste contexto pode contribuir para novas propostas terapêuticas e preventivas para os portadores destas doenças.

3.1 Objetivo Geral

- Verificar a relação entre o uso de metformina e a presença de neoplasias em indivíduos com diagnóstico prévio de DM.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil dos pacientes com diabetes que desenvolveram neoplasias, através de informações sociodemográficas e clínico-epidemiológicas registradas nos prontuários de pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2002 a 2012.
- Comparar o perfil de utilização da Metformina por pacientes com *Diabetes Mellitus* (DM) e pacientes com *Diabetes Mellitus* pré-existente e neoplasias malignas (DM e Neo), que passaram por internações no HCRP-FMRP, considerando-se dose e tempo de uso, e sua relação com a presença de neoplasia.
- Comparar o uso de outros antidiabéticos orais por pacientes com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM) e pacientes com *Diabetes Mellitus* pré-existente e neoplasias malignas, que passaram por internações no HCRP-FMRP, considerando-se dose e tempo de uso, e sua relação com a presença de neoplasia.
- Comparar o uso de insulinoterapia por pacientes com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM) e pacientes com *Diabetes Mellitus* pré-existente e neoplasias malignas, que passaram por internações no HCRP-FMRP, considerando-se o tipo de insulina utilizada, dose e tempo de uso, e sua relação com a presença de neoplasia.

4.1 Delineamento do Estudo

Este é um estudo caso-controle visando verificar a relação entre o uso de Metformina e ocorrência de neoplasias em pacientes com DM pré-existente. Como a Metformina é um medicamento usado quase que exclusivamente no tratamento das doenças envolvendo defeitos na produção/secreção de insulina e consequente alteração no metabolismo da glicose, definiu-se como população de estudo pacientes com diagnóstico confirmado de DM. Considerando-se que a principal motivação dos estudos do tipo caso-controle é a comparação de grupos com e sem a doença de interesse (neste caso, neoplasias malignas sem distinção de localização ou tipo histológico) para avaliar a presença da exposição/fator de risco (uso de metformina), foram selecionados a partir da população de estudo, dois grupos – grupo de pacientes com DM e neoplasias (grupo de casos) e grupo de pacientes com DM e sem neoplasias (grupo de controles). Optou-se por utilizar prontuários de pacientes internados como fontes dos dados.

4.2 Local do Estudo

Foram utilizados registros do Centro de Processamento de Dados Hospitalares (CPDH) do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), que concentra informações sobre internações de 35 hospitais dos municípios que fazem parte do Departamento Regional de Saúde XIII (DRS XIII). Para o presente estudo, foram utilizadas apenas as informações de internações de pacientes com idade ≥ 35 anos ocorridas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2002 a 2012.

4.3 Participantes

Inicialmente, foram levantadas as internações de pacientes com diagnóstico de *Diabetes Mellitus*, com e sem a presença de Neoplasias. O diagnóstico confirmado de *diabetes mellitus* foi obtido segundo critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes e o diagnóstico confirmado de neoplasias através de exames clínicos de imagens e histopatológicos. A partir desta informação, os grupos de casos e controles foram constituídos através da alocação aleatória dos pacientes, estratificados quanto ao sexo. A estratificação teve por objetivo minimizar a influência da variável sexo, nos desfechos de interesse, já que

alguns tumores são restritos aos sexos.

Assim, foram levantados os dados de todas as internações de pacientes com idade acima de 35 anos, no período de 2002 a 2012, com diagnóstico de *Diabetes Mellitus*, segundo a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde Décima Revisão - 2008 (CID-10) com os códigos de E10 a E14, e pacientes com diagnóstico de *neoplasias malignas* classificadas com algum(ns) dos seguintes códigos do CID-10:

- C00-C75 (neoplasias ou tumores malignas (os), declaradas ou presumidas como primárias, de localizações especificadas, exceto dos tecidos linfático, hematopoético e tecidos correlatos);
- C76 a C80 (Neoplasias ou tumores malignas (os) de localizações mal definidas, secundárias e de localizações não especificadas);
- C81-C96 (Neoplasias ou tumores malignas (os), declaradas ou presumidas como primárias, dos tecidos linfático, hematopoético e tecidos correlatos);
- C97 (Neoplasias malignas de localizações múltiplas independentes - primárias);
- D00 a D09 (Neoplasias ou tumores *in situ*);
- D37 a D48 (Neoplasias ou tumores de comportamento incerto ou desconhecido) do CID-10).

A seguir, foram constituídos dois grupos, um formado por pacientes com diagnóstico de DM e Neoplasias (grupo de casos) e outro grupo de pacientes com diagnóstico de DM (grupo de controles), na proporção de 1:2. Os números de registro hospitalar no HCRP-FMRP foram levantados e os prontuários analisados quanto às variáveis sociodemográficas (idade, cor, estado civil, ocupação, procedência, situação do prontuário) e clínico-epidemiológicas (tempo de diagnóstico; antidiabéticos utilizados, incluindo o tipo, dose e tempo de uso; recidiva; presença de outras comorbidades, especialmente obesidade, hipertensão arterial e tabagismo).

4.4 Critérios de Inclusão

Foram elegíveis os prontuários:

- com registro de pelo menos 1 (uma) internação no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 2002 a 2012;
- prontuários de pacientes, de ambos os sexos, com idade ≥ 35 anos;
- com registro de diagnóstico confirmado de *Diabetes Mellitus* e/ou Neoplasia

Maligna (sem distinção de localização ou tipo histológico).

4.5 Critérios de Exclusão

Não foram considerados para o estudo os prontuários na condição de semiativos e aqueles contendo informações duvidosas ou inconsistentes.

4.6 Procedimento e Instrumento de Coleta de Dados

Para a coleta de dados dos prontuários foi utilizada uma ficha de coleta de dados (Apêndice 1), com dados de identificação, aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos. Primeiramente foi levantada uma planilha com dados de 183.124 pacientes que passaram por internações no HCFMRP no período de 2002 a 2012 com diagnóstico de DM, com e sem diagnóstico de neoplasias. Da lista inicial foram geradas (baseadas na CID-10) 2 listas de acordo com o diagnóstico, sendo uma de pacientes com DM e neoplasias e outra de pacientes somente com DM. Em seguida, procedeu-se à estratificação por sexo, separando cada lista por sexo. Estas listas foram aleatorizadas utilizando-se o programa Excel 2010. A partir daí, deu-se início à coleta dos dados, até a obtenção de 170 prontuários no grupo de casos (85 do sexo masculino e 85 do sexo feminino) e 340 prontuários no grupo de controles (170 do sexo masculino e 170 do sexo feminino) de acordo o cálculo do tamanho da amostra. Considerando-se que a prevalência de neoplasias em pacientes com *Diabetes Mellitus*, por dados obtidos de informações prévias é de 3%, procurando-se trabalhar com um nível de confiança de 95%, poder estatístico de 80% e população infinita calculou-se um tamanho amostral mínimo de 170 pacientes no grupo de casos (DM + NEO) e 340 pacientes no grupo controle (DM), considerando-se a proporção de 1 caso para 2 controles, de acordo com a seguinte fórmula:

$$n = \frac{Z^2 (1-p)/2 p(1-p)}{d^2}$$

Ao longo da coleta de dados, muitos prontuários estavam na condição de semiativos e foram excluídos da pesquisa, significando que não passaram por consultas no último ano. Foram considerados os prontuários ativos e de óbitos. Excluiu-se também os prontuários inconsistentes. Os prontuários de óbitos não foram excluídos por se entender que *óbito* é um

fator relacionado às doenças investigadas e que a exclusão destes dados poderia representar um viés importante para o estudo. A coleta ocorreu entre o período de novembro de 2013 a maio de 2014.

Fluxograma

4.7 Aspectos Éticos

O estudo proposto foi realizado utilizando-se informações secundárias do CPDH e dados dos prontuários dos pacientes, justificando-se assim, a não obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ressalta-se, portanto, que para minimizar ao máximo os riscos relacionados a este tipo de estudo, no que se refere à identificação acidental dos usuários, desvio e divulgação inadvertida das informações sigilosas e particulares, obtidas na coleta, manipulação e análise dos dados, somente os pesquisadores envolvidos neste projeto tiveram acesso às informações do Centro de Processamento de Dados Hospitalares (CPDH) e aos dados dos prontuários médicos.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, CAE (19052513.2.0000.5440) e protocolo (417.477 - 30/09/2013).

4.8 Análise Estatística

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do Excel 2010®, sendo as entradas realizadas e checadas por duas pessoas. As análises dos dados foram realizadas empregando o programa SAS versão 9.2 e STATA versão 13.0.

Análise descritiva: os dados foram analisados e são apresentados na forma de tabelas contendo frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (médias e medianas) e medidas de dispersão (desvio padrão e intervalos interquartis). Optou-se por apresentar medianas e seus respectivos intervalos interquartis como medida de tendência central dos dados contínuos porque a maioria destes apresentou distribuição assimétrica segundo os testes de normalidade.

Análise inferencial: na análise das variáveis contínuas, para a comparação das médias entre os grupos de casos e controles, utilizou-se o Teste T student e para as medianas, o Teste de Mann-Whitney; para a comparação de proporções entre os grupos utilizou-se o Teste do χ^2 .

Para as análises de associação dos dados categóricos, foram realizadas análises bivariadas e seus resultados são apresentados como valores de *odds ratio*. O método de Mantel-Haenszel foi empregado para o ajuste dos valores de *odds ratio* por se tratar de uma amostra estratificada pela variável *sexo*. A estratificação foi recurso utilizado em razão de o *sexo* ser fator associado à ocorrência de neoplasia, podendo influenciar a relação observada entre elas (PAGANO E GAVREAU, 2010).

Ao final, foi realizada análise de sensibilidade comparando os resultados do *odds ratio* estimado pelo método de Mantel-Haenszel com o *odds ratio* bruto e uma vez que não houve divergências entre os resultados foi realizada a regressão logística múltipla para verificar o efeito de covariáveis e possíveis confundimentos sobre a variável dependente.

A análise dos dados coletados a partir dos 510 prontuários selecionados permitiu caracterizar o perfil das internações de pacientes com diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM), associadas e não associadas ao diagnóstico de neoplasia. Foi possível identificar as principais características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas destas internações, especialmente quanto ao uso de Metformina e outros medicamentos indicados no tratamento do DM.

A análise descritiva dos dados mostrou que a maioria dos prontuários analisados eram de pacientes *casados* (59,2%), de *cor branca* (76%), que *não exerciam atividade remunerada* (52,3%) e *não procedentes de Ribeirão Preto* (60,8%). A comparação destas variáveis entre os grupos de casos e controles não mostrou diferença significativa (Tabelas 1 e 1.1). A análises destes dados segundo estratificação por sexo também não mostrou diferença significativa (Tabela 2 e 2.1).

No momento da coleta de dados, se observou que 48% (244) dos prontuários selecionados encontravam-se na condição de “*inativo*” devido a óbito do paciente, a maioria deles pertencendo ao grupo de casos (58,2%). A comparação desta variável entre os grupos mostrou ocorrência significativamente maior de óbitos no grupo de casos [OR ajustado 0,46 - IC95% (0,31; 0,71)]. Na análise desta variável por sexo encontrou-se ocorrência maior de óbitos no estrato masculino [OR Mantel-Haenzel 1,87 - IC95% (1,29; 2,72)] (Tabelas 1.1 e 2.1). Com relação à grande frequência de óbitos encontrada, optou-se por não excluir estes prontuários por se entender que se trata de um fator que pode estar relacionado às doenças investigadas e que a análise deste dado poderia acrescentar informações importantes ao estudo.

Tabela 1 – Descrição das variáveis sociodemográficas, segundo grupos (casos e controles).

GRUPO DM E NEO						GRUPO DM								
Variáveis	Masculino 85 (50%)	Feminino 85 (50%)	n (%) 170 (100%)	OR (IC)	Valor p	Masculino 170 (50%)	Feminino 170 (50%)	n (%) 340 (100%)	OR (IC)	Valor p	N (%) 510 (100%)	OR Bruto	OR Ajustado	Valor p
Idade Média (DP)	69 (10,3)	67 (11,8)	68 (11)			61,2 (11,2)	68,8 (11)	65 (12)			66,5 (11,6)			
Idade (anos)														
≥ 60 anos	69 (40,6%)	63 (37,1%)	132 (77,6%)			91 (26,8%)	133 (39,1%)	224 (65,9%)			356 (69,8%)			
35-59 anos	16 (9,4%)	22 (12,9%)	38 (22,4%)	1,51 (0,73; 3,12)	p > 0,05	79 (23,2%)	37 (10,9%)	116 (34,1%)	0,32 (0,20; 0,51)	p < 0,05	154 (30,2%)	1,80 (1,18; 2,75)	1,68 (0,98; 2,87)	p > 0,05
Cor														
Branca	67 (39,4%)	68 (40%)	135 (79,4%)			128 (37,6%)	125 (36,8%)	253 (74,4%)			388 (76,1%)			
Não-branca	18 (10,6%)	17 (10%)	35 (20,6%)	0,93 (0,44; 1,96)	p > 0,05	42 (12,4%)	45 (13,2%)	87 (25,6%)	1,10 (0,67; 1,79)	p > 0,05	122 (23,9%)	1,33 (0,85; 2,07)	0,84 (0,64; 1,09)	p > 0,05
Estado Civil														
Casado	63 (37,1%)	46 (27,1%)	109 (64,1%)			108 (31,8%)	85 (25%)	193 (56,8%)			302 (59,2%)			
Não Casado	22 (12,9%)	39 (22,9%)	61 (35,9%)	2,43 (1,27; 4,63)	p < 0,05	62 (18,2%)	85 (25%)	147 (43,2%)	1,74 (1,13; 2,69)	p < 0,05	208 (40,8%)	1,36 (0,94; 1,99)	0,956 (0,76; 1,10)	p > 0,05

*DP – desvio padrão.

Tabela 1.1 – Descrição das variáveis sociodemográficas, segundo grupos (casos e controles).

GRUPO DM E NEO						GRUPO DM								
Variáveis	Masculino 85 (50%)	Feminino 85 (50%)	n (%) 170 (100%)	OR (IC)	Valor p	Masculino 170 (50%)	Feminino 170 (50%)	n (%) 340 (100%)	OR (IC)	Valor p	N (%) 510 (100%)	OR Bruto	OR Ajustado	Valor p
Trabalha														
Sim	23 (13,5%)	52 (30,6%)	75 (44,1%)			101 (29,7%)	67 (19,7%)	168 (49,4%)			243 (47,6%)			
Não	62 (36,5%)	33 (19,4%)	95 (55,9%)	0,24 (0,12; 0,45)	p < 0,05	69 (20,3%)	103 (30,3%)	172 (50,6%)	2,25 (1,46; 3,47)	p < 0,05	267 (52,4%)	0,81 (0,56; 1,17)	0,89 (0,68; 1,16)	p > 0,05
Procedência														
Ribeirão Preto	36 (21,2%)	31 (18,2%)	67 (39,4%)			61 (17,9%)	72 (21,2%)	133 (39,1%)			200 (39,2%)			
Fora de RP	49 (28,8%)	54 (31,8%)	103 (60,6%)	1,28 (0,69; 2,37)	p > 0,05	109 (32,1%)	98 (28,8%)	207 (60,9%)	0,76 (0,49; 1,18)	p > 0,05	310 (60,8%)	1,01 (0,69; 1,48)	0,83 (0,55; 1,24)	p > 0,05
Situação do Prontuário														
Ativo	38 (22,4%)	33 (19,4%)	71 (41,8%)			93 (27,4%)	102 (30%)	195 (57,4 %)			266 (52,2%)			
Óbito	47 (27,6%)	52 (30,6%)	99 (58,2%)	1,27 (0,69; 2,35)	p > 0,05	77 (22,6%)	68 (20%)	145 (42,6%)	0,80 (0,52; 1,24)	p > 0,05	244 (47,8%)	0,53 (0,37; 0,77)	0,46 (0,31; 0,71)	p < 0,05

Tabela 2 – Descrição das variáveis sociodemográficas, estratificadas por sexo.

Variáveis	MASCULINO			FEMININO				OR Bruto	OR MH	Valor p	Valor p (interação)
	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	N (%)				
	85 (50%)	170 (50%)	255 (100%)	85 (50%)	170 (50%)	255 (100%)	510 (100%)				
Idade (anos)											
≥ 60 anos	69 (40,6%)	91 (26,8%)	160 (62,8%)	63 (37,1%)	133 (39,1%)	196 (76,9%)	356 (69,8%)				
35-59 anos	16 (9,4%)	79 (23,2%)	95 (37,2%)	22 (12,9%)	37 (10,9%)	59 (23,1%)	154 (30,2%)	0,56 (0,36; 0,85)	0,56 (0,37; 0,86)	p < 0,05	p < 0,05
Cor											
Branca	67 (39,4%)	128 (37,6%)	195 (76,5%)	68 (40%)	125 (36,8%)	193 (75,7%)	388 (76,1%)				
Não-branca	18 (10,6%)	42 (12,4%)	60 (23,5%)	17 (10%)	45 (13,2%)	62 (24,3%)	122 (23,9%)	1,33 (0,85; 2,07)	1,33 (0,85; 2,07)	p > 0,05	p > 0,05
Estado Civil											
Casado	63 (37,1%)	108 (31,8%)	171 (67,1 %)	46 (27,1%)	85 (25%)	131 (51,4%)	302 (59,2%)				
Não Casado	22 (12,9%)	62 (18,2%)	84 (32,9%)	39 (22,9%)	85 (25%)	124 (48,6%)	208 (40,8%)	0,74 (0,50; 1,07)	0,73 (0,50; 1,07)	p > 0,05	p > 0,05

Tabela 2.1 – Descrição das variáveis sociodemográficas, estratificadas por sexo.

Variáveis	MASCULINO			FEMININO			N (%)	OR Bruto	OR MH	Valor p	Valor p (interação)
	Grupo DM e NEO (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	Grupo DM e NEO (%)	Grupo DM n (%)	n (%)					
Ocupação											
Trabalha	23 (13,5%)	101 (29,7%)	124 (48,6%)	52 (30,6%)	67 (19,7%)	119 (46,7%)	243 (47,6%)	0,81 (0,56; 1,17)	0,82 (0,57; 1,17)	p < 0,05	p < 0,05
Não trabalha	62 (36,5%)	69 (20,3%)	131 (51,4%)	33 (19,4%)	103 (30,3%)	136 (53,3%)	267 (52,4%)				
Procedência											
Ribeirão Preto	36 (21,2%)	61 (17,9%)	97 (38%)	31 (18,2%)	72 (21,2%)	103 (40,4%)	200 (39,2%)	1,01 (0,69; 1,48)	1,01 (0,70; 1,47)	p > 0,05	p > 0,05
Fora de RP	49 (28,8%)	109 (32,1%)	158 (62%)	54 (31,8%)	98 (28,8%)	152 (59,6%)	310 (60,8%)				
Situação do Prontuário											
Ativo	38 (22,4%)	93 (27,4%)	131 (51,4%)	33 (19,4%)	102 (30%)	135 (52,9%)	266 (52,2%)	1,88 (1,29; 2,72)	1,87 (1,29; 2,72)	p > 0,05	p > 0,05
Óbito	47 (27,6%)	77 (22,6%)	124 (48,6%)	52 (30,6%)	68 (20%)	120 (47,1%)	244 (47,8%)				

A mediana geral da variável *idade* foi de 66 anos e intervalo interquartil (IQ) de 16, sendo 68 anos no grupo de casos e 65 anos no grupo controle (IQ=17 em ambos os grupos). Ao se comparar os grupos, observou-se diferenças entre os grupos casos e controles ($p < 0,05$), entre os subgrupos masculinos e femininos do grupo de controles ($p < 0,05$) (Tabela 3) e entre os indivíduos do sexo masculino dos grupos de casos e controles ($p < 0,05$) (Tabela 4). Quando a variável *idade* foi categorizada em dois níveis (35 a 59 anos e ≥ 60 anos) e comparadas entre os dois grupos, não houve diferença significativa, considerando-se o *odds ratio* ajustado (Tabela 1).

Os prontuários também foram avaliados quanto a algumas variáveis clínicas consideradas de relevância para o estudo (Tabelas 3, 5, 5.1 e 5.2). Foram levantados dados quanto ao *tempo de diagnóstico de DM e de neoplasias (meses)*, *referência ao uso (prévio e nos últimos 12 meses)* e ao *tempo de uso de Metformina e de outro antidiabético oral*, bem como as *doses utilizadas de metformina e de outro antidiabético oral* (mediana da dose em mg). Buscaram-se também registros do *uso de insulina NPH e de insulina regular (alguma vez na vida e nos últimos 12 meses)*, além da *dose utilizada* (mediana em UI) de cada uma, nos últimos 12 meses.

Para a variável *tempo de diagnóstico de DM*, observou-se mediana de 132 meses (IQ 168) no grupo de casos e de 132 meses (IQ 174) no grupo controle, não havendo diferença entre os mesmos ($p > 0,05$). Para a variável *tempo de diagnóstico da neoplasia*, referente apenas ao grupo de casos, observou-se mediana de 24 meses (IQ 60,5) para o sexo masculino e 36 meses (IQ 63) para o sexo feminino. A comparação entre os sexos não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 3).

A maioria dos prontuários analisados trazia registros de *uso de metformina prévio* (54,3%), sendo 18,4% no grupo de casos e 35,9% no grupo de controles, com diferença entre os grupos apenas após ajuste por regressão logística múltipla [OR ajustado 1,75 IC95% (1,02; 3,01), $p < 0,05$] (Tabela 5). Entretanto, a análise desta variável considerando-se estratificação por sexo não mostrou associação significativa [OR MH = 0,94; IC95% (0,65; 1,36)] (Tabela 10). Para *uso atual de metformina* (nos últimos 12 meses), encontrou-se registro em 33% dos prontuários, sendo 11% no grupo de casos e 22% no grupo de controles, também sem diferença significativa na comparação destes grupos [OR ajustado 0,70 IC95% (0,40; 1,23)], $p > 0,05$] (Tabela 5) e nem na análise estratificada [OR MH 1,19 IC95% (0,80; 1,77)] (Tabela 6). Ao analisar a variável *tempo de uso de metformina prévio*, encontrou-se mediana de 24 meses (IQ 45) para os casos e de 48 meses (IQ 73,5) para os controles, com diferença entre os grupos ($p < 0,05$), mostrando maior tempo de uso da medicação entre os controles (Tabela 3).

A análise estratificada desta variável não mostrou diferença significativa segundo o sexo (Tabela 4). A *mediana da dose de metformina* utilizada nos últimos 12 meses não variou entre os grupos de casos e controles [1700 mg (IQ 1287,5) e 1700 mg (IQ 1550) respectivamente] valor $p > 0,05$ (Tabela 3). Os valores desta variável também não variaram ao se considerar a estratificação por sexo (valor $p > 0,05$), não mostrando diferença significativa (Tabela 4).

Tabela 3 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas contínuas, segundo os grupos (casos e controles).

Variáveis	GRUPO DM E NEO				GRUPO DM				N	
	Masculino	Feminino	Subtotal	Valor p	Masculino	Feminino	Subtotal	Valor p	Total	Valor p
	Mediana (IQ*)	Mediana (IQ*)	Mediana(IQ*)		Mediana (IQ*)	Mediana (IQ*)	Mediana(IQ*)		Mediana (IQ*)	
	85 (50%)	85 (50%)	170 (100%)		170 (50%)	170 (50%)	340 (100%)		510 (100%)	
Idade	70 (15)	66 (18)	68 (17)	p > 0,05	60 (17)	68 (17)	65 (17)	p < 0,05	66 (16)	p < 0,05
Tempo de Diagnóstico										
DM	144 (180)	120 (168)	132 (168)	p > 0,05	120 (180)	132 (180)	132 (174)	p > 0,05	132 (180)	p > 0,05
NEO	24 (60,5)	36 (63)	24 (60)	p > 0,05				----	24 (60)	
Recidiva	24 (55,5)	24 (52)	24 (48)	p > 0,05					24 (48)	
Tempo de Uso Prévio (meses)										
Metformina	48 (48)	24 (28,5)	24 (45)	p < 0,05	36 (72)	48 (78,25)	48 (73,5)	p > 0,05	36 (72)	p < 0,05
Outro Antidiabético Oral	48 (84)	36 (60)	36 (72)	p < 0,05	48 (60)	36 (72)	36 (72)	p > 0,05	36 (72)	p > 0,05
Insulina NPH	36 (126)	60 (96)	48 (108)	p > 0,05	48 (132,5)	66 (114)	60 (120)	p > 0,05	48 (111)	p > 0,05
Insulina Regular	24 (51,75)	24 (45)	24 (51)	p > 0,05	24 (81)	17 (46,5)	24 (56,5)	p > 0,05	24 (55,25)	p > 0,05
Dose (nos últimos 12 meses)										
Metformina	1700 (700)	1700 (1550)	1700 (1287,5)	p > 0,05	1700 (1125)	1700 (1550)	1700 (1550)	p > 0,05	1700 (1550)	p > 0,05
Outro Antidiabético Oral	10 (10)	15 (13)	10 (10)	p > 0,05	10 (10)	15 (13)	10 (10)	p > 0,05	10 (10)	p > 0,05
Insulina NPH	29 (21,5)	33 (46,25)	30 (27,5)	p > 0,05	40 (36)	40,5 (38)	40 (35)	p > 0,05	38 (36)	p < 0,05
Insulina Regular	8 (4)	19 (23)	8,5 (4)	p < 0,05	18 (11,5)	12,5 (11,5)	15 (12)	p > 0,05	12 (12)	p > 0,05

*IQ – intervalo interquartil

Tabela 4 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas contínuas, estratificadas por sexo.

	MASCULINO				FEMININO					
Variáveis	Grupo DM e NEO	Grupo DM	Subtotal	Valor p	Grupo DM e NEO	Grupo DM	Subtotal	Valor p	Total	Valor p
	Mediana (IQ)	Mediana (IQ)	Mediana (IQ)		Mediana (IQ)	Mediana (IQ)	Mediana (IQ)		Mediana (IQ)	
	85 (50%)	170 (50%)	255 (100%)		85 (50%)	170 (50%)	255 (100%)		510 (100%)	
Idade	70 (15)	60 (17)	67 (18)	p < 0,05	66 (18)	68 (17)	64 (72,695)	p > 0,05	66 (16)	p < 0,05
Diagnóstico										
DM	144 (180)	120 (180)	132 (168)	p > 0,05	120 (168)	132 (180)	144 (180)	p > 0,05	132 (180)	p > 0,05
NEO	24 (60,5)		----	----	36 (63)	----		----	24 (60)	----
Recidiva	24 (55,5)		----	----	24 (52)	----		----	24 (48)	----
Tempo de Uso Prévio (meses)										
Metformina	48 (48)	36 (72)	36 (72)	p > 0,05	24 (28,5)	48 (78,25)	36 (60)	p < 0,05	36 (72)	p > 0,05
Outro Antidiabético Oral	48 (84)	48 (60)	36 (72)	p > 0,05	36 (60)	36 (72)	48 (81)	p > 0,05	36 (72)	p > 0,05
Insulina NPH	36 (126)	48 (132,5)	60 (108)	p > 0,05	60 (96)	66 (114)	48 (126,75)	p > 0,05	48 (111)	p > 0,05
Insulina Regular	24 (51,75)	24 (81)	20,5 (33,5)	p > 0,05	24 (45)	17 (46,5)	24 (80)	p > 0,05	24 (55,25)	p > 0,05
Dose (nos últimos 12 meses)										
Metformina	1700 (700)	1700 (1125)	1700 (1418,75)	p > 0,05	1700 (1550)	1700 (1550)	1700 (1125)	p > 0,05	1700 (1550)	p > 0,05
Outro antidiabético Oral	10 (10)	10 (10)	10 (10)	p > 0,05	15 (13)	15 (13)	10 (10)	p > 0,05	10 (10)	p > 0,05
Insulina NPH	29 (21,5)	40 (36)	40 (32,5)	p > 0,05	33 (46,25)	40,5 (38)	35 (31,25)	p > 0,05	38 (31)	p > 0,05
Insulina Regular	8 (4)	18 (11,5)	15 (10,5)	p < 0,05	19 (23)	12,5 (11,5)	10 (12)	p > 0,05	12 (12)	p > 0,05

*IQ – intervalo interquartil.

Tabela 5 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, segundo os grupos (casos e controles).

GRUPO DM E NEO						GRUPO DM									
Variáveis	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	N (%)	Valor p	OR Bruto	OR Ajustado	Valor p
Uso de Metformina Prévio															
Sim	45 (26,5%)	49 (28,8%)	94 (55,3%)			90 (26,5%)	93 (27,4%)	183 (53,8%)			277 (54,31%)				
Não	40 (23,5%)	36 (21,2%)	76 (44,7%)	0,83 (0,45; 1,51)	p > 0,05	80 (23,5%)	77 (22,6%)	157 (46,2%)	0,93 (0,61; 1,43)	p > 0,05	233 (45,69%)	p > 0,05	1,06 (0,73;1,54)	1,75 (1,02; 3,01)	p < 0,05
Uso de Metformina Atual															
Sim	27 (15,9%)	24 (14,1%)	51 (30%)			56 (16,5%)	59 (17,4%)	115 (33,8%)			166 (32,5%)				
Não	58 (34,1%)	61 (35,9%)	119 (70%)	1,18 (0,61; 2,28)	p > 0,05	114 (33,5%)	111 (32,6%)	225 (66,2%)	0,92 (0,59; 1,45)	p > 0,05	344 (67,5%)	p > 0,05	0,84 (0,56, 1,25)	0,70 (0,40; 1,23)	p > 0,05

Tabela 5.1 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, segundo os grupos (casos e controles).

Variáveis	GRUPO DM E NEO			GRUPO DM											
	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	N (%)	Valor p	OR Bruto	OR Ajustado	Valor p
Uso de Outro Antidiabético Oral Prévio															
Sim	56 (32,9%)	55 (32,4%)	111 (65,3%)			99 (29,1%)	104 (30,6%)	203 (59,7%)			314 (61,57%)				
Não	29 (17,1%)	30 (17,6%)	59 (34,7%)	1,05 (0,56; 1,98)	p > 0,05	71 (20,9%)	66 (19,4%)	137 (40,3%)	0,88 (0,57; 1,36)	p > 0,05	196 (38,43%)	p > 0,05	1,27 (0,86; 1,86)	1,05 (0,77; 1,43)	p > 0,05
Uso de Outro Antidiabético Oral Atual															
Sim	24 (14,1%)	17 (10%)	41 (24,1%)			29 (8,5%)	33 (9,7%)	62 (18,2%)			103 (20,2%)				
Não	61 (35,9%)	68 (40%)	129 (75,9%)	1,57 (0,77; 3,20)	p > 0,05	141 (41,5%)	137 (40,3%)	278 (81,8%)	0,85 (0,49; 1,48)	p > 0,05	407 (79,8%)	p > 0,05	1,42 (0,91; 2,23)	1,32 (0,76; 2,29)	p > 0,05
Uso de insulina NPH Prévio															
Sim	47 (27,6%)	42 (24,7%)	89 (52,4%)			100 (29,4%)	77 (22,6%)	177 (52,1%)			266 (52,16%)				
Não	38 (22,4%)	43 (25,3%)	81 (47,6%)	1,27 (0,69; 2,31)	p > 0,05	70 (20,6%)	93 (27,4%)	163 (47,9%)	1,72 (1,12; 2,65)	p < 0,05	244 (47,84%)	p > 0,05	1,01 (0,70; 1,46)	1,23 (0,62; 2,44)	p > 0,05

Tabela 5.2 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, segundo os grupos (casos e controles).

GRUPO DM E NEO					GRUPO DM										
Variáveis	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)	OR (IC)	Valor p	N (%)	Valor p	OR Bruto	OR Ajustado	Valor p
Uso de insulina NPH Atual															
Sim	37 (21,8%)	32 (18,8%)	69 (40,6%)			84 (24,7%)	62 (18,2%)	146 (42,9%)			215 (42,2%)				
Não	48 (28,2%)	53 (31,2%)	101 (59,4%)	1,28 (0,69; 2,36)	p > 0,05	86 (25,3%)	108 (31,8%)	194 (57,1%)	1,7014 (1,10; 2,62)	p < 0,05	295 (57,8%)	p > 0,05	0,91 (0,62; 1,32)	0,82 (0,41; 1,64)	p > 0,05
Uso de Insulina Regular Prévio															
Sim	15 (8,8%)	15 (8,8%)	30 (17,6%)			30 (17,6%)	29 (17,1%)	59 (17,4%)			89 (17,45%)				
Não	70 (41,2%)	70 (41,2%)	140 (82,4%)	1,00 (0,45; 2,20)	p > 0,05	140 (82,4%)	141 (82,9%)	281 (82,6%)	1,04 (0,59; 1,83)	p > 0,05	421 (82,55%)	p > 0,05	1,02 (0,63; 1,66)	1,08 (0,53; 2,20)	p > 0,05
Uso de Insulina Regular Atual															
Sim	6 (3,5%)	12 (7,1%)	18 (10,6%)			17 (5%)	21 (6,2%)	38 (11,2%)			56 (11%)				
Não	79 (46,5%)	73 (42,9%)	152 (89,4%)	0,46 (0,16; 1,29)	p > 0,05	153 (45%)	149 (43,8%)	302 (88,8%)	0,79 (0,40; 1,55)	p > 0,05	454 (89%)	p > 0,05	0,94 (0,52; 1,70)	1,12 (0,47; 2,65)	p > 0,05

Tabela 6 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, estratificadas por sexo.

Variáveis	MASCULINO			FEMININO			N (%)	OR Bruto	OR MH	Valor p	Valor p (interação)
	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)					
Uso de Metformina Prévio											
Sim	45 (26,5%)	90 (26,5%)	135 (52,9%)	49 (28,8%)	93 (27,4%)	142 (55,7%)	277 (54,3%)	0,94 (0,65; 1,36)	0,94 (0,65; 1,36)	p > 0,05	p > 0,05
Não	40 (23,5%)	80 (23,5%)	120 (47,1%)	36 (21,2%)	77 (22,6%)	113 (44,3%)	233 (45,7%)				
Uso de Metformina Atual											
Sim	27 (15,9%)	56 (16,5%)	83 (32,5%)	24 (14,1%)	59 (17,4%)	83 (32,5%)	166 (32,5%)	1,19 (0,80; 1,78)	1,19 (0,80; 1,77)	p > 0,05	p > 0,05
Não	58 (34,1%)	114 (33,5%)	172 (67,5%)	61 (35,9%)	111 (32,6%)	172 (67,6%)	344 (67,5%)				
Uso de Outro Antidiabético Oral Prévio											
Sim	56 (32,9%)	99 (29,1%)	155 (60,8%)	55 (32,4%)	104 (30,6%)	159 (62,4%)	314 (61,6%)	0,79 (0,54; 1,16)	0,79 (0,53; 1,16)	p > 0,05	p > 0,05
Não	29 (17,1%)	71 (20,9%)	100 (39,2%)	30 (17,6%)	66 (19,4%)	96 (37,6%)	196 (38,4%)				
Uso de Outro Antidiabético Oral Atual											
Sim	24 (14,1%)	29 (8,5%)	53 (20,8%)	17 (10%)	33 (9,7%)	50 (19,6%)	103 (20,2%)	0,70 (0,45; 1,09)	0,70 (0,45; 1,10)	p > 0,05	p > 0,05
Não	61 (35,9%)	141 (41,5%)	202 (79,2%)	68 (40%)	137 (40,3%)	205 (80,4%)	407 (79,8%)				

Em relação ao *uso de outros antidiabéticos orais* *prévios*, encontraram-se registros em mais de 60% dos prontuários, com predomínio no grupo de casos (65%), mas sem diferença significativa quando comparado ao grupo de controles (OR ajustado 1,05; IC95% [0,77; 1,43], $p > 0,05$) (Tabela 8). A análise estratificada também não revelou diferença significativa [OR MH 0,79 IC95% (0,53; 1,16)] (Tabela 6).

Em aproximadamente 71% destes prontuários havia referência ao uso de apenas um tipo de outro antidiabético oral, enquanto em 29% havia referência ao uso de dois ou mais tipos diferentes. Os antidiabéticos orais mais encontrados nos registros foram glibenclamida (80%), seguida da clorpropamida (11%), gliclazida (6%), glimepirida (3%) e acarbose, nateglinida e repaglinida somaram 1% do total. A *mediana da dose* da glibenclamida, o antidiabético mais frequentemente utilizado, foi de 10mg/dia (IQ 5mg/dia). Referência ao *uso atual de outros antidiabéticos orais* foi encontrada em 20,2% dos prontuários, sem diferença entre os grupos de casos e controles ou ao se considerar o sexo [OR ajustado 1,32 IC95% (0,76; 2,29), $p > 0,05$ e OR MH 0,70 IC95% (0,45; 1,10)] (Tabelas 5.1 e 6). A *mediana do tempo de uso de outro antidiabético oral* foi comparada entre o grupo de casos e controles, assim como entre os sexos masculino e feminino, mas não se observou diferenças significativas ($p > 0,05$) (Tabelas 3 e 4). Já a comparação da *mediana do tempo de uso de outro antidiabético oral* entre o sexo masculino e feminino no grupo de casos mostrou diferença significativa ($p < 0,05$), com predomínio do uso entre os homens com DM e Neo (Tabela 3).

Observou-se que em mais da metade dos prontuários pesquisados havia relato do *uso de insulina NPH* *prévios*, especialmente entre os homens, mas sem diferença significativa entre os grupos [OR ajustado 1,23 IC 95% (0,62;2,44)], $p > 0,05$) (Tabela 5.1) e entre os sexos [OR MH 0,99 IC 95% (0,68;1,43)] (Tabela 11). Referência ao *uso atual de insulina NPH* foi encontrada em 42,2% dos prontuários, o que também não representou diferença significativa entre os grupos [OR ajustado 0,82 IC 95% (0,41;1,64)] $p > 0,05$ (Tabela 5.2) e entre os sexos [OR MH 1,10 IC 95% (0,76;1,60)] (Tabela 6.1). Os valores das medianas de *tempo de uso de insulina NPH*, comparadas entre os grupos de casos e controles, também não se mostraram diferentes ($p > 0,05$). Já a *mediana da dose de insulina NPH* utilizada nos últimos 12 meses foi maior no grupo de controles, indicando uso de doses significativamente maiores desta medicação nos pacientes com diabetes que não desenvolveram, até o momento da coleta dos dados, neoplasia ($p < 0,05$).

Em apenas 17,4% dos prontuários analisados havia relato do *uso de insulina regular prévio* [OR ajustado 1,08 IC 95% (0,53;2,20) e OR MH 0,98; IC 95% (0,60;1,59)] e 11% de referências ao *uso de insulina regular atualmente* (OR ajustado 1,12 IC 95% (0,47; 2,65)] e OR MH 1,06; IC 95% 0,59;1,93)], mas sem diferença significativa entre os grupos e entre os sexos para nenhuma destas variáveis (Tabelas 5.2 e 6.1).

As medianas de *tempo de uso de insulina regular prévio* e as medianas da *dose utilizada nos últimos 12 meses*, comparadas entre os grupos de casos e controles, não mostraram diferença significativa ($p > 0,05$). Ao se comparar estas variáveis considerando-se os sexos, encontrou-se mais registros de uso de insulina regular nos prontuários dos indivíduos controles do sexo masculino [mediana 18 meses (11,5)], valor $p < 0,05$ (Tabelas 3 e 4).

Tabela 6.1 – Descrição das variáveis clínico-epidemiológicas categóricas, estratificadas por sexo.

Variáveis	MASCULINO			FEMININO				OR Bruto	OR MH	Valor p	Valor p interação
	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	N (%)				
Uso de Insulina NPH Prévio											
Sim	47 (27,6%)	100 (29,4%)	147 (57,6%)	42 (24,7%)	77 (22,6%)	119 (46,7%)	266 (52,2%)	0,99 (0,68; 1,42)	0,99 (0,68; 1,43)	p > 0,05	p > 0,05
Não	38 (22,4%)	70 (20,6%)	108 (42,4%)	43 (25,3%)	93 (27,4%)	136 (53,3%)	244 (47,8%)				
Uso de Insulina NPH Atual											
Sim	37 (21,8%)	84 (24,7%)	121 (47,5%)	32 (18,8%)	62 (18,2%)	94 (36,9%)	215 (42,2%)	1,10 (0,76; 1,60)	1,10 (0,76; 1,60)	p > 0,05	p > 0,05
Não	48 (28,2%)	86 (25,3%)	134 (52,5%)	53 (31,2%)	108 (31,8%)	161 (63,1%)	295 (57,8%)				
Uso de Insulina Regular Prévio											
Sim	15 (8,8%)	30 (17,6%)	45 (17,6%)	15 (8,8%)	29 (17,1%)	44 (17,3%)	89 (17,4%)	0,98 (0,60; 1,59)	0,98 (0,60; 1,59)	p > 0,05	p > 0,05
Não	70 (41,2%)	140 (82,4%)	210 (82,4%)	70 (41,2%)	141 (82,9%)	211 (82,7%)	421 (82,6%)				
Uso de Insulina Regular Atual											
Sim	6 (3,5%)	17 (5%)	23 (9%)	12 (7,1%)	21 (6,2%)	33 (12,9%)	56 (11%)	1,06 (0,59; 1,92)	1,06 (0,59; 1,93)	p > 0,05	p > 0,05
Não	79 (46,5%)	153 (45%)	232 (91%)	73 (42,9%)	149 (43,8%)	222 (87,1%)	454 (89%)				

A tabela 12 mostra o perfil de morbidades registradas nos prontuários. Ao analisar a variável *recidiva*, também referente apenas ao grupo de casos, havia registro da sua ocorrência em 28,8% dos prontuários, sendo 12,4% nos prontuários de pacientes masculinos e 16,5% nos prontuários de pacientes femininos, sem diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 7). A mediana do *tempo de recidiva após o diagnóstico* foi de 24 meses (IQ 55,5) para o sexo masculino e 24 (IQ 52) para o sexo feminino, sem diferença entre estes dois grupos (valor $p > 0,05$) (Tabela 3), sugerindo não haver influência do sexo nesta variável.

Encontrou-se em aproximadamente 80% dos prontuários a referência à *hipertensão*, com predomínio no grupo de controles (81,5%), porém sem diferença significativa ao compará-lo ao grupo de casos [OR ajustado 0,83 IC 95% (0,51; 1,35)], valor $p > 0,05$. Também não observou-se diferença entre os sexos na análise estratificada [OR MH 0,72 IC 95% (0,46; 1,12)] (Tabelas 7 e 8).

Referência à *obesidade* foi encontrada em aproximadamente 48% dos prontuários analisados, com predomínio no grupo controle, sendo observada diferença significativa quando comparado ao grupo de casos [OR ajustado 0,61 IC 95% (0,40; 0,93)], valor $p < 0,05$ (Tabela 12). A análise estratificada da variável *obesidade* também mostrou diferença entre os sexos, predominando no sexo feminino [OR MH 0,67 IC 95% (0,46; 0,98)] (Tabela 8).

O relato de *tabagismo* foi encontrado em 50,4% dos prontuários, com predomínio no grupo de casos (55,3%), com diferença significativa quando comparado ao grupo controle apenas após ajuste por regressão logística múltipla [OR ajustado 1,53 IC 95% (1,10; 2,31)] (Tabela 7). A comparação desta variável entre os sexos não mostrou diferença significativa [OR MH 1,39 IC 95% (0,94; 2,04)] (Tabela 8).

A análise dos dados utilizando-se a técnica de regressão logística múltipla mostrou que as covariáveis *prontuários ativos*, *obesidade*, *tabagismo* e *uso de metformina prévio* foram capazes de influenciar a variável resposta sendo que *prontuários ativos* e *obesidade* foram as variáveis preditoras menos associadas ao diagnóstico de neoplasia entre os pacientes com DM prévio, enquanto *tabagismo* e *uso de metformina prévio* foram as variáveis preditoras mais associadas (tabela 9). Quanto ao *uso de metformina prévio* os resultados devem ser analisados com cautela, visto que o resultado observado reflete a influência desta variável no contexto das outras covariáveis. Além disso, é importante considerar que o limite inferior do intervalo de confiança desta variável está muito próximo de 1.

Tabela 7 – Perfil de morbidades, segundo os grupos (casos e controles).

GRUPO DM E NEO				GRUPO DM						
Variáveis	Masculino	Feminino	n (%)	Masculino	Feminino	n (%)	N (%)	OR Bruto	OR ajustado	Valor p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)					
Recidiva										
Sim	21 (12,35%)	28 (16,47%)	49 (28,82%)				49 (28,82%)			
Meses após diagnóstico Média (DP)	46,67 (56,67)	39,1 (38,73)	42,88 (48,66)							
Hipertensão Arterial										
Sim	64 (75,3%)	65 (76,5%)	129 (75,9%)	130 (76,5%)	147 (86,5%)	277 (81,5%)	406 (79,6%)			
Não	21 (24,7%)	20 (23,5%)	41 (24,1%)	40 (23,5%)	23 (13,5%)	63 (18,5%)	104 (20,4%)	1,40 (0,90; 2,18)	0,83 (0,51; 1,35)	p > 0,05
Obesidade										
Sim	27 (31,8%)	43 (50,6%)	70 (41,2%)	65 (38,2%)	107 (62,9%)	172 (50,6%)	242 (47,4%)			
Não	58 (68,2%)	42 (49,4%)	100 (58,8%)	105 (61,8%)	63 (37,1%)	168 (49,4%)	268 (52,6%)	1,46 (1,00; 2,12)	0,61 (0,40; 0,93)	p < 0,05
Tabagismo										
Sim	60 (35,3%)	34 (20%)	94 (55,3%)	108 (31,8%)	55 (16,2%)	163 (47,9%)	257 (50,4%)			
Não	25 (14,7%)	51 (30%)	76 (44,7%)	62 (18,2%)	115 (33,8%)	177 (52,1%)	253 (49,6%)	0,74 (0,51; 1,08)	1,53 (1,10; 2,31)	p < 0,05

Tabela 8 – Perfil de morbidades, estratificada por sexo.

MASCULINO				FEMININO					
Variáveis	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	Grupo DM e NEO n (%)	Grupo DM n (%)	n (%)	N (%)	OR Bruto	OR MH
Recidiva									
Sim	21 (12,35%)			28 (16,47%)					
Meses após diagnóstico Média (DP)	46,67 (56,67)			39,1 (38,73)					
Hipertensão Arterial									
Sim	64 (75,3%)	130 (76,5%)	194 (76,1%)	65 (76,5%)	147 (86,5%)	212 (83,1%)	406 (79,6%)		
Não	21 (24,7%)	40 (23,5%)	61 (23,9%)	20 (23,5%)	23 (13,5%)	43 (16,9%)	104 (20,4%)	0,71 (0,45; 1,11)	0,72 (0,46; 1,12)
Obesidade									
Sim	27 (31,8%)	65 (38,2%)	92 (36,1%)	43 (50,6%)	107 (62,9%)	150 (58,8%)	242 (47,4%)		
Não	58 (68,2%)	105 (61,8%)	163 (63,9%)	42 (49,4%)	63 (37,1%)	105 (41,2%)	268 (52,6%)	0,68 (0,47; 0,99)	0,67 (0,46; 0,98)
Tabagismo									
Sim	60 (35,3%)	108 (31,8%)	168 (65,9%)	34 (20%)	55 (16,2%)	89 (34,9%)	257 (50,6%)		
Não	25 (14,7%)	62 (18,2%)	87 (34,1%)	51 (30%)	115 (33,8%)	166 (65,1%)	253 (49,6%)	1,34 (0,92; 1,94)	1,39 (0,94; 2,04)

Tabela 9 - Análise por regressão logística múltipla considerando as variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas.

Variáveis	<i>Odds ratio ajustado</i>	Intervalo de confiança 95%	Valor p
Cor (branca)	0,83	0,64 - 1,09	p > 0,05
Estado Civil (casado)	0,95	0,76 - 1,20	p > 0,05
Idade ($\geq$ 60 anos)	1,68	0,98 - 2,87	p > 0,05
Município (Ribeirão Preto)	0,83	0,55 - 1,24	p > 0,05
Trabalha (sim)	0,89	0,68 - 1,16	p > 0,05
Prontuário (ativo)	0,47	0,31 - 0,71	p < 0,05*
Sexo (masculino)	0,85	0,55 - 1,32	p > 0,05
Hipertensão Arterial (sim)	0,83	0,51 - 1,35	p > 0,05
Obesidade (sim)	0,61	0,40 - 0,93	p < 0,05*
Tabagismo (sim)	1,53	1,20 - 2,31	p < 0,05*
Uso de Metformina Prévio (sim)	1,75	1,02 - 3,01	p < 0,05*
Uso de Metformina Atual (sim)	0,70	0,40 - 1,23	p > 0,05
Uso outro Antidiabético Oral Prévio (sim)	1,05	0,77 - 1,43	p > 0,05
Uso de outro Antidiabético Oral Atual (sim)	1,32	0,76 - 2,29	p > 0,05
Uso Insulina NPH Prévio (sim)	1,23	0,62 - 2,44	p > 0,05
Uso Insulina NPH Atual (sim)	0,82	0,41 - 1,64	p > 0,05
Uso Insulina Regular Prévio (sim)	1,08	0,53 - 2,20	p > 0,05
Uso de IR Atual (sim)	1,12	0,47 - 2,65	p > 0,05

Os resultados do presente estudo permitiram identificar as principais características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes portadores de diabetes que desenvolveram neoplasias, e compará-las com as de pacientes controles portadores de diabetes apenas. As maiores medianas de idade foram observadas no grupo de casos (portadores de diabetes e neoplasia), assim como ocorrência significativamente maior de óbitos. O *tempo de uso de metformina prévio*, a *dose de insulina NPH* utilizada nos últimos 12 meses e a *presença de obesidade* foram maiores entre os pacientes com diabetes sem neoplasia (grupo controle).

Devido ao fato deste estudo ser observacional, do tipo caso-controle, está muito sujeito a limitações, tais como: não fornecimento de medidas diretas de risco, dificuldade de conhecer com precisão a representatividade dos casos e controles do estudo, dificuldade ou impossibilidade de determinação de uma relação temporal clara entre o fator suspeito e a doença (COSTA E RUFFINO-NETO, 2010). No presente estudo pode ter ocorrido, por exemplo, viés de informação, visto que as informações foram extraídas de prontuários.

Badrick e Renehan (2014), discutem em seu estudo que ao longo dos últimos anos, o uso de bancos de dados para avaliar as relações entre diabetes, terapias antiadiabéticas e câncer produziu um grande número de estudos. Porém, os autores questionam as metodologias e relatam que pesquisadores sobre diabetes e câncer devem continuar colaborando, explorando bancos de dados novos e existentes, principalmente onde os resultados são raros. Relatam ainda que editores de periódicos nas áreas de diabetes e câncer precisam estar cientes dos perigos metodológicos e apoiar a busca de interpretações imparciais.

De acordo com Morales e Morris (2015), outro ponto importante dos estudos sobre o tema é que muitos estudos são experimentais *in vitro* ou *in vivo* utilizando modelos animais e os seus resultados podem não traduzir desfechos clínicos em seres humanos. Os autores relatam que embora pareça haver evidência laboratorial considerável para suportar o papel da metformina no tratamento do câncer, em muitos casos, as concentrações de metformina utilizadas em estudos *in vitro*, são bem acima das concentrações terapêuticas usadas em seres humanos. Além disso, pode ser que nem todos os tipos ou subtipos de câncer respondam à metformina da mesma forma.

Tsilidis e colaboradores (2014), defendem que desenhos de estudos e análises mais rigorosas são necessários nos estudos observacionais futuros, melhorando a confiabilidade dos resultados e evitando a realização de ensaios clínicos desnecessários.

Segundo alguns autores, evidências de ensaios clínicos randomizados e controlados bem conduzidos são considerados superiores aos estudos de observação, pois estudos de observação podem estar sujeitos a vieses, como resultado de problemas com o desenho do estudo e fatores de confusão desconhecidos ou não mensuráveis (MORALES E MORRIS, 2015; MALEK et al., 2013). Morales e Morris (2015) relatam que vários estudos observacionais, que avaliaram a associação entre a exposição à metformina, o risco de desenvolvimento de câncer e sobrevivência têm sido criticados devido às dificuldades relacionadas ao tempo de observação. Outros fatores que parecem diminuir a confiabilidade dos resultados observacionais seriam a variabilidade em relação ao tempo de exposição à droga, às diferenças na gravidade da doença ou diferenças de fenótipo biológico, bem como o grau de resistência à insulina. Entretanto, os autores comentam que embora os ensaios clínicos estejam relacionados a altos níveis de evidências, não existem justificativas para a realização de mais estudos devido aos longos períodos de acompanhamento exigidos, às inconsistências nas evidências disponíveis, aos altos custos e ao grande número de pacientes que seriam necessários para confirmar seu benefício. Os autores trazem que talvez seria prudente aguardar os resultados dos ensaios clínicos já em andamento antes de se iniciarem novas investigações.

Ressalta-se que estes estudos são onerosos e podem infringir a ética, à medida que envolvem seres humanos e frequentemente utilizam placebos. Uma outra forma de minimizar as limitações seria a realização de estudos do tipo coorte, onde o acompanhamento dos pacientes permite observação de longo prazo.

De acordo com Smith e Gale (2009), a associação de diabetes e câncer foi descrita pela primeira vez com um achado incidental no ano de 1932. Atualmente, esta ligação é bem reconhecida, porém o mecanismo fisiopatológico envolvido ainda não é claro. Existe uma concordância geral que DM tipo 2 e câncer compartilham fatores de risco potenciais, tais como: sexo, envelhecimento, alimentação, obesidade, sedentarismo, tabagismo, uso de álcool. No DM tipo 2, a hiperinsulinemia (tanto a endógena, a secundária à resistência à insulina ou a induzida devido a administração de formulações de insulina exógena) e a resistência à insulina são consideradas fatores de risco independentes para o desenvolvimento da neoplasia. Além destes, o stress oxidativo relacionado com a hiperglicemia, o acúmulo de produtos finais de glicação, e o baixo grau de inflamação também podem aumentar o risco de câncer (KASZNICKI et al., 2014).

Com relação ao atual estudo, os dados mostraram perfil sociodemográfico caracterizado por maior proporção de casados, aposentados, além de mediana de idade mais

elevada, especialmente no grupo de casos (DM e Neoplasias associados). De acordo com But et al. (2014), idade mais avançada está relacionada com um risco aumentado de muitas doenças, incluindo diabetes e câncer. No estudo de coorte de Pladys et al. (2015), que avaliou DM tipo 2 e mortalidade por câncer, a média de idade dos participantes foi 67,7 anos. Já no estudo de Mamtani et al. (2014), pacientes com diabetes, usuários de metformina, apresentaram uma mediana de idade de 62 anos *versus* 69 anos para utilizadores de sulfonilureias e geral de 65,5 anos, semelhante à mediana geral de idade do atual estudo (66 anos).

A maioria dos prontuários analisados foi de pacientes *não procedentes de Ribeirão Preto* (60,8%), mostrando a relevância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo na assistência de terceiro nível para a população de toda a região.

Quase 50% dos prontuários selecionados encontravam-se na condição de *inativo por óbito*, a maioria deles (58,2%) pertencendo ao grupo de casos, sugerindo o impacto da associação DM e Neoplasias na mortalidade destes pacientes. Vários estudos trazem que, além do risco maior de desenvolver câncer, o diabetes está ligado também ao aumento da mortalidade por câncer. Porém, vários fatores como tempo de doença, terapia com múltiplas drogas e a presença de comorbidades do diabetes também podem interferir, o que dificulta a avaliação do efeito do DM no risco e na mortalidade por câncer destes pacientes (MALEK et al., 2013).

Segundo But et al. (2014), os pacientes portadores de diabetes estão em maior risco de câncer desde o momento do diagnóstico de diabetes, embora uma maior probabilidade já esteja presente desde o momento pré-diabetes. Porém, a real duração da exposição a níveis elevados de insulina não pode ser avaliada de forma confiável, mesmo quando é conhecida a data precisa do diagnóstico, pois a resistência à insulina pode preceder o diagnóstico de diabetes em até 10 anos.

Na revisão sistemática e metanálise de Gu et al., (2015) a análise de um total de 20 estudos (8 estudos caso-controle e 12 estudos de coorte) mostrou que, quando comparados aos indivíduos não portadores de diabetes, os indivíduos com diabetes tiveram um risco aumentado de câncer de vesícula biliar (resumo do $RR= 1,56$, IC 95%: 1,36 - 1,79). Este aumento do risco se deu independentemente de tabagismo, índice de massa corporal e história de cálculos biliares, sem diferença entre os sexos.

O *tempo de diagnóstico de DM* observado no presente estudo foi elevado (aproximadamente 11 anos), significando exposição mais prolongada a níveis elevados de

glicemia, de insulina e maior tempo de uso de medicamentos específicos e todas as suas consequências nos dois grupos. Ao se deparar com um *tempo de diagnóstico de neoplasia* significativamente inferior ao *tempo de diagnóstico de DM* no grupo de casos (mediana de tempo de 2 anos e 11 anos, respectivamente), confirmou-se que, cronologicamente, as neoplasias foram identificadas após o aparecimento do DM.

No estudo de Becker et al. (2013), o registro de diagnóstico *diabetes mellitus* foi associado com um aumento de risco de câncer de endométrio independentemente dos valores de IMC, relato de tabagismo e tratamento antidiabético com metformina, sulfonilureias e insulina no modelo multivariado.

Recentemente, várias publicações começaram a apontar para a ligação entre medicamentos antidiabéticos e câncer. Entre os pacientes com diabetes, a metformina, uma biguanida utilizada no tratamento do DM, tem sido associada à diminuição do risco de desenvolvimento de vários tipos de cânceres (LIN et al., 2014), incluindo mama, cólon, pâncreas, fígado, pulmão e próstata, sugerindo possível papel protetor desta droga contra diversas neoplasias malignas (ANISIMOV, 2014).

No atual estudo, apesar de 54,3% dos prontuários analisados trazerem registros de *uso de metformina prévio*, esperava-se uma frequência de uso maior, considerando-se a relevância desta medicação para o tratamento para os portadores de DM tipo 2. O mesmo aconteceu com o *uso atual de metformina* (nos últimos 12 meses) que foi observado em apenas um terço dos prontuários. O *uso de metformina* mostrou-se associado à ocorrência de neoplasia após o ajuste para confundimentos, aparentemente contradizendo seu eventual efeito protetor. Esta associação não foi observada nas análises univariadas entre os grupos nem nas análises considerando-se a estratificação por sexo. Assim, este resultado deve ser interpretado com prudência já que este efeito é resultado da sua interação com todas as outras covariáveis incluídas durante a análise. Além disso, o resultado mostra um intervalo de confiança alargado com limite inferior muito próximo da igualdade, representando um significado estatístico que pode não traduzir uma relevância biológica.

Vários estudos pré-clínicos, epidemiológicos e clínicos recentes sugerem que o uso da metformina reduz a incidência de câncer também quando comparada a outras drogas antidiabéticas (MIRANDA et al., 2014; YU et al., 2014).

Para alguns autores este efeito se deve à sua capacidade de inibir o crescimento e a proliferação de células transformadas de diferentes linhagens celulares (KASZNICKI et al., 2014; YU et al., 2014). No entanto, muitos destes resultados foram obtidos de estudos *in vitro*

onde a concentração de metformina utilizada foi muito mais elevada do que a usada *in vivo* por via oral (MITSUHASHI et al., 2014).

O primeiro estudo observacional que liga a metformina à prevenção do câncer foi um caso-controle envolvendo 923 pacientes com DM tipo 2 no Reino Unido que mostrou redução de 23% no risco de desenvolvimento de câncer associada ao seu uso. Desde então houve um rápido aumento no número de estudos observacionais investigando a associação e várias metanálises destes estudos, tentando sintetizar as evidências emergentes (MORALES E MORRIS, 2015).

Uma metanálise envolvendo 18 estudos observacionais e 561.836 pacientes, relatou que o uso de metformina foi associada com uma redução global de 27% no risco de desenvolver qualquer malignidade (FRANCIOSI et al., 2013).

Associações consistentes foram relatadas em metanálises de estudos de coorte e caso-controles, gerando importantes resultados em favor da metformina (MORALES E MORRIS, 2015).

Com relação ao câncer de pâncreas, uma metanálise de 10 estudos de coorte e 3 estudos caso-controle, encontrou associação entre a utilização de metformina e risco significativamente menor de câncer do pâncreas entre pacientes com DM tipo 2 (RR 0,63; IC 95%: 0,46 – 0,86; $p=0,003$) (WANG et al., 2013).

O mesmo foi observado em dois outros estudos que avaliaram uso de metformina e risco de câncer de tireóide (TSENG, 2014) e de bexiga (TSENG, 2014), em pacientes com DM tipo 2, utilizando-se de dados secundários recuperados dos registros do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan. Em relação ao câncer de tireóide, de 1.414.723 pacientes com diabetes tipo 2, 795.321 foram classificados como “sempre utilizadores de metformina” e 619.402 “não utilizadores de metformina”. Após período de acompanhamento de 4 anos, observou-se o desenvolvimento de câncer de tireóide em 683 (0,09%) dos “sempre utilizadores de metformina” e em 1614 (0,26%) dos “não utilizadores de metformina”, representando incidência de 24,09/100.000 pessoas-ano e 87,33/100.000 pessoas-ano, respectivamente (TSENG, 2014). Resultado semelhante foi observado no estudo de câncer de bexiga, que acompanhou 408.189 “sempre utilizadores de metformina” e 532.519 “não utilizadores de metformina”, com incidência de 72,03/100.000 pessoas-ano entre os “sempre utilizadores de metformina” e 189,22/100.000 entre os “não utilizadores de metformina” (TSENG, 2014). O autor concluiu que o uso de metformina em pacientes com diabetes tipo 2 pode reduzir o risco de câncer de tireóide (TSENG, 2014) e de bexiga (TSENG, 2014).

Outro estudo avaliou 66.700 pacientes com DM, recém-diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, sendo um grupo em uso de metformina e o outro, não. A incidência de câncer de cabeça e pescoço foi 34% menor em pacientes em uso da metformina quando comparados aos pacientes não tratados com metformina (OR= 0,66; IC 95%: 0,55 – 0,79). Os riscos de câncer de orofaringe (OR ajustado= 0,66; IC 95%: 0,17 – 0,74) e carcinoma da nasofaringe (OR ajustado= 0,50; IC 95%: 0,31 – 0,80) foram significativamente menores no grupo de pacientes usuários da metformina (YEN et al., 2014).

Outros autores têm mostrado que a metformina está associada a um menor risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com câncer e diabetes concomitante, especialmente para câncer de mama, colorretal, ovário e câncer de endométrio (ZHANG E LI, 2014). Em um estudo de coorte prospectivo, envolvendo 1.353 pacientes com DM tipo 2, na Holanda, o uso de metformina foi associado à redução de 57% na mortalidade específica por câncer (LANDMAN, 2010). Vários outros estudos têm mostrado resultados semelhantes, com taxas variando de 15% a 44% na redução do risco de morte (MORALIS E MORRIS, 2014; MEI et al., 2014).

Apesar de grande número de estudos mostrarem benefícios relacionados ao uso de metformina, nem todos os resultados são suficientemente consistentes.

No estudo de coorte retrospectivo conduzido por Ko et al. e colaboradores (2014), a incidência de câncer endometrial foi comparada entre iniciadores de metformina e iniciadores de sulfonilureia no período de 2000 a 2011. Ao longo de um período de acompanhamento médio de 1,2 anos (IQ 0,4 - 2,3) e um total de 2.030.914 pessoas-ano, 729 mulheres desenvolveram câncer de endométrio na análise inicial (RR= 0,81; IC 95%: 0,67 - 0,97), mas não após ajuste para covariáveis (RR= 1,09; IC 95% 0,88 - 1,35). Os autores concluíram que nesta coorte de base populacional de mais de 500.000 mulheres, as usuárias de metformina não apresentaram risco reduzido de desenvolver câncer endometrial quando comparadas às usuárias de sulfonilureia.

No estudo de Kowall et al., (2015), pacientes com idade entre 30 e 89 anos, no momento do diagnóstico de diabetes, foram observados por um período médio de 4,8 anos após o primeiro medicamento antidiabético. Após o período de acompanhamento encontrou-se 6,0% de casos incidentes de câncer. Comparando o uso de metformina com sulfonilureia, as taxas de risco foram 1,05 (IC 95%: 0,99 - 1,12) para qualquer tipo de câncer, 1,05 (IC 95%: 0,85 - 1,30) para câncer colorretal, 1,04 (IC 95%: 0,82 - 1,31) para câncer de pulmão, 1,03 (IC 95%: 0,81 - 1,30) para câncer de mama, e de 0,89 (IC 95%: 0,73 - 1,08) para câncer de

próstata. Segundo os autores deste estudo, a metformina não apresenta efeito protetor sobre a incidência de câncer em pessoas com diabetes.

Outra revisão sistemática e metanálise (2012) examinou resultados de câncer e mortalidade por todas as causas em ensaios clínicos randomizados e concluiu que os dados disponíveis não suportavam a hipótese de que a metformina reduz o risco de câncer, como sugerem vários estudos observacionais. Também não conseguiram mostrar efeito significativo do uso da metformina na diminuição da mortalidade (STEVENS et al., 2014). Para Ko e colaboradores (2014), a principal razão para a divergência entre os achados dos diferentes estudos encontra-se na fragilidade metodológica dos estudos observacionais.

Vários autores defendem que a metformina além de diminuir a incidência, pode melhorar o prognóstico de pacientes com câncer, mas esta afirmação não é aceita por todos (KO et al., 2014; WANG et al., 2013; TSILIDIS et al., 2014).

Alguns estudos clínicos indicam que o efeito benéfico da metformina, tanto diminuindo a incidência de câncer na população portadora de diabetes quanto melhorando o prognóstico de pacientes com câncer, estaria relacionado à duração e à dose utilizada durante o tempo de tratamento (KASZNICKI et al., 2014).

De acordo com Stevens et al. (2012), a redução do risco de câncer observada nos estudos observacionais é mais aparente naqueles que usam a metformina por 5 anos ou mais.

Entretanto, resultados de um estudo de coorte de Mamtani et al. (2014), que avaliou incidência de câncer de bexiga em novos usuários de metformina e sulfonilureias, não mostraram nenhuma associação entre o aumento da duração da terapia e risco de câncer de bexiga (tempo de uso ≥ 5 anos de uso: taxa de risco 1,02; IC 95%: 0,59 - 1,75; $p = 0,99$).

No atual estudo, o tempo de uso de metformina para o total de dados analisados foi de 3 anos, sendo significativamente diferente entre os grupos (2 anos no grupo com neoplasias e de 4 anos no grupo sem neoplasias). Estes dados mostram que o grupo sem neoplasias usou metformina por um tempo duas vezes maior. Mesmo assim, o tempo total de uso foi menor do que o esperado considerando-se tratar de uma medicação prioritária para o tratamento do DM tipo 2 e o longo tempo de doença observado nos dois grupos, que foi de 11 anos. Além disso, o tempo de uso observado neste estudo também foi menor do que o encontrado em outros estudos.

Com relação à dose utilizada nos estudos mais recentes, alguns autores relaram que o efeito positivo de metformina parece ser dose-dependente, enquanto outros relataram que os efeitos benéficos da metformina foram conseguidos mesmo com uso de doses mais baixas.

Um estudo avaliando pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina (monoterapia), mostrou que o uso por mais de 3 anos esteve associado a um menor risco de câncer gástrico, quando comparados aos pacientes em uso de metformina associada à insulina (KIM et al., 2014).

No atual estudo, a *dose de metformina* utilizada nos últimos 12 meses não foi diferente entre os grupos de casos (1700 mg) e grupo de controles (1700 mg), resultado que concorda com estudos de vários outros autores. Wang e colaboradores (2013) não mostraram relação significativa entre o uso de metformina e incidência de câncer em geral, mesmo ao se considerar o uso anual de altas doses do medicamento (>296 g) (WANG et al, 2013). O mesmo foi observado para o câncer colorretal (SEHDEV et al., 2015) e para o câncer de endométrio (BECKER et al., 2014), que não mostraram relação significativa entre a dose, a duração do uso ou exposição total à metformina.

Por outro lado, um estudo de coorte de base populacional comparou o risco de câncer em pacientes não portadores de diabetes e pacientes com diabetes do tipo 2 (um grupo que não usava antidiabéticos, um que usava somente metformina, outro que usava outros antidiabéticos que não a metformina e os que usavam metformina em combinação com outros antidiabéticos). Observou-se diminuição significativa no risco de câncer no grupo de monoterapia que receberam mais de 360 doses diárias definidas (DDDs) de metformina (equivalente a 2000 mg/dia). A maior diminuição do risco de câncer foi observada em pacientes que receberam 1080 DDDs (equivalente a 6000mg/dia) em uma média de 1785 dias. Efeitos dose-dependente significativamente maiores foram observados em pacientes que usavam metformina em combinação com outros fármacos. A magnitude da redução do risco de câncer e tempo prolongado de início, produzidos pela metformina em pacientes com diabetes tipo 2, neste estudo, dependeu da dose de metformina, independentemente se a metformina foi usada sozinha ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos (LIN et al, 2014).

Em relação ao *uso de outros antidiabéticos orais prévio*, o presente estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos, embora houvesse referência ao uso em mais de 60% dos prontuários analisados, sendo o mesmo observado para o *uso atual de antidiabéticos orais* (20,2% dos prontuários). Em estudos que investigaram a associação entre outros antidiabéticos e o risco de câncer, os autores mostraram que os usuários de sulfonilureia quando comparados aos usuários de metformina, tiveram incidência semelhante de cânceres em geral e de cânceres em geral e de câncer colorretal, próstata, pulmão, de mama

pós-menopausa (TSILIDIS et al., 2014), endométrio (BECKER et al., 2013) e câncer de bexiga (MAMTANI et al., 2014).

No atual estudo os grupos não diferiram com relação ao *uso de insulina NPH e regular prévio, uso de insulina NPH e regular atual, mediana de tempo de uso de insulina NPH e regular e mediana da dose de insulina regular utilizada nos últimos 12 meses*. Já a mediana da *dose de insulina NPH* utilizada nos últimos 12 meses foi maior no grupo de controles, mostrando que portadores de diabetes sem neoplasias usavam dose diária maior que os pacientes com diabetes e neoplasia, ao contrário do que se esperava.

Miranda e colaboradores (2014) chamam a atenção para o fato de que a insulina apresenta efeitos mitogênicos conhecidos. Vários estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina aumentam a sinalização de proliferação das células tumorais (KIM et al., 2014).

LIN et al. (2014), discutem em seu estudo que entre os pacientes tratados com insulina, o uso de metformina conferiu vantagem significativa de sobrevivência e, portanto, parece ter atenuado os efeitos da insulina na promoção do câncer.

No estudo de Kim et al. (2014), a incidência de câncer gástrico foi avaliada em pacientes com diabetes tipo 2 tratados regularmente com metformina e insulina, entre 2004 e 2010. O tempo médio de uso de metformina foi de 2,13 anos (entre os não usuários de insulina) e 1,97 (entre os usuários de insulina). Neste estudo, pacientes com diabetes tipo 2, em uso apenas de metformina por mais de 3 anos foi associado a um menor risco de câncer gástrico, quando comparados aos pacientes em uso de metformina associada à insulina.

Em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estudos de caso-controle publicados até 2013, conduzida para avaliar os efeitos da metformina, sulfonilureia, tiazolidinedionas e insulina sobre o risco de câncer de pulmão em indivíduos com diabetes, Wu e colaboradores (2014) encontraram redução de 15% no risco de câncer de pulmão associado ao uso de metformina (OR= 0,85; IC 95%: 0,77 - 0,92), que não se confirmou após ajuste para a variável tabagismo (OR= 0,84; IC 95%: 0,61 - 1,06). Além disso, o uso de sulfonilureia ou tiazolidinedionas não foram associados nem com aumento (OR= 1,10; IC 95%: 0,93 - 1,26) nem com diminuição do risco de câncer de pulmão (OR= 0,86; IC 95%: 0,70 - 1,02). Os autores chamam a atenção para o fato de que o maior risco de câncer de pulmão esteve relacionado à insulina (OR= 1,23; IC 95%: 1,10 - 1,35), sugerindo efeito da insulina favorecendo o desenvolvimento de câncer de pulmão em indivíduos com diabetes. Discutem ainda que a maioria dos estudos que avaliaram a associação entre medicação antidiabética e o risco de câncer apresentam desvantagens metodológicas.

Para evitar efeitos relacionados ao tempo, um estudo avaliando o efeito do tratamento antidiabético e sua duração sob o risco de câncer, observou que, após acompanhamento médio de 9 anos, a metformina foi o medicamento mais utilizado, seguido pela sulfonilureia e insulina, sendo 40% deles em uso combinado. Os cânceres de próstata, mama, órgãos genitais femininos, do trato colorretal e do pulmão foram os mais frequentes. A taxa de incidência avaliada para todos os cânceres foi maior entre os usuários de insulina. Os autores mostraram ainda, risco de câncer maior quando o tratamento com insulina foi iniciado dentro de um período de 0 a 3 anos após o início da medicação oral antidiabética (RR= 3,12; IC 95%: 6,72 - 1,12). No entanto, não foi encontrada associação após ajuste para os fatores de confusão (RR= 2,28; IC 95%: 0,82 - 4,94). Os resultados não indicaram qualquer associação entre o uso de insulina e câncer quando o tratamento começou mais de três anos após o início da medicação antidiabética oral (BUT et al., 2014).

No presente estudo, encontrou-se registro de ocorrência de recidiva em aproximadamente um terço dos prontuários analisados, ocorridas geralmente, após 2 anos do diagnóstico inicial. Não foram observadas associação com sexo, idade e uso de medicações antidiabéticas. As recidivas foram mais frequentes entre as mulheres com diabetes e câncer.

O uso da metformina em pacientes com diabetes, além de estar associado à diminuição do risco global para o desenvolvimento de certos cânceres (LIN et al., 2014), também tem sido relacionado ao melhor prognóstico de pacientes oncológicos (YU et al., 2014; KO et al., 2014; ZHANG e LI, 2014). Uma revisão sistemática, com o objetivo de sintetizar a literatura disponível sobre o potencial efeito da metformina em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, mostrou que indivíduos que tomavam metformina tiveram diminuição das taxas de recorrência loco-regional e metástases, com melhora das taxas de sobrevivência global e sobrevida livre de doença, quando comparados aos que não tomavam metformina (RÊGO et al., 2015).

Vantagens de sobrevivência em pacientes com diabetes expostos à metformina foram relatados para vários tipos de cânceres, incluindo colorretal e pâncreas, para os quais a exposição à metformina foi associada a uma melhoria de 40% e 32% na sobrevivência total, respectivamente (GARRETT et al.; SADEGHI, 2012). Uso de metformina também tem sido associado a melhor sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com diabetes e com câncer de pulmão. Um estudo comparando a sobrevida global dos pacientes com diabetes e câncer de pulmão de não pequenas células estágio IV que utilizaram metformina, em relação àqueles que não utilizavam, mostrou que a metformina foi associada a significativa melhora na sobrevida global destes pacientes (OR= 0,80; IC 95%: 0,71 - 0,89). Ao excluir os usuários

de metformina nas análises, o uso de outra medicação oral para diabetes não conferiu nenhum benefício de sobrevida para estes pacientes (taxa de risco: 0,88; IC 95%: 0,65 - 1,20). Da mesma forma, a insulina não foi associada a uma melhor sobrevida (taxa de risco: 0,97; IC 95%: 0,79 - 1,20) mesmo em pacientes em uso de outros medicamentos orais (que não a metformina). Este estudo concluiu que a metformina está associada à melhoria da sobrevida neste grupo de pacientes, sugerindo um potencial efeito anticancerígeno para esta droga (LIN et al, 2014).

Outro estudo de coorte retrospectivo avaliando 985 pacientes com diabetes e tumores não-endometrióides mostrou que as mulheres que usavam metformina apresentaram menor risco de morte do que aquelas que não usavam. Esta associação permaneceu significativa (taxa de risco= 0,54; IC 95%: 0,30 - 0,97; $p < 0,04$) mesmo após ajuste para fatores de confusão, como idade, estadiamento clínico, grau, tratamento de quimioterapia, tratamento por radiação e a presença de hiperlipidemia em análise multivariada (NEVADUNSKY et al., 2014). Uma metanálise conduzida por Yu et al. (2014) para estudar o efeito do uso de metformina no risco de desenvolvimento de câncer de próstata, na recidiva bioquímica e na mortalidade, mostrou que o uso de metformina foi significativamente associado a menor risco de câncer (963.991 indivíduos do sexo masculino; OR= 0,91; IC 95%: 0,85 - 0,97) e menor recidiva bioquímica (2.953 pacientes; taxa de risco= 0,81; IC 95%: 0,68 - 0,98). No entanto, a associação do uso de metformina e mortalidade nestes pacientes não foi significativa (9.241 pacientes; taxa de risco= 0,86; IC 95%: 0,64 - 1,14). Os resultados sugerem que o uso de metformina parece estar associado com redução significativa no risco e recidiva bioquímica do câncer de próstata, mas não na mortalidade.

Apesar de vários estudos sugerirem efeito antitumoral para a metformina, a literatura ainda é conflitante (MIRANDA et al., 2014).

Estudo de Romero et al. (2013), avaliou 341 mulheres com câncer de ovário (297 sem diagnóstico de DM; 28 com DM que não usavam metformina e 16 pacientes com DM em uso de metformina) com o objetivo de estabelecer a relação entre diabetes tipo 2 e o uso de metformina na progressão da doença e sobrevivência. Os autores mostraram que, apesar do tratamento semelhante para câncer de ovário, os pacientes com diabetes tipo 2 que usavam metformina tiveram mais tempo de sobrevida livre de progressão da doença e maior sobrevida global. Os benefícios atribuídos ao uso da metformina se mantiveram com relação ao tempo de sobrevida livre de progressão da doença, mesmo após ajustes para fatores de confusão (taxa de risco= 0,38; IC 95%: 0,16 - 0,90) o que não aconteceu para sobrevida global (taxa de risco= 0,43; IC 95%: 0,16 - 1,19).

Quanto às morbidades associadas, a hipertensão arterial sistêmica e obesidade foram as mais observadas nos registros do atual estudo, predominando no grupo com DM (sem neoplasia), especialmente entre as mulheres. Segundo estes achados, a obesidade não esteve associada ao desenvolvimento de neoplasias na população estudada, indicando que o desenvolvimento de tumores pode ter se dado independentemente da obesidade. É importante também levar em consideração que o estudo foi conduzido a partir de registros de pacientes internados, possivelmente em estágios mais avançados de doença, quando obesidade e mesmo sobrepeso podem não ser mais detectados.

Conforme Kasznicki et al. (2014), há um acordo geral que DM tipo 2 e câncer compartilham vários fatores de risco potenciais comuns (por exemplo: envelhecimento, sexo, obesidade, sedentarismo, alimentação, álcool e tabagismo) e, segundo os autores, o uso de metformina na presença de fatores de risco não protege contra o desenvolvimento do câncer. No presente estudo observou-se a presença de fatores de risco, tais como idade mais avançada e tabagismo.

Obesidade e altos níveis de insulina são fatores de risco conhecidos para neoplasias malignas, incluindo mama, próstata e câncer de cólon (MIRANDA et al., 2014).

Segundo Li e Kong (2014), a obesidade é um fator de risco para o câncer e está diretamente relacionada com diabetes tipo 2 em muitos indivíduos e os autores questionam se a associação entre DM e câncer não seria resultado da presença da obesidade como o verdadeiro fator de risco. Por outro lado, Badrick e Renehan (2014) discutem que a literatura tem mostrado cada vez mais o aumento no risco de vários tipos de câncer em pessoas com diabetes, independentemente do fator de risco comum, a obesidade.

Oliveras-Ferraro e colaboradores (2012) avaliaram o efeito conjunto de obesidade e diabetes e observaram que diabetes conferiu risco adicional, além do excesso de peso ou obesidade, para o câncer em geral (exceto próstata) e para certos locais como bexiga, cólon, endométrio, rim, fígado, pâncreas, reto e estômago. Os resultados deste estudo sugerem um papel etiológico do diabetes em alguns tipos de cânceres, independentemente da obesidade e que a prevenção do diabetes pode contribuir para reduzir o risco de câncer em geral.

Com relação ao *tabagismo*, observou-se predomínio no grupo de casos (55,3%) e associação positiva com a ocorrência de neoplasia no atual estudo. O tabagismo é um importante fator de risco para alguns tipos de tumores e deve ser sempre considerado nas análises, visto que muitas associações entre DM e câncer são atenuadas após ajuste estatístico para este fator de risco (LAI et al., 2013).

No estudo de But et al. (2014), envelhecimento, sexo masculino, excesso de peso, obesidade e tabagismo (atual e passado), foram associados com um risco aumentado de câncer.

Por outro lado, no estudo de Lai et al. (2013), os autores observaram que ter diabetes conferiu risco adicional, além do sobrepeso ou da obesidade, para o câncer em geral e certos tipos específicos de câncer. Os participantes deste estudo, portadores de diabetes tiveram um risco aumentado para uma série de cânceres, independentemente de outros fatores como tabagismo e índice de massa corporal.

Por fim, ressalta-se que os resultados deste estudo não são aplicáveis a todas as populações, visto que foi realizado a partir de dados secundários obtidos de registros em prontuários médicos de pacientes que passaram por internações. Além da possibilidade de viés de informação e de registro neste tipo de dado, o perfil dos pacientes internados é diferente do perfil de pacientes com estes mesmos diagnósticos em seguimento em unidades de atendimento primário e secundário. Espera-se que os dados obtidos de pacientes internados traduzam características particulares, como por exemplo, idade e maior gravidade das doenças apresentadas, presença de comorbidades, plano terapêutico mais complexo, entre outras.

Porém, os achados do mesmo, em conjunto com os de outros estudos, podem fornecer subsídios para entender melhor o papel da metformina na prevenção e tratamento do câncer. Além disso, este é um tema de grande relevância do ponto de vista científico e da saúde pública por se tratar de doenças crônicas, prevalentes, associadas a complicações incapacitantes e potencialmente fatais. A confirmação dos efeitos benéficos da metformina, prevenindo o desenvolvimento de tumores e melhorando o prognóstico dos portadores da doença, significaria a possibilidade de mudança na história natural dessas doenças, com todas as consequências positivas decorrentes disto.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram associação entre *uso de metformina* e a presença de neoplasias, após ajustes para fatores de confundimento, na população estudada. Observou-se *tempo de uso prévio de metformina* significativamente maior (o dobro do tempo) no grupo controle (sem neoplasias), sugerindo possível papel da metformina na *não ocorrência* de neoplasias neste grupo.

Observou-se idade significativamente mais avançada no grupo de pacientes com diabetes e neoplasias, e também maior ocorrência de óbitos neste grupo, sugerindo a contribuição das neoplasias na maior mortalidade dos pacientes com DM.

Não houve associação entre as variáveis estado civil, cor, ocupação e procedência em nenhum dos grupos estudados.

A *dose de insulina NPH* utilizada nos últimos 12 meses também foi significativamente maior no grupo controle.

Entre as morbidades associadas, a *obesidade* foi significativamente mais observada no grupo de portadores de diabetes sem neoplasias, enquanto o *tabagismo* foi significativamente mais observado no grupo de portadores de DM e neoplasias.

Não houve associação significativa entre *uso de outro antidiabético oral*, *uso de insulina NPH*, *uso de insulina regular prévio ou nos últimos 12 meses* e a presença de neoplasias.

Não houve diferença significativa quanto ao tempo de diagnóstico de DM e neoplasias entre os grupos estudados.

Novos estudos sobre este tema deverão ser conduzidos. Entender os fatores que podem estar relacionados à diminuição do risco e ao melhor prognóstico para portadores de neoplasias, é de extrema importância para subsidiar a elaboração de novas formas de prevenção e tratamento do câncer.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDEA, M. et al. Repositioning metformin in cancer: genetics, drug targets, and new ways of delivery. *Tumour Biology*, v. 35, n. 6, p. 5101-5010, fev. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s13277-014-1676-8>>. Acesso em: 31 de jul. de 2014.

ANISIMOV, Vladimir N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reappraisal of experimental data. *Annals Transl Med.*, v. 2, n. 6, jun. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.02>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

ARIAANS, G. et al. Cancer-drug induced insulin resistance: Innocent bystander or unusual suspect. *Cancer Treat Rev.*, v. 41, n. 4, p. 376-384, abr. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.ctrv.2015.02.007>>. Acesso em: 30 de mai. de 2015.

BADRICK, Ellena; RENEHAN, Andrew G. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy. *European Journal of Cancer.*, v. 50, n. 12, p. 2119-25, ago. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.ejca.2014.04.032>>. Acesso em: 30 de out. de 2014.

BECKER, Claudia et al. Case-control analysis on metformin and cancer of the esophagus. *Cancer Causes Control.*, v. 24, n. 10, p. 1763-1770, out. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s10552-013-0253-6>>. Acesso em: 02 de set. de 2014.

BECKER, Claudia et al. Metformin and the risk of endometrial cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol.*, v. 129, n. 3, p. 565-569, jun. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.ygyno.2013.03.009>>. Acesso em: 02 de set. de 2014.

BUT, Anna et al. Assessing the Effect of Treatment Duration on the Association between Anti-Diabetic Medication and Cancer Risk. *PloS One.*, v. 9, n.4, p. e113162, nov. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0113162>>. Acesso em: 01 de fev. de 2015.

CAPITANIO, Selene et al. Metformin and cancer: Technical and clinical implications for FDG-PET imaging. *World Jour Radiol.*, v. 7, n. 3, p. 57, mar. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.4329/wjr.v7.i3.57>>. Acesso em: 05 de jun. de 2015.

CHUNG, Hyun Hee et al. The relationship between metformin and cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes e Metabolism Journal.*, v. 37, n. 2, p. 125-131, abr. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.4093/dmj.2013.37.2.125>>. Acesso em: 02 de ago. de 2014.

CUPARI, Lilian. *Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis*. Barueri: Manole, 2009.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DO DIABETES. *Atlas do diabetes 2014 – Atualização*. 6. ed. 2014.

FRANCIOSI, Mônica et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One.*, v. 8, n. 8, e71583, ago. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0071583>>. Acesso em: 27 de jul. de 2014.

GERALDINE, Ngwana et al. Relation between diabetes, metformin treatment and occurrence of malignancies in a belgian primary care setting. *Diabetes and Research Clinical Practice.*, v. 97, n. 2, p. 331-336, ago. 2012. Disponível em: <[http://doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.002](http://doi:10.1016/j.diabres.2012.02.002)>. Acesso em: 07 de ago. de 2014.

GARRETT, C. R. et al. Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. *Br J Cancer*, v. 106, n. 8, p. 1374-1378, abr. 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1038/bjc.2012.71>>. Acesso em: 01 de abr. de 2015.

GU, Jun et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev.*, jun. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1002/dmrr.2671>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil*. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>. Acesso em: 02 de jun. 2015.

KASZNICKI, Jacek; SLIWINSKA, Agnieszka; DRZEWSKI, Józef. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med.*, v. 2, n. 6, jun. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01>>. Acesso em: 20 de out. de 2014.

KIM, Y.-I. et al. Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol. Ther.*, v. 39, n. 8, p. 854-863, abr. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1111/apt.12660>>. Acesso em: 01 de jul. de 2014.

KO, Emily M. et al. Metformin and the risk of endometrial cancer: A population-based cohort study. *Gynecol Oncol*, v. 136, n. 2, p. 341-347, fev. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.ygyno.2014.12.001>>. Acesso em: 15 de jun. de 2015.

KOWALL, Bernd et al. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, jul. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1002/pds.3823>>. Acesso em: 10 de jul. de 2015.

LAI, Gabriel Y. et al. The association between self-reported diabetes and cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Journal Clin Endocrinol Metab.*, v. 98, n. 3, p. E497-E502, 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1210/jc.2012-3335>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

LANDMAN, Gijs WD et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes ZODIAC-16. *Diabetes care*, v. 33, n. 2, p. 322-326, fev. 2010. Disponível em: <<http://doi:10.2337/dc09-1380>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

LI, Chen; KONG, Deling. Cancer risks from diabetes therapies: evaluating the evidence. *Pharmacology Therapeutics.*, v. 144, n. 1, p. 71-81, out. 2014. Disponível em: <<http://doi:>

10.1016/j.pharmthera.2014.05.006 >. Acesso em: 30 de out. de 2014.

LIN, Hsiu-Chen et al. Effects of metformin dose on cancer risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: a 6-year follow-up Study. *Pharmacotherapy*, v. 34, n. 1, p. 36-45, jan. 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.1002/phar.1334](http://doi:10.1002/phar.1334)>. Acesso em: 05 de ago. de 2014.

MALEK, Mojtaba et al. Risk of cancer in diabetes: the effect of metformin. *ISRN Endocrinology*, v. 2013, set. 2013. Disponível em: <[http://doi: 10.1155/2013/636927](http://doi:10.1155/2013/636927)>. Acesso em: 07 de ago. de 2014.

MAMTANI, Ronac et al. Incidence of bladder cancer in patients with type 2 diabetes treated with metformin or sulfonylureas. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7, p. 1910-1917, jul. 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.2337/dc13-1489](http://doi:10.2337/dc13-1489)>. Acesso em: 10 de jan. de 2015.

MEI, Zu-Bing et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*, v. 9, n. 3, p. e91818, mar. 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.1371/journal.pone.0091818](http://doi:10.1371/journal.pone.0091818)>. Acesso em: 08 de ago. de 2014.

MIRANDA, V. C. et al. Exploring the role of metformin in anticancer treatments: a systematic review. *Drugs Today (Barc)*, v. 50, n. 9, p. 623-640, 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.1358/dot.2014.50.9.2229920](http://doi:10.1358/dot.2014.50.9.2229920)>. Acesso em: 10 jan. de 2015.

MITSUHASHI, Akira et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer*, v. 120, n. 19, p. 2986-2995, out. 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.1002/cncr.28853](http://doi:10.1002/cncr.28853)>. Acesso em: 05 de jan. de 2015.

MORALES, Daniel R.; MORRIS, Andrew D. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med.*, v. 66, p. 17-29, 2015. Disponível em: <[http://doi: 10.1146/annurev-med-062613-093128](http://doi:10.1146/annurev-med-062613-093128)>. Acesso em: 05 de jun. de 2015.

NANGIA-MAKKER, Pratima et al. Metformin: a potential therapeutic agent for recurrent colon cancer. *PloS one*, v. 9, n. 1, p. e84369, jan. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0084369>>. Acesso em: 02 de ago. de 2014.

NEVADUNSKY, Nicole S. et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol.*, v. 132, n. 1, p. 236-240, jan. 2014. Disponível em: <[http://doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.026](http://doi:10.1016/j.ygyno.2013.10.026)>. Acesso em: 05 de set. de 2014.

OLIVERAS-FERRAROS, Cristina et al. Metformin rescues cell surface major histocompatibility complex class I (MHC-I) deficiency caused by oncogenic transformation. *Cell Cycle*, v. 11, n. 5, p. 865-870, mar. 2012. Disponível em: <[http://doi: 10.4161/cc.11.5.19252](http://doi:10.4161/cc.11.5.19252)>. Acesso em: 05 de ago. de 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Câncer*. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 10 de jul. de 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Noncommunicable diseases (NCD) country profiles*. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/countries/bra_en.pdf?ua=1/>. Acesso em: 10 de jul. de 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Diabetes*. Disponível em: <http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/>. Acesso em: 10 de jul. de 2015.

PAGANO, Marcelo; GAUVREAU, Kimberlee. *Princípios de Bioestatística*. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PARK, Hyeong Kyu. Metformin and cancer in type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism Journal.*, v. 37, n. 2, p. 113-116, abr. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.4093/dmj.2013.37.2.113>>. Acesso em: 07 de ago. de 2014.

PASSOS, A. D. C.; RUFFINO-NETO, A. Estudos de caso e controle. In: FRANCO, L. J.; PASSOS, A. D. C (Org). *Fundamentos de Epidemiologia*. Editora Manole, 2010. cap. 13.

PESTANA, D. N. R.; YAMAGUCHI, N. H.; SCHWARTSMANN, G. Oncologia. In: LOPES, A. C. (Org.). *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca, 2006. cap. 16.

PLADYS, Adélaïde et al. Type 1 and Type 2 Diabetes and Cancer Mortality in the 2002-2009 Cohort of 39 811 French Dialyzed Patients. *PloS One.*, v. 10, n.5, p. e0125089, mai. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0125089>>. Acesso em: 20 de jun. de 2014.

PRINTZ, Carrie. Diabetes drug may activate molecule that triggers cancer growth. *Cancer*, v. 120, n. 10, p. 1445, mai. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1002/cncr.28752>>. Acesso em: 05 de set. de 2014.

QUINN, Brendan J. et al. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab.*, v. 24, n. 9, p. 469-480, set. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.tem.2013.05.004>>. Acesso em: 12 de ago. de 2014.

RÊGO, Daniela Fortunato et al. Effects of metformin on head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol.*, v. 51, n. 5, p. 416-422, mai. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.oraloncology.2015.01.007>>. Acesso em: 01 de jul. de 2015.

RIEKEN, Malte et al. Effect of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma. In: Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. *Urol Oncol.*, v. 32, n. 1, p. 49. e7-49. e14, jan. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.urolonc.2013.07.006>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

RIZOS, Christos V.; ELISAF, Moses S. Metformin and cancer. *European Journal of Pharmacology.*, v. 705, n. 1-3, p. 96-108, abr. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.ejphar.2013.02.038>>. Acesso em: 08 de ago. de 2014.

ROCHA, José Cláudio Casali da. *Oncogenética e medicina genômica*. In: GUIMARÊS, JR. *Manual de oncologia*. São Paulo: Atheneu, 2008.

ROMERO, Iris L. et al. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obst Gynecol.*, v. 119, n. 1, p. 61, jan. 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1097/AOG.0b013e3182393ab3>>. Acesso em: 04 de jul. de 2014.

SADEGHI, Navid et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.*, v. 18, n. 10, p. 2905-2912, mai. 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2994>>. Acesso em: 10 de ago. de 2014.

SALVAJOLI, J. V.; SILVA, M.L. Oncologia. In: LOPES, A. C. (Org.). *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca, 2006. cap. 16.

SANDULACHE, Vlad C. et al. Association between metformin use and improved survival in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head & neck*, v. 36, n. 7, p. 1039-1043, jul. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1002/hed.23409>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

SEHDEV, Amikar et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: A case-control study in a US population. *Cancer*, v. 121, n. 7, p. 1071-1078, abr. 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1002/cncr.29165>>. Acesso em: 06 de jun. de 2015.

SILVA, I. D. C. G. et al. Oncologia. In: LOPES, A. C. (Org.). *Tratado de Clínica Médica*. São Paulo: Roca, 2006. cap. 16.

SILVA, Sandra M. Chemin S. da; MURA, Joana D'arc Pereira. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2010.

SMITH, Ulf; GALE, Edwin AM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer?. *Diabetologia*, v. 52, n. 9, p. 1699-1708, set. 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00125-009-1441-5>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2013-2014*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

SORANNA, Davide et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *The Oncologist.*, v. 17, n. 6, p. 813-822, jun. 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1634/theoncologist.2011-0462>>. Acesso em: 31 de jul. de 2014.

STEVENS, R. J. et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia*, v. 55, n. 10, p. 2593-2603, 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00125-012-2653-7>>. Acesso em: 01 de jun. de 2014.

SUISSA, Samy; AZOULAY, Laurent. Metformin and cancer: mounting evidence against an association. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7, p. 1786-1788, jul. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.2337/dc14-0500>>. Acesso em: 15 de ago. de 2014.

TSENG, Chin-Hsiao. Metformin reduces thyroid cancer risk in taiwanese patients with type 2 diabetes. *PloS One*, v. 9, n. 10, p. e109852 out. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0109852>>. Acesso em: 08 de jan. de 2015.

TSENG, Chin-Hsiao. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.*, v. 51, n. 2, p. 295-303, abr. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00592-014-0562-6>>. Acesso em: 26 de ago. de 2014.

TSILIDIS, Konstantinos K. et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 9, p. 2522-2532, set. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.2337/dc14-0584>>. Acesso em: 01 de nov. de 2014.

WANG, Shu-Yi et al. Metformin and the incidence of cancer in patients with diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care*, v. 36, n. 9, p. e155-e156, set. 2013. Disponível em: <<http://doi:10.2337/dc13-0708>>. Acesso em: 15 de jul. de 2014.

WHEATON, William W. et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife*, v. 3, p. e02242, mai. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.7554/eLife.02242>>. Acesso em: 30 de jul. de 2014.

WU, Ying et al. Conventional Hypoglycaemic Agents and the Risk of Lung Cancer in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *PloS One*, v. 9, n.6, p. e99577, jun. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0099577>>. Acesso em: 01 de set. de 2014.

YEN, Yung-Chang et al. Effect of metformin on the incidence of head and neck cancer in diabetics. *Head & Neck*, mai. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1002/hed.23743>>. Acesso em: 10 de out. de 2014.

YU, Hongliang et al. Effect of metformin on cancer risk and treatment outcome of prostate cancer: A meta-analysis of epidemiological observational studies. *PloS One*, v. 9, n. 12, p. e116327, dez. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0116327>>. Acesso em: 08 de fev. de 2015.

ZHANG, Zhi-jiang; LI, S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a sistematic review and meta-analisys. *Diabetes Obes Metab.*, v. 16, n. 8, p. 707-710, ago. 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1111/dom.12267>>. Acesso em: 10 de out. de 2014.

8.1 Ficha de coleta de dados dos prontuários

Nome:

Cor:

Número:

Grupo (FR):

Registro HC:

Sexo:

DN:

Idade:

Procedência:

Ocupação:

Estado civil:

CID 1; CID 2; CID 3; CID 4; CID 5:

Diagnóstico de DM:

Diagnóstico de neoplasia:

Obesidade:

☐ Sim ☐ Não

Tabagismo:

☐ Sim ☐ Não ☐ ex tabagista

Metformina:

☐ Sim ☐ Não

Dose nos últimos 12 meses (MTF):

Tempo de uso (MTF):

Outros antidiabéticos orais:

() Sim () Não

Quais?

Dose nos últimos 12 meses (HO):

Tempo de uso (HO):

Insulina NPH:

() Sim () Não

Dose nos últimos 12 meses (I NPH):

Tempo de uso (I NPH):

Insulina regular:

() Sim () Não

Dose nos últimos 12 meses (I R):

Tempo de uso (IR):

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Papel da Metformina na Ocorrência de Neoplasias em Pacientes com Diabetes Melito Pré-existente

Pesquisador: Tássia Aparecida Martins de Carvalho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19052513.2.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 417.477

Data da Relatoria: 30/09/2013

Apresentação do Projeto:

Conforme mencionado em parecer anterior, o projeto volta-se para o estudo da Metformina na ocorrência de neoplasias em pacientes com diabetes melito pré-existente.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar a associação entre o uso de metformina e a ocorrência de neoplasias em indivíduos com diagnóstico prévio de DM. Identificar o perfil dos pacientes diabéticos que desenvolvem neoplasias por meio da análise de informações sócio-demográficas e clínico-epidemiológicas registradas nos prontuários, durante internações no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 1998 a 2007.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O benefício é um melhor conhecimento do papel da Metformina na ocorrência de neoplasias em pacientes com diabetes melito pré-existente. Os riscos estão relacionados à manipulação de informações do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está adequado, após as alterações realizadas.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 417.477

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta riscos e benefícios, solicitação de dispensa de TCLE e metodologia adequada.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIBEIRÃO PRETO, 07 de Outubro de 2013

Assinador por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br