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

TÁSSIA APARECIDA MARTINS DE CARVALHO

Ocorrência de câncer colorretal em pacientes portadores de *diabetes mellitus* usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia

Ribeirão Preto

2020

TÁSSIA APARECIDA MARTINS DE CARVALHO

Ocorrência de câncer colorretal em pacientes portadores de *diabetes mellitus* usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como requisito para obtenção do título de doutora em Ciências.

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).”

Área de concentração: Saúde Pública

Orientadora: Prof. Dra. Luane Marques de Mello

Ribeirão Preto

2020

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

Ocorrência de câncer colorretal em pacientes portadores de *diabetes mellitus* usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia. 126 p.

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de doutora em Ciências - Área de concentração: Saúde Pública.

Orientadora: Prof. Dra. Luane Marques de Mello

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

FOLHA DE APROVAÇÃO

CARVALHO, Tássia Aparecida Martins de

Ocorrência de câncer colorretal em pacientes portadores de *diabetes mellitus* usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de doutora em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. (a) Dr. (a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a) _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

APOIO RECEBIDO

Bolsa CAPES:

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”

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 meu querido esposo Hamilton, por toda paciência e apoio em tudo o que precisei durante o doutorado;

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

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

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas	30
Tabela 2 – Idade da população estudada, analisada como variável numérica	31
Tabela 3 - Tipo de câncer colorretal, situação do prontuário e tratamento.....	31
Tabela 4 - Comorbidades antes do câncer colorretal	33
Tabela 5 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal	35
Tabela 6 - Relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e outras neoplasias malignas diagnosticadas após o câncer colorretal	36
Tabela 7 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e outros tipos de neoplasias malignas posteriores	37
Tabela 8 - Relação entre idade (variável numérica) e outras neoplasias malignas diagnosticadas posteriormente ao câncer colorretal	38
Tabela 9 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e metástase (recidiva à distância)...	39
Tabela 10 - Relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e metástase (recidiva à distância)	40
Tabela 11 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e metástase (recidiva à distância).....	41
Tabela 12 - Relação entre idade (variável numérica) e metástase (recidiva à distância)	43
Tabela 13 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e recidiva local	43
Tabela 14 - Relação entre câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e recidiva local	44
Tabela 15 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e recidiva local	45
Tabela 16 - Relação entre idade (variável numérica) e a recidiva local	47
Tabela 17 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e uso de metformina	48
Tabela 18 - Variáveis relacionadas ao tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e uso de metformina	49
Tabela 19 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e uso de metformina	49
Tabela 20 - Relação entre as variáveis numéricas e uso de metformina	51

Tabela 21 - Uso de metformina e características de prognóstico entre pacientes com câncer colorretal e *diabetes mellitus*52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
Akt	Proteína quinase B
AMPK	Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato
BRAF	Gene
CCR	Câncer colorretal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
cm	Centímetros
DAMPs	Padrões moleculares associados a danos
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (e outros)
EUA	Estados Unidos
GWAS	<i>Genome Wide Association Study</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Kg/m ²	Quilograma por metro ao quadrado
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPK	Proteína ativada por mitógeno
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
NA	Não se aplica
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF-κB	Fator nuclear Kappa B
NLRP	Inflamassoma

NPH	Insulina humana recombinante
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
P13K	Fosfoinositídeo - 3 - quinase
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
RAS	Gene
Ras/MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno/quinase 1/2 relacionada a sinais extracelulares
RNA	Ácido ribonucleico
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RR	Risco relativo
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology & End Results</i>
SP	São Paulo
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UI	Unidades internacionais
vs	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

CARVALHO, T. A. M. **Ocorrência de câncer colorretal em pacientes portadores de diabetes mellitus usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia.** 2019. 126 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introdução: vários estudos têm mostrado associação entre *diabetes mellitus* e maior risco de câncer colorretal, bem como piores prognósticos para esse tipo de câncer entre pessoas com a doença. Por outro lado, metformina tem sido relacionada à redução do risco e a melhores prognósticos no câncer colorretal entre indivíduos com diabetes. **Objetivo:** avaliar o *diabetes mellitus* pré-existente como fator de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal e sua relação com o uso de metformina, em pacientes em acompanhamento em um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP). **Método:** trata-se de um estudo de coorte não-concorrente em que foram avaliados, retrospectivamente, prontuários de homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, portadores de *diabetes mellitus* (grupo de expostos) e não-portadores (grupo de não-expostos) quanto ao risco de desenvolver câncer colorretal. Foram analisados registros médicos de usuários com diagnóstico de câncer de cólon e/ou reto em acompanhamento no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015. Os participantes foram caracterizados quanto a aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos, especialmente quanto à presença de sobrepeso/obesidade e o uso de metformina pelos portadores de *diabetes mellitus*. **Resultados:** a maioria dos registros analisados foi de pessoas do sexo feminino, de cor branca, casadas ou em união estável, com ensino fundamental completo, que não exerciam atividade remunerada, não procedentes de Ribeirão Preto e com idade ≥ 60 anos. Observou-se que a maior parte dos prontuários analisados estava na condição de “ativo”, ou seja, ainda em acompanhamento na unidade. O tipo de câncer colorretal mais encontrado neste estudo foi o de cólon e o tratamento mais realizado foi cirurgia com quimioterapia adjuvante. Ao avaliar metástase (recidiva à distância), verificou-se que a maioria das pessoas com metástase se autorreferiu como branca, era casada ou estava em união estável, com idade ≥ 60 anos, não exercia atividade remunerada, residia em cidades da região de Ribeirão Preto, tinha câncer de cólon, foi a óbito e o tratamento mais realizado por elas foi cirurgia com quimioterapia adjuvante. Notou-se ainda média menor de idade entre os que tiveram recidiva à distância. Observou-se que a maioria dos prontuários com relatos de recidiva local foi de homens, de pacientes com câncer de reto, de pessoas que evoluíram a óbito e de indivíduos que passaram por estomização, sendo que o tratamento mais realizado também foi a cirurgia com quimioterapia adjuvante. Com relação às comorbidades, houve associação com hipertensão arterial. Na análise do uso de metformina, entre pessoas com diabetes, não se observou associação com nenhuma das variáveis clínicas de interesse, apenas para a variável sociodemográfica estado civil, mostrando que a maior parte das pessoas que usaram metformina era casada ou estava em união estável. **Conclusão:** este estudo não mostrou associação entre diabetes, uso de metformina e câncer colorretal.

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

ABSTRACT

CARVALHO, T. A. M. **Occurrence of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus of a hospital oncology care service.** 2019. 126 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Introduction: Several studies relates association between diabetes mellitus and higher risk of colorectal cancer, as well as worse prognosis for this kind of cancer among people with the disease. On the other hand, metformin has been associated to lower risk and better prognosis in colorectal cancer among individuals with diabetes. **Objective:** To evaluate pre-existing diabetes mellitus as a risk factor for the development of colorectal cancer and its relationship with metformin use in patients who have been treated at a hospital oncology care service in Ribeirão Preto (State of São Paulo). **Method:** This is a non-concurrent cohort study where we retrospectively assessed medical records from men and women, aged ≥ 40 years, with diabetes mellitus (exposed group) and without the disease (unexposed group) concerning the risk of developing colorectal cancer. We analyzed medical histories of patients diagnosed with colon and / or rectal cancer under treatment at the Oncology Service of the General Hospital of Ribeirão Preto Medical School – University of São Paulo, from January 1st, 2005 to December 31st, 2015. Participants were characterized regarding sociodemographic and clinical-epidemiological aspects, especially regarding the presence of overweight / obesity and the use of metformin by patients with diabetes mellitus. **Results:** Most of the patients' records analyzed were from females, whites, marrieds or in a common-law marriage, who concluded elementary school, did not perform any paid activity, leaving in others cities that not Ribeirão Preto and aged ≥ 60 years. Most of the medical records analyzed were in the “active” condition, which means, still under treatment at the unit. The most common type of colorectal cancer found in this study was colon cancer and the most common treatment was surgery with adjuvant chemotherapy. When assessing metastasis (distant recurrence), it was found that most people with metastasis self-reported themselves as white, were married or in common-law marriage, aged ≥ 60 years, without paid activity, living in cities in the region of Ribeirão Preto, had colon cancer, died and their most common treatment was surgery with adjuvant chemotherapy. There was noted also lower average age among those who had distant recurrence. Most of the reports about local recurrence were from men, rectal cancer patients, people who died, and individuals who passed by ostomy. The most common treatment was also surgery with adjuvant chemotherapy. Regarding comorbidities, there was an association with hypertension. In the analysis of metformin use, among people with diabetes, there was no association with any of the clinical variables of interest, only for the marital status sociodemographic variable, showing that most people who used metformin were married or in a common-law marriage. **Conclusion:** This study showed no association between diabetes, metformin use and colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, *diabetes mellitus*, metformin.

SUMÁRIO

APOIO RECEBIDO	4
LISTA DE TABELAS.....	6
ABSTRACT	11
SUMÁRIO	12
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Câncer colorretal	13
1.2 <i>Diabetes mellitus</i>	14
1.3 Sobrepeso e obesidade	16
1.4 Câncer colorretal, diabetes, sobrepeso/obesidade e metformina	17
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo geral	25
3.2 Objetivos específicos	25
4 MÉTODO	26
4.1 Tipo de estudo	26
4.2 População do estudo	26
4.3 Local do estudo	27
4.4 Critérios de inclusão	27
4.5 Critérios de exclusão.....	28
4.6 Análise estatística dos dados	29
4.7 Aspectos éticos.....	29
5 RESULTADOS.....	30
6 DISCUSSÃO	53
6.1 Análise sociodemográfica	53
6.2 Análise dos dados clínicos e epidemiológicos	55
7 CONCLUSÃO.....	75
REFERÊNCIAS	77
APÊNDICE: RESUMO DOS PRINCIPAIS ARTIGOS UTILIZADOS NA TESE	91
ANEXO: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	119

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer colorretal

O câncer colorretal compreende tumores que acometem o cólon e o reto, no intestino grosso. É um câncer que tem tratamento e, na maior parte dos casos, cura, se identificado de forma precoce (BRASIL, 2020c). É considerado um problema de saúde pública mundial. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (2019), no ano de 2018 ocorreram 1.849.518 casos novos de câncer colorretal (10,2% do total) e 880.792 mortes (9,2% do total), em ambos os sexos, no mundo. E na América do Sul, houve uma incidência de 97.600 casos novos e 48.793 mortes.

No Brasil, o câncer colorretal é um dos mais frequentes na população. Em 2018, houve uma estimativa de 17.380 casos novos entre os homens (8,1% de todas as neoplasias, exceto pele não melanoma) e 18.980 entre as mulheres (9,4% de todas as neoplasias, exceto pele não melanoma). Foi estimada a mesma incidência para ambos os sexos no ano de 2019 e, para 2020, são esperados 20.540 casos novos de câncer colorretal entre os homens e 20.470 entre as mulheres. No que se refere à mortalidade, em 2018, houve 9.608 mortes entre os homens (8,2 % de todas as mortes por neoplasias) e 9.995 entre as mulheres (9,3 % de todas as mortes por neoplasias) (BRASIL, 2018; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

Há uma diferença nos índices de incidência entre as cinco grandes regiões brasileiras. Se não forem considerados os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em mulheres é o segundo mais frequente nas regiões Sul e Sudeste. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ocupa a terceira posição. Entre os homens, é o segundo mais incidente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste e terceiro na região Sul. Nas regiões Norte e Nordeste é o quarto mais frequente (BRASIL, 2020b).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da doença são: história familiar de câncer colorretal, história pessoal da doença (já ter tido câncer de intestino, mama, ovário ou útero), idade igual ou superior a 50 anos, peso acima da normalidade, alimentação não saudável, tabagismo, álcool, falta de atividade física, doenças inflamatórias intestinais (retocolite ulcerativa crônica e doença de Crohn), assim como doenças hereditárias, como polipose adenomatosa familiar e câncer colorretal hereditário sem polipose. Exposição ocupacional à radiação ionizante (raio X e gama) pode elevar o risco para neoplasia maligna do cólon (BRASIL, 2020c).

A prevenção do câncer colorretal inclui uma dieta rica em fibras, composta de alimentos como frutas, verduras, legumes, cereais integrais, leguminosas, grãos e sementes, além da prática regular de atividade física e manutenção do peso corporal dentro de uma faixa saudável. Deve-se também evitar o consumo de bebidas alcoólicas. E o tratamento depende, especialmente, do tamanho, localização e extensão do tumor. O tratamento inicial consiste na realização de cirurgia e outras etapas envolvem a radioterapia, aliada ou não à quimioterapia, visando diminuir a probabilidade de ocorrer recidiva do tumor (BRASIL, 2020c).

Compreender os fatores de risco que possam estar associados ao maior risco de câncer colorretal e ao melhor prognóstico é importante para orientar a tomada de decisões dos profissionais de saúde que tratam pacientes com a doença.

1.2 *Diabetes mellitus*

O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica que ocorre quando o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina (diabetes tipo I), ou quando o organismo torna-se resistente à insulina ou não a produz suficientemente (diabetes tipo II). Como consequência ocorre a hiperglicemia o que, ao longo dos anos, se não for controlada, pode levar a danos cardiovasculares, nos vasos sanguíneos, olhos, rins, nervos (WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO, 2019a). O diabetes tipo I acomete geralmente crianças e adolescentes, porém adultos também podem ser diagnosticados com a doença. Concentra entre 5 a 10% dos casos de diabetes. Já o diabetes tipo II é o mais comum, representando cerca de 90% das pessoas com diabetes. Ocorre geralmente em adultos, mas pode afetar crianças, embora menos frequentemente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES – SBD, 2019).

O DM é um importante problema de saúde. Além de incidência crescente, associa-se a doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, cânceres, entre outras que, além de elevarem os custos ao sistema de saúde, prejudicam a qualidade e a expectativa de vida dos portadores. O número de pessoas com diabetes está aumentando em decorrência do crescimento e envelhecimento populacional, maior urbanização, crescente prevalência do excesso de peso, sedentarismo, bem como maior sobrevida de pacientes portadores da doença (DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD, 2017-2018).

A Federação Internacional de Diabetes estimou, em 2015, que 8,8% da população de todo o mundo com idade entre 20 a 79 anos era portadora de diabetes. Há uma projeção de que, em 2040, o número de pessoas com diabetes chegue a 642 milhões, caso as tendências

atuais persistam. A maioria dos casos de diabetes (cerca de 75%) está em países em desenvolvimento e, provavelmente, nesses países é onde deverá ocorrer o maior aumento de casos de pessoas com a doença nas próximas décadas (DIRETRIZES DA SBD, 2017-2018). De acordo com a WHO (2019b), estima-se que, no ano de 2016, ocorreram 1,6 milhões de mortes relacionadas diretamente ao DM e que a doença foi a sétima causa principal de morte no mundo.

No Brasil, no fim da década de 80, a prevalência de DM na população adulta era de 7,6% (DIRETRIZES DA SBD, 2017-2018). Conforme a WHO, em 2016, a prevalência do DM foi para 8,1% (7,4% entre os homens e 8,8% entre as mulheres). Com relação à mortalidade por DM, no ano citado, ocorreram 29.900 mortes entre as idades de 30-69 anos (15.000 entre homens e 14.900 entre mulheres) e 42.800 entre pessoas com 70 anos e mais (16.900 entre homens e 25.900 entre as mulheres). Ao verificar mortalidade proporcional, observou-se que 6% de todas as mortes ocorridas no Brasil em 2016 foram pelo diabetes (WHO, 2016).

De acordo com a WHO (2019b), a prática de atividade física regular, a manutenção do peso corporal dentro de uma faixa saudável, evitar o fumo e ter uma alimentação saudável são maneiras de prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes, bem como de suas complicações. Para as pessoas portadoras da doença há tratamento através de medicação, rastreamento regular, alimentação adequada, prática de exercícios físicos. O tratamento é extremamente relevante no intuito de evitar ou retardar as complicações, colaborando assim com melhor qualidade de vida do indivíduo.

A metformina faz parte da classe das biguanidas, sendo indicada para o tratamento do *diabetes mellitus* devido à sua segurança, eficácia e tolerabilidade, além de poder ser combinada com outros antidiabéticos (HIGURASHI; NAKAJIMA, 2018; MALLIK; CHOWDHURY, 2018; SENA *et al.*, 2018).

Estudos sugerem que a metformina pode estar associada à redução no risco de câncer (DABROWSKI *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2018; KUO *et al.*, 2019; WEN *et al.*, 2019; YAO *et al.*, 2019; YE *et al.*, 2019) e a melhores prognósticos em pacientes com câncer (GUO *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2017b; WAN *et al.*, 2018; SHI *et al.*, 2019).

Conforme Adak *et al.* (2018), estudos recentes sugeriram que a ativação da AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato) pela metformina poderia explicar seus efeitos metabólicos benéficos. O artigo de Kheirandish *et al.* (2018) analisou evidências recentes a respeito dos efeitos anticancerígenos atribuídos à metformina. De acordo com os autores, a metformina possui efeitos anticancerígenos diretos e indiretos, sendo que os diretos incluem efeitos dependentes e independentes da AMPK e entre os indiretos estão a diminuição do nível de glicose, do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF - 1) e da

hiperinsulinemia. Além disso, conforme os autores, a metformina diminui tanto o fator nuclear kappa-light-enhancer das células B ativadas (NF- κ B) quanto as citocinas pró-inflamatórias e ainda melhora a resposta imune às células cancerígenas.

Para Sena *et al.* (2018), a metformina poderia ser promissora tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer colorretal, entretanto, ainda há a necessidade de mais estudos para se avaliar o real papel da metformina na prevenção e tratamento do câncer, de um modo geral.

1.3 Sobrepeso e obesidade

Conforme Wannmacher (2016), a obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo mundo, ocorrendo em países de baixa, média e alta renda, em homens e mulheres, de todas as idades. Segundo dados da WHO (2019c), de 1975 a 2016, a prevalência da obesidade quase triplicou. No ano de 2016, no mundo, 39% de adultos com idade igual a 18 anos ou mais estavam com excesso de peso, sendo que 13% apresentavam obesidade. Com relação às crianças, no ano citado, 41 milhões de crianças menores de 5 anos e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos se apresentavam com excesso de peso ou obesidade.

De acordo com Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (2019), no Brasil, a obesidade vem crescendo consideravelmente. Em 2016, a prevalência de excesso de peso foi de 54,2% (55,3% entre os homens e 53,2% entre as mulheres) e de obesidade 20,1% (17,2% entre os homens e 22,9% entre as mulheres). E entre as crianças, estaria na faixa de 15% (WHO, 2016).

A obesidade é considerada um dos piores problemas de saúde do mundo e há uma projeção de que, no ano de 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso, e mais de 700 milhões, com obesidade e na população pediátrica, o número de crianças com sobrepeso e obesidade em todo o mundo pode chegar a 75 milhões, se nenhuma medida for iniciada (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO, 2019).

A WHO (2019d) define sobrepeso e obesidade como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal no indivíduo. A obesidade é considerada uma doença de múltiplos fatores que ocorre devido à interação de fatores genéticos e ambientais (WANNMACHER, 2016). Herança genética, maus hábitos alimentares, disfunções endócrinas, sedentarismo são alguns fatores sabidamente relacionados à maior ocorrência

dessa condição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA - SBEM, 2019).

O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para várias outras doenças, entre elas as cardiovasculares, diabetes e cânceres (WHO, 2019d). De acordo com Wannmacher (2016), pessoas com excesso de peso têm maior risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes tipo 2, pois nesses indivíduos o tecido adiposo libera maiores quantidades de citocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos não esterificados, hormônios, glicerol, além de outros fatores envolvidos na resistência à insulina. E resistência à insulina aliada à disfunção das células beta pancreáticas leva à falha no controle da glicemia, com consequente risco de desenvolvimento de diabetes.

Conforme Zheng *et al.* (2017), a associação entre obesidade e câncer seria decorrente de mutações genéticas que estão relacionadas à obesidade, insulina e vias de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), alteração dos níveis de adipocinas e inflamação crônica.

De acordo com Wannmacher (2016), além de má qualidade de vida para o indivíduo, a obesidade eleva os custos para a saúde pública. Para enfrentar a obesidade seriam necessárias ações do governo e políticas de saúde, bem como participação da indústria de alimentos e sociedade civil, pois hábitos alimentares não saudáveis e o sedentarismo são dois aspectos da vida cotidiana que precisariam ser modificados. Com mudança no estilo de vida, especialmente das crianças, seria possível prevenir a obesidade e suas consequências.

1.4 Câncer colorretal, diabetes, sobrepeso/obesidade e metformina

Diabetes e câncer são doenças crônicas de alta prevalência e mortalidade. Estudos têm identificado uma associação entre diabetes e maior risco para o desenvolvimento do câncer colorretal (BOYLE *et al.*, 2014; KATSIDZIRA *et al.*, 2019; OVERBEEK *et al.*, 2019; RESTIFO *et al.*, 2018; ROSATO *et al.*, 2016; SHIN *et al.*, 2017).

Conforme Petera e Smahelová (2014), apesar de diabetes e câncer apresentarem fatores de risco comuns, tais como idade, sobrepeso/obesidade, alimentação, tabagismo, consumo excessivo de álcool e sedentarismo, a maior incidência de câncer em pessoas com diabetes não seria somente pelo compartilhamento desses fatores, pois o próprio diabetes parece favorecer o desenvolvimento do câncer.

Existem algumas hipóteses de mecanismos relacionados à possível associação entre diabetes e câncer. Um dos mecanismos propostos envolve a insulina que atuaria como fator de

crescimento, estimulando a proliferação celular e a carcinogênese diretamente e/ou através do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Conforme estudos, a transdução do sinal de insulina é mediada através de duas isoformas: receptor de insulina A e receptor de insulina B. O receptor de insulina A reconhece insulina e IGFs, tendo maior afinidade pelo IGF 2 do que pelo IGF 1. Já o receptor de insulina B é específico da insulina, envolvido especialmente na homeostase da glicose. A insulina se liga ao receptor de insulina A e executa um efeito mitogênico direto pró-crescimento. Quando está elevada, a insulina pode aumentar a expressão hepática do IGF-1 e ativar o receptor IGF-1, impulsionando ainda mais o crescimento celular por meio desse mecanismo. A hiperinsulinemia resulta ainda em redução dos níveis de proteína-1 de ligação ao IGF e, consequentemente, níveis aumentados de IGF-1 bioativo. Ocorre uma ativação de várias vias de sinalização à jusante após os receptores de insulina ou IGF-1 interagirem com seus ligantes. Pela fosforilação das proteínas adaptadoras, há o envolvimento de duas vias principais: (1) a fosfoinositídeo 3-quinase (P13K)/proteína quinase B (Akt)/alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR), P13K/Akt/forkhead box O, e Ras/MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno)/quinase 1/2 relacionada a sinais extracelulares, com papéis relevantes no crescimento de células cancerígenas; (2) há uma inativação do inibidor da sinalização oncogênica da β -catenina (glicogênio sintase quinase 3 β) por meio da via de sinalização P13K/Akt, com consequente ativação da sinalização da β -catenina que tem sido ligada a células-tronco cancerígenas e quimiorresistência (PETERA; SMAHELOVÁ, 2014; WOJCIECHOWSKA *et al.*, 2016; XU; ZHU; ZHU, 2014).

Outro possível mecanismo se refere aos altos níveis de glicêmicos, que poderiam exercer efeitos diretos e indiretos sobre as células cancerígenas, atuando como estimuladores da proliferação celular. O efeito indireto diz respeito à ação que ocorre em outros órgãos, com posterior influência sobre as células tumorais através da indução da produção de fatores de crescimento circulantes (insulina/IGF-1) e citocinas inflamatórias. Já o efeito direto é aquele executado diretamente sobre as células tumorais, provocando aumento da proliferação, induzindo mutações, elevando a invasão, a migração e religando as vias de sinalização que estão associadas ao câncer (PETERA; SMAHELOVÁ, 2014; WOJCIECHOWSKA *et al.*, 2016; XU; ZHU; ZHU, 2014).

Por fim, a inflamação crônica seria um outro possível mecanismo atuando de forma a favorecer a carcinogênese. De acordo com estudos, o metabolismo desregulado do diabetes não controlado adequadamente provoca uma condição pró-inflamatória a longo prazo, caracterizada por níveis aumentados de proteína C reativa, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de outros marcadores da inflamação crônica. Evidências

sugerem que a inflamação persistente pode levar à instabilidade genética. O mecanismo de inflamação promotor de tumor em pessoas com diabetes não é muito claro. Inflamação crônica e estresse oxidativo crônico estão ligados, sendo que os oxidantes afetam quase todas as etapas do processo de resposta inflamatória. As espécies reativas de oxigênio podem provocar danos a proteínas, lipídeos e DNA e dar início ao processo da carcinogênese. Além disso, a inflamação crônica está relacionada a níveis elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que poderiam ativar o fator nuclear kappa (NF- κ B) e induzir ainda mais a transdução de sinalização à jusante capaz de promover o desenvolvimento e a progressão de vários tumores. O NF- κ B está implicado na proliferação e sobrevivência de células malignas, promove angiogênese e metástase, subverte a imunidade adaptativa e participa como mediador das respostas a agentes quimioterápicos e/ou hormônios. Diante disso, a exposição contínua à inflamação crônica e ao estresse oxidativo coloca as células suscetíveis em risco de transformação maligna (PETERA; SMAHELOVÁ, 2014; WOJCIECHOWSKA *et al.*, 2016; XU; ZHU; ZHU, 2014).

Para Agache *et al.* (2018), uma associação entre diabetes e maior risco de câncer colorretal seria biologicamente provável, pois no DM 2 há um aumento nas concentrações de insulina na fase inicial da doença e a hiperinsulinemia ou fatores relacionados à resistência à insulina, tais como hiperglicemia ou hipertrigliceridemia, estariam relacionados à carcinogênese colorretal. Conforme relatado pelos autores, a insulina pode estimular a proliferação celular por meio de uma via secundária que envolve a ativação direta do receptor de insulina ou do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) e uma via principal, que atua mediante inibição das proteínas de ligação ao IGF (em particular, IGFBP-1 e IGFBP-2P), podendo resultar no aumento do IGF-I livre e biodisponível.

Os resultados da revisão sistemática e meta-análise de Guraya (2015) sugeriram que pessoas com DM 2 têm um maior risco de câncer colorretal quando comparadas àquelas sem diabetes. Na meta-análise de Luo *et al.* (2016), que incluiu 29 estudos (10 de caso-controle e 19 de coorte), *diabetes mellitus* foi associado ao maior risco de câncer colorretal (RR: 1,37; IC 95%: 1,30 – 1,45).

No estudo de coorte de Peeters *et al.* (2015), um acompanhamento médio de 4,5 anos foi realizado com pessoas ≥ 18 anos com DM 2 e não portadoras de diabetes. Os resultados mostraram um maior risco de câncer colorretal em pessoas com DM 2 (HR 1,26; IC: 95% 1,18-1,33).

O estudo de caso-controle de Katsidzira *et al.* (2019), no Zimbábue, teve por objetivo identificar os fatores de risco associados ao câncer colorretal. Os achados sugeriram que *diabetes mellitus* esteja associado ao maior risco de câncer colorretal em africanos.

Os resultados do estudo de coorte de Overbeek *et al.* (2019) mostraram que homens e mulheres com DM 2 apresentaram 1,3 vezes mais chances de desenvolver câncer colorretal quando comparados às pessoas sem DM. Mas uma diferença relacionada ao sexo, no que se refere ao local de câncer, foi relatada. Quando comparados aos indivíduos sem DM 2, homens com DM2 apresentaram maior risco de desenvolver câncer de cólon distal do que as mulheres com DM 2 e estas apresentaram maior risco de câncer de cólon proximal em relação aos homens.

Diabetes tem sido relacionado também a piores prognósticos no câncer colorretal (LI *et al.*, 2017a; RAMJEESINGH *et al.*, 2016; ZHU *et al.*, 2017a). No estudo de Ramjeesingh *et al.* (2016) foi sugerido que pessoas com diabetes, em outros tratamentos que não a metformina, podem ter uma pior sobrevida. A meta-análise de Zhu *et al.* (2017a), sobre o efeito do DM no prognóstico do câncer colorretal, baseada em trinta e seis estudos de coorte, sugeriu que DM teve efeito negativo no câncer colorretal em relação à sobrevida global. Em outra meta-análise, de Li *et al.* (2017a), também foi sugerido que o *diabetes mellitus* pré-existente, em pacientes com câncer colorretal, esteja associado à pior sobrevida geral.

Dado que a prevalência de diabetes está aumentando mundialmente, a associação de diabetes e câncer, duas doenças frequentemente relacionadas a complicações e altos custos, constitui-se um importante problema de saúde. Outro fato relevante é que vários estudos têm encontrado evidências da associação entre excesso de peso e maior risco de câncer colorretal (GARCIA; SONG, 2019; MIAO; CEDERHOLM; GUDBJORNSDOTTIR, 2014; NUNEZ *et al.*, 2017; SHIN *et al.*, 2017; ZHENG *et al.*, 2018).

De acordo com o INCA, pessoas com excesso de peso têm risco aumentado para câncer colorretal, pois gordura corporal acima da normalidade está relacionada a níveis elevados de insulina, com consequente crescimento celular e inibição da apoptose, além de gerar um certo nível de inflamação crônica no organismo. E essas alterações biológicas, devido ao excesso de gordura, seriam promotoras de carcinogênese nas células do intestino (BRASIL, 2019a).

Conforme estudos, entre os mecanismos que poderiam explicar a relação entre obesidade e o risco de câncer estão a inflamação crônica, resistência à insulina, adipocinas, hormônios sexuais, microbioma alterado (AVGERINOS *et al.*, 2019; NIMPTSCH; PISCHON, 2016; PISCHON; NIMPTSCH, 2016; ZHENG *et al.*, 2017).

De acordo com estudo de Ahechu *et al.* (2018), o inflamassoma NLRP3 é um complexo intracelular multiprotéico que, em resposta a DAMPs (padrões moleculares associados a danos) e PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), regula a ativação da caspase-1, induzindo a inflamação através das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. E conforme os autores, a expressão desregulada do inflamassoma NLRP3 no tecido adiposo, observada no estado de obesidade, poderia contribuir para o desenvolvimento de um estado inflamatório crônico de baixo grau, promovendo um microambiente capaz de favorecer o desenvolvimento de doenças associadas à inflamação, entre elas o câncer colorretal.

Para Matsui *et al.* (2019), apesar da inflamação crônica estar envolvida no crescimento de tumor, os mecanismos subjacentes ao câncer colorretal ainda permanecem obscuros. Em seu estudo, procurou-se identificar as citocinas inflamatórias e sua função na tumorigênese colorretal ligada à obesidade. Os resultados sugeriram que a inflamação provocada pela obesidade, devido ao aumento da produção da interleucina – 13 (IL – 13), poderia exercer um importante papel na carcinogênese do câncer colorretal associado à obesidade. E no estudo de Cirillo *et al.* (2019) foi sugerido que a obesidade pode estar relacionada como um fator de risco para câncer colorretal devido à desregulação de miRNAs. Os miRNAs são RNAs pequenos e não codificadores que regulam a expressão gênica a nível pós-transcricional. Alterações de miRNAs têm sido ligadas a condições patológicas. Conforme os autores, miRNAs podem representar um vínculo molecular potencial entre as alterações metabólicas associadas à obesidade e o início e desenvolvimento do câncer colorretal.

No estudo de coorte de Miao, Cederholm e Gudbjornsdottir (2014), com o objetivo de verificar a associação entre excesso de peso e risco de câncer em pacientes com DM 2, em homens, o excesso de peso foi associado a um risco maior de desenvolvimento de câncer colorretal. Em outro estudo de coorte, realizado com adultos coreanos, índice de massa corporal (IMC) elevado (≥ 25 kg/m²) foi associado ao maior risco de câncer colorretal em homens, mas não em mulheres (SHIN, *et al.*, 2017). E no estudo de Nunez *et al.* (2017), em homens, a obesidade esteve associada ao risco aumentando de câncer colorretal (OR: 2,13, IC 95%: 1,55 – 2,91) quando comparados aos homens com IMC dentro da faixa saudável (IMC $\geq 18,5$ kg/m² até 24,9 kg/m²).

Na meta-análise de Garcia e Song (2019) foi avaliada a relação entre obesidade precoce e o risco de câncer colorretal na idade adulta. Foram analisados estudos de pessoas com até 25 anos de idade. Os resultados mostraram que IMC precoce alto foi associado ao maior risco de câncer colorretal em mulheres (RR: 1,19; IC 95%: 1,06 – 1,35; p = 0,004) e homens adultos (RR: 1,39; IC 95%: 1,20 – 1,62; p < 0,0001).

De acordo com Nimptsch e Pischon (2016), o esclarecimento do papel dos biomarcadores, relacionados à associação entre obesidade e câncer, seria muito importante para criar estratégias visando a prevenção do câncer relacionado à obesidade.

Além de estar ligado ao maior risco, excesso de peso tem sido relacionado ainda a pior prognóstico no câncer colorretal (ARNOLD *et al.*, 2019; BILLY *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015; SHAUKAT *et al.*, 2017). Na meta-análise de Lee *et al.* (2015) foram incluídos 16 estudos de coorte prospectivos com o objetivo de avaliar a associação entre IMC (pré e pós diagnóstico) e mortalidade específica por câncer colorretal e por todas as causas em pacientes com a doença. Obesidade antes do diagnóstico de câncer colorretal foi associada à mortalidade específica por câncer colorretal e à mortalidade por todas as causas. Já a obesidade pós diagnóstico de câncer colorretal foi associada ao aumento da mortalidade por todas as causas.

Em outra meta-análise, a obesidade foi associada ao maior risco de mortalidade por todas as causas e à mortalidade específica por câncer em pacientes com câncer colorretal (BILLY *et al.*, 2016). No estudo de Shaukat *et al.* (2017), índice de massa corporal acima da normalidade também foi associado ao maior risco de mortalidade. E conforme estudo de Arnold *et al.* (2019), comparando-se pacientes com câncer colorretal (sem e com sobrepeso - $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) entre 20 e 50 anos, o risco de morte prematura por câncer colorretal foi maior entre aqueles com sobrepeso (HR: 1,04; IC 95%: 1,01 – 1,06).

Por outro lado, estudos sugerem que metformina possa estar associada à redução do risco de câncer colorretal (CARDEL *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2017; NIE; ZHU; GU, 2016; ROKKAS *et al.*, 2016; SU *et al.*, 2017; TSENG *et al.*, 2017) e a melhores prognósticos (HAUKKA; NISKANEN; AUVINEN, 2017; HENDERSON *et al.*, 2017; KI *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2017; PAULUS *et al.*, 2016).

A meta-análise de Nie, Zhu e Gu (2016), que incluiu 11 estudos (8 de coorte e 3 de caso-controle), teve por objetivo verificar o papel da metformina na ocorrência de câncer colorretal em pessoas com *diabetes mellitus* tipo II. Os resultados sugeriram que a metformina pode reduzir o risco de câncer colorretal em pacientes com DM 2. A meta-análise de Rokkas *et al.* (2016), realizada com 17 estudos, sendo um ensaio clínico randomizado e 16 estudos observacionais (13 coortes e 3 casos-controles), mostrou um risco de câncer de cólon, em pessoas com DM 2, significativamente menor entre usuários de metformina.

Em outra meta-análise, de Liu *et al.* (2017), com o objetivo de verificar a associação entre uso de metformina e adenomas/câncer colorretal, em pacientes com DM 2, avaliou vinte estudos, sendo 12 de coorte, 7 de caso-controle e 1 randomizado controlado. Neste estudo, foi sugerido que o uso de metformina possa estar associado à diminuição do risco de adenomas e

câncer colorretal em pessoas com *diabetes mellitus* tipo II. No estudo de coorte retrospectivo de Tseng *et al.* (2017), realizado com pacientes taiwaneses, com DM 2, foi sugerida uma associação entre uso de metformina e menor incidência de câncer colorretal.

No que refere a melhores prognósticos, de acordo com o estudo de Haukka, Niskanen, Auvinen (2017), o uso de metformina foi, em geral, associado a menor mortalidade, a depender do tipo de câncer estudado. A associação foi mais forte para cânceres colorretal, de fígado e de mama.

No estudo de Ki *et al.* (2017), a metformina foi associada a uma maior sobrevida geral e específica do câncer em pessoas com diabetes e câncer retal não metastático que passaram por ressecção curativa. Os resultados do estudo de Henderson *et al.* (2017) sugeriram que a terapia com metformina esteve associada a um prognóstico significativamente melhor em pacientes com câncer de cólon e DM 2. Os pacientes com câncer de cólon, usuários de metformina, tiveram menos recorrências e metástases em comparação com aqueles não usuários.

E no estudo de Park *et al.* (2017), realizado com 413 pacientes portadores de câncer colorretal (estágios 3 e 4) e diabetes, o objetivo foi analisar os fatores associados ao maior efeito da metformina em relação à mortalidade específica. Houve uma mediana de acompanhamento de 50 meses. Na análise multivariada, metformina foi associada à maior sobrevida (HR: 0,985; IC 95%: 0,974 - 0,997; P = 0,012). Após o ajuste para fatores relevantes, o teste de interação entre metformina e sexo mostrou que pacientes com câncer colorretal do sexo feminino, em uso de metformina, tiveram uma taxa de mortalidade específica por câncer colorretal significativamente menor (HR: 0,369; IC 95%: 0,155 – 0,881; p = 0,025) do que os pacientes do sexo masculino também usuários da medicação. E a análise de subgrupos mostrou diferenças significativas na mortalidade específica por câncer colorretal entre os grupos usuários de metformina e não usuários em pacientes do sexo feminino (HR: 0,501; IC 95%: 0,286 – 0,887; p = 0,013), porém não nos pacientes do sexo masculino. Não foram encontradas associações entre a metformina e outros fatores ajustados em relação à mortalidade específica por câncer colorretal.

Entender as relações causais entre os fatores relacionados à prevenção e ao tratamento do câncer colorretal poderia contribuir com várias ações visando melhor qualidade de vida da população.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) configuram um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo. Estas são responsáveis por uma grande queda na qualidade de vida dos indivíduos e mortes prematuras, além de gerar grande impacto econômico para as famílias e a sociedade em geral (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS, 2019).

De acordo com *World Health Organization* (2018), as DCNT são responsáveis por 71% de todas as mortes que ocorrem a cada ano, no mundo; 15 milhões dessas mortes são prematuras, ocorrendo entre as idades de 30 e 69 anos, e mais de 85% dessas ocorrendo em países de baixa e média renda.

As doenças crônicas que geram grande impacto para a saúde pública são as cardiovasculares, os cânceres, as doenças respiratórias crônicas e o *diabetes mellitus*, sendo essas responsáveis por 80% de todas as mortes prematuras por DCNT (OPAS, 2017; WHO, 2018). No Brasil, em 2015, essas doenças foram responsáveis por 51,6% do total de mortes na população economicamente ativa (30 a 69 anos de idade) (BRASIL, 2019b).

Assim, considerando-se que o DM tem sido ligado ao aumento do risco e mortalidade por câncer colorretal, e que estudos relatam que o excesso de peso é fator de risco comum tanto para o diabetes quanto para o câncer, buscar evidências mais consistentes a respeito das relações entre esses diferentes fatores poderia subsidiar ações mais eficazes para os portadores dessas doenças e com impacto positivo para a saúde pública e individual. Por outro lado, a metformina tem sido associada à prevenção (SU *et al.*, 2017; HIGURASHI; NAKAJIMA, 2018) e à melhoria do prognóstico em pacientes com câncer colorretal (HAUKKA; NISKANEN; AUVINEN, 2017; PAULUS *et al.*, 2016), podendo representar uma opção eficaz e segura na prevenção e tratamento do câncer.

Diante da alta incidência e mortalidade por câncer colorretal, o presente estudo foi realizado visando verificar o prognóstico da doença associada ao DM e uso de metformina, de forma a contribuir com dados que venham a se somar ao que tem sido produzido em termos de conhecimento específico, e assim poder subsidiar a elaboração de ações futuras que priorizem a prevenção e fundamentar a tomada de decisão de profissionais que tratam de pacientes com esse tipo de câncer.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar o *diabetes mellitus* pré-existente como fator de risco para o desenvolvimento de câncer colorretal e sua relação com uso de metformina, em pacientes em acompanhamento em um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP).

3.2 Objetivos específicos

- Identificar homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, com câncer colorretal diagnosticado no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015, diagnóstico de DM há pelo menos 5 anos antes do diagnóstico de câncer e que sejam usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP) - grupo de expostos;
- Identificar homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, com câncer colorretal diagnosticado no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015, sem DM e que sejam usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP) - grupo de não expostos;
- Avaliar a ocorrência de câncer colorretal no grupo de expostos e não expostos, utilizando-se os registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015;
- Identificar a presença de sobrepeso e obesidade, tanto no grupo de expostos quanto no grupo de não expostos, utilizando-se os registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia;
- Descrever o perfil de uso de metformina no grupo de expostos, considerando-se dose e tempo de uso, através das informações contidas nos registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia.

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte não-concorrente em que foram avaliados, retrospectivamente, prontuários de homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, portadores de *diabetes mellitus* (grupo de expostos) e não-portadores da doença (grupo de não-expostos) quanto ao risco de desenvolver câncer colorretal. Foram analisados registros médicos de usuários com diagnóstico de câncer de cólon e/ou reto em acompanhamento no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015. Os participantes foram caracterizados quanto a aspectos sociodemográficos e clínico-epidemiológicos, especialmente quanto à presença de sobrepeso/obesidade e o uso de metformina pelos portadores de *diabetes mellitus*.

Para definição de sobrepeso e obesidade dos participantes foi utilizado o cálculo do índice de massa corporal (IMC), conforme indicado pelo Ministério da Saúde, e analisado de acordo com a classificação definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para pessoas adultas (20 a 59 anos), sendo: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²) (BRASIL, 2017b). Já nos idosos a classificação do IMC é diferente: sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) (BRASIL, 2017a). Para cálculo do IMC foi utilizado o peso registrado no prontuário antes do diagnóstico de câncer colorretal.

4.2 População do estudo

No **grupo de expostos** considerou-se todos os homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, em acompanhamento no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de câncer colorretal no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015 e que apresentavam *diabetes mellitus* há pelo menos 5 anos antes do diagnóstico de neoplasia maligna. Os CIDS (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) de câncer colorretal considerados neste estudo foram:

CID 10 – C 18 Neoplasia maligna do cólon

CID 10 – C 18.0 Neoplasia maligna do ceco

CID 10 – C 18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme)

CID 10 – C 18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente
CID 10 – C 18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática (o)
CID 10 – C 18.4 Neoplasia maligna do cólon transverso
CID 10 – C 18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica (o)
CID 10 – C 18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente
CID 10 – C 18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide
CID 10 – C 18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva
CID 10 – C 18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificado
CID 10 – C 19 Neoplasia maligna da junção retossigmoide
CID 10 – C 20 Neoplasia maligna do reto

Como **grupo de não expostos** foram considerados todos os homens e mulheres, com idade ≥ 40 anos, que desenvolveram câncer colorretal no período analisado e que não apresentavam *diabetes mellitus*.

Os dados dos grupos de expostos e não expostos foram levantados e analisados quanto às variáveis sociodemográficas (idade, sexo, ocupação, procedência) e clínico-epidemiológicas (IMC; medicamentos usados, incluindo o número, dose e tempo de uso; presença de patologias; tabagismo).

4.3 Local do estudo

O estudo foi realizado utilizando-se dados secundários do Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, que presta assistência médica terciária a pacientes portadores de cânceres.

4.4 Critérios de inclusão

- Ser usuário (cadastrado e em acompanhamento) do Serviço de Assistência Terciária em Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015;
- Idade ≥ 40 anos, sem distinção de sexo;
- Ser portador de DM há pelo menos 5 anos antes da data do diagnóstico de câncer colorretal - grupo de exposto;

- Ser usuário do serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto/SP (cadastrado e em acompanhamento) – grupo de não exposto;
- Não apresentar nenhum tipo de neoplasia maligna antes do início do estudo, nem estar em investigação para este diagnóstico na ocasião.

4.5 Critérios de exclusão

- Portadores de DM com diagnóstico de câncer antes do início do estudo;
- Portadores de HAS (hipertensão arterial sistêmica) que desenvolveram *diabetes mellitus* durante o período de estudo;
- Prontuários com dados inconsistentes e/ou duvidosos.

Foram analisados um total de 1529 prontuários no atual estudo, sendo que 244 apresentaram diagnóstico de diabetes (15,96%). De todos os prontuários verificados, 822 não atenderam aos critérios de inclusão, entre eles 222 com diagnóstico de diabetes, restando 707 prontuários (22 com DM). Entre os 222 registros de pessoas com diabetes excluídos, 20 foram devido ao fato de apresentarem diagnóstico da doença há menos de 5 anos antes da data do diagnóstico de câncer colorretal. O restante não atendeu a outros critérios de inclusão, sendo que a maioria foi excluída devido às inconsistências nos prontuários.

Fluxograma da Coleta de Dados

4.6 Análise estatística dos dados

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do programa *Excel for Windows 2010* e do programa STATA, versão 13.0, para as análises descritivas e inferenciais.

Na análise descritiva, os dados estão apresentados através de tabelas, contendo frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio-padrão), bem como os casos válidos e omitidos.

Na análise inferencial foi utilizado o teste não paramétrico Qui-Quadrado para identificar associação entre as variáveis categóricas, e o teste Exato de Fisher quando o teste Qui-Quadrado tornava-se inadequado (caselas com frequência igual a 5 ou menos que 20% do tamanho da amostra). O teste não paramétrico *Mann-Whitney* foi utilizado para identificar associação entre os grupos e variáveis numéricas.

A associação entre as variáveis para avaliar o grupo de variáveis relacionadas conjuntamente ao câncer colorretal foi verificada através das análises de regressão logística binária e mensurada através do risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança a 95% (IC 95%). O nível de significância adotado para todos os testes estatísticos foi fixado em 5%.

4.7 Aspectos éticos

Conforme as resoluções 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde em pesquisa, este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, e aprovado (parecer número 1.658.066). O estudo proposto foi realizado utilizando-se informações secundárias dos registros médicos do serviço de assistência terciária de oncologia, justificando-se assim, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo CEP. 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 terão acesso às informações obtidas durante o estudo.

5 RESULTADOS

A análise dos dados coletados, a partir dos 707 prontuários selecionados, permitiu caracterizar o perfil dos pacientes usuários do serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de Câncer Colorretal, através de características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas desses pacientes. A análise descritiva dos dados mostrou que a maioria dos prontuários analisados foi de pacientes do sexo feminino (50,8%), porém, com uma diferença não significativa em relação ao sexo masculino, de cor branca (88,1%), casados ou em união estável (57,1%), com ensino fundamental completo (56,2%), que não exerciam atividade remunerada (62,9%) e não procedentes de Ribeirão Preto (59,7%) (tabela 1). Com relação à *idade*, verificou-se que a maioria dos prontuários analisados foi de pessoas com idade ≥ 60 anos (58,4%). A média geral da variável *idade* foi de aproximadamente 63 anos (DP 11,96) (tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas

		(continua)
Variáveis		N (%)
Sexo		
Masculino		348 (49,2)
Feminino		359 (50,8)
Cor autorreferida		
Branca		623 (88,1)
Negra		29 (4,1)
Mulata		48 (6,8)
Amarela		7 (1,0)
Estado civil N=700		
Solteiro		103 (14,6)
Casado/união estável		404 (57,1)
Divorciado/separado		83 (11,7)
Viúvo		110 (15,6)
Idade		
Entre 40 e 59 anos		294 (41,6)
≥ 60 anos		413 (58,4)
Grau de instrução N=705		
Nenhum		58 (8,2)
1º grau incompleto		124 (17,5)
2º grau incompleto		5 (0,7)
1º grau completo		397 (56,2)
2º grau completo		87 (12,3)
Superior		33 (4,7)
Desconhecido		1 (0,1)

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas

		(conclusão)
Variáveis	N (%)	
Ocupação		
Não trabalha	445 (62,9)	
Trabalha	262 (37,1)	
Município		
Fora de Ribeirão Preto	422 (59,7)	
Ribeirão Preto	285 (40,3)	

Tabela 2 – Idade da população estudada, analisada como variável numérica

Variáveis	Média ± Desvio Padrão
Idade em anos completos	63,15 ± 11,96

O tipo de câncer colorretal mais encontrado no estudo foi o de cólon, em 46,8% dos prontuários analisados. Observou-se que 60,1% dos prontuários selecionados encontraram-se na condição de “ativo”, ou seja, pessoas ainda em acompanhamento na unidade. O tipo de tratamento mais realizado foi cirurgia com quimioterapia adjuvante, com relatos em 39,5% dos prontuários verificados, seguido por somente cirurgia, com registros em 36,5% dos prontuários (tabela 3).

Tabela 3 - Tipo de câncer colorretal, situação do prontuário e tratamento

		(continua)
Variáveis	N (%)	
Tipo de câncer colorretal		
<i>Cólon</i>	331 (46,8%)	
Ceco	17 (2,4%)	
Apêndice	2 (0,3)	
Cólon ascendente	58 (8,2)	
Flexura (ângulo) hepático(a)	4 (0,6)	
Cólon Transverso	24 (3,4)	
Flexura ângulo esplênica	5 (0,7)	
Cólon descendente	27 (3,8)	
Cólon sigmoide	88 (12,4)	
Lesão invasiva do cólon	26 (3,7)	
Cólon não especificado	80 (11,3)	
<i>Junção retossigmoide</i>	60 (8,5)	
<i>Reto</i>	316 (44,7)	
Situação do prontuário		
Ativo	425 (60,1)	
Óbito	282 (39,9)	

Tabela 3 - Tipo de câncer colorretal, situação do prontuário e tratamento

		(conclusão)
Variáveis	N (%)	
Tipo de tratamento		
Cirurgia/quimioterapia	279 (39,5)	
Cirurgia	258 (36,5)	
Químio/radio/cirurgia/químio	38 (5,4)	
Químio/radio/cirurgia	37 (5,2)	
Cirurgia/radio/quimioterapia	28 (4,0)	
Quimioterapia/radioterapia	12 (1,7)	
Cirurgia/radioterapia	8 (1,1)	
Radioterapia/cirurgia/quimioterapia	7 (1,0)	
Radioterapia/cirurgia	6 (0,8)	
Quimioterapia	5 (0,7)	
Quimioterapia/cirurgia	2 (0,3)	
Químio/cirurgia/quimioterapia	1 (0,1)	
Radioterapia	1 (0,1)	
Cuidados paliativos	4 (0,6)	
Nenhum	21 (3,0)	

A tabela 4 traz as comorbidades referidas nos prontuários antes do câncer colorretal. *Diabetes mellitus* foi relatado em 3,1% dos prontuários estudados. Verificou-se *obesidade* em 9,2% dos registros analisados; *sobrepeso* em 29,7%; *tabagismo* em 39,5%; *hipertensão arterial* em 41,6%; *doença cardiovascular* em 6,1%; *dislipidemia* em 7,2%; *nefropatia* em 4,1%; *hepatopatia* em 1,4%; *hipotireoidismo* em 4,4%; *doenças respiratórias* em 2,8%; *doenças intestinais* em 1,1%; *anemia ferropriva* em 1,8%; *chagas* em 1,7%; *depressão* em 1,7%; e em 1% houve referência ao *HIV/AIDS*. Relatos de *uso de metformina* foram encontrados em 2,3% dos prontuários, de *outros antidiabéticos orais* em 2,4%, *insulina NPH* em 0,8% e *insulina regular* em 0,1%.

Com relação à *metástase (recidiva à distância)*, houve registros em 31,1% dos prontuários, e ao analisar a variável *recidiva local de câncer colorretal*, foram encontrados relatos de sua ocorrência em 7,2% dos prontuários. No que diz respeito às *estomias*, observou-se que 48,1% da população com câncer colorretal passou por estomização. Para a variável *outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal*, verificou-se ocorrência em 3,3% da população do estudo (tabela 4).

Tabela 4 - Comorbidades antes do câncer colorretal

(continua)

Variáveis	N (%)
<i>Diabetes mellitus</i>	
Não	685 (96,9)
Sim	22 (3,1)
Obesidade	
Não	642 (90,8)
Sim	65 (9,2)
Sobrepeso	
Não	497 (70,3)
Sim	210 (29,7)
Tabagismo	
Não	428 (60,5)
Sim	279 (39,5)
Uso de metformina	
Não	691 (97,7)
Sim	16 (2,3)
Uso de outros antidiabéticos orais	
Não	690 (97,6)
Sim	17 (2,4)
Uso de insulina NPH	
Não	701 (99,2)
Sim	6 (0,8)
Uso de insulina regular	
Não	706 (99,9)
Sim	1 (0,1)
Hipertensão arterial	
Não	413 (58,4)
Sim	294 (41,6)
Doença cardiovascular N=706	
Não	663 (93,8)
Sim	43 (6,1)
Dislipidemia N=706	
Não	665 (92,6)
Sim	51 (7,2)
Nefropatia	
Não	678 (95,9)
Sim	29 (4,1)
Hepatopatia	
Não	697 (98,6)
Sim	10 (1,4)
Hipotireoidismo	
Não	676 (95,6)
Sim	31 (4,4)

Tabela 4 - Comorbidades antes do câncer colorretal

		(conclusão)
Variáveis		N (%)
Doenças respiratórias N=706		
Não		686 (97,0)
Sim		20 (2,8)
Doenças intestinais		
Não		699 (98,9)
Sim		8 (1,1)
Anemia ferropriva		
Não		694 (98,2)
Sim		13 (1,8)
Chagas		
Não		695 (98,3)
Sim		12 (1,7)
Depressão		
Não		695 (98,3)
Sim		12 (1,7)
Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal		
Não		684 (96,7)
Sim		23 (3,3)
HIV/AIDS		
Não		700 (99,0)
Sim		7 (1,0)
Metástase (recidiva à distância) de câncer colorretal		
Não		487 (68,9)
Sim		220 (31,1)
Recidiva local de câncer colorretal		
Não		656 (92,8)
Sim		51 (7,2)
Estomia		
Não		367 (51,9)
Sim		340 (48,1)

Análise considerando outras neoplasias malignas após câncer colorretal

No que se refere à relação entre as variáveis sociodemográficas e outros tipos de neoplasias malignas diagnosticadas após câncer colorretal, não houve diferença significativa para nenhuma das variáveis estudadas (*sexo, cor autorreferida, estado civil, idade, grau de instrução, ocupação e município*) (tabela 5).

Tabela 5 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal

Variáveis	Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal		Risco relativo	Intervalo de confiança (IC) a 95%	p-valor
	Não (n = 684) n (%)	Sim (n= 23) n (%)			
Sexo					
Masculino	333 (48,7)	15 (65,2)	0,52	0,22; 1,20	0,119
Feminino	351 (51,3)	8 (34,8)			
Cor autorreferida					
Branca	601 (87,9)	22 (95,7)			0,666
Negra	29 (4,2)	-			
Mulata	47 (6,9)	1 (4,3)			
Amarela	7 (1,0)	-			
Estado civil N=700					
Solteiro	100 (14,8)	3 (13,0)			0,849
Casado/união estável	391 (57,8)	13 (56,5)			
Divorciado/separado	81 (12,0)	2 (8,7)			
Viúvo	105 (15,5)	5 (21,7)			
Idade					
Entre 40 e 59 anos	286 (41,8)	8 (34,8)	0,75	0,32; 1,74	0,501
≥ 60 anos	398 (58,2)	15 (65,2)			
Grau de instrução N=705					
Nenhum	56 (8,2)	2 (8,7)			0,791
1º grau incompleto	122 (17,9)	2 (8,7)			
2º grau incompleto	5 (0,7)	-			
1º grau completo	381 (55,9)	16 (69,6)			
2º grau completo	84 (12,3)	3 (13,0)			
Superior	33 (4,8)	-			
Desconhecido	1 (0,1)	-			
Ocupação					
Não trabalha	433 (63,3)	12 (52,2)	0,64	0,29; 1,43	0,277
Trabalha	251 (36,7)	11 (47,8)			
Município					
Fora de Ribeirão Preto	408 (59,6)	14 (60,9)	1,05	0,46; 2,40	0,907
Ribeirão Preto	276 (40,4)	9 (39,1)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

Na análise da relação entre *tipo de câncer colorretal*, *situação do prontuário*, *tratamento* e outros tipos de neoplasias malignas diagnosticadas posteriormente ao câncer colorretal, também não foi verificada diferença estatística ($p > 0,05$) (tabela 6).

Tabela 6 - Relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e outras neoplasias malignas diagnosticadas após o câncer colorretal

Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal					
Variáveis	Não (n = 684) n (%)	Sim (n = 23) n (%)	Risco Relativo	IC a 95%	p-valor
Tipo de câncer colorretal					
<i>Cólon</i>	317 (46,3%)	23 (60,9%)			0,852
Ceco	16 (2,3)	1 (4,3)			
Apêndice	2 (0,3)	-			
Cólon ascendente	55 (8,0)	3 (13,0)			
Flexura (ângulo) hepático(a)	4 (0,6)	-			
Cólon Transverso	22 (3,2)	2 (8,7)			
Flexura ângulo esplênica	5 (0,7)	-			
Cólon descendente	25 (3,7)	2 (8,7)			
Cólon sigmoide	86 (12,6)	2 (8,7)			
Lesão invasiva do cólon	25 (3,7)	1 (4,3)			
Cólon não especificado	77 (11,3)	3 (13,0)			
<i>Junção retossigmoide</i>	58 (8,5)	2 (8,7)			
<i>Reto</i>	309 (45,2)	7 (30,4)			
Situação do prontuário					
Ativo	407 (59,5)	18 (78,3)	0,42	0,16; 1,11	0,071
Óbito	277 (40,5)	5 (21,7)			
Tipo de tratamento					
Cirurgia/quimioterapia	270 (39,5)	9 (39,1)			0,903
Cirurgia	248 (36,3)	10 (43,5)			
Quimio/radio/cirurgia/quimio	36 (5,3)	2 (8,7)			
Quimio/radio/cirurgia	37 (5,4)	-			
Cirurgia/radio/quimioterapia	28 (4,1)	-			
Quimioterapia/radioterapia	11 (1,6)	1 (4,3)			
Cirurgia/radioterapia	7 (1,0)	1 (4,3)			
Radioterapia/cirurgia/quimioterapia	7 (1,0)	-			
Radioterapia/cirurgia	6 (0,9)	-			
Quimioterapia	5 (0,7)	-			
Quimioterapia/cirurgia	2 (0,3)	-			
Quimio/cirurgia/quimioterapia	1 (0,1)	-			
Radioterapia	1 (0,1)	-			
Cuidados paliativos	4 (0,6)	-			
Nenhum	21 (3,1)	-			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que diz respeito à relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e outros tipos de neoplasias malignas posteriores, não houve diferença significativa para nenhuma das comorbidades analisadas ($p > 0,05$) (tabela 7).

Tabela 7 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e outros tipos de neoplasias malignas posteriores

(continua)

Variáveis	Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (684) n (%)	Sim (n = 23) n (%)			
Diabetes mellitus					
Não	662 (96,8)	23 (100,0)			0,478*
Sim	22 (3,2)	-			
Obesidade					
Não	623 (91,1)	19 (82,6)	0,48	0,17; 1,37	0,153*
Sim	61 (8,9)	4 (17,4)			
Sobrepeso					
Não	479 (70,0)	18 (78,3)	1,52	0,57; 4,04	0,395
Sim	205 (30,0)	5 (21,7)			
Tabagismo					
Não	416 (60,8)	12 (52,2)	0,71	0,32; 1,59	0,404
Sim	268 (39,2)	11 (47,8)			
Uso de metformina					
Não	668 (97,7)	23 (100,0)			0,566*
Sim	16 (2,3)	-			
Uso de outros antidiabéticos orais					
Não	667 (97,5)	23 (100,0)			0,566*
Sim	17 (2,5)	-			
Uso de insulina NPH					
Não	678 (99,1)	23 (100,0)			0,819*
Sim	6 (0,9)	-			
Uso de insulina regular					
Não	663 (99,9)	23 (100,0)			0,967*
Sim	1 (0,1)	-			
Hipertensão arterial					
Não	400 (58,5)	13 (56,5)	0,93	0,41; 2,08	0,851
Sim	284 (41,5)	10 (43,5)			
Doença cardiovascular N=706					
Não	642 (94,0)	21 (91,3)	0,68	0,16; 2,81	0,415*
Sim	41 (6,0)	2 (8,7)			
Dislipidemia N=706					
Não	633 (92,7)	22 (95,7)	1,71	0,24; 12,45	0,494*
Sim	50 (7,3)	1 (4,3)			
Nefropatia					
Não	655 (95,8)	23 (100,0)			0,376*
Sim	29 (4,2)	-			
Hepatopatia					
Não	674 (98,5)	23 (100,0)			0,717*
Sim	10 (1,5)	-			

Tabela 7 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e outros tipos de neoplasias malignas posteriores

(conclusão)

Variáveis	Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 684) n (%)	Sim (n = 23) n (%)			
Hipotireoidismo					
Não	654 (95,6)	22 (95,7)	1,01	0,14; 7,24	0,733*
Sim	30 (4,4)	1 (4,3)			
Doenças respiratórias N=706					
Não	663 (97,1)	23 (100,0)			0,511*
Sim	20 (2,9)	-			
Doenças intestinais					
Não	676 (98,8)	23 (100,0)			0,766*
Sim	8 (1,2)	-			
Anemia ferropriva					
Não	672 (98,2)	22 (95,7)	0,41	0,60; 2,83	0,352*
Sim	12 (1,8)	1 (4,3)			
Chagas					
Não	672 (98,2)	23 (100,0)			0,670*
Sim	12 (1,8)	-			
Depressão					
Não	672 (98,2)	23 (100,0)			0,670*
Sim	12 (1,8)	-			
HIV/AIDS					
Não	677 (99,0)	23 (100,0)			0,793*
Sim	7 (1,0)	-			
Estomia					
Não	353 (51,6)	14 (60,9)	1,44	0,63; 3,29	0,382
Sim	331 (48,4)	9 (39,1)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

A relação entre idade e outros tipos de neoplasias malignas diagnosticadas após câncer colorretal, também não se mostrou significativa ($p > 0,05$) (tabela 8).

Tabela 8 - Relação entre idade (variável numérica) e outras neoplasias malignas diagnosticadas posteriormente ao câncer colorretal

Variáveis	Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal		p-valor
	Não (n = 684) Média ± DP	Sim (n = 23) Média ± DP	
Idade em anos completos	63,05 ± 11,99	66,30 ± 10,88	0,194

Teste Mann-Whitney

Análise considerando a metástase (recidiva à distância)

No que se refere à relação entre as variáveis sociodemográficas e metástase (recidiva à distância), observou-se diferença estatística ($p < 0,05$) para *cor autorreferida*, *estado civil*, *idade*, *ocupação e município*, mostrando que, de acordo com as informações dos prontuários, a maioria das pessoas que apresentaram metástases se autorreferiram como brancas, eram casadas ou estavam em união estável, tinham idade ≥ 60 anos, não exerciam atividade remunerada e residiam em cidades da região de Ribeirão Preto (SP) (tabela 9).

Tabela 9 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e metástase (recidiva à distância)

Variáveis	Metástase (recidiva à distância)		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 487) n (%)	Sim (n = 220) n (%)			
Sexo					
Masculino	243 (49,9)	115 (52,3)	1,06	0,85; 1,32	0,593
Feminino	244 (50,1)	105 (47,7)			
Cor autorreferida					
Branca	441 (90,6)	182 (82,7)			0,012
Negra	13 (2,7)	16 (7,3)			
Mulata	29 (6,0)	19 (8,6)			
Amarela	4 (0,8)	3 (1,4)			
Estado civil N=700					
Solteiro	63 (13,0)	40 (18,4)			0,019
Casado/união estável	285 (59,0)	119 (54,8)			
Divorciado/separado	50 (10,4)	33 (15,2)			
Viúvo	85 (17,6)	25 (11,5)			
Idade					
Entre 40 e 59 anos	186 (38,2)	108 (49,1)	1,35	1,09; 1,68	0,006
≥ 60 anos	301 (61,8)	112 (50,9)			
Grau de instrução N=705					
Nenhum	40 (8,2)	18 (8,2)			0,886
1º grau incompleto	88 (18,1)	36 (16,4)			
2º grau incompleto	3 (0,6)	2 (0,9)			
1º grau completo	276 (56,9)	121 (55,0)			
2º grau completo	55 (11,3)	32 (14,5)			
Superior	22 (4,5)	11 (5,0)			
Desconhecido	1 (0,2)	-			
Ocupação					
Não trabalha	322 (66,1)	123 (55,9)	0,75	0,60; 0,93	0,009
Trabalha	165 (33,9)	97 (44,1)			
Município					
Fora de Ribeirão Preto	304 (62,4)	118 (53,6)	0,78	0,63; 0,97	0,027
Ribeirão Preto	183 (37,6)	102 (46,4)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que diz respeito à relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento realizado e metástase (recidiva à distância), verificou-se diferença significativa ($p < 0,05$) para as todas as variáveis avaliadas. De acordo com as análises dos dados coletados dos prontuários, as pessoas que mais apresentaram metástases foram aquelas com câncer de cólon. No que se refere à situação do prontuário, notou-se que a maioria daqueles com recidiva à distância foi a óbito. O tratamento mais realizado, entre os que tiveram metástase, foi cirurgia com quimioterapia adjuvante (tabela 10). E o local mais acometido por recidiva à distância foi fígado, seguido por pulmão.

Tabela 10 - Relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e metástase (recidiva à distância)

Variáveis	Metástase (recidiva à distância)		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 487) n (%)	Sim (n = 220) n (%)			
Tipo de câncer colorretal					
<i>Cólon</i>	223 (45,8%)	108 (49,1%)			0,048
Ceco	9 (1,8)	8 (3,6)			
Apêndice	1 (0,2)	1 (0,5)			
Cólon ascendente	40 (8,2)	18 (8,2)			
Flexura (ângulo) hepático(a)	1 (0,2)	3 (1,4)			
Cólon Transverso	19 (3,9)	5 (2,3)			
Flexura ângulo esplênica	1 (0,2)	4 (1,8)			
Cólon descendente	23 (4,7)	4 (1,8)			
Cólon sigmoide	60 (12,3)	28 (12,7)			
Lesão invasiva do cólon	18 (3,7)	8 (3,6)			
Cólon não especificado	51 (10,5)	29 (13,2)			
<i>Junção retossigmoide</i>	37 (7,6)	23 (10,4)			
<i>Reto</i>	227 (46,6)	89 (40,5)			
Situação do prontuário					
Ativo	363 (74,4)	62 (28,2)	3,84	2,98; 4,94	0,000
Óbito	124 (25,5)	158 (71,8)			
Tipo de tratamento					
Cirurgia/quimioterapia	173 (35,5)	106 (48,2)			0,000
Cirurgia	196 (40,2)	62 (28,2)			
Químio/radio/cirurgia/químio	28 (5,7)	10 (4,5)			
Químio/radio/cirurgia	30 (6,2)	7 (3,2)			
Cirurgia/radio/quimioterapia	23 (4,7)	5 (2,3)			
Quimioterapia/radioterapia	8 (1,6)	4 (1,8)			
Cirurgia/radioterapia	8 (1,6)	-			
Radioterapia/cirurgia/quimioterapia	5 (1,0)	2 (0,9)			
Radioterapia/cirurgia	3 (0,6)	3 (1,4)			
Quimioterapia	-	5 (2,3)			
Quimioterapia/cirurgia	-	2 (0,9)			
Químio/cirurgia/quimioterapia	-	1 (0,5)			
Radioterapia	1 (0,2)	-			
Cuidados paliativos	-	4 (1,8)			
Nenhum	12 (2,5)	9 (4,1)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

Ao verificar a relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e metástase (recidiva à distância), não foram observadas diferenças estatísticas significativas para as comorbidades analisadas (tabela 11).

Tabela 11 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e metástase (recidiva à distância)
(continua)

Variáveis	Metástase (recidiva à distância)				
	Não (n = 487) n (%)	Sim (n = 220) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor
<i>Diabetes mellitus</i>					
Não	469 (96,3)	216 (98,2)	1,73	0,71; 1,44	0,183
Sim	18 (3,7)	4 (1,8)			
Obesidade					
Não	441 (90,6)	201 (91,4)	1,07	0,72; 1,59	0,730
Sim	46 (9,4)	19 (8,6)			
Sobrepeso					
Não	340 (69,8)	157 (71,4)	1,05	0,82; 1,34	0,677
Sim	147 (30,2)	63 (28,6)			
Tabagismo					
Não	298 (61,2)	130 (59,1)	0,94	0,75; 1,18	0,597
Sim	189 (38,8)	90 (40,9)			
Uso de metformina					
Não 1,33 (0,56; 3,16)	474 (97,3)	217 (98,6)	1,33	0,56; 3,16	0,494
Sim	13 (2,7)	3 (1,4)			
Uso de outros antidiabéticos orais					
Não	474 (97,3)	216 (98,2)	1,33	0,56; 3,16	0,494
Sim	13 (2,7)	4 (1,8)			
Uso de insulina NPH					
Não	483 (99,2)	218 (99,1)	0,93	0,30; 2,91	0,604*
Sim	4 (0,8)	2 (0,9)			
Uso de insulina regular					
Não	487 (100,0)	219 (99,5)			0,311*
Sim	-	1 (0,5)			
Hipertensão arterial					
Não	283 (58,1)	130 (59,1)	1,03	0,82; 1,29	0,807
Sim	204 (41,9)	90 (40,9)			
Doença cardiovascular N=706					
Não	451 (92,6)	212 (96,8)	1,96	1,00; 3,90	0,031
Sim	36 (7,4)	7 (3,2)			
Dislipidemia N=706					
Não	444 (91,4)	211 (95,9)	1,82	1,00; 3,33	0,031
Sim	42 (8,6)	9 (4,1)			

Tabela 11- Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e metástase (recidiva à distância)
(conclusão)

Variáveis	Metástase (recidiva à distância)				
	Não (n = 487) n (%)	Sim (n = 220) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor
Nefropatia					
Não	466 (95,7)	212 (96,4)	1,13	0,62; 2,07	0,675
Sim	21 (4,3)	8 (3,6)			
Hepatopatia					
Não	479 (98,4)	218 (99,1)	1,56	0,45; 5,43	0,352*
Sim	8 (1,6)	2 (0,9)			
Hipotireoidismo					
Não	462 (94,9)	214 (97,3)	1,64	0,79; 3,38	0,148
Sim	25 (5,1)	6 (2,7)			
Doenças respiratórias N=706					
Não	471 (96,7)	215 (98,2)	1,57	0,65; 3,79	0,280
Sim	16 (3,3)	4 (1,8)			
Doenças intestinais					
Não	482 (99,0)	217 (98,6)	0,83	0,34; 2,04	0,477*
Sim	5 (1,0)	3 (1,4)			
Anemia ferropriva					
Não	476 (97,7)	218 (99,1)	2,04	0,57; 7,34	0,177*
Sim	11 (2,3)	2 (0,9)			
Chagas					
Não	479 (98,4)	216 (98,2)	0,93	0,42; 2,09	0,543*
Sim	8 (1,6)	4 (1,8)			
Depressão					
Não	479 (98,4)	216 (98,2)	0,93	0,42; 2,09	0,543*
Sim	8 (1,6)	4 (1,8)			
HIV/AIDS					
Não	484 (99,4)	216 (98,2)	0,54	0,28; 1,03	0,140*
Sim	3 (0,6)	4 (1,8)			
Estomia					
Não	254 (52,2)	113 (51,4)	0,98	0,79; 1,22	0,845
Sim	233 (47,8)	107 (48,6)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que se refere à relação entre idade e metástase (recidiva à distância), observou-se média de idade menor entre aqueles que tiveram recidiva à distância ($p < 0,05$) (tabela 12).

Tabela 12 - Relação entre idade (variável numérica) e metástase (recidiva à distância)

Variáveis	Metástase (recidiva à distância)		p-valor
	Não (n = 487) Média ± DP	Sim (n = 220) Média ± DP	
Idade em anos completos	63,78 ± 11,73	61,75 ± 12,36	0,025
Teste Mann-Whitney			

Análise considerando a recidiva local

No que diz respeito à relação entre as variáveis sociodemográficas e recidiva local, verificou-se diferença estatística ($p < 0,05$) para *sexo*, mostrando que a maioria dos prontuários com relatos de recidiva local foi de homens (tabela 13).

Tabela 13 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e recidiva local

(continua)

Variáveis	Recidiva local				
	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor
Sexo					
Masculino	314 (47,9)	34 (66,7)	2,06	1,17; 3,62	0,010
Feminino	342 (52,1)	17 (33,3)			
Cor autorreferida					
Branca	580 (88,4)	43 (84,3)			0,616
Negra	26 (4,0)	3 (5,9)			
Mulata	43 (1,1)	5 (9,8)			
Amarela	7 (1,1)	-			
Estado Civil N=700					
Solteiro	97 (14,9)	6 (11,8)			0,275
Casado/união estável	368 (56,7)	36 (70,6)			
Divorciado/separado	79 (12,2)	4 (7,8)			
Viúvo	105 (16,2)	5 (9,8)			
Idade					
Entre 40 e 59 anos	270 (41,2)	24 (47,1)	1,25	0,74; 2,12	0,410
≥ 60 anos	386 (58,8)	27 (52,9)			
Grau de instrução N=705					
Nenhum	55 (8,4)	3 (5,9)			0,759
1º grau incompleto	117 (17,9)	7 (13,7)			
2º grau incompleto	4 (0,6)	1 (2,0)			
1º grau completo	368 (56,3)	29 (56,9)			
2º grau completo	80 (12,2)	7 (13,7)			
Superior	29 (4,4)	4 (7,8)			
Desconhecido	1 (0,2)	-			
Ocupação					
Não trabalha	418 (63,7)	27 (52,9)	0,66	0,39; 1,12	0,125
Trabalha	238 (36,3)	24 (47,1)			

Tabela 13 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e recidiva local

(conclusão)

Variáveis	Recidiva local				
	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor
Município					
Fora de Ribeirão Preto	389 (59,3)	33 (64,7)	1,24	0,71; 2,15	0,448
Ribeirão Preto	267 (40,7)	18 (35,3)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

Ao analisar a relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e recidiva local, notou-se diferença significativa para todas as variáveis avaliadas ($p < 0,05$), mostrando que a maioria dos prontuários com relatos de recidiva local foi de pessoas com câncer de reto e que evoluíram a óbito. Observou-se que o tratamento mais realizado entre aqueles com recidiva local foi cirurgia com quimioterapia adjuvante (tabela 14).

Tabela 14 - Relação entre câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e recidiva local

(continua)

Variáveis	Recidiva local				
	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)	Risco relativo	IC 95%	p-valor
Tipo de câncer colorretal					
<i>Cólon</i>	321 (48,9%)	51 (19,6%)			0,002
Ceco	15 (2,3)	2 (3,9)			
Apêndice	2 (0,3)	-			
Cólon ascendente	57 (8,7)	1 (2,0)			
Flexura (ângulo) hepático(a)	4 (0,6)	-			
Cólon Transverso	23 (3,5)	1 (2,0)			
Flexura ângulo esplênica	5 (0,8)	-			
Cólon descendente	27 (4,1)	-			
Cólon sigmoide	87 (13,3)	1 (2,0)			
Lesão invasiva do cólon	22 (3,4)	4 (7,8)			
Cólon não especificado	79 (12,0)	1 (2,0)			
<i>Junção retossigmoide</i>	57 (8,7)	3 (5,9)			
<i>Reto</i>	278 (42,4)	38 (74,5)			
Situação do prontuário					
Ativo	412 (62,8)	13 (25,5)	4,40	2,39; 8,12	0,000
Óbito	244 (37,2)	38 (74,5)			

Tabela 14 - Relação entre câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e recidiva local

(conclusão)

Recidiva local					
Variáveis	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)	Risco relativo	IC 95%	p-valor
Tipo de tratamento					0,045
Cirurgia/quimioterapia	256 (39,0)	23 (45,1)			
Cirurgia	246 (37,5)	12 (23,5)			
Quimio/radio/cirurgia/quimio	34 (5,2)	4 (7,8)			
Quimio/radio/cirurgia	28 (4,3)	9 (17,6)			
Cirurgia/radio/quimioterapia	26 (4,0)	2 (3,9)			
Quimioterapia/radioterapia	11 (1,7)	1 (2,0)			
Cirurgia/radioterapia	8 (1,2)	-			
Radioterapia/cirurgia/quimioterapia	7 (1,1)	-			
Radioterapia/cirurgia	6 (0,9)	-			
Quimioterapia	5 (0,8)	-			
Quimioterapia/cirurgia	2 (0,3)	-			
Quimio/cirurgia/quimioterapia	1 (0,2)	-			
Radioterapia	1 (0,2)	-			
Cuidados paliativos	4 (0,6)	-			
Nenhum	21 (3,2)	-			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que se refere à relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e recidiva local, verificou-se diferença estatística ($p < 0,05$) para *hipertensão arterial*. Conforme dados analisados, notou-se que maioria das pessoas com recidiva local passou por estomização (tabela 15).

Tabela 15 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e recidiva local

(continua)

Recidiva local					
Variáveis	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor
Diabetes mellitus					
Não	634 (96,6)	51 (100,0)			0,188*
Sim	22 (3,4)	-			
Obesidade					
Não	596 (90,9)	46 (90,2)	0,93	0,38; 2,26	0,514*
Sim	60 (9,1)	5 (9,8)			
Sobrepeso					
Não	463 (70,6)	34 (66,7)	0,84	0,48; 1,48	0,556
Sim	193 (29,4)	17 (33,3)			
Tabagismo					
Não	403 (61,4)	25 (49,0)	0,67	0,37; 1,06	0,081
Sim	253 (38,6)	26 (51,0)			

Tabela 15 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e recidiva local

(continua)

Variáveis	Recidiva local		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)			
Uso de metformina					
Não	640 (97,6)	51 (100,0)			0,276*
Sim	16 (2,4)	-			
Uso de outros antidiabéticos orais					
Não	639 (97,4)	51 (100,0)			0,276*
Sim	17 (2,6)	-			
Uso de insulina NPH					
Não	650 (99,1)	51 (100,0)			0,637*
Sim	6 (0,9)	-			
Uso de insulina regular					
Não	655 (99,8)	51 (100,0)			0,928*
Sim	1 (0,2)	-			
Hipertensão arterial					
Não	376 (57,3)	37 (72,5)	1,88	1,04; 3,42	0,034
Sim	280 (42,7)	14 (27,5)			
Doença cardiovascular N=706					
Não	614 (93,7)	49 (96,1)	1,59	0,40; 6,31	0,384*
Sim	41 (6,3)	2 (3,9)			
Dislipidemia N=706					
Não	607 (92,7)	48 (94,1)	1,25	0,40; 3,86	0,487*
Sim	48 (7,3)	3 (5,9)			
Nefropatia					
Não	629 (95,9)	49 (96,1)	1,05	0,27; 4,10	0,651*
Sim	27 (4,1)	2 (3,9)			
Hepatopatia					
Não	646 (98,5)	51 (100,0)			0,471*
Sim	10 (1,5)	-			
Hipotireoidismo					
Não	626 (95,4)	50 (98,0)	2,29	0,33; 16,06	0,328*
Sim	30 (4,6)	1 (2,0)			
Doenças respiratórias N=706					
Não	635 (96,9)	51 (100,0)			0,219*
Sim	20 (3,1)	-			
Doenças intestinais					
Não	649 (98,9)	50 (98,0)	0,57	0,09; 3,65	0,452*
Sim	7 (1,1)	1 (2,0)			
Anemia ferropriva					
Não	643 (98,0)	51 (100,0)			0,375*
Sim	13 (2,0)	-			

Tabela 15 - Relação entre as comorbidades antes do câncer colorretal e recidiva local

(conclusão)

Variáveis	Recidiva local		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 656) n (%)	Sim (n = 51) n (%)			
Chagas					
Não	645 (98,3)	50 (98,0)	0,86	0,13; 5,75	0,596*
Sim	11 (1,7)	1 (2,0)			
Depressão					
Não	646 (98,5)	49 (96,1)	0,42	0,12; 1,54	0,212*
Sim	10 (1,5)	2 (3,9)			
HIV/AIDS					
Não	650 (99,1)	50 (98,0)	0,50	0,08; 3,13	0,409*
Sim	6 (0,9)	1 (2,0)			
Estomia					
Não	354 (54,0)	13 (25,5)	0,32	0,17; 0,58	0,000
Sim	302 (46,0)	38 (74,5)			

Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que diz respeito à relação entre idade e recidiva local, não houve diferença estatística ($p > 0,05$) (tabela 16).

Tabela 16 - Relação entre idade (variável numérica) e a recidiva local

Variáveis	Recidiva local		p-valor
	Não (n = 656) Média ± DP	Sim (n = 51) Média ± DP	
Idade em anos completos	63,28 ± 11,99	61,47 ± 11,47	0,348

Teste Mann-Whitney

Análise considerando apenas os pacientes com diabetes (n = 22) relacionando as variáveis com uso de metformina

Ao verificar a relação entre as variáveis sociodemográficas e uso de metformina, observou-se diferença significativa ($p < 0,05$) apenas para a variável *estado civil*, mostrando que a maioria dos prontuários estudados, entre aqueles com diabetes e relatos de uso de metformina, foi de indivíduos casados ou em união estável (tabela 17).

Tabela 17 - Relação entre as variáveis sociodemográficas e uso de metformina

Variáveis	Uso de metformina				
	Não (n = 6) n (%)	Sim (n = 16) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor*
Sexo					
Masculino	4 (66,7)	8 (50,0)	0,83	0,50; 1,38	0,417
Feminino	2 (33,3)	8 (50,0)			
Cor autorreferida					
Branca	6 (100,0)	14 (87,5)			0,519
Mulata	-	2 (12,5)			
Estado Civil					
Solteiro	-	2 (13,3)			0,019**
Casado/união estável	1 (16,7)	11 (73,3)			
Divorciado/separado	1 (16,7)	-			
Viúvo	4 (66,7)	2 (13,3)			
Idade					
Entre 40 e 59 anos	1 (16,7)	1 (6,3)	0,67	0,16; 2,73	0,481
≥ 60 anos	5 (83,3)	15 (93,8)			
Grau de instrução					
Nenhum	-	1 (6,7)			0,577**
1º grau incompleto	-	1 (6,7)			
1º grau completo	6 (100,0)	11 (73,3)			
Superior	-	2 (13,3)			
Desconhecido					
Ocupação					
Não trabalha	3 (50,0)	13 (81,3)	1,62	0,71; 3,74	0,176
Trabalha	3 (50,0)	3 (18,8)			
Município					
Fora de Ribeirão Preto	3 (50,0)	7 (43,8)	0,93	0,55; 1,57	0,583
Ribeirão Preto	3 (50,0)	9 (56,3)			

*Exato de Fisher **Qui-Quadrado

No que se refere à relação entre tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento realizado e uso de metformina, não houve diferença estatística para nenhuma das variáveis analisadas ($p > 0,05$) (tabela 18).

Tabela 18 - Variáveis relacionadas ao tipo de câncer colorretal, situação do prontuário, tratamento e uso de metformina

	Uso de metformina				
Variáveis	Não (n = 6) n (%)	Sim (n = 16) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor*
Tipo de câncer colorretal					
<i>Cólon</i>	3 (50%)	10 (62,5%)			0,293**
<i>Ceco</i>	1 (16,7)	-			
<i>Cólon ascendente</i>	2 (33,3)	3 (18,8)			
<i>Cólon descendente</i>	-	1 (6,3)			
<i>Cólon sigmoide</i>	-	2 (12,5)			
<i>Cólon não especificado</i>	-	4 (25,0)			
<i>Junção retossigmoide</i>	-	2 (12,5)			
<i>Reto</i>	3 (50,0)	4 (25,0)			
Situação do prontuário					
Ativo	2 (33,3)	10 (62,5)	0,72	0,41; 1,27	0,229
Óbito	4 (66,7)	6 (37,5)			
Tipo de tratamento					
Cirurgia/quimioterapia	2 (33,3)	7 (43,7)			0,245**
Cirurgia	3 (50,0)	9 (56,3)			
Químio/radio/cirurgia	1 (16,7)	-			

**Qui-Quadrado *Exato de Fisher

No que diz respeito à relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e uso de metformina, também não foi verificada diferença estatística ($p > 0,05$) para nenhuma das variáveis estudadas (tabela 19).

Tabela 19 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e uso de metformina

(continua)

Uso de metformina					
Variáveis	Não (n = 6) n (%)	Sim (n = 16) n (%)	Risco relativo	IC a 95%	p-valor*
Sobrepeso					
Não	3 (50,0)	6 (37,5)	0,87	0,50; 1,50	0,477
Sim	3 (50,0)	10 (62,5)			
Tabagismo					
Não	3 (50,0)	9 (56,3)	1,07	0,64; 1,80	0,583
Sim	3 (50,0)	7 (43,8)			
Uso de outros antidiabéticos orais					
Não	1 (16,7)	4 (25,0)	1,13	0,66; 1,93	0,581
Sim	5 (83,3)	12 (75,0)			
Uso de insulina NPH					
Não	4 (66,7)	12 (75,0)	1,12	0,59; 2,12	0,541
Sim	2 (33,3)	4 (25,0)			

Tabela 19 - Relação entre comorbidades antes do câncer colorretal e uso de metformina

(conclusão)

Variáveis	Uso de metformina		Risco relativo	IC a 95%	p-valor*
	Não (n = 6) n (%)	Sim (n = 16) n (%)			
Uso de insulina regular					
Não	6 (100,0)	15 (93,8)			0,727
Sim	-	1 (6,3)			
Hipertensão arterial					
Não	3 (50,0)	3 (18,8)	0,61	0,67; 1,42	0,176
Sim	3 (50,0)	13 (81,2)			
Doença cardiovascular					
Não	4 (66,7)	10 (62,5)	0,95	0,57; 1,60	0,631
Sim	2 (33,3)	6 (37,5)			
Dislipidemia					
Não	5 (83,3)	10 (62,5)	0,78	0,49; 1,24	0,349
Sim	1 (16,7)	6 (37,5)			
Nefropatia					
Não	5 (83,3)	13 (81,3)	0,96	0,51; 1,82	0,708
Sim	1 (16,7)	3 (18,8)			
Hepatopatia					
Não	5 (83,3)	16 (100,0)			0,273
Sim	1 (16,7)	-			
Doenças intestinais					
Não	5 (83,3)	16 (100,0)			0,273
Sim	1 (16,7)	-			
Anemia ferropriva					
Não	6 (100,0)	14 (87,5)			0,519
Sim	-	2 (12,5)			
Chagas					
Não	6 (100,0)	15 (93,8)			0,727
Sim	-	1 (6,2)			
Metástase (recidiva à distância) de câncer colorretal					
Não	5 (83,3)	13 (81,3)	0,96	0,51; 1,82	0,708
Sim	1 (16,7)	3 (18,8)			
Estomia					
Não	4 (66,7)	10 (62,5)	0,95	0,57; 1,60	0,631
Sim	2 (33,3)	6 (37,5)			

*Exato de Fisher

Ao verificar a relação entre as variáveis numéricas e uso de metformina, não foi observada diferença significativa para as variáveis analisadas ($p > 0,05$) (tabela 20).

Tabela 20 - Relação entre as variáveis numéricas e uso de metformina

Variáveis	Uso de metformina		p-valor
	Não (n= 6) Média ± DP	Sim (n= 16) Média ± DP	
Idade em anos completos	67,67 ± 7,17	71,63 ± 8,35	0,294
Tempo de diagnóstico diabetes antes do câncer colorretal (em meses)	97,50 ± 64,22	145,38 ± 89,78	0,329
Tempo de uso metformina antes do câncer colorretal (em meses)	NA	68,81 ± 34,32	NA
Média da dose de metformina no tempo de uso, antes do câncer colorretal (em mg)	NA	1403,72 ± 588,31	NA
Média da dose de metformina nos últimos 12 meses, antes do câncer colorretal (em mg)	NA	1417,19 ± 788,07	NA
Tempo de uso de outros antidiabéticos antes do câncer colorretal (em meses)	66,00 ± 56,64	57,63 ± 43,19	0,641
Média da dose de outros antidiabéticos orais no tempo de uso, antes do câncer colorretal (em mg)	7,50 ± 6,89	30,55 ± 91,99	0,590
Média da dose de outros antidiabéticos orais nos últimos 12 meses, antes do câncer colorretal (em mg)	4,17 ± 3,76	6,72 ± 7,11	0,641
Tempo de uso de insulina NPH antes do câncer colorretal (em meses)	43,33 ± 75,90	42,88 ± 96,98	0,858
Média da dose de insulina NPH no tempo de uso, antes do câncer colorretal (em UI/d)	9,50 ± 14,99	7,13 ± 12,96	0,802
Média da dose de insulina NPH nos últimos 12 meses, antes do câncer colorretal (em UI/d)	12,83 ± 26,00	7,53 ± 14,51	0,802
Tempo de uso de insulina regular antes do câncer colorretal (em dias)	NA	1,25 ± 5,00	NA
Média da dose de insulina regular no tempo de uso, antes do câncer colorretal (em UI/d)	NA	0,25 ± 1,00	NA
Média da dose de insulina regular nos últimos 12 meses, antes do câncer colorretal (em UI/d)	NA	NA	NA
Teste Mann-Whitney			

A tabela 21 traz a relação entre uso de metformina e características de prognósticos entre pessoas com câncer colorretal e *diabetes mellitus*. Não foi verificada diferença estatística para situação do prontuário e metástase (recidiva à distância). Observou-se ainda que indivíduos com diabetes e câncer colorretal não apresentaram outros tipos de neoplasias malignas após o câncer nem recidiva local, tendo usado metformina ou não.

Tabela 21 - Uso de metformina e características de prognóstico entre pacientes com câncer colorretal e *diabetes mellitus*

Variáveis	Uso de metformina		Risco relativo	IC a 95%	p-valor
	Não (n = 6) n (%)	Sim (n = 16) n (%)			
Situação do prontuário					
Óbito	4 (66,7%)	6 (37,5%)			0,348
Ativo	2 (33,3%)	10 (62,5%)			
Outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal					
Não	6 (27,3%)	16 (72,7%)			
Sim	-	-			
Metástase (recidiva à distância)					
Não	5 (83,3%)	13 (81,2%)	0,96	0,51; 1,82	1,000
Sim	1 (16,7%)	3 (18,8%)			
Recidiva local					
Não	6 (27,3)	16 (72,7)			
Sim	-	-			

*Exato de Fisher

6 DISCUSSÃO

A partir dos resultados deste estudo foi possível identificar as principais características sociodemográficas, clínicas e epidemiológicas de pacientes com câncer colorretal, acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, entre os anos de 2005 a 2015.

6.1 Análise sociodemográfica

Os dados mostraram perfil sociodemográfico caracterizado por uma proporção maior de prontuários de pacientes do sexo feminino, de cor autorreferida como branca, casados ou em união estável, com grau de instrução baixo, que não estavam exercendo atividade remunerada no momento do registro dos dados e não procedentes de Ribeirão Preto, destacando a importância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, na assistência em nível terciário à população da região. Observou-se ainda que 60,1% dos prontuários selecionados encontraram-se na condição de “ativo”, ou seja, ainda em acompanhamento na unidade.

Diferente deste estudo, no que diz respeito ao sexo, Kumar *et al.* (2015) observou que os homens (58,6%) foram os mais acometidos pelo câncer colorretal, assim como na coorte de Amshoff *et al.* (2018), em que aproximadamente 53% dos pacientes com diagnóstico de câncer colorretal eram homens. Outros estudos também encontraram o mesmo resultado, em que a maioria das pessoas acometidas pelo câncer colorretal era do sexo masculino, como no estudo de caso-controle de Alsheridah e Akhtar (2018) (54,4%) e nas coortes de Hahn *et al.* (2018) (52%) e Cuthbert *et al.* (2018) (56,17%). Como já mencionado, no Brasil, em 2018 (com dados válidos para 2019), foi estimada uma incidência de casos de câncer colorretal entre as mulheres de 9,4% entre todas as neoplasias (com exceção de pele não melanoma) e nos homens de 8,1%, sendo considerado o segundo tipo de câncer mais incidente entre as mulheres e o terceiro entre os homens nos anos citados (BRASIL, 2018). Já para 2020, estima-se que essa neoplasia maligna seja a segunda mais frequente em ambos os sexos. Por região brasileira, no Sudeste, o câncer colorretal é o segundo mais incidente entre homens e mulheres (não incluindo câncer de pele não melanoma) (BRASIL, 2020b).

Uma outra questão a ser considerada é a diferença entre homens e mulheres no que se refere à procura pelos serviços de saúde. O estudo descritivo, com abordagem qualitativa de Teixeira e Cruz (2016), teve como população de estudo homens maiores de 18 anos, cadastra-

dos em uma unidade básica de saúde do município de Guanambi, Bahia, Brasil. O estudo mostrou que a resistência entre os homens no cuidado de saúde se deve a sentimentos de vergonha, medo, além de comportamentos, tais como descuido, prioridades da vida, falta de paciência e ainda por questões ligadas à forma que os serviços de saúde são organizados. Notou-se que os fatores relacionados ao gênero têm muita influência, podendo ser até mesmo um obstáculo. No estudo qualitativo e exploratório de Lemos *et al.* (2017), a coleta de dados foi realizada através de revisão narrativa e entrevista semiestruturada com 29 homens que passaram pelos setores ambulatoriais e de emergência de um hospital, no Rio de Janeiro, Brasil. Os resultados mostraram e reforçaram o conceito de que homens procuram serviços de saúde predominantemente em situações de emergência. Conforme os autores, o estereótipo do ser masculino e a cultura de invulnerabilidade ainda geram resistência à adesão de práticas de autocuidado, devido ao fato de que a procura pelo serviço de saúde ainda está relacionada ao conceito de insegurança e fragilidade.

Quanto ao grau de instrução, nos estudos de caso-controle de Rosato *et al.* (2016), Cho *et al.* (2019) e Alsheridah e Akhtar (2018), a maioria dos pacientes com câncer colorretal apresentava grau de instrução mais baixo, assim como no presente estudo. Ainda no estudo de Alsheridah e Akhtar (2018), verificou-se que a maior parte dos pacientes com câncer colorretal trabalhava. Este dado não coincide com o que foi observado no atual estudo, o que pode ser atribuído à diferença de idade dos participantes dos dois estudos. Na presente pesquisa, a maioria dos prontuários analisados foi de pessoas com idade ≥ 60 anos, enquanto a maior parte dos casos de câncer colorretal no estudo de Alsheridah e Akhtar (2018) foi de indivíduos com idade < 60 anos, com a inclusão de pessoas a partir de 25 anos.

De acordo com Abdelsatir *et al.* (2015), a cor da pele preta é considerada fator de risco para câncer colorretal, além de resistência à insulina, obesidade, dieta baixa em fibra, idade aumentada, tabagismo e síndromes metabólicas. A maioria dos prontuários analisados no atual estudo foi de pessoas que se autorreferiram brancas, assim como no estudo de coorte retrospectivo de Hahn *et al.* (2018) (52%).

Conforme Imperiale *et al.* (2018), há várias razões para as diferenças raciais em relação ao câncer colorretal, sendo que alguns estudos sugerem diferenças genéticas ou biológicas, e outros relatam diferenças comportamentais, sociais ou ambientais, inclusive diferenças nas taxas de triagem, menor entre os negros.

May *et al.* (2017) relataram em seu estudo que existem grandes diferenças na incidência e nos resultados de câncer colorretal, entre brancos e negros, nos Estados Unidos. E que, historicamente, os negros têm mais chances de serem diagnosticados com câncer colorretal

em estágios avançados do que brancos, limitando as opções de tratamento, com pior prognóstico quanto à sobrevida e mortalidade. Os autores mencionaram que a diferença entre brancos e negros pode ser atribuída a uma predisposição genética ao câncer colorretal entre os negros, maior prevalência de fatores de risco desse tipo de câncer entre negros, além de diferenças em relação ao acesso a serviços preventivos e de saúde, maior entre brancos.

Em seu estudo de coorte, em que avaliou as disparidades entre brancos e negros quanto a incidência e resultados de câncer colorretal nos Estados Unidos, entre janeiro de 1975 a 31 de dezembro de 2012, May *et al.* (2017) identificaram a ocorrência de 440.144 casos confirmados histologicamente, neste período. Os autores utilizaram dados do “*National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology, & End Results (SEER)*” e os resultados do estudo mostraram que a incidência geral diminuiu 1,35% ao ano entre brancos e 0,46% entre negros. E, por mais que a disparidade na incidência tenha reduzido entre os anos de 2004 a 2012 ($p < 0,01$), a incidência foi mais alta entre os negros em 2012. No que se refere à doença em estágio avançado, houve redução de 0,27% ao ano entre brancos e 0,45% entre os negros. No ano de 2010, a proporção de casos em estágio avançado foi semelhante entre brancos e negros (56,60 vs 56,96%; $p = 0,17$). Os autores concluíram que a disparidade entre brancos e negros em relação à incidência e estágio de apresentação do câncer colorretal reduziu com o tempo.

Com relação à idade, observou-se que a maioria dos prontuários analisados foi de pessoas com idade $\geq$ a 60 anos, com média geral de aproximadamente 63 anos (DP 11,96). Na coorte retrospectiva de Al Omari *et al.* (2018), que analisou registros médicos de pacientes, como o atual estudo, a média de idade foi 61,7 anos e a mediana 62 (com variação de 36 a 82 anos). Em outros estudos de coorte, de Cuthbert *et al.* (2018) e Hahn *et al.* (2018), as medianas de idade de pacientes com câncer colorretal foram de 68 e 66 anos, respectivamente, o que está de acordo com a literatura, confirmando que idade aumentada está relacionada ao maior risco de câncer colorretal (ABDELSATIR *et al.*, 2015; HAHN *et al.*, 2018).

6.2 Análise dos dados clínicos e epidemiológicos

O tipo de câncer colorretal mais encontrado neste estudo foi o de cólon, em 46,8% dos prontuários, seguido por reto (44,7%) e junção retossigmoide (8,5%), concordando com outros estudos. Na coorte de Cuthbert *et al.* (2018), também foram encontrados mais cânceres de cólon (61,81%), posteriormente reto (28,38%) e junção retossigmoide (9,80%). No estudo de Al Omari *et al.* (2018), que avaliou retrospectivamente registros médicos de pessoas com câncer colorretal acompanhadas no “*King Hussein Cancer Center*”, entre janeiro de 2004 e de-

zembro de 2012, a maioria dos casos foram cânceres de cólon (53,27%), seguido por reto (34,6%), junção retossigmoide (9,97%), síncrono (0,93%) e não conhecido (1,25%). No estudo de Kumar *et al.* (2015) foram avaliados prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer colorretal internados no hospital da “*Sultan Qaboos University*”, entre junho de 2000 e dezembro de 2013, e também houve mais casos de cânceres de cólon (70,4%), assim como nos estudos de Boyle *et al.* (2014); de Kort *et al.* (2017); El Brahimi; Smith; Pinheiro (2019).

O tratamento mais realizado foi cirurgia com quimioterapia adjuvante, seguido por somente cirurgia. De acordo com o INCA, o tratamento realizado para câncer colorretal depende do tamanho, localização e extensão do tumor. Todo tratamento oncológico, inclusive para câncer colorretal, segue protocolos clínicos (mundiais e locais), elaborados com base em estudos clínicos, e a escolha do esquema terapêutico leva em consideração características da doença (estadiamento), além de características do paciente e algumas alterações moleculares (por exemplo, presença ou ausência de mutação de RAS) (BRASIL, 2020c).

De acordo com BRASIL (2012), as opções terapêuticas por estágio clínico de câncer de cólon e reto são:

Câncer de cólon

- **Estágio 0:** excisão local ou polipectomia com margens livres. Ressecção segmentar do cólon para lesões que não são passíveis de excisão local.
- **Estágio I:** ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica.
- **Estágio II:** ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica. Quimioterapia adjuvante não é recomendada rotineiramente, podendo ser empregada para casos selecionados (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado).
- **Estágio III:** ressecção segmentar do cólon, por via aberta ou laparoscópica. Quimioterapia adjuvante.
- **Estágio IV ou doença recidivada:** ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. Radioterapia paliativa, com finalidade anti-álgica ou hemostática. Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

Câncer de reto

- **Estágio 0:** polipectomia simples ou excisão local. Ressecção local transanal ou transcoccígea. Radioterapia externa e endocavitária.
- **Estágio I:** ressecção ampla e anastomose término-terminal ou coloanal. Amputação abdominoperineal do reto. Ressecção local transanal ou transcoccígea, seguida ou não por radioterapia ou radioquimioterapia.
- **Estágios II e III:** quimiorradioterapia prévia seguida por cirurgia radical. Excisão mesorretal total e ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Quimiorradioterapia adjuvante após cirurgia radical. Quimioterapia adjuvante para casos selecionados no estágio II (lesão T4, ressecção linfonodal insatisfatória ou tumor mal diferenciado). Quimioterapia adjuvante para casos em estágio III.

- **Estágio IV ou doença recidivada:** ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal. Ressecção de metástase hepática ou pulmonar. Quimiorradioterapia paliativa. Quimioterapia paliativa. Radioterapia paliativa.

No estudo de coorte de Cuthbert *et al.* (2018), a maioria dos pacientes com câncer colorretal em estágio I passou por cirurgia (94,34%), assim como aqueles em estágio II (70,25%). Já os pacientes em estágio III passaram por cirurgia mais tratamento adjuvante (quimioterapia ou radioterapia ou ambos – 69,33%).

Conforme Hahn *et al.* (2018), é comum que pessoas com câncer colorretal apresentem várias comorbidades, devido à idade mais avançada. No estudo de Kumar *et al.* (2015), mais da metade das pessoas com câncer colorretal tinham comorbidades e na coorte de Cuthbert *et al.* (2018), aproximadamente um terço dos pacientes com câncer colorretal apresentava pelo menos uma comorbidade, sendo doença cardiovascular e diabetes as mais comuns. Uma das explicações possíveis seria que, assim como o câncer colorretal, o risco de doenças cardiovasculares e diabetes aumente com o avançar da idade. Dessa forma, compreende-se porque à medida que a população envelhece, o número de pessoas com câncer colorretal e comorbidades tende a aumentar. Em seu estudo, Cuthbert *et al.* (2018) relataram que as pessoas com doença cardiovascular isolada e aqueles com doença cardiovascular e diabetes eram mais velhos (idade média de 77 e 76 anos, respectivamente) do que aqueles sem comorbidades (média de 65 anos).

Diagnóstico de *diabetes mellitus*, anterior ao câncer colorretal, foi encontrado em 3,1% dos prontuários analisados neste estudo, não sendo observada associação significativa com nenhum dos desfechos analisados. No estudo de Kumar *et al.* (2015), em que também foi realizada uma análise retrospectiva de prontuários, 24,7% dos pacientes apresentavam diagnóstico de DM antes do câncer colorretal. Foram coletados dados de pacientes internados com diagnóstico de câncer de cólon ou reto, entre junho de 2000 e dezembro de 2013, mas sem restrição de idade, incluindo, portanto, pessoas com menos de 40 anos.

No estudo caso-controle de Rosato *et al.* (2016), 13,9% dos casos tinham história de diabetes. Foram analisados dados de dois estudos caso-controle realizados na Itália e na Espanha, entre 2007 e 2013, os quais incluíram pessoas com menos de 40 anos. Após exclusão de 5 casos e 11 controles (devido à falta de informação sobre história de DM, por DM 1 ou com diagnóstico de diabetes antes dos 30 anos), 1147 casos de câncer colorretal confirmados e 1594 controles foram incluídos no estudo de Rosato *et al.* (2016). Nos estudos realizados na Itália e na Espanha, os casos foram admitidos em centros de referência nas áreas dos estudos. Todos os participantes foram entrevistados por pessoas treinadas, por meio de questionários

estruturados semelhantes, contendo informações sociodemográficas, histórico médico, histórico familiar de câncer, medidas antropométricas, hábitos de vida. Em ambos estudos, diagnóstico de diabetes foi autorreferido. Somente pessoas com diabetes tratado e diagnosticado há mais de um ano antes do diagnóstico/entrevista do câncer foram considerados (ROSATO *et al.*, 2016).

Na coorte de Amshoff *et al.* (2018), de 3913 casos de câncer colorretal, com idades entre 45 e 75 anos, 18,1% tinham diagnóstico de DM conhecido anteriormente ao câncer. Ligações de registros do Havaí e da Califórnia identificaram casos incidentes de câncer colorretal e estes responderam a questionários que solicitaram informações demográficas, clínicas, histórico de tabagismo, alimentar, atividade física.

E no estudo caso-controle de Khatatbeh *et al.* (2018), realizado com pessoas maiores de 18 anos, 27,5% dos casos apresentavam diabetes antes do câncer colorretal. O estudo incluiu 102 pacientes diagnosticados com câncer colorretal em dois hospitais públicos da Jordânia, entre agosto de 2016 e julho de 2017, e os dados foram colhidos através de questionários, contendo informações sobre características demográficas, clínicas e estilo de vida dos participantes do estudo. Dados sobre a história médica e o diagnóstico foram confirmados através de prontuários.

A frequência de DM encontrada entre os pacientes com câncer colorretal observada no presente estudo diverge da observada em outros estudos, que varia amplamente. Uma possível explicação para este achado pode estar relacionada a diferenças quanto a características biológicas entre as populações estudadas e questões metodológicas como desenho do estudo e tempo de diagnóstico de diabetes considerado para inclusão no estudo. No estudo de Rosato *et al.* (2016), apenas aqueles com diagnóstico de diabetes há mais de um ano antes do diagnóstico do câncer foram incluídos e nos estudos de Amshoff *et al.* (2018), Khatatbeh *et al.* (2018), Kumar *et al.* (2015) não foram mencionados tempos mínimos de diagnóstico de diabetes como critérios de inclusão nos estudos, o que certamente ampliou o tamanho da amostra estudada.

No presente estudo, procurou-se selecionar pacientes com diagnóstico de DM há pelo menos 5 anos antes da data do diagnóstico da neoplasia maligna, já que este é o tempo estimado para complicações relacionadas a alguns tipos de DM (TSCHIEDEL, 2014). No estudo transversal de Cortez *et al.* (2015), realizado em um município de médio porte do centro-oeste mineiro, no Brasil, o objetivo foi analisar a associação entre tempo de diagnóstico de *diabetes mellitus* e o surgimento de complicações relacionadas à doença. Foram incluídas 1320 pessoas com DM 1 e 2, cadastradas em equipes de estratégia de saúde da família. Os dados foram ob-

tidos por meio do sistema de cadastramento de pessoas com hipertensão e diabetes. Os resultados sugeriram uma associação entre complicações do diabetes e tempo de doença, que foram mais observadas entre aqueles com maior tempo de diabetes. Conforme a duração do diabetes, os percentuais de complicações relacionadas à doença foram os seguintes: < 5 anos: 12,1%; ≥ 5 e ≤ 10 anos: 14,2% e > 10 anos: 32,2%.

Diabetes mellitus e câncer colorretal constituem um importante problema de saúde pública, pela alta incidência e também pelos efeitos negativos na qualidade e expectativa de vida (AGACHE *et al.*, 2018). Em vários estudos, *diabetes mellitus* tem sido associado a um maior risco de câncer colorretal (AGACHE *et al.*, 2018; DE KORT *et al.*, 2016; DE KORT *et al.*, 2017; DULSKAS *et al.*, 2019; HE; SHI; WU, 2018; MA *et al.*, 2018; RASTAD *et al.*, 2019; WOO *et al.*, 2016).

De acordo com Agache *et al.* (2018), DM 2 e câncer colorretal compartilham fatores de risco semelhantes, como o excesso de peso, a falta de atividade física, tabagismo, consumo excessivo de álcool. Sendo assim, poderia haver uma confusão na associação entre DM 2 e câncer colorretal. No entanto, conforme os autores, a associação entre as duas doenças permaneceu mesmo após os resultados serem controlados para as covariáveis atividade física e índice de massa corporal (IMC), sugerindo *diabetes mellitus* tipo II como um fator de risco independente para o câncer colorretal.

No estudo realizado por de Kort *et al.* (2017), *diabetes mellitus* tipo II foi associado a um maior risco de câncer colorretal tanto em mulheres quanto em homens (HR: 1,3; IC 95%: 1,2 – 1,5), mas alguns estudos relataram diferenças em relação ao sexo no que se refere ao risco de câncer colorretal e locais específicos desse tipo de câncer em pessoas com diabetes. Em um estudo de coorte prospectivo realizado na Holanda, por de Kort *et al.* (2016), após 17,3 anos de acompanhamento, modelos ajustados por multivariáveis mostraram um maior risco de câncer de cólon proximal em mulheres com DM 2 quando comparadas às mulheres sem diabetes (HR: 1,80; IC 95%: 1,10 – 2,94); já para câncer colorretal global, cânceres de cólon distal e retal não houve associação. Nos homens não houve associação entre DM 2 e risco aumentado para câncer colorretal global e locais específicos. Já no estudo de coorte prospectivo de Ma *et al.* (2018), os resultados mostraram associação entre DM 2 e risco aumentado para câncer colorretal, entre os homens, quando comparados àqueles sem DM 2 (OR: 1,42; IC 95%: 1,12 – 1,81). No que se refere às mulheres, não houve associação estatisticamente significativa (OR: 1,17; IC 95%: 0,98 – 1,39).

No estudo de WOO *et al.* (2016), realizado na Coreia, DM foi associado ao maior risco de câncer colorretal em homens (OR: 1,47; IC 95%: 1,13 - 1,90) e mulheres (OR: 1,92;

IC 95%: 1,24 - 2,98). Na análise de locais específicos, DM foi associado ao maior risco de câncer de cólon distal em homens e mulheres; em relação ao câncer retal, DM foi associado ao aumento da sua ocorrência apenas em mulheres. Neste estudo, para ambos os sexos, não houve associação entre DM e câncer de cólon proximal.

Por outro lado, no estudo caso-controle de Iswarya *et al.* (2016), diabetes não foi associado ao maior risco de desenvolvimento de câncer colorretal, assim como no estudo de coorte prospectivo de Goto *et al.*, 2019. O objetivo do estudo de Iswarya *et al.* (2016) foi verificar a associação entre câncer colorretal e fatores como dieta, tabagismo, etilismo, atividade física, índice de massa corporal e diabetes. Foi realizado em um instituto de referência e pesquisa em atendimento terciário na Índia e incluiu 94 casos e 94 controles, com idades entre 17 e 78 anos. Os resultados não mostraram associação entre diabetes e risco aumentado de câncer colorretal (OR: 1,62; IC 95%: 0,85 – 3,12).

O estudo de Goto *et al.* (2019) teve por objetivo verificar associação entre diabetes e risco de câncer através da análise de randomização mendeliana, utilizando dados genéticos genotipados e imputados de um estudo prospectivo de um Centro de Saúde Pública no Japão. Os autores incluíram 10.536 sujeitos, que foram acompanhados por um tempo médio de 15,9 anos. Ao final do período de acompanhamento, 3541 indivíduos desenvolveram câncer (idades entre 40 – 69 anos), sendo 664 cânceres colorretais. Entre os casos incidentes, 289 (8,4%) tinham diabetes desde o início do estudo. A randomização mendeliana não indicou associação entre câncer colorretal e diabetes tipo 2 (HR: 0,90; IC 95%: 0,74 – 1,10) e análises adicionais utilizando dados genéticos do estudo de associação em larga escala “GWAS (*Genome Wide Association Study*)” também não mostraram associação entre DM 2 e risco de câncer colorretal (HR: 1,00; IC 95%: 0,93 – 1,07) na população japonesa.

Evidências sugerem que o diagnóstico de *diabetes mellitus* esteja associado ainda a piores prognósticos no câncer colorretal (EL BRAHIMI; SMITH; PINHEIRO, 2019; FRANSGAARD; THYGESSEN; GÖGENUR, 2018). No estudo de Fransgaard, Thygesen e Gögenur (2018), diabetes foi associado à mortalidade por todas as causas (HR ajustada: 1,29; IC 95%: 1,16 - 1,45; $p < 0,0001$). No estudo de El Brahimi, Smith e Pinheiro (2019), o objetivo foi identificar a associação entre DM pré-existente (com e sem complicações) e mortalidade por câncer colorretal. Foram incluídos 93.710 pacientes com 67 anos ou mais e câncer colorretal diagnosticado entre 2002 e 2011. Destes pacientes, 24% apresentaram diagnóstico de diabetes anteriormente ao câncer colorretal e 4% tinham complicações associadas ao diabetes. O diagnóstico de DM foi verificado a partir de 24 meses antes do câncer até 3 meses após para identificar pessoas que possam não ter passado por um

atendimento médico antes do diagnóstico do câncer, sendo que não foi possível identificar a duração total do diabetes. Os resultados mostraram que a mortalidade por todas as causas foi maior entre pacientes com diabetes quando comparados àqueles sem a doença (HR: 1,20; IC 95%: 1,17 – 1,23). A associação foi mais forte para diabetes com complicações (HR: 1,47; IC 95%: 1,34 – 1,54). E ainda, pessoas com diabetes e complicações se mostraram 16% mais propensas a morrerem de câncer colorretal quando comparadas às pessoas sem diabetes (HR: 1,16; IC 95%: 1,08 – 1,25). Conforme os autores, as razões para esses achados não foram totalmente exploradas, mas sugere que diabetes não controlado adequadamente pode levar a complicações e, conseqüentemente, prejudicar o prognóstico de pessoas com câncer colorretal.

Mas há autores mostrando que diabetes não influenciou no prognóstico em pessoas com câncer colorretal (AMSHOFF *et al.*, 2018; BAGLIA *et al.*, 2019; BESIC; POVSIC, 2019; CHUBAK *et al.*, 2018; VERNIERI *et al.*, 2019). No estudo de coorte de Chubak *et al.* (2018), nos Estados Unidos, com o objetivo de verificar a associação entre diabetes e recorrência de câncer de cólon, foram usados dados de pacientes com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com adenocarcinomas de cólon, estágios I-III, durante o período de 1995 a 2014. Através de códigos de diagnóstico, verificou-se a presença de diabetes pré-existente (12 meses antes do diagnóstico de câncer colorretal até 90 dias após o final do tratamento – entrada da coorte). Mas o tempo de duração do diagnóstico do diabetes não estava disponível. O desfecho primário foi recorrência de câncer de cólon (a partir de 90 dias após o final do tratamento) e os desfechos secundários foram recorrência de qualquer câncer ou um novo câncer primário. Não houve distinção entre diabetes tipo I e II. Neste estudo, diabetes não foi associado à recorrência (HR: 0,87; IC95%: 0,56 - 1,33), nem a qualquer câncer subsequente (HR: 1,09; IC95%: 0,85 - 1,40). Para a recorrência de um segundo câncer colorretal primário, o risco não foi significativamente maior entre os pacientes com DM quando comparados àqueles sem diabetes.

O estudo de coorte de Amshoff *et al.* (2018) procurou verificar a relação entre *diabetes mellitus* II pré-existente e sobrevida no câncer colorretal. Os resultados mostraram que a sobrevida específica por câncer colorretal, no geral, não foi associada ao *diabetes mellitus* tipo II. Mas uma melhor sobrevida específica foi observada entre os participantes sem comorbidades pré-existentes (HR: 0,49; IC 95%: 0,25 – 0,96). Por outro lado, não foi encontrada relação entre os participantes com comorbidades e sobrevida específica. Neste estudo, a mortalidade por todas as causas também não foi associada ao DM 2 pré-existente, porém foi significativamente alta entre as pessoas com DM 2 e relatos de comorbidades (HR:

1,36; IC 95%: 1,19 – 1,56). Após estratificação por tempo de DM 2, foi sugerida maior mortalidade específica por câncer colorretal e por todas as causas entre os indivíduos com história de *diabetes mellitus* tipo 2 ≥ 10 anos, quando comparados às pessoas com menos de 10 anos de diagnóstico.

No estudo de Besic e Povsic (2019), realizado com pacientes com câncer colorretal avançado, diabetes não foi associado ao estágio do tumor, à sobrevida específica pela doença, nem à sobrevida global. E no estudo de Baglia *et al.* (2019), entre pacientes com câncer colorretal, não foi encontrada associação entre *diabetes mellitus* e sobrevida global e específica.

De acordo com Zanders *et al.* (2014), estudos sobre associação entre diabetes e prognóstico em relação ao câncer colorretal deveriam considerar em suas análises possíveis fatores de confusão como idade, índice de massa corporal, tabagismo, comorbidades, além de diferenças no estágio e tratamento do câncer.

Outro fato importante é que estudos têm relatado associação entre sobrepeso e obesidade ao maior risco de câncer colorretal (ALSHERIDAH; AKHTAR, 2018; CHO *et al.*, 2019; NUNEZ *et al.*, 2018; WEI *et al.*, 2018). No atual estudo, estado nutricional classificado como *sobrepeso* foi encontrado em 29,7% dos prontuários estudados e *obesidade* em 9,2%, mas em nenhum prontuário de paciente do grupo com câncer colorretal e DM. No estudo de Kumar *et al.* (2015), que incluiu pessoas com menos de 40 anos, excesso de peso foi encontrado em 18,5% dos prontuários de pacientes com câncer colorretal avaliados e obesidade em 16,7%. No estudo de coorte retrospectivo de Hahn *et al.* (2018), realizado com pessoas ≥ 18 anos, 35% dos participantes com câncer colorretal apresentaram sobrepeso e 32% obesidade. E no estudo de caso-controle de Khatatbeh *et al.* (2018), que também incluiu pessoas com 18 anos e mais, 37,3% da população com câncer colorretal foi identificada com sobrepeso e 31,4% com obesidade. O presente estudo incluiu somente pessoas com idade ≥ 40 anos, sendo que, como já mencionado anteriormente, a maioria dos registros foram de pessoas com idade ≥ 60 anos. A classificação do IMC é influenciada pela idade, visto que, conforme classificação definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para pessoas adultas (20 a 59 anos), sobrepeso é definido como $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (BRASIL, 2017b). Já nos idosos (idade ≥ 60 anos), o excesso de peso é definido somente pelo sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) (BRASIL, 2017a). No presente estudo não foi encontrada associação entre sobrepeso e/ou obesidade e desfechos avaliados, mas, de acordo com a revisão sistemática da literatura de Franks e Atabaki (2017), há uma provável relação causal entre adiposidade e câncer colorretal.

No estudo de caso-controle de Alsheridah e Akhtar (2018), realizado no Kuwait, obesidade foi associada a um risco aumentado de câncer colorretal. O estudo de coorte prospectivo realizado por Wei *et al.* (2018) teve por objetivo investigar a associação entre medidas antropométricas e risco de câncer colorretal, em homens chineses. De um total de 106.786 homens incluídos, foram identificados 318 casos novos de câncer colorretal. Houve uma média de acompanhamento de 7,9 anos. Os resultados das análises de subgrupos, por local, sugeriram um aumento no risco de câncer de cólon em homens com IMC $\geq 26,27$ kg/m² (HR: 2,18; IC 95%: 1,27 – 3,73).

No estudo de Nunez *et al.* (2018), índice de massa corporal foi associado com maior risco de câncer de cólon, porém não com câncer de reto. O risco de câncer de cólon foi aumentado entre os participantes com IMC no maior quartil ($\geq 29,4$ - ≤ 50 kg/m²) quando comparados aos indivíduos com IMC no quartil mais baixo (15 - $< 23,6$ kg/m²) (RR: 1,32; IC 95%: 1,08 – 1,63).

A meta-análise de Hidayat, Yang e Shi (2018) teve por objetivo verificar a associação entre gordura corporal precoce (em pessoas com idade ≤ 30 anos) e risco de câncer colorretal. Foram incluídos 15 estudos observacionais na análise (sendo 13 de coorte e 2 do tipo caso-controle). Os resultados mostraram que, para cada aumento de 5 kg/m² no índice de massa corporal (IMC), o risco de desenvolvimento de câncer colorretal foi de 13% para ambos os sexos (RR: 1,13, IC 95%: 1,08 - 1,19), 17% para homens (RR: 1,17, IC 95%: 1,09 - 1,25) e 8% para mulheres (RR: 1,08, IC 95%: 1,04 - 1,11). E de acordo com o local específico, para cada aumento de 5 kg/m² no IMC, houve um aumento de 14% (RR: 1,14, IC 95%: 1,07 - 1,22) no risco de desenvolver câncer de cólon, mas para câncer retal não houve associação. Conforme os autores, o estudo sugere que a gordura corporal, em idade precoce, pode afetar o risco de desenvolvimento de câncer de cólon em algum momento mais tardio da vida.

Entretanto, nos estudos de caso-controle Iswarya *et al.* (2016), com 94 casos e 94 controles entre 17 a 78 anos e de Khatatbeh *et al.* (2018), com 300 participantes e idades entre 18 e 70 anos, índice de massa corporal (IMC) não foi significativamente associado ao câncer colorretal.

De acordo com Franks e Atabaki (2017), enquanto a obesidade é considerada o principal fator de risco modificável para muitas doenças crônicas, suas causas e consequências são, muitas vezes, difíceis de determinar. Abordar isso seria muito importante, devido ao fato de que a prevenção e o tratamento de qualquer doença exigem que as intervenções se concentrem nos fatores de risco causais.

Para Aguilera *et al.* (2019), medidas em nível populacional, com ênfase na promoção e prevenção através de uma abordagem transdisciplinar, seriam de extrema importância. Conforme os autores, a abordagem individual no manejo da obesidade visa melhorar a qualidade de vida, reduzir o risco cardiovascular, a progressão para DM 2 e o câncer, além de evitar a mortalidade precoce. Dessa forma, um controle e gestão da obesidade poderiam ter impacto positivo na saúde da população.

Associação entre excesso de peso e pior prognóstico no câncer colorretal também tem sido relatada em estudos (DOLEMAN *et al.*, 2016; VISSERS *et al.*, 2017). A revisão sistemática e meta-análise de Doleman *et al.* (2016) foi realizada com o objetivo de verificar a associação entre IMC e desfechos no câncer colorretal. Foram avaliados 18 estudos observacionais. Os resultados mostraram que pacientes com obesidade, quando comparados àqueles com peso normal, apresentaram maior risco de mortalidade por todas as causas, de mortalidade específica pelo câncer, recidiva e pior sobrevida livre de doença. Já os pacientes com sobrepeso não apresentaram riscos para nenhum dos desfechos analisados.

No estudo de Vissers *et al.* (2017), realizado na Holanda, o objetivo foi verificar a associação entre o IMC e circunferência da cintura com a qualidade de vida relacionada à saúde, entre pessoas sobreviventes ao câncer colorretal. Foram incluídos 1.111 participantes. Destes, 34% apresentaram peso normal ($18,5 < \text{IMC} \leq 25 \text{ kg/m}^2$), 49% sobrepeso ($25 < \text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$), 17% obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e 44% apresentaram circunferência da cintura acima da normalidade ($> 102 \text{ cm}$ para homens e $> 88 \text{ cm}$ para mulheres). Neste estudo, IMC e circunferência da cintura acima da normalidade foram associados, independentemente, a um pior estado de saúde global entre os sobreviventes do câncer colorretal.

No entanto, há autores relatando controvérsia na associação entre sobrepeso, obesidade e pior prognóstico no câncer colorretal (ARKENBOSH *et al.*, 2019; KOCARNIK *et al.*, 2016). O estudo de Kocarnik *et al.* (2016) sugeriu que a associação entre IMC e a sobrevida no câncer colorretal pode variar conforme estágio da doença no momento do diagnóstico. Comparado ao IMC normal, houve associação entre sobrepeso e diminuição da mortalidade entre as pessoas com câncer colorretal estágios II e III. Já obesidade foi associada ao aumento da mortalidade entre indivíduos com doença estágio I e diminuição entre aqueles com câncer colorretal estágio IV.

No estudo de coorte retrospectivo de Arkenbosh *et al.* (2019), o objetivo foi verificar a associação entre índice de massa corporal (IMC) e complicações pós-operatórias graves, mortalidade em 30 dias e sobrevida global (em 5 anos) entre pacientes com câncer colorretal. A mediana de acompanhamento foi de 42 meses. Um total de 7371 pacientes com câncer

colorretal foram incluídos no estudo, sendo 1,8% com baixo peso, 41,4% com peso normal, 40,1% com sobrepeso e 16,7% com obesidade. Após uma estratificação por estágio do câncer em duas categorias (estágios I-III e IV), observou-se associação entre sobrepeso e melhora da sobrevida global, quando comparados ao peso normal, nos dois grupos de estágio (I-III e IV). Para obesidade houve associação com melhora da sobrevida no estágio IV, em comparação com o peso normal no mesmo estágio.

Histórico de *tabagismo* foi mencionado em 39,5% dos prontuários do atual estudo, sendo que este não esteve associado a nenhum dos desfechos estudados, segundo as análises estatísticas. Porém, outros autores mostraram associação entre tabagismo e câncer colorretal (COLUSSI *et al.* 2018; JAYASEKARA *et al.*, 2018; KHATATBEH *et al.*, 2018; MURPHY *et al.*, 2019; VAN ZUTPHEN *et al.*, 2017). Os resultados do estudo de caso-controle de Khatatbeh *et al.* (2018) sugeriram tabagismo como fator de risco para câncer colorretal (OR = 3,71; IC 95%: 1,64 – 8,39; $p = 0,002$), assim como no estudo de Colussi *et al.* (2018), em que fumo foi associado de forma independente ao risco aumentado de câncer colorretal (OR 1,50; IC 95% 1,10 – 2,04).

No estudo de coorte prospectivo de Murphy *et al.* (2019), os participantes foram acompanhados por uma mediana de tempo de 14,9 anos. Os resultados sugeriram uma associação entre tabagismo atual e maior risco de desenvolvimento de cânceres de reto e de cólon proximal, mas não de cólon distal. Já no estudo de caso-controle de Iswarya *et al.* (2016), realizado na Índia, tabagismo não foi associado ao aumento do risco de câncer colorretal.

Na revisão de Van Zutphen *et al.* (2017) foi sugerido que tabagismo pode estar associado também ao maior risco de mortalidade após diagnóstico de câncer colorretal. E no estudo de coorte prospectivo de Jayasekara *et al.* (2018), tabagismo foi associado à menor sobrevida global, com evidência sugestiva de pior sobrevida para o câncer colorretal mutado BRAF, porém não com a sobrevida específica do câncer colorretal.

No que se refere à *hipertensão arterial*, houve registros de sua ocorrência em 41,6% dos prontuários estudados, semelhante ao estudo de Kumar *et al.* (2015), em que 42% dos prontuários de pacientes analisados continham a informação de diagnóstico de hipertensão. No estudo de caso-controle de Khatatbeh *et al.* (2018), 34,3% dos casos de câncer colorretal tinham histórico de hipertensão. No presente estudo, houve associação entre hipertensão arterial e recidiva local de câncer colorretal (RR: 1,88; IC 95%: 1,04 - 3,42; $p = 0,034$), sugerindo que pessoas com hipertensão tiveram mais chances de apresentarem recidiva local quando comparadas àquelas sem a doença. De acordo com revisão da literatura Radišauskas *et al.*

(2016), em alguns estudos houve associação da hipertensão arterial (como um dos componentes da síndrome metabólica) a um risco maior de câncer colorretal.

No estudo de coorte prospectivo de Shin *et al.* (2017), hipertensão foi associada ao maior risco de câncer colorretal em homens, porém não em mulheres. Já no estudo de Khata-tbeh *et al.* (2018), hipertensão foi associada ao maior risco de câncer colorretal na análise univariada, porém não na multivariada. De acordo com Radišauskas *et al.* (2016), visto que a hipertensão é uma doença comum, em todo o mundo, programas de saúde pública visando seu controle devem ser incentivados com vistas à minimização dos riscos a que esta condição está associada.

No atual estudo, verificaram-se relatos de *doença cardiovascular*, antes do câncer colorretal, em 6,1% dos prontuários analisados, não sendo observada associação significativa com os desfechos analisados. No estudo de Kumar *et al.* (2015), 9,3% dos prontuários verificados, de pacientes com câncer colorretal, apresentavam doença cardiovascular. Os resultados do estudo de Niederseer *et al.* (2018) mostraram que pacientes com doença arterial coronariana conhecida e alto risco cardiovascular têm maior risco de neoplasia colorretal, no cólon proximal e distal, provavelmente devido a fatores de risco compartilhados, tais como obesidade, falta de atividade física, hipertensão, diabetes, tabagismo. E aqueles com DM 2 têm maior risco de neoplasia no cólon proximal.

O estudo de coorte Cuthbert *et al.* (2018) incluiu pacientes adultos com câncer colorretal nos estágios I-III, com diagnóstico entre os anos de 2004 a 2015. Os pacientes foram categorizados em cinco grupos, conforme a comorbidade: doença cardiovascular isolada, diabetes isolada, doença cardiovascular mais diabetes, outras comorbidades e ausência de comorbidades. Um total de 12.265 pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 3,8 anos; cerca de um terço dos pacientes apresentava ao menos um tipo de comorbidade. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com comorbidade, no que se refere aos tratamentos recebidos e sobrevida global. O estudo mostrou que pacientes com câncer colorretal e alguma comorbidade tiveram tratamento com intenção de cura com menor frequência e um maior risco de morte em relação àqueles sem comorbidade. Além disso, pessoas com doença cardiovascular mais diabetes tiveram pior prognóstico (sobrevida global: mediana 3,3 anos; HR ajustada para morte: 2,27, IC 95%: 2,0 – 2,6; $p < 0,001$). A causa mais comum de morte não oncológica foi por doença cardiovascular.

Dislipidemia foi mencionada em 7,2% dos prontuários analisados neste estudo, e não esteve significativamente associada aos desfechos avaliados. A meta-análise de estudos pros-

pectivos de Yao e Tian (2015) sugeriu que a dislipidemia (principalmente níveis elevados de colesterol total e triglicérides) está associada a um maior risco de câncer colorretal. No estudo de Ulaganathan, Kandiah e Shariff (2018), colesterol total elevado foi associado ao aumento do risco de câncer colorretal (OR ajustado: 2,57; IC95%: 1,68 – 3,93). Os resultados do estudo de Agnoli *et al.* (2014) sugeriram que níveis de colesterol total e LDL elevados aumentam o risco de câncer colorretal, especialmente em homens e mulheres pós-menopausa.

De acordo com Wang *et al.* (2017), o colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) aumenta a inflamação do intestino e a progressão do câncer colorretal, possivelmente através da ativação de ROS (espécies reativas de oxigênio) e vias de sinalização, entre elas a via proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Conforme os autores, existe associação entre inflamação intestinal e início do câncer, mas o papel do LDL na tumorigênese intestinal ainda precisa ser mais investigado.

Conforme revisão da literatura de Radišauskas *et al.* (2016), estudos sugerem que níveis aumentados de colesterol total e triglicerídeos estariam associados ao maior risco de câncer colorretal. Mas para os autores, são necessários mais estudos com acompanhamentos mais longos e medições repetidas de colesterol, bem como de outros lipídeos, para verificar melhor sua relação com o câncer.

Por outro lado, metformina tem sido associada a risco menor de câncer colorretal (CHANG *et al.*, 2018; DEMB *et al.*, 2019; HE *et al.*, 2016; KOBIELA *et al.* 2019; ROSATO *et al.*, 2016). A meta-análise de He *et al.* (2016) mostrou uma redução de 10% na incidência de câncer colorretal, em pacientes com DM 2, associada ao uso de metformina (OR: 0,09; IC 95%: 0,85 – 0,96).

Ao se considerar todos os prontuários analisados, no presente estudo, registros de *uso de metformina* foram encontrados em 2,3% dos prontuários, de *outros antidiabéticos orais* em 2,4%, *insulina NPH* em 0,8% e *insulina regular* em 0,1%. Entre os pacientes com DM, encontraram-se relatos de *uso de metformina* em 72,7% dos prontuários, de *outros antidiabéticos orais* em 77,3%, *insulina NPH* em 27,3% e *insulina regular* em 4,5%, antes do câncer colorretal. Observou-se uma média de tempo de uso de metformina de 68,81 meses (aproximadamente 5 anos e 7 meses), e no que se refere ao tempo de uso das outras medicações, entre aqueles que também usaram metformina, verificou-se um tempo médio de uso de outros antidiabéticos orais de 57,63 meses (aproximadamente 4 anos e 8 meses), de insulina NPH por 42,88 meses (aproximadamente 3 anos e 5 meses) e de insulina regular por 1,25 meses. E entre aqueles pacientes com diabetes que não usaram metformina, encontrou-se uma média no tempo de uso de 66 meses (aproximadamente 5 anos e 5 meses) de outros

antidiabéticos orais e de 43,33 meses (aproximadamente 3 anos e 6 meses) de insulina NPH. Não houve associação entre uso de medicações antidiabéticas e os desfechos analisados.

A média do tempo de diagnóstico de DM antes do câncer colorretal, no atual estudo, foi de 97,5 meses (aproximadamente 8 anos) entre os DM não usuários de metformina e de 145,38 meses (aproximadamente 12 anos) entre aqueles com DM e uso de metformina, mostrando um tempo maior livre de doença neste último grupo. No estudo de Amshoff *et al.* (2018), o tempo médio entre o diagnóstico de DM 2 e a descoberta do câncer colorretal foi de aproximadamente 8,9 anos, mas não foi mencionado se esses pacientes usavam metformina.

O estudo de Rosato *et al.* (2016) teve por objetivo avaliar a associação entre DM 2, medicamentos antidiabéticos e risco de câncer colorretal, levando em consideração também a duração das exposições. Os resultados do estudo mostraram associação entre diabetes e câncer de cólon proximal (OR: 1,53; IC 95%: 1,06 – 2,19). O uso de metformina foi associado a um menor risco de câncer colorretal (OR: 0,47; IC 95% 0,24 - 0,92) em comparação com o não uso. Por outro lado, uso de insulina foi associado a um risco aumentado (OR: 2,20; IC 95%: 1,12 - 4,33). As associações se mostraram mais fortes para uso prolongado (≥ 10 anos) de metformina (OR: 0,36; IC 95%: 0,15 – 0,85) e insulina (OR: 8,18; IC 95%: 2,06 – 32,5). De acordo com revisão da literatura de Agache *et al.* (2018), estudos relataram que a terapia com insulina de forma crônica foi associada a maior risco de câncer colorretal entre pessoas com DM 2.

No estudo de coorte de Chang *et al.* (2018), realizado em Taiwan, com o objetivo de verificar a associação entre metformina e o desenvolvimento de câncer colorretal, 47.597 pacientes com diagnóstico recente de DM 2, entre 1997 e 2007, foram incluídos. Dados demográficos, tempo de tratamento, dose cumulativa e intensidade do uso de metformina foram comparados entre as pessoas que desenvolveram câncer colorretal e entre os que não desenvolveram. Houve uma média de 7,17 anos de seguimento. Neste estudo, a metformina foi associada à redução do risco de câncer colorretal, de maneira dose-dependente. Já no estudo de caso-controle de Sehdev *et al.* (2015), realizado no Estados Unidos, a análise de dose-resposta não mostrou associação significativa entre dose de metformina, duração ou exposição total (dose x duração) e diminuição do risco de câncer colorretal.

O estudo de Kowall *et al.* (2015) também não mostrou associação entre uso de metformina e diminuição do risco de câncer colorretal em pessoas com DM. Na coorte de Vicentini *et al.* (2018) não houve evidência de efeito antitumoral da metformina em pacientes com câncer colorretal e DM 2.

Em outro estudo de coorte, realizado por Bradley *et al.* (2018), o objetivo foi avaliar a associação entre uso de metformina e câncer colorretal. Um total de 47.351 pessoas com diabetes (sem histórico de câncer e uso de metformina) foram acompanhadas de primeiro de janeiro de 1997 a 30 de junho de 2012 para verificar o aparecimento do câncer colorretal. Dessas, 21.524 (aproximadamente 45%) receberam metformina durante o acompanhamento. No geral, os resultados do estudo não mostraram associação entre uso de metformina, duração total (< 2 anos; $2 - 4,9$ anos; ≥ 5 anos), recência do uso da medicação (uso anterior: interrompido há mais de um ano; uso recente: interrompido há menos de um ano; uso atual: < 5 anos ou ≥ 5 anos) e diminuição do risco de câncer colorretal. Por outro lado, doses cumulativas mais altas de metformina ($> 4,930,000$ mg) mostraram-se associadas a um risco reduzido de câncer colorretal (HR: 0.67; IC 95%: 0.45 - 0.98). A dose cumulativa foi calculada como a dose total prescrita, definida através do somatório do número de comprimidos em cada prescrição e multiplicada pela dose por comprimido para todas as prescrições de metformina que foram dispensadas durante o acompanhamento. E ao estratificar a população por sexo, observou-se que o uso de metformina por um período ≥ 5 anos pareceu estar associado à redução do risco de câncer colorretal entre os homens (HR: 0,65; IC95%: 0,45 - 0,94), porém não em mulheres. Já no estudo de Cardel *et al.* (2014), um efeito protetor sobre o risco de câncer colorretal em pacientes com DM 2, através do uso prolongado de metformina, foi evidente somente em mulheres (OR: 0,66; IC 95%: 0,49 - 0,90).

No que se refere à *metástase (recidiva à distância)*, encontrou-se registros de sua ocorrência em 31,1% dos prontuários no atual estudo, semelhante ao estudo de Kumar *et al.* (2015), em que 32,7% dos prontuários analisados tiveram relatos de metástase, concordando também quanto ao local mais acometido (fígado). Pessoas com câncer de cólon foram as que mais apresentaram recidiva à distância, no presente estudo. A maioria daqueles com metástase tinha idade ≥ 60 anos e foi a óbito. E o tratamento mais realizado entre esses indivíduos foi cirurgia com quimioterapia adjuvante.

Relatos de *recidiva local de câncer colorretal* foram encontrados em 7,2% dos prontuários avaliados. Ao analisar a relação entre sexo e recidiva local, observou-se associação (RR: 2,06; IC 95%: 1,17 - 3,62), indicando que os homens tiveram mais chances de apresentarem recidiva local quando comparados às mulheres. A maioria das ocorrências de recidiva local foram entre aqueles com câncer de reto. A cirurgia com quimioterapia adjuvante também foi o tratamento mais realizado, conforme as análises. Ao verificar a situação do prontuário, identificou-se que a maior parte dos pacientes com recidiva local evoluiu para

óbito. Notou-se ainda que 74,5% das pessoas que apresentaram recidiva local, de câncer colorretal, passaram por estomização. Não houve associação entre medicamentos antidiabéticos e recidiva (local e à distância) no presente estudo.

Embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas, os resultados deste estudo indicaram que, até o momento da coleta de dados, os pacientes com *diabetes mellitus* e câncer colorretal não haviam apresentado recidiva local e novas neoplasias malignas. Além disso, houve menor incidência de metástase (recidiva à distância) nesse grupo de pacientes. Não foram encontradas diferenças nem associações significativas que pudessem explicar esses achados. O número de indivíduos com diabetes incluídos no estudo pode ter influenciado as análises. O fato de ter sido utilizado um critério rigoroso na inclusão de pessoas com a doença (diabetes há pelo menos 5 anos antes do câncer colorretal) pode ter resultado em um número pequeno de participantes, insuficiente para demonstrar o efeito estudado.

Apesar de alguns resultados controversos, a metformina tem sido relacionada a melhores prognósticos no câncer colorretal (AL OMARI *et al.*, 2018; BAGLIA *et al.*, 2019; COYLE *et al.*, 2016; DU *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2016; MENG; SONG; WANG, 2017; TIAN *et al.*, 2017; WANG; WU; HU, 2017; ZHU *et al.*, 2017b). A meta-análise de He *et al.* (2016) sugeriu melhor resultado de sobrevida, através da taxa de risco combinada (HR: 0,68; IC 95%: 0,58; 0,81), quando foram comparados pacientes com câncer colorretal usuários de metformina com não usuários. Na revisão sistemática e meta-análise de Coyle *et al.* (2016), houve associação entre uso de metformina e benefício na sobrevida livre de recorrência (HR: 0,63; IC 95%: 0,47 – 0,85), sobrevida global (HR: 0,69; IC 95%: 0,58 – 0,83) e sobrevida específica (HR: 0,58; IC 95%: 0,39 – 0,86) entre aqueles com câncer colorretal em estágio inicial. De acordo com os autores, ensaios clínicos randomizados e controlados, que incluam dose e duração juntamente com a eficácia da metformina, seriam muito importantes.

Outra meta-análise, de Meng, Song e Wang (2017), com o objetivo de analisar se metformina pode melhorar a sobrevida entre pacientes com diabetes e câncer colorretal, incluiu sete estudos de coorte. Neste estudo, observou-se uma melhora na sobrevida global, quando foram comparados usuários de metformina e não usuários (HR: 0,75; IC 95%: 0,65 - 0,87). Por outro lado, não foram observados benefícios para a sobrevida específica de câncer colorretal (HR: 0,79; IC 95% IC 0,58 - 1,08). Resultados semelhantes, comparando-se usuários de metformina com não usuários, foram encontrados para sobrevida global (HR: 0,82, IC95%: 0,77 - 0,87, P = 0,000) e específica (HR: 0,84, IC95%: 0,69 - 1,02, P = 0,079) no estudo de Tian *et al.* (2017), também com o objetivo de verificar a eficácia do tratamento com metformina no prognóstico de pacientes com *diabetes mellitus* e câncer colorretal.

Na revisão retrospectiva de Zhu *et al.* (2017b) foi avaliada a associação entre o uso de metformina e sobrevida no câncer colorretal, através de registros eletrônicos de saúde de pessoas afro-americanas e afro-caribenhas, principalmente. Foram identificados 585 pacientes com câncer colorretal, sendo 167 (28,6%) com diabetes e 418 (71,5%) sem diabetes. Conforme resultados, diabetes e uso de insulina não impactaram a sobrevida global no câncer colorretal. Em relação ao uso de metformina, no geral, as pessoas com DM e usuários da medicação apresentaram melhor sobrevida global quando comparadas àqueles com diabetes (sem uso de metformina) e aos não portadores de diabetes. A sobrevida média dos indivíduos com DM e uso de metformina foi de 109,9 meses, das pessoas com DM sem uso da medicação foi de 95,7 meses e aqueles sem diabetes tiveram uma sobrevida média de 106,1 meses ($p < 0,05$). Neste estudo, o uso de metformina foi associado à redução no risco de mortalidade em comparação aos não usuários (HR: 0,34; IC 95%: 0,15 – 0,81; $p = 0,01$).

A meta-análise de estudos observacionais de Du *et al.* (2017) sugeriu que o uso de metformina esteja associado a melhores resultados no que se refere à sobrevida global (especialmente para pacientes com câncer colorretal estágios II e III) e específica por câncer colorretal em pessoas com diabetes.

No estudo de Al Omari *et al.* (2018), que avaliou retrospectivamente registros médicos de 1902 pacientes diagnosticados com câncer colorretal, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2012, foram identificados 349 pacientes com *diabetes mellitus* tipo II (18%). Os dados de 28 pacientes foram excluídos por não conterem medicamentos antidiabéticos conhecidos. Os 321 pacientes selecionados foram divididos em dois grupos: 192 (60%) pacientes tratados com metformina (grupo A) e 129 (40%) tratados com outros medicamentos antidiabéticos (grupo B). Os resultados mostraram que os pacientes do grupo A apresentaram sobrevida global significativamente maior (89 meses; IC95% 66 a 112 meses) e sobrevida livre de progressão (47 meses; IC95% 15 a 79 meses) em comparação aos pacientes do grupo B (sobrevida global: 36 meses IC 95%: 24 a 48 meses, $P \leq 0,001$; sobrevida livre de progressão: 21 meses, IC95%: 13 a 29 meses, $P = 0,016$). Posteriormente ao ajuste para IMC, idade, sexo, uso de aspirina, tratamento com medicamentos anticolésterolêmicos e câncer colorretal, pacientes do grupo A tiveram redução de 40% no risco de mortalidade (HR: 0,58; IC95%: 0,4% a 0,85%; $P = 0,005$). Os resultados apoiam outros estudos que sugerem que pessoas com *diabetes mellitus* 2 e câncer colorretal, tratados com metformina, têm melhores resultados do que aqueles tratados com outras medicações antidiabéticas.

Na meta-análise de Cheng *et al.* (2019), realizada com dez artigos de coorte, o objetivo foi verificar a associação entre uso de metformina e taxa de sobrevivência entre

pacientes com câncer colorretal e DM 2. Os resultados da análise conjunta dos estudos mostraram que o uso de metformina foi associado ao aumento da taxa de sobrevida global (OR: 0,54; IC95%: 0,47 - 0,63) e específica por câncer colorretal (OR: 0,59; IC 95%: 0,43 – 0,82), assim como no estudo de Baglia *et al.* (2019), que também observou associação entre o uso de metformina e câncer colorretal, no que se refere à melhora da sobrevivência global e específica pelo câncer. Por outro lado, houve associação entre o uso de insulina e pior sobrevida global e específica para câncer colorretal.

De acordo com Meng, Song e Wang (2017), o papel da metformina no prognóstico do câncer colorretal é controverso. No estudo de Fransgaard *et al.* (2019) não foi encontrada associação entre uso de metformina e resposta à quimio-radioterapia neoadjuvante quanto à sobrevida livre de doença, sobrevida livre de recidiva ou mortalidade por todas as causas.

O estudo de Vernieri *et al.* (2019) teve por objetivo verificar o impacto do uso de metformina, durante quimioterapia adjuvante com fluoropirimidina-oxaliplatina, na sobrevida global e sobrevida livre de recidiva entre pacientes com câncer de cólon (estágios II e III de alto risco) que passaram por cirurgia. O impacto da dosagem de metformina também foi avaliado nos desfechos clínicos. No estudo foram incluídas 120 pessoas com diabetes e 1319 sem a doença. Entre as pessoas com diabetes, 76 (63,3%) usavam metformina e 44 (36,7%), não. Houve um acompanhamento médio de 60,4 meses. Neste estudo, o uso de metformina não foi associado à melhora da sobrevida global (HR: 1,51; IC 95%: 0,48 - 4,77; $p = 0,481$), nem à sobrevida livre de recidiva de câncer de cólon (HR: 1,56; IC 95%, 0,69 - 3,54; $p = 0,2881$). Também não foi encontrada associação entre dosagem de metformina e sobrevida global ou livre de recidiva.

O estudo de Fransgaard, Thygesen e Gögenur (2018), com o objetivo de verificar a associação entre tratamento com metformina e sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de doença e mortalidade por todas as causas após cirurgia de neoplasia colorretal, analisou registros de 25.785 pacientes. Destes, 1.116 tinham diabetes e seguiam tratamento medicamentoso e 966 iniciaram uso de metformina em algum momento após a cirurgia. Neste estudo, não foram encontradas associações entre uso de metformina e sobrevida livre de recidiva ou livre de doença após cirurgia de neoplasia colorretal.

O estudo de coorte retrospectivo de Mc Menamin *et al.* (2016) teve por objetivo verificar se pessoas com câncer colorretal e DM 2, que foram expostos à metformina após o diagnóstico, tiveram redução da mortalidade específica por câncer. Os resultados mostraram que, comparados aos não usuários, não houve associação entre o uso de metformina e mortalidade específica (antes ou posteriormente aos ajustes para possíveis variáveis de

confusão). Também não foram encontradas associações nas análises relacionadas à dose-resposta e mortalidade por todas as causas.

Embora resultados de estudos recentes tenham sugerido a eficácia da metformina tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer, as evidências ainda não são conclusivas (KHEIRANDISH *et al.*, 2018). De acordo com Tian *et al.* (2017), estudos prospectivos controlados poderiam ajudar a avaliar de forma mais rigorosa a eficácia da metformina como agente anticâncer. Conforme Higurashi e Nakajima (2018), seriam necessários mais estudos com amostras grandes e ensaios clínicos a longo prazo para esclarecer melhor o efeito quimiopreventivo da metformina no câncer colorretal. Para Mallik e Chowdhury (2018), ensaios clínicos randomizados são esperados na esperança de uma melhor perspectiva para pacientes com câncer colorretal com e sem diabetes.

De acordo com Oliveira, Vellarde e Sá (2015), o estudo de coorte apresenta algumas desvantagens. Por serem do tipo observacional, podem trazer fragilidades quando comparados aos estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados). Conforme Nedel e Silveira (2016), estudos de coorte, ao analisar uma mesma questão de pesquisa, frequentemente apresentam resultados divergentes dos ensaios clínicos randomizados. Outras desvantagens incluem: no geral, são caros e difíceis de operacionalizar (em estudos etiológicos); podem não ser eficientes para o estudo de doenças raras ou para aquelas com longos períodos de latência; alguns estudos podem necessitar de longo período de observação; pode ocorrer perda de seguimento dos participantes ao longo do acompanhamento, com o risco de afetar a validade dos resultados; é possível que haja incapacidade de controlar todas as variáveis de confusão (NEDEL; SILVEIRA, 2016; OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015). Devido ao fato de que as informações foram coletadas de prontuários médicos, no atual estudo, pode ter ocorrido viés de informação. Entretanto, entre as vantagens dos estudos de coorte estão: são menos sujeitos a vieses de seleção em comparação com estudos de caso-controle; podem ser utilizados para análise de desfechos múltiplos; não há influência do *status* do desfecho sobre a medida de *status* de exposição ou seleção de indivíduos; podem distinguir as relações temporais entre a exposição e o desfecho devido ao fato da exposição preceder o desfecho; permitem o cálculo direto das medidas de incidência nas coortes de não expostos e expostos; alguns estudos permitem ainda a análise de várias exposições (coortes de grupos populacionais restritos ou de população geral) (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

De acordo com Imad *et al.* (2019) e Khatatbeh *et al.* (2018), uma conscientização pública sobre os fatores de risco associados ao câncer colorretal, melhores hábitos alimentares e mudanças no estilo de vida poderiam reduzir a incidência, bem como mortalidade pela

doença. Conforme Brenner e Chen (2018), é esperado que esforços de prevenção primária possam ser fundamentais na redução de fatores de risco modificáveis, podendo levar a múltiplos efeitos benéficos, que vão além da prevenção do câncer colorretal, possivelmente com um alto impacto na saúde pública.

Para Sacerdote e Ricceri (2018), estudos sobre o tema são extremamente importantes para se conhecer melhor os fatores ligados ao maior risco de câncer colorretal e ao melhor prognóstico, contribuindo assim, na elaboração de ações para intervenção precoce, visando a prevenção da doença, melhora na qualidade de vida e diminuição da mortalidade.

Como as associações entre diabetes, uso de metformina e câncer colorretal não são um consenso, optou-se por colocar um resumo dos principais artigos utilizados na tese para mostrar perfis dos pacientes estudados, tipos de estudos, tratamentos realizados, bem como fatores de confusão analisados e local em que foi realizado o estudo (APÊNDICE).

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que o grupo de pacientes com câncer colorretal e *diabetes mellitus* não apresentou recidiva local e novas neoplasias malignas. Esse grupo também apresentou menor incidência de recidiva à distância (metástase), todos esses considerados fatores de pior prognóstico. Não houve associação entre *diabetes mellitus* pré-existente, uso de metformina e risco de câncer colorretal. Verificou-se que a maioria dos prontuários analisados foi de pessoas do sexo feminino, de cor branca, casadas ou em união estável, com grau de escolaridade baixo, que não exerciam atividade remunerada, procedentes de cidades próximas a Ribeirão Preto (SP). Houve associação entre idade (≥ 60 anos) e câncer colorretal, mostrando que idade mais avançada está relacionada ao maior risco da doença na população estudada. Com relação à situação do prontuário, observou-se que a maioria das pessoas com câncer colorretal ainda estava em acompanhamento no Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

O tipo de câncer colorretal mais encontrado neste estudo, entre expostos (pessoas com diabetes) e não expostos (indivíduos sem diabetes), foi o de cólon, seguido por reto, e posteriormente junção retossigmoide. E o tratamento mais realizado pelas pessoas com câncer colorretal foi cirurgia com quimioterapia adjuvante. Não houve associação entre sobrepeso e/ou obesidade e os desfechos avaliados, no grupo de expostos e não expostos.

Ao comparar usuários de metformina com não usuários da medicação (grupo de expostos), notou-se diferença significativa somente para a variável sociodemográfica estado civil, verificando-se que a maior parte das pessoas com diabetes e relatos de uso de metformina era casada ou estava em união estável. Para as variáveis tipo de câncer colorretal, situação do prontuário e tipo de tratamento não houve diferença estatística. Comorbidades antes do câncer colorretal também não se mostraram associadas, assim como idade em anos, tempo de diagnóstico de diabetes antes do câncer colorretal, uso, dose e tempo de uso de metformina, uso de outros antidiabéticos orais, insulina NPH e insulina regular.

Verificou-se que maioria das pessoas com recidiva à distância tinha idade ≥ 60 anos, cor branca, era casada ou estava em união estável, não exercia atividade remunerada e residia em cidades da região de Ribeirão Preto (SP). No que se refere à recidiva local, houve associação com sexo, observando-se que os homens foram os mais acometidos, sugerindo maior risco de recidiva local de câncer colorretal no sexo masculino.

Para metástase (recidiva à distância) e recidiva local, houve associação com tipo de câncer colorretal, situação do prontuário e tratamento realizado. Conforme análise dos dados

dos prontuários, as pessoas que mais apresentaram metástases foram aquelas com câncer de cólon. Já a maioria dos indivíduos com recidiva local foram aqueles com câncer de reto. A maior parte das pessoas que tiveram recidiva local e à distância foram a óbito, sugerindo a relevância de recidivas (local e à distância) no prognóstico desses pacientes. E o tratamento mais realizado por eles foi cirurgia com quimioterapia adjuvante.

Comorbidades antes do câncer colorretal não se mostraram associadas à metástase (recidiva à distância) e recidiva local, com exceção de hipertensão arterial, que foi associada à recidiva local. Não houve associação entre uso de metformina, de outros antidiabéticos orais, insulina NPH e insulina regular com metástase nem com recidiva local. No que se refere à relação entre idade em anos e metástase (recidiva à distância), observou-se média de idade menor entre aqueles que tiveram recidiva à distância. Para recidiva local, não houve associação. Variáveis sociodemográficas e clínico-epidemiológicas não foram associadas a outros tipos de neoplasias malignas após câncer colorretal.

Novos estudos sobre a relação entre diabetes, uso de metformina e câncer colorretal são necessários. Com o envelhecimento populacional e estilo de vida não saudável, acredita-se que a ocorrência de doenças como câncer colorretal e diabetes continue a crescer. Compreender os fatores associados à diminuição do risco de desenvolvimento de comorbidades e melhor prognóstico para pessoas com diabetes é de grande relevância tanto para fundamentar o planejamento de ações de prevenção quanto de tratamentos mais eficazes, sempre objetivando a longevidade com melhor qualidade de vida para os portadores da doença.

REFERÊNCIAS

- ABDELSATIR A. A. *et al.* Potential Benefit of Metformin as Treatment for Colon Cancer: the Evidence so Far. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 18, p. 8053-8, 2015. Disponível em: <http://doi: 10.7314/apjcp.2015.16.18.8053>. Acesso em: 05. mar. 2019.
- ADAK T. *et al.* A reappraisal on metformin. **Regul Toxicol Pharmacol**, v. 92, p. 324-332, fev. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.yrtph.2017.12.023>. Acesso em: 08 mar. 2019.
- AGACHE A. *et al.* Diabetes Mellitus as a Risk-factor for Colorectal Cancer Literature Review - Current Situation and Future Perspectives. **Chirurgia (Bucur)**, v. 113, n. 5, p. 603-610, set./out. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.21614/chirurgia.113.5.603>. Acesso em: 03 maio. 2019.
- AGNOLI C. *et al.* Colorectal cancer risk and dyslipidemia: a case-cohort study nested in an Italian multicentre cohort. **Cancer Epidemiol**, v. 38, n. 2, p. 144-51, abr. 2014. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.canep.2014.02.002>. Acesso em: 01 mar. 2019.
- AGUILERA C. *et al.* Obesity: risk factor or primary disease? **Rev Med Chil**, v. 147, n. 4, p. 470-474, abr. 2019. Disponível em: <http://doi:10.4067/S0034-98872019000400470>. Acesso em: 04 ago. 2019.
- AHECHU P. NLRP3 Inflammasome: a possible link between obesity-associated low-grade chronic inflammation and colorectal cancer development. **Front Immunol**, v. 9, p. 2918, dez. 2018. Disponível em: <http://doi:10.3389/fimmu.2018.02918>. Acesso em: 19 maio. 2019.
- AL OMARI A. *et al.* Validation of the Survival Benefits of Metformin in Middle Eastern Patients With Type II Diabetes Mellitus and Colorectal Cancer. **J Glob Oncol**, v. 4, p. 1-10, jul. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1200/JGO.18.00018>. Acesso em: 15 mar. 2019.
- ALSHERIDAH N.; AKHTAR S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: results from a national cancer registry-based middle-eastern study. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1227, dez. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1186/s12885-018-5132-9>. Acesso em: 13 maio. 2019.
- AMSHOFF Y. *et al.* Type 2 diabetes and colorectal cancer survival: The multiethnic cohort. **Int J Cancer**, v. 143, n. 2, p. 263-268, jul. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1002/ijc.31311>. Acesso em: 13 mar. 2019.
- ARKENBOSCH J. H. C. *et al.* The association between body mass index and postoperative complications, 30-day mortality and long-term survival in Dutch patients with colorectal cancer. **Eur J Surg Oncol**, v. 45, n. 2, p. 160-166, fev. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.012>. Acesso em: 04 jun. 2019.
- ARNOLD M. *et al.* Adulthood overweight and survival from breast and colorectal cancer in Swedish women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 28, n. 9, p. 1518-1524, set. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0075> . Acesso em: 20 set. 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDOS DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Mapa da Obesidade**. 2019. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>. Acesso em: 21 jan. 2019.

AVGERINOS K. I. *et al.* Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism**, v. 92, p. 121-135, mar. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.metabol.2018.11.001>. Acesso em: 07 maio. de 2019.

BAGLIA M. L. *et al.* Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. **Cancer Res Treat**, v. 51, n. 2, p. 538-546, abr. 2019. Disponível em: <http://doi:10.4143/crt.2017.591>. Acesso em: 05 maio. 2019.

BESIC N.; POVSIC M. K. Long term survival in 200 patients with advanced stage of colorectal carcinoma and diabetes mellitus - a single institution experience. **Radiol Oncol**, v. 53, n. 2, p. 238-244, maio. 2019. Disponível em: <http://doi:10.2478/raon-2019-0022>. Acesso em: 25 jul. de 2019.

BILLY M. *et al.* Obesity as Predictor of Mortality of Colorectal Cancer: an Evidence-based Case Report. **Acta Med Indones**, v. 48, n. 3, p. 242-246, jul. 2016. Disponível em: <http://https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840361>. Acesso em: 09 mar. 2019.

BOYLE T. *et al.* Smoking, alcohol, diabetes, obesity, socioeconomic status, and the risk of colorectal cancer in a population-based case-control study. **Cancer Causes Control**, v. 25, n. 12, p. 1659-68, dez. 2014. Disponível em: <http://doi:10.1007/s10552-014-0470-7>. Acesso em: 06 mar. 2019.

BRADLEY M. C., *et al.* A Cohort Study of Metformin and Colorectal Cancer Risk among Patients with Diabetes Mellitus. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 27, n. 5, p. 525-530, maio. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0424>. Acesso em: 02 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 601, de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt0601_26_06_2012.html. Acesso em: 09 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação do IMC na terceira idade**. 2017a. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/artigos/804-imc/40511-avaliacao-do-peso-imc-na-terceira-idade>. Acesso em: 15 maio. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **IMC em adultos**. Avaliação do peso em adultos (20 a 59 anos). 2017b. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/804-imc/40509-imc-em-adultos>. Acesso em: 15 maio. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2018, p. 58. Disponível em: <http://www.epi.uff.br/wp-content/uploads/2013/08/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 20 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Tipos de câncer:** câncer de intestino – versão para profissionais de saúde. Rio de Janeiro, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>. Acesso em: 20 de jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).** 2019b. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis>. Acesso em: 22 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Causas e prevenção:** estatísticas de câncer. Rio de Janeiro, 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 11 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020b, pp. 35, 52. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Tipos de câncer:** câncer de intestino. Rio de Janeiro, 2020c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino>. Acesso em: 11 mai. 2020.

BRENNER H.; CHEN C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. **Br J Cancer**, v. 119, n. 7, p. 785-792, out. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1038/s41416-018-0264-x>. Acesso em: 10 mar. 2019.

CARDEL M. *et al.* Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. **Cancer Med**, v. 3, n. 5, p. 1458-66, out. 2014. Disponível em: <http://doi:10.1002/cam4.306>. Acesso em: 10 jan. 2019.

CHANG Y. T. *et al.* Dose-Dependent Relationship Between Metformin and Colorectal Cancer Occurrence Among Patients with Type 2 Diabetes-A Nationwide Cohort Study. **Transl Oncol**, v. 11, n. 2, p. 535-541, abr. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.tranon.2018.02.012>. Acesso em: 20 mar. 2019.

CHENG Y. *et al.* For colorectal cancer patients with type II diabetes, could metformin improve the survival rate? A meta-analysis. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, pii: S2210-7401, n. 19, p. 30134-2, jul.2019. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.clinre.2019.06.009>. Acesso em: 10 ago. 2019.

CHO Y. A. *et al.* Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. **Cancer Res Treat**, v. 51, n. 3, p. 1033-1040, jul. 2019. Disponível em: <http://doi:10.4143/crt.2018.447>. Acesso em: 02 ago. 2019.

CHUBAK J. *et al.* Risk of colon cancer recurrence in relation to diabetes. **Cancer Causes Control**, v. 29, n. 11, p. 1093-1103, nov. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1007/s10552-018-1083-3>. Acesso em: 26 abr. 2019.

CIRILLO F. *et al.* Obesity, Insulin Resistance, and Colorectal Cancer: Could miRNA Dysregulation Play A Role? **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 12, jun. 2019. Disponível em: <http://doi:10.3390/ijms20122922>. Acesso em: 07 ago. 2019.

COLUSSI D. *et al.* Lifestyle factors and risk for colorectal polyps and cancer at index colonoscopy in a FIT-positive screening population. **United European Gastroenterol J**, v. 6, n. 6, p. 935-942, jul. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1177/2050640618764711> . Acesso em: 20 jan. 2019.

CORTEZ, D. N. *et al.* Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. **Acta Paul Enferm**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 250-5, maio/jun. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500042>. Acesso em: 10 ago. 2019.

COYLE C. *et al.* Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann Oncol**, v. 27, n. 12, p. 2184-2195, dez. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1093/annonc/mdw410>. Acesso em: 27 jan. 2019.

CUTHBERT C. A. *et al.* The effect of comorbidities on outcomes in colorectal cancer survivors: a population-based cohort study. **J Cancer Surviv**, v. 12, n. 6, p. 733-743, dez. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1007/s11764-018-0710-z>. Acesso em: 16 mar. 2019.

DĄBROWSKI M. *et al.* Differences in risk factors of malignancy between men and women with type 2 diabetes: A retrospective case-control study. **Oncotarget**, v. 8, n. 40, p. 66940-66950, maio. 2017. Disponível em: <http://doi:10.18632/oncotarget.17716>. Acesso em: 11 jan. 2019.

DE KORT S. *et al.* Diabetes mellitus type 2 and subsite-specific colorectal cancer risk in men and women: results from the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 28, n. 8, p. 896-903, ago. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1097/MEG.0000000000000626>. Acesso em: 18 jan. 2019.

DE KORT S. *et al.* Higher risk of colorectal cancer in patients with newly diagnosed diabetes mellitus before the age of colorectal cancer screening initiation. **Sci Rep**, v. 7, p. 46527, abr. 2017. Disponível em: <http://doi:10.1038/srep46527>. Acesso em: 23 jan. 2019.

DEMB J. *et al.* Metformin Is Associated With Reduced Odds for Colorectal Cancer Among Persons With Diabetes. **Clin Transl Gastroenterol**, v. 10, n. 11, p. e00092, nov. 2019. Disponível em: <http://doi:10.14309/ctg.0000000000000092>. Acesso em: 15 dez. 2019.

DOLEMAN B. *et al.* Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. **Tech Coloproctol**, v. 20, n. 8, p. 517-35, ago. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1007/s10151-016-1498-3>. Acesso em: 14 jan. 2019.

DU L. *et al.* Prognostic role of metformin intake in diabetic patients with colorectal cancer: An updated qualitative evidence of cohort studies. **Oncotarget**, v. 8, n. 16, p. 26448-26459, abr. 2017. Disponível em: <http://doi:10.18632/oncotarget.14688>. Acesso em: 21 jan. 2019.

DULSKAS A. *et al.* Positive effect of metformin treatment in colorectal cancer patients with type 2 diabetes: national cohort study. **Eur J Cancer Prev**, set. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1097/CEJ.0000000000000547>. Acesso em: 15 dez. 2019.

EL BRAHIMI S.; SMITH M. L.; PINHEIRO P. S. Role of pre-existing type 2 diabetes in colorectal cancer survival among older Americans: a SEER-Medicare population-based study 2002-2011. **Int J Colorectal Dis**, v. 34, n. 8, p. 1467-1475, ago. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1007/s00384-019-03345-8>. Acesso em: 02 set. 2019.

FRANKS P. W.; ATABAKI-PASDAR N. Causal inference in obesity research. **J Intern Med**, v. 281, n. 3, p. 222-232, mar. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1111/joim.12577>. Acesso em: 17 jan. 2019.

FRANSGAARD T. *et al.* Association between diabetes and oncological outcomes in patients undergoing neoadjuvant chemo-radiotherapy for rectal cancer. **Surg Oncol**, v. 28, p. 62-66, mar. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.suronc.2018.11.007>. Acesso em: 01 jun. 2019.

FRANSGAARD T.; THYGESEN L. C.; GÖGENUR I. Association between metformin use after surgery for colorectal cancer and oncological outcomes: A nationwide register-based study. **Int J Cancer**, v. 143, n. 1, p. 63-72, jul. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1002/ijc.31305>. Acesso em: 25 maio. 2019.

GARCIA H.; SONG M. Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: a meta-analysis. **Rev Panam Salud Publica**, v. 43, p. e3, jan. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.26633/RPSP.2019.3>. Acesso em: 25 abr. 2019.

GONZÁLEZ N. *et al.* 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. **Oncotarget**, v. 8, n. 11, p. 18456-18485, mar. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.18632/oncotarget.14472>. Acesso em: 24 jan. 2019.

GOTO A. *et al.* Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study. **Int J Cancer**, mar. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1002/ijc.32310>. Acesso em: 06 jun. 2019.

GUO J. *et al.* Metformin and endometrial cancer survival: a quantitative synthesis of observational studies. **Oncotarget**, v. 8, n. 39, p. 66169-66177, ago. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.18632/oncotarget.19830>. Acesso em: 21 jan. 2019.

GURAYA S. Y. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 19, p. 6026-31, maio. 2015. Disponível em: <http://doi: 10.3748/wjg.v21.i19.6026>. Acesso em: 19 jan. 2019.

HAHN E. E. *et al.* Understanding Comorbidity Profiles and Their Effect on Treatment and Survival in Patients With Colorectal Cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 16, n. 1, p. 23-34, jan. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.6004/jnccn.2017.7026>. Acesso em: 04 fev. 2019.

HAUKKA J.; NISKANEN L.; AUVINEN A. Risk of Cause-Specific Death in Individuals with Cancer-Modifying Role Diabetes, Statins and Metformin. **Int J Cancer**, v. 141, n. 12, p. 2437-2449, dez. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1002/ijc.31016>. Acesso em: 18 jan. 2019.

HE X. K. *et al.* Metformin Is Associated With Slightly Reduced Risk of Colorectal Cancer and Moderate Survival Benefits in Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 7, p. e2749, fev. 2016. Disponível em: <http://doi:>

10.1097/MD.0000000000002749. Acesso em: 08 mar. 2019.

HE X.; SHI L.; WU J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. **Curr Med Res Opin.** V. 34, n. 6, p. 1089-1098, jun. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1080/03007995.2017.1421527>. Acesso em: 06 fev. 2019.

HENDERSON D. *et al.* Metformin Has Positive Therapeutic Effects in Colon Cancer and Lung Cancer. **Am J Med Sci**, v. 354, n. 3, p. 246-251, set. 2017. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.amjms.2017.05.006>. Acesso em: 28 mar. 2019.

HIDAYAT K.; YANG C. M.; SHI B. M. Body fatness at an early age and risk of colorectal cancer. **Int J Cancer**, v. 142, n. 4, p. 729-740, fev. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1002/ijc.31100>. Acesso em: 24 abr. 2019.

HIGURASHI T.; NAKAJIMA A. Metformin and Colorectal Cancer. **Front Endocrinol (Lausanne)**. v. 9, p. 622, out. 2018. Disponível em: <http://doi:10.3389/fendo.2018.00622>. Acesso em: 07 mar. 2019.

IMAD F. E. *et al.* Epidemiological, nutritional and anatomopathological features of patients with colorectal cancer in the greater Casablanca region. **Pan Afr Med J**, v. 32, p. 56, jan. 2019. Disponível em: <http://doi:10.11604/pamj.2019.32.56.10548>. Acesso em: 09 maio. 2019.

IMPERIALE T. F. *et al.* Prevalence of Advanced, Precancerous Colorectal Neoplasms in Black and White Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 155, n. 6, p. 1776-1786, dez. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1053/j.gastro.2018.08.020>. Acesso em: 01 jun. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Colorectal cancer**. 2019. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf. Acesso em: 13 mar. 2019.

ISWARYA S. K. *et al.* Risk factors for the development of colorectal carcinoma: A case control study from South India. **World J Gastrointest Oncol**, v. 8, n. 2, p. 207-14, fev. 2016. Disponível em: <http://doi:10.4251/wjgo.v8.i2.207>. Acesso em: 09 jan. 2019.

JAYASEKARA H. *et al.* Associations of alcohol intake, smoking, physical activity and obesity with survival following colorectal cancer diagnosis by stage, anatomic site and tumor molecular subtype. **Int J Cancer**, v. 142, n. 2, p. 238-250, jan. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1002/ijc.31049>. Acesso em: 11 jan. 2019.

KATSIDZIRA L. *et al.* A case-control study of risk factors for colorectal cancer in an African population. **Eur J Cancer Prev**, v. 28, n. 3, p. 145-150, maio. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1097/CEJ.0000000000000439>. Acesso em: 01 jul. 2019.

KHATATBEH M. M. *et al.* Factors Associated with Colorectal Cancer Among Jordanians: a Case-Control Study. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 19, n. 2, p. 577-581, fev. 2018. Disponível em: <http://doi:10.22034/APJCP.2018.19.2.577>. Acesso em: 08 jan. 2019.

KHEIRANDISH M. *et al.* Anti-cancer Effects of Metformin: Recent Evidences for its Role in Prevention and Treatment of Cancer. **Curr Drug Metab**, v. 19, n. 9, p. 793-797, 2018. Disponível em: <http://doi:10.2174/1389200219666180416161846>. Acesso em: 12 mar. 2019.

KI Y. J. *et al.* Association between Metformin Use and Survival in Nonmetastatic Rectal Cancer Treated with a Curative Resection: A Nationwide Population Study. **Cancer Res Treat**, v. 49, n. 1, p. 29-36, jan. 2017. Disponível em: <http://doi:10.4143/crt.2016.128>. Acesso em: 24 jan. 2019.

KIM H. J. *et al.* Metformin reduces the risk of cancer in patients with type 2 diabetes: An analysis based on the Korean National Diabetes Program Cohort. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 8, p. e0036, fev. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1097/MD.00000000000010036>. Acesso em: 29 jan. 2019.

KOBIELA J. *et al.* Metformin and Colorectal Cancer - A Systematic Review. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 127, n. 7, p. 445-454, jul. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1055/a-0621-8830>. Acesso em: 09 ago. 2019.

KOCARNIK J. M. *et al.* Relationship of prediagnostic body mass index with survival after colorectal cancer: Stage-specific associations. **Int J Cancer**, v. 139, n. 5, p. 1065-72, set. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1002/ijc.30163>. Acesso em: 09 maio. 2019.

KOWALL B. *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**, v. 24, n. 8, p. 865-74, ago. 2015. Disponível em: <http://doi:10.1002/pds.3823>. Acesso em: 07 jan. 2019.

KUMAR S. *et al.* Colorectal Cancer Patient Characteristics, Treatment and Survival in Oman - a Single Center Study. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 12, p. 4853-8, 2015. Disponível em: <http://doi:10.7314/apjcp.2015.16.12.4853>. Acesso em: 10 fev. 2019.

KUO Y. J. *et al.* Metformin reduces prostate cancer risk among men with benign prostatic hyperplasia: A nationwide population-based cohort study. **Cancer Med**, v. 8, n. 5, p. 2514-2523, maio. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1002/cam4.2025>. Acesso em: 03 jul. 2019.

LEE J. *et al.* Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0120706, mar. 2015. Disponível em: <http://doi:10.1371/journal.pone.0120706>. Acesso em: 01 de ago. 2019.

LEMOS, A. P. *et al.* Saúde do homem: os motivos da procura dos homens pelos serviços de saúde. *Rev enferm UFPE on line*, v. 11, p. 4546-53, nov. 2017. Suplemento 11. Disponível em: <http://doi:10.5205/reuol.11138-99362-1-SM.1111sup201714>. Acesso em: 12 de ago. 2019.

LI J. *et al.* Increased mortality for colorectal cancer patients with preexisting diabetes mellitus: an updated meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 37, p. 62478-62488, ago. 2017a. Disponível em: <http://doi:10.18632/oncotarget.19923>. Acesso em: 16 jan. 2019.

LI Y. *et al.* The impact of metformin use on survival in kidney cancer patients with diabetes: a meta-analysis. **Int Urol Nephrol**, v. 49, n. 6, p. 975-981, jun. 2017b. Disponível em: <http://doi:10.1007/s11255-017-1548-4>. Acesso em: 05 jan. 2019.

LIU F. *et al.* Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 9, p.

16017-16026, fev. 2017. Disponível em: <http://doi:10.18632/oncotarget.13762>. Acesso em: 12 jan. 2019.

LUO S. *et al.* Diabetes mellitus increases the risk of colorectal neoplasia: An updated meta-analysis. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 40, n. 1, p. 110-23, fev. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.clinre.2015.05.021>. Acesso em: 01 fev. 2019.

MA Y. *et al.* Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. **Br J Cancer**, v. 119, n. 11, p. 1436-1442, nov. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1038/s41416-018-0314-4>. Acesso em: 13 fev. 2019.

MALLIK R.; CHOWDHURY T. A. Metformin in cancer. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 143, p. 409-419, set. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.diabres.2018.05.023>. Acesso em: 15 jan. 2019.

MATSUI S. *et al.* Interleukin-13 and its signaling pathway is associated with obesity-related colorectal tumorigenesis. **Cancer Sci**, v. 110, n.7, p. 2156-2165, jul. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1111/cas.14066>. Acesso em: 02 ago. 2019.

MAY F. P. *et al.* Decreasing Black-White Disparities in Colorectal Cancer Incidence and Stage at Presentation in the United States. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 26, n. 5, p. 762-768, maio. 2017. Disponível em: <http://doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0834>. Acesso em: 22 jan. 2019.

MC MENAMIN Ú. C. *et al.* Metformin use and survival after colorectal cancer: A population-based cohort study. **Int J Cancer**, v. 138, n. 2, p. 369-79, jan. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1002/ijc.29720>. Acesso em: 01 fev. 2019.

MENG F.; SONG L.; WANG W. Metformin Improves Overall Survival of Colorectal Cancer Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. **J Diabetes Res**, v. 2017, p. 5063239, 2017. Disponível em: <http://doi:10.1155/2017/5063239>. Acesso em: 15 jan. 2019.

MIAO JONASSON J.; CEDERHOLM J.; GUDBJORNSDOTTIR S. Excess body weight and cancer risk in patients with type 2 diabetes who were registered in Swedish National Diabetes Register--register-based cohort study in Sweden. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p. e105868, set. 2014. Disponível em: <http://doi:10.1371/journal.pone.0105868>. Acesso em: 11 jan. 2019.

MURPHY N. *et al.* Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 7, p. 1323-1331.e6, jun. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.cgh.2018.07.030>. Acesso em: 18 jul. 2019.

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 256-260, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20160050>. Acesso em: 04 set. 2019.

NIE Z.; ZHU H.; GU M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis. **Pharm Biol**, v. 54, n. 11, p. 2636-2642, nov. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1080/13880209.2016.1176057>. Acesso em: 15 mar. 2019.

NIEDERSEER D. *et al.* Association between Cardiovascular Risk and Diabetes with Colorectal Neoplasia: A Site-Specific Analysis. **J Clin Med**, v. 7, n. 12, pii: E484, nov. 2018. Disponível em: <http://doi:10.3390/jcm7120484>. Acesso em: 21 fev. 2019.

NIMPTSCH K.; PISCHON T. Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective. **Recent Results Cancer Res**, v. 208, p. 199-217, 2016. Disponível em: http://doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_11. Acesso em: 07 jan. 2019.

NUNEZ C. *et al.* Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). **Cancer Epidemiol**, v. 47, p. 56-63, abr. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.canep.2017.01.002>. Acesso em: 19 jan. 2019.

NUNEZ C. *et al.* Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 325, mar. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1186/s12889-018-5225-z>. Acesso em: 04 fev. 2019.

OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. **Femina**, v. 43, n. 3, p. 105-110, maio/jun. 2015. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n3/a5116.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID 10 Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 2016. Disponível em: <http://cid10.bancodesaude.com.br/cid-10/capitulos>. Acesso em: 03 set. 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. **Doenças transmissíveis e não transmissíveis**. 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=569:conceito-doencas-cronicas-nao-transmissiveis&Itemid=463. Acesso em: 25 jan. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. **Governos devem intensificar esforços para o combate às doenças crônicas não-transmissíveis, alerta OMS**. 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5495:governos-devem-intensificar-esforcos-para-o-combate-as-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-alerta-oms&Itemid=839. Acesso em: 30 jan. 2019.

OVERBEEK J. A. *et al.* Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. **Int J Colorectal Dis**, v. 34, n. 2, p. 269-276, fev. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1007/s00384-018-3191-7>. Acesso em: 12 abr. 2019.

PARK J. W. *et al.* Sex-dependent difference in the effect of metformin on colorectal cancer-specific mortality of diabetic colorectal cancer patients. **World J Gastroenterol**, v. 23, n. 28, p. 5196-5205, jul. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5196>. Acesso em: 27 jan. 2019.

PAULUS J. K. *et al.* Metformin, Diabetes, and Survival among U.S. Veterans with Colorectal Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 25, n. 10, p. 1418-1425, out. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0312>. Acesso em: 20 fev. 2019.

PEETERS P. J. *et al.* The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes:

associations with treatment stage and obesity. **Diabetes Care**, v. 38, n. 3, p. 495-502, mar. 2015. Disponível em: <http://doi: 10.2337/dc14-1175>. Acesso em: 05 jan. 2019.

PETERA J., SMAHELOVÁ A. Diabetes mellitus and malignancies. **Vnitr Lek**, v. 60, p. 69-74, 2014. Supplement 2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389098>. Acesso em: 04 mar. 2019.

PISCHON T.; NIMPTSCH K. Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview. **Recent Results Cancer Res**, v. 208, p. 1-15, 2016. Disponível em: http://doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_1. Acesso em: 14 jan. 2019.

RADIŠAUSKAS R. *et al.* Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. **Medicina (Kaunas)**, v. 52, n. 2, p. 89-98, 2016. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.medici.2016.03.002>. Acesso em: 01 fev. 2019.

RAMJEESINGH R. *et al.* A retrospective study on the role of diabetes and metformin in colorectal cancer disease survival. **Curr Oncol**, v. 23, n. 2, p. e116-22, abr. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.3747/co.23.2809>. Acesso em: 08 jan. 2019.

RASTAD H. *et al.* Diabetes mellitus and cancer incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. **J Diabetes Metab Disord**, v. 18, n. 1, p. 65-72, maio. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1007/s40200-019-00391-5>. Acesso em: 26 jul. 2019.

RESTIFO D. *et al.* Differential relationship between colorectal cancer and diabetes in a nationally representative sample of adults. **J Diabetes Complications**, v. 32, n. 9, p. 819-823, set. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.007>. Acesso em: 10 jan. 2019.

ROKKAS T.; PORTINCASA P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. **Eur J Intern Med**, v. 33, p. 60-6, set. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.027>. Acesso em: 02 fev. 2019.

ROSATO V. *et al.* Type 2 Diabetes, Antidiabetic Medications, and Colorectal Cancer Risk: Two Case-Control Studies from Italy and Spain. **Front Oncol**, v. 6, p. 210, out. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.3389/fonc.2016.00210>. Acesso em: 25 jan. 2019.

SACERDOTE C.; RICCERI F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: A review of observational studies. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 143, p. 369-377, set. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.002>. Acesso em: 19 jan. 2019.

SEHDEV A. *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. 1071-8, abr. 2015. Disponível em: <http://doi: 10.1002/cncr.29165>. Acesso em: 07 jan. 2019.

SENA P. *et al.* Metformin Induces Apoptosis and Alters Cellular Responses to Oxidative Stress in Ht29 Colon Cancer Cells: Preliminary Findings. **Int J Mol Sci**, v. 19, n. 5, pii: E1478, maio. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.3390/ijms19051478>. Acesso em: 01 fev. 2019.

SHAUKAT A. *et al.* BMI Is a Risk Factor for Colorectal Cancer Mortality. **Dig Dis Sci**, v. 62, n. 9, p. 2511-2517, set. 2017. Disponível em: <http://doi:10.1007/s10620-017-4682-z>. Acesso em: 05 fev. 2019.

SHI J. *et al.* Association of metformin use with ovarian cancer incidence and prognosis: a systematic review and meta-analysis. **Int J Gynecol Cancer**, v. 29, n. 1, p. 140-146, jan. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1136/ijgc-2018-000060>. Acesso em: 25 abr. 2019.

SHIN C. M. *et al.* Association Among Obesity, Metabolic Health, and the Risk for Colorectal Cancer in the General Population in Korea Using the National Health Insurance Service-National Sample Cohort. **Dis Colon Rectum**, v. 60, n. 11, p. 1192-1200, nov. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1097/DCR.0000000000000876>. Acesso em: 13 fev. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017, p. 12-13. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de Diabetes**. 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes>. Acesso em: 03 maio. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **O que é Obesidade?** 2019. Disponível em <https://www.endocrino.org.br/o-que-e-obesidade> Acesso em: 21 jan. 2019.

SU T. *et al.* Effect of metformin on colorectal carcinoma in type 2 diabetes mellitus patients: a Markov model analysis. **Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi**, v. 20, n. 6, p. 689-693, jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643317>. Acesso em: 26 jan. 2019.

TEIXEIRA D. B. S.; CRUZ S. P. L. Atenção à saúde do homem: análise da sua resistência na procura dos serviços de saúde. **Rev Cub Enferm**, v. 32, n. 4, 2016. Disponível em: <http://http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/985/209>. Acesso em: 13 ago. 2019.

TIAN S. *et al.* The association between metformin use and colorectal cancer survival among patients with diabetes mellitus: An updated meta-analysis. **Chronic Dis Transl Med**, v. 3, n. 3, p. 169-175, jul. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.cdtm.2017.06.001>. Acesso em: 04 mar. 2019.

TSCHIEDEL, B. Complicações crônicas do diabetes. **JBM**, v. 102, n. 5, set./out. 2014. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>. Acesso em: 15 ago 2019.

TSENG C. H. Metformin is associated with a lower risk of colorectal cancer in Taiwanese patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort analysis. **Diabetes Metab**, v. 43, n. 5, p. 438-445, out. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.diabet.2017.03.004>. Acesso em: 17 jan. 2019.

ULAGANATHAN V.; KANDIAH M.; SHARIFF Z. M. A case-control study on the

association of abdominal obesity and hypercholesterolemia with the risk of colorectal cancer. **J Carcinog**, v. 17, p. 4, set. 2018. Disponível em: http://doi: 10.4103/jcar.JCar_2_18. Acesso em: 28 mar. 2019.

VAN ZUTPHEN M. *et al.* Lifestyle after Colorectal Cancer Diagnosis in Relation to Survival and Recurrence: A Review of the Literature. **Curr Colorectal Cancer Rep**, v. 13, n.5, p. 370-401, 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1007/s11888-017-0386-1>. Acesso em: 11 jan. 2019.

VERNIERI C. *et al.* Impact of Metformin Use and Diabetic Status During Adjuvant Fluoropyrimidine-Oxaliplatin Chemotherapy on the Outcome of Patients with Resected Colon Cancer: A TOSCA Study Subanalysis. **Oncologist**, v. 24, n. 3, p. 385-393, mar. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1634/theoncologist.2018-0442>. Acesso em: 02 jul. 2019.

VICENTINI M. *et al.* Effect of different glucose-lowering therapies on cancer incidence in type 2 diabetes: an observational population-based study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 143, p. 398-408, set. 2018. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.diabres.2018.04.036>. Acesso em: 01 fev. 2019.

VISSERS P. A. J. *et al.* The Impact of Body Mass Index and Waist Circumference on Health-related Quality of Life Among Colorectal Cancer Survivors: Results from the PROFILES Registry. **Nutr Cancer**, v. 69, n. 8, p. 1177-1184, nov./dez. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1080/01635581.2017.1367938>. Acesso em: 17 fev. 2019.

WAN G. *et al.* Survival Benefit of Metformin Adjuvant Treatment For Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Cell Physiol Biochem**, v. 49, n. 3, p. 837-847, 2018. Disponível em: <http://doi:10.1159/000493214>. Acesso em: 22 jan. 2019.

WANG C. *et al.* Cholesterol Enhances Colorectal Cancer Progression via ROS Elevation and MAPK Signaling Pathway Activation. **Cell Physiol Biochem**, v. 42, n. 2, p. 729-742, 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1159/000477890>. Acesso em: 12 fev. 2019.

WANG Y.; WU Z.; HU L. Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotype, Metformin, and Survival for Colorectal Cancer Patients with Diabetes Mellitus II. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2017, n.18, p. 1-10, jun. 2017. Disponível em: <http://doi: 10.1155/2017/2520581>. Acesso em: 25 mar. 2019.

WANNMACHER, L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. **Organização Pan-Americana da Saúde – Representação Brasil**, Brasília, v. 1, n. 7, maio. 2016. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1535-obesidade-como-fator-risco-para-morbidade-e-mortalidade-evidencias-sobre-o-manejo-com-medidas-nao-medicamentosas-5&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&Itemid=965. Acesso em: 12 abr. 2019.

WEI L. P. *et al.* Anthropometry and the risk of colorectal cancer in males: a prospective cohort study. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 52, n. 7, p. 685-690, jul. 2018. Disponível em: <http://doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.07.002>. Acesso em: 13 abr. 2019.

WEN Q. *et al.* The association between metformin therapy and risk of gynecological cancer in patients: Two meta-analyses. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 237, p. 33-41, jun. 2019. Disponível em: <http://doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.029>. Acesso em: 20 jul. 2019.

WOJCIECHOWSKA J. *et al.* Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 124, n. 5, p. 263-75, maio. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.1055/s-0042-100910>. Acesso em: 13 jan. 2019.

WOO H. *et al.* Diabetes Mellitus and Site-specific Colorectal Cancer Risk in Korea: A Case-control Study. **J Prev Med Public Health**, v. 49, n. 1, p. 45-52, jan. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.3961/jpmph.15.029>. Acesso em: 07 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes country profiles**. 2016. Disponível em: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/bra_en.pdf?ua=1. Acesso em: 20 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. 2019a. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em: 20 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. 2019b. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 20 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 25 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight**. 2019c. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 21 jan. 2019.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**. 2019d. Disponível em: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Acesso em: 21 jan. 2019.

XU C. X.; ZHU H. H.; ZHU Y. M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. **World J Diabetes**, v. 5, n. 3, p. 372-80, jun. 2014. Disponível em: <http://doi: 10.4239/wjd.v5.i3.372>. Acesso em: 04 jan. 2019.

YAO L. *et al.* Metformin Use and Lung Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Dis Markers**, v. 2019, p. 6230162, fev. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1155/2019/6230162>. Acesso em: 07 maio. 2019.

YAO X.; TIAN Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. **Cancer Causes Control**, v. 26, n. 2, p. 257-268, fev. 2015. Disponível em: <http://doi: 10.1007/s10552-014-0507-y>. Acesso em: 28 abr. 2019.

YE J. H. *et al.* Association Between Metformin and Sulfonylurea Monotherapies and Cancer Incidence: A Real-World Cohort Study in Shanghai, China. **Diabetes Ther**, v. 10, n. 1, p. 245-258, fev. 2019. Disponível em: <http://doi:10.1007/s13300-018-0557-3>. Acesso em: 14 maio. 2019.

ZANDERS M. M. *et al.* Colorectal cancer, diabetes and survival: epidemiological insights. **Diabetes Metab**, v. 40, n. 2, p. 120-7, abr. 2014. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.diabet.2013.12.007>. Acesso em: 10 jan. 2019.

ZHENG J. *et al.* Obesity-associated digestive cancers: A review of mechanisms and interventions. **Tumour Biol**, v. 39, n. 3, p. 1010428317695020, mar. 2017. Disponível em: <http://doi:10.1177/1010428317695020>. Acesso em: 14 fev. 2019.

ZHENG R. *et al.* Body mass index (BMI) trajectories and risk of colorectal cancer in the PLCO cohort. **Br J Cancer**, v. 119, n. 1, p. 130-132, jul. 2018. Disponível em: <http://doi:10.1038/s41416-018-0121-y>. Acesso em: 13 mar. 2019.

ZHU B. *et al.* The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. **PLoS One**, v. 12, n. 4, p. e0176068, abr. 2017a. Disponível em: <http://doi:10.1371/journal.pone.0176068>. Acesso em: 04 fev. 2019.

ZHU R. C. *et al.* Survival benefits in colorectal adenocarcinoma with the use of metformin among a black diabetic inner city population. **Colorectal Cancer**, v. 6, n. 1, p. 33-41, 2017b. Disponível em: <http://doi:10.2217/crc-2017-0001>. Acesso em: 28 jan. 2019.

APÊNDICE: RESUMO DOS PRINCIPAIS ARTIGOS UTILIZADOS NA TESE

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Peeters <i>et al.</i> (2015)	Avaliar o risco de câncer colorretal (CCR) associado ao <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2), em comparação com uma população de referência sem diabetes, e verificar associações adicionais entre tipo de tratamento anti-diabético, duração da obesidade e risco de CCR.	Coorte de base populacional. Os dados foram obtidos a partir do “ <i>Clinical Practice Research Datalink (CPRD)</i> ”, que inclui registros médicos eletrônicos de clínicos gerais britânicos de 1987-2012.	2759 casos de CCR entre pessoas com DM 2 (após acompanhamento médio de 4,5 anos) e 2359 casos de CCR entre aqueles sem diabetes (após acompanhamento médio de 5 anos).	Resultados: houve associação entre DM 2 e risco de CCR (HR: 1,26; IC 95%: 1,18 – 1,33). Entre pessoas com diabetes, não foi encontrada associação entre risco de CCR e tipo de tratamento antidiabético. Mas foi observado um aumento do risco de CCR em relação à maior duração da obesidade. O risco foi maior para pessoas com duração de obesidade entre 4 – 8 anos (HR: 1,19; IC 95%: 1,06 – 1,34) e > 8 anos (HR: 1,28; IC 95%: 1,11 – 1,49). Conclusão: o estudo sugere que DM 2 esteja associado com risco moderadamente maior de CCR. E entre pessoas com diabetes, foi observado maior risco entre aqueles com duração da obesidade por um período de 4 anos ou mais.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Guraya (2015)	Avaliar a associação entre <i>diabetes mellitus 2</i> (DM 2) e o risco de câncer colorretal (CCR).	<p>Revisão sistemática e meta-análise.</p> <p>A revisão sistemática foi realizada através das bases de dados <i>MEDLINE</i>, <i>EMBASE</i>, <i>Cochrane Library</i> e <i>ISI Web of Knowledge</i> até 31 de janeiro de 2014.</p>	8 estudos de coorte.	<p>Resultados: a meta-análise mostrou uma associação positiva entre DM 2 e câncer colorretal, (RR: 1,21; IC 95%: 1,02 – 1,42). Foi mostrado ainda que, em relação ao sexo, as mulheres com diabetes apresentaram maior risco de câncer colorretal (RR: 1,22; IC 95%: 1,01 – 1,49) com teste Z global significativo ao nível de significância 5%. Já os homens mostraram RR: 1,17 (IC 95%: 1,00 – 1,37) com teste Z insignificante.</p> <p>Conclusão: os resultados desta revisão sistemática e meta-análise sugeriram que pessoas com DM 2 têm maior risco de câncer colorretal quando comparadas àquelas sem diabetes.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Luo <i>et al.</i> (2016)	Identificar a associação entre DM e o risco de neoplasia colorretal (CCR), incluindo adenoma e câncer.	Meta-análise. Foi realizada uma pesquisa em bancos de dados, incluindo <i>PubMed</i> , <i>Web of Science</i> , <i>EMBASE</i> , <i>Cochrane CENTRAL</i> , <i>Wanfang</i> e <i>CNKI</i> . Foram incluídos artigos publicados antes de janeiro de 2015.	29 estudos (10 de caso-controle e 19 de coorte) foram analisados.	Resultados: em uma análise conjunta de todos os dados, DM foi associado ao maior risco de neoplasia colorretal (RR: 1,35; IC 95%: 1,28 – 1,42). O aumento do risco foi significativo para câncer colorretal (RR: 1,37; IC 95%: 1,30 – 1,45) e adenoma (RR: 1,26; IC 95%: 1,11 – 1,44). Conclusão: foi sugerida associação entre DM e maior risco de neoplasia colorretal.
de Kort <i>et al.</i> (2016)	Investigar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) e locais específicos de câncer colorretal (CCR) em homens e mulheres.	Holanda. Coorte prospectivo. Havia 120.852 homens e mulheres, com idade entre 55 e 69 anos no início do estudo, em 1986. DM 2 foi definido como aquele diagnosticado após 30 anos de idade. Os casos de CCR foram identificados através da ligação entre o registro de câncer da Holanda e o registro de patologia holandês.	Após 17,3 anos de acompanhamento, 3056 casos de CCR estavam disponíveis para análise (1735 masculinos e 1321 femininos).	Resultados: modelos ajustados por multivariáveis mostraram que o risco de câncer de cólon proximal foi significativamente maior em mulheres com DM 2 (HR: 1,82; IC 95%: 1,11 – 2,98) comparadas àquelas sem diabetes. Não houve associação entre DM 2 e o risco de CCR global, cólon distal e retal em mulheres. Entre os homens, não houve associação entre DM 2 e CCR geral ou a qualquer local específico. Conclusão: este estudo sugere um aumento no risco de câncer de cólon proximal em mulheres com DM 2 em relação àquelas sem diabetes.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Rosato <i>et al.</i> (2016)	Verificar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2), medicamentos antidiabéticos e o risco de câncer colorretal (CCR), levando em consideração também a duração das exposições.	<p>Foram analisados dados derivados de dois estudos de caso-controle realizados na Itália e na Espanha, entre 2007 e 2013.</p> <p>O estudo realizado na Itália (norte da Itália: Milão e Pordenone/áreas Udines), entre 2008 e 2010, contou com 456 casos de câncer colorretal (mediana de idade de 67 anos; faixa de 35-80 anos) e 569 controles (mediana e idade de 66 anos; faixa de 31-80 anos).</p> <p>O estudo realizado na Espanha (área de Barcelona), entre 2007 e 2013, contou com 696 casos de câncer colorretal (mediana de 68 anos; faixa de 22-85 anos) e 1036 controles (mediana de 66 anos; faixa de 28-85 anos).</p>	<p>Após exclusão de 5 casos e 11 controles (devido à falta de informação sobre história de DM – 2 casos e 6 controles; com DM 1 – 1 caso e 1 controle; ou com diagnóstico de diabetes antes dos 30 anos – 2 casos e 4 controles), 1147 casos de câncer colorretal confirmados e 1594 controles correspondentes foram incluídos neste estudo.</p>	<p>Resultados: DM 2 foi associado ao maior risco de câncer de cólon proximal (OR: 1,53; IC 95%: 1,06 – 2,19). Para câncer de cólon distal e câncer de reto não houve associação significativa.</p> <p>Uso de metformina foi associado a um menor risco de CCR (OR: 0,47; IC 95%: 0,24 – 0,92), comparado ao não uso. Já o uso de insulina foi associado a um risco maior (OR: 2,20; IC 95%: 1,12 – 4,33).</p> <p>As associações foram mais fortes para uso prolongado (≥ 10 anos) de metformina (OR: 0,36; IC 95%: 0,15 – 0,85) e insulina (OR: 8,12; IC 95%: 2,06 – 32,50).</p> <p>Conclusão: o estudo sugere uma associação entre diabetes e maior risco de câncer de cólon proximal. Por outro lado, metformina pareceu estar associada com diminuição do risco e insulina ao maior risco de câncer colorretal.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Woo <i>et al.</i> (2016)	Esclarecer o efeito do diabetes no risco de câncer colorretal (CCR) conforme gênero e local do câncer.	Coreia. Caso-controle. Casos de CCR recém-diagnosticados, entre agosto de 2010 e junho de 2013, foram recrutados do Centro Nacional de Câncer da Coreia. Controles foram pessoas que visitaram o mesmo hospital para um programa de exames de saúde, administrado pelo Serviço Nacional de Seguro de Saúde, entre março de 2010 e novembro de 2013.	1070 casos e 2775 controles.	Resultados: DM foi associado ao maior risco de CCR em homens (OR: 1,47; IC 95%: 1,13 - 1,90) e mulheres (OR: 1,92; IC 95%: 1,24 - 2,98). Na análise de locais específicos, DM foi associado ao maior risco de câncer de cólon distal em homens (OR multivariada: 2,04; IC 95%: 1,39 - 3,00) e mulheres (OR multivariada: 1,99; IC 95%: 1,05 - 3,79); e em relação ao câncer retal, DM foi associado somente às mulheres (OR multivariada: 2,05; IC 95%: 1,10 - 3,82). Para ambos os sexos, não houve associação entre DM e câncer de cólon proximal. Conclusão: o estudo sugere que, no geral, diabetes foi associado a maior risco de CCR em coreanos.
de Kort <i>et al.</i> (2017)	Examinar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) e câncer colorretal (CCR), específica por sexo, com diabetes e CCR diagnosticados antes e após 55 anos de idade, focando na duração do diabetes, tipos de medicação antidiabética utilizada e localização do tumor.	Holanda. Coorte. Foram utilizados dados combinados de dois institutos de pesquisa holandeses (Registro de Câncer de Eindhoven e Rede de Bases de Dados <i>PHARMO</i> - 1998-2010).	Durante o seguimento, foram identificados 394 casos de CCR entre 41.716 pessoas com DM 2 e 1939 casos de CCR entre 325.054 pessoas sem diabetes.	Resultados: Diabetes foi associado ao aumento do risco de CCR em homens e mulheres (HR: 1,3; IC 95%: 1,2 - 1,5), em especial nos primeiros 6 meses após diagnóstico de DM 2. A associação foi mais forte para câncer de cólon proximal. Conclusão: o estudo sugere associação entre DM 2 e maior risco de CCR, com variações no tempo e locais específicos do câncer.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Ma <i>et al.</i> (2018)	Avaliar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) e sua duração com o risco de câncer colorretal (CCR).	Estados Unidos. Coorte prospectivo. Foram utilizadas duas grandes coortes prospectivas dos EUA. Foram acompanhadas 87.523 mulheres do <i>Nurses' Health Study</i> (1980 – 2012) e 47.240 homens do <i>Health Professionals Follow-up Study</i> (1986 – 2012).	Durante 32 anos de acompanhamento foram documentados 3000 casos de CCR.	Resultados: o DM 2 foi associado ao maior risco de câncer colorretal entre os homens com diabetes comparados àqueles sem a doença (HR: 1,42; IC 95%: 1,12 – 1,81). A associação persistiu em análises de sensibilidade, com a exclusão de CCR identificado dentro de um ano do diagnóstico de DM 2 e pessoas com diabetes que utilizaram medicamentos hipoglicêmicos. Entre as mulheres, DM 2 não foi estatisticamente associado ao risco de CCR. Conclusão: o estudo sugere associação moderada entre DM 2 e maior risco de desenvolvimento de CCR entre homens; já para as mulheres não houve associação significativa.
He, She e Wu (2018)	Investigar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) e risco de câncer geral e locais específicos em uma população chinesa.	China. Análise retrospectiva. Foi utilizado o banco de dados de Seguro Médico Básico de Empregado Urbano de Tianjin (2003-2014) para identificar pessoas com DM 2 com início recente em 2009, pessoas com DM 2 prevalente (antes de 2009) e indivíduos sem diabetes.	21.208 pessoas com DM 2 inicial em 2009; 28.248 pessoas com DM 2 prevalente e 744.339 pessoas sem diabetes foram identificadas.	Resultados: após controle para fatores de confusão, pessoas com DM 2 apresentaram maior risco de desenvolvimento de câncer, sendo que os maiores riscos, por local, foram para cânceres de fígado, estômago e colorretal . Pessoas com DM 2 prevalente mostraram maior risco de câncer de pâncreas e pessoas com diabetes do sexo feminino, maior risco de câncer renal. Conclusão: o estudo sugere associação entre DM 2 e maior risco de câncer global, fígado, estômago e colorretal . Houve ainda associação entre maior duração do diabetes e risco de câncer de pâncreas; e pessoas do sexo feminino com diabetes apresentaram maior risco de câncer renal.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Restifo <i>et al.</i> (2018)	Compreender a relação entre câncer colorretal (CCR) e diabetes, considerando idade e raça/etnia.	Estados Unidos. Estudo transversal. Foram utilizados dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição de 2001 – 2014. Os indivíduos foram categorizados como portadores de CCR se tivessem sido diagnosticados com câncer de cólon ou reto; como portadores de diabetes foram considerados aqueles que tivessem diagnóstico de DM relatado por médico ou se estivessem utilizando insulina ou se tivessem uma HbA1c $\geq$ 6,5%.	A amostra do estudo incluiu 37.173 adultos com 20 anos ou mais, que representou 214.363.348 adultos dos EUA com 20 anos ou mais. Diagnóstico de DM foi encontrado em 24,32% das pessoas com CCR.	Resultados: após ajuste para covariáveis, pessoas com DM apresentaram maior risco de desenvolverem câncer colorretal (OR ajustado: 1,47; IC 95%: 1,04 – 2,07; $p = 0,03$). Após estratificação por idade, aqueles com DM e idade < 65 anos tiveram maior probabilidade de ter câncer colorretal (OR ajustado: 4,78; IC 95%: 2,57 – 8,89; $p < 0,0001$) quando comparados àqueles com idade ≥ 65 anos (OR ajustado: 1,06; IC 95%: 0,74 – 1,53; $p = 0,74$). E a estratificação por raça mostrou que brancos e não-brancos, com DM, apresentaram riscos significantes para o desenvolvimento do CCR, mas as chances de não-brancos (OR ajustado: 1,87; IC 95%: 1,01 – 3,47; $p = 0,04$) foram maiores em comparação com os brancos (OR ajustado: 1,54; IC 95%: 1,04 – 2,28; $p = 0,03$). Conclusão: o estudo sugere que pessoas com menos de 65 anos e minorias raciais/étnicas têm maior probabilidade de desenvolver câncer colorretal quando também apresentam diagnóstico de DM.
Katsidzira <i>et al.</i> (2019)	Identificar fatores de risco associados ao câncer colorretal (CCR) no Zimbábue.	Zimbábue, África. Caso-controle.	101 casos de câncer colorretal e 202 controles pareados por idade, sexo e domicílio.	Resultados: após análise multivariada, DM foi associado de forma independente ao câncer colorretal (OR: 5,3; IC 95%: 1,4 – 19,9; $p = 0,012$). Conclusão: os achados sugerem que diabetes associado ao maior risco de DM em africanos.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Overbeek <i>et al.</i> (2019)	Avaliar o risco específico para o sexo em relação a locais de câncer colorretal (CCR), em pessoas com <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) comparadas àquelas sem diabetes.	<p>Holanda.</p> <p>Coorte de base populacional.</p> <p>Foi utilizada a ligação entre o Banco de Dados Clínico Geral da Rede de Banco de Dados <i>PHARMO</i> e o Registro de Câncer da Holanda.</p>	29.696 homens e 25.349 mulheres com DM 2; 116.570 homens e 99.437 mulheres sem diabetes.	<p>Resultados: Homens e mulheres com DM 2 apresentaram 1,3 vezes mais chances de desenvolverem CCR quando comparados àqueles sem diabetes.</p> <p>Homens com DM 2 apresentaram maior risco de desenvolverem câncer de cólon distal (HR: 1,42; IC 95%; 1,08 – 1,88), enquanto as mulheres apresentaram maior probabilidade de desenvolverem câncer de cólon proximal (HR: 1,58; IC 95%: 1,13 – 2,19).</p> <p>Ambos os sexos não apresentaram risco significativo para desenvolvimento de câncer de reto.</p> <p>Conclusão: o estudo sugere um risco similarmente aumentado de CCR entre homens e mulheres com DM 2 ao serem comparados com pessoas sem diabetes.</p> <p>Além disso, em comparação com pessoas sem diabetes, encontrou-se maior risco de câncer de cólon distal entre homens com DM 2 do que em mulheres com diabetes e maior risco de câncer de cólon proximal entre mulheres com DM 2 do que em homens com diabetes.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Iswarya (2016)	Verificar a associação entre câncer colorretal (CCR) e dieta, tabagismo, etilismo, atividade física, índice de massa corporal e diabetes.	Índia. Caso-controle. O estudo foi realizado em um Departamento de Medicina Preventiva e Social em colaboração com o departamento de cirurgia em um instituto de referência e pesquisa em atendimento terciário na Índia.	94 casos e 94 controles.	Resultados: diabetes não foi associado ao risco de câncer colorretal (OR: 1,62; IC 95%: 0,85 – 3,12). Conclusão: não houve associação entre diabetes e risco de desenvolvimento de câncer colorretal.
Goto <i>et al.</i> (2019)	Esclarecer a verdadeira associação entre diabetes e risco de câncer através da análise de randomização mendeliana.	Japão. Caso-coorte prospectivo. Realizado com dados genéticos genotipados e imputados de um estudo prospectivo do Centro de Saúde Pública do Japão.	10.536 sujeitos, sendo 3541 casos de câncer incidentes, com idades entre 40 – 69 anos (664 com câncer colorretal). Entre os casos incidentes, 289 (8,4%) tinham diabetes no início do estudo. Houve um acompanhamento médio de 15,9 anos.	Resultados: a randomização mendeliana não indicou associação entre câncer colorretal e diabetes tipo 2 (HR: 0,90; IC 95%: 0,74 – 1,10). Análises adicionais utilizando dados genéticos do estudo de associação em larga escala GWAS (<i>Genome Wide Association Study</i>) sobre o câncer colorretal no Japão, também não mostraram associação entre diabetes tipo 2 e risco de câncer colorretal (HR: 1,00; IC 95%: 0,93 – 1,07). Conclusão: neste estudo prospectivo de randomização mendeliana não houve evidência da associação entre DM 2 e risco de câncer colorretal.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Li <i>et al.</i> (2017a)	Explorar a associação entre <i>diabetes mellitus</i> (DM) e sobrevida em pessoas com câncer colorretal (CCR).	Meta-análise. Utilizados os bancos de dados <i>Medline</i> e <i>Embase</i> para verificar artigos relacionados até 31 de janeiro de 2017.	21 estudos de coorte elegíveis (incluindo 1.025.034 pessoas). O tamanho da amostra para cada análise variou de 207 a 771.297 pessoas.	Resultados: pessoas com CCR e DM pré-existente apresentaram aumento significativo da mortalidade por todas as causas (HR agrupada: 1,23; IC 95%; 1,11 – 1,37) e diminuição da sobrevida global (HR agrupada: 1,25; IC 95%; 1,19 – 1,31). Porém, nenhuma associação foi encontrada para sobrevida específica em pessoas com CCR e DM, quando comparadas àquelas sem diabetes. Conclusão: a meta-análise sugere que DM pré-existente em pessoas com CCR esteja associado à pior sobrevida geral, mas não à sobrevida específica.
Fransgaard, Thygesen e Gogenur (2018)	Examinar a associação entre tratamento com metformina e sobrevida livre de recorrência, livre de doença e mortalidade por todas as causas após cirurgia de câncer colorretal (CCR).	Dinamarca. Coorte. Pessoas submetidas à ressecção curativa ou ressecção endoscópica de CCR, entre 1 de janeiro de 2004 a 1 de julho de 2015, foram identificados através do Registro Clínico Nacional do Grupo de Câncer Colorretal Dinamarquês.	Incluídas 25.785 pessoas. Dessas, 1116 tinham diabetes medicamente tratado em algum momento do pós-operatório, sendo 966 com metformina. O tempo médio de seguimento foi de 3,6 anos.	Resultados: diabetes não foi associado à sobrevida livre de recorrência nem à sobrevida livre de doença. Pessoas com DM e CCR apresentaram maior mortalidade por todas as causas (HR: 1,29; IC 95%: 1,16 – 1,45; $p < 0,0001$). O estudo não encontrou diferença no que se refere à sobrevida livre de recorrência ou livre de doença entre pessoas com diabetes tratadas com metformina e aquelas sem a doença. Além disso, o uso de metformina não afetou a mortalidade por todas as causas em comparação com pessoas sem a doença. Conclusão: o estudo não encontrou associação entre diabetes ou tratamento com metformina e sobrevida livre de recorrência ou livre de doença após cirurgia de CCR. Por outro lado, DM foi associado ao aumento da mortalidade por todas as causas.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
El Brahim, Smith e Pinheiro (2019)	Identificar a associação entre DM 2 pré-existente (com e sem complicações) e mortalidade por câncer colorretal (CCR).	Estados Unidos. Estudo de base populacional. Beneficiários do <i>Medicare</i> (sistema de seguros de saúde gerenciado pelo governo dos EUA) com 67 anos mais, diagnosticados com CCR entre 2002 e 2011, foram estudados utilizando o conjunto de dados <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) – Medicare</i> .	Incluídas 93.710 pessoas. Destas, 24% tinham diagnóstico de DM 2 anteriormente ao CCR.	Resultados: observou-se maior mortalidade por todas as causas entre pessoas com diabetes quando comparadas àquelas sem a doença (HR: 1,20; IC 95%: 1,17 – 1,23). A associação foi mais forte para diabetes com complicações (HR: 1,47; IC 95%: 1,34 – 1,54). E pessoas com diabetes e complicações se mostraram 16% mais propensas a morrerem de CCR ao serem comparadas àquelas sem diabetes (HR: 1,16; IC 95%: 1,08 – 1,25). Conclusão: o estudo sugere maior mortalidade por todas as causas entre pessoas com DM 2 pré-existente e CCR. Além disso, foi indicada maior mortalidade por CCR em pessoas com diabetes e complicações associadas.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Amshoff <i>et al.</i> (2018)	Investigar a hipótese de que <i>diabetes mellitus</i> II reduz a sobrevida no câncer colorretal (CCR) em uma coorte multiétnica (composta por participantes brancos, afro-americanos, nipo-americanos, havaianos nativos e latinos).	Estados Unidos. Coorte prospectivo. Ligações de registros do Havaí e da Califórnia identificaram casos incidentes de câncer colorretal.	3913 casos de CCR. Houve 1800 óbitos por todas as causas e 678 específicos por CCR após um acompanhamento médio de 9,3 anos. Entre os casos de CCR, 707 foram diagnosticados com DM com uma média de 8,9 anos antes do CCR.	<p>Resultados: a sobrevida específica por CCR, no geral, não foi associada ao DM 2 pré-existente. Mas uma melhor sobrevida específica foi observada entre aqueles sem comorbidades pré-existentes (HR: 0,49; IC 95%: 0,25 – 0,96). Por outro lado, não foi encontrada associação entre as pessoas com comorbidades e sobrevida específica.</p> <p>A mortalidade por todas as causas também não foi associada ao DM 2 pré-existente, porém foi significativamente alta entre as pessoas com DM 2 e relatos de comorbidades (HR: 1,36; IC 95%: 1,19 – 1,56).</p> <p>Ao estratificar por duração do DM 2, foi sugerida maior mortalidade específica por CCR (HR: 1,48; IC 95%: 1,06 – 2,07) e por todas as causas (HR: 1,49; IC 95%: 1,22 – 1,82) entre aqueles com história de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 $\geq$ 10 anos, quando comparados às pessoas com menos de 10 anos de diagnóstico.</p> <p>Conclusão: O estudo sugeriu que DM 2 não influenciou a sobrevida específica por CCR nem por todas as causas entre pessoas com CCR. Somente pessoas com comorbidade adicional e aqueles com longa duração de diabetes apresentaram maior mortalidade relacionada ao DM 2.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Chubak <i>et al.</i> (2018)	Descrever a associação entre diabetes e recorrência de câncer de cólon.	<p>Estados Unidos.</p> <p>Coorte.</p> <p>Utilizados dois sistemas integrados de prestação de cuidados de saúde nos EUA.</p> <p>Foram usados dados de pacientes com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com câncer de cólon, estágios I-III, durante o período de 1995 a 2014.</p> <p>Através de códigos de diagnóstico, verificou-se a presença de DM. O desfecho primário foi recorrência de câncer de cólon (a partir de 90 dias após o final do tratamento) e os desfechos secundários foram recorrência de qualquer câncer ou um novo câncer primário. Não houve distinção entre diabetes tipo I e II.</p>	1923 pessoas elegíveis.	<p>Resultados: neste estudo, diabetes não foi associado à recorrência (HR: 0,87; IC95%: 0,56 - 1,33), nem a qualquer câncer subsequente (HR: 1,09; IC95%: 0,85 - 1,40). Para a recorrência de um segundo câncer colorretal primário, o risco não foi significativamente maior entre os pacientes com DM quando comparados àqueles sem diabetes.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que o risco de recorrência de câncer cólon parece ser semelhante entre pessoas com e sem DM no momento do diagnóstico.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Cardel <i>et al.</i> (2014)	Avaliar se a metformina pode prevenir o câncer colorretal (CCR) em pessoas com <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2).	<p>Dinamarca.</p> <p>Caso-controle.</p> <p>Os dados foram coletados de 4 registros nacionais dinamarqueses: o Registro de Câncer Dinamarquês (DCR), o Registro Nacional de Pacientes Dinamarqueses (NPR), o Registro Nacional de Prescrição Dinamarquesa (DNPR) e o Sistema de Registro Civil Dinamarquês (CRS).</p> <p>Os casos foram pessoas com DM 2 e câncer colorretal primário entre primeiro de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2009; os controles foram indivíduos com DM 2. Uma exposição à metformina a longo prazo foi definida como uma dose cumulativa de 2000 g nos 5 anos anteriores à data do índice. As informações foram coletadas através do resgate das prescrições.</p>	2088 casos e 9060 controles.	<p>Resultados: um efeito protetor sobre o câncer colorretal através do uso de metformina a longo prazo foi evidente somente em mulheres (OR: 0,66; IC 95%: 0,49 – 0,90).</p> <p>Para ambos os sexos e para homens não foi significativo: (OR: 0,83; IC 95%: 0,68 – 1,00) e (OR: 0,96; IC 95%: 0,75 – 1,23), respectivamente.</p> <p>Conclusão: O efeito protetor do uso de metformina em pessoas com DM 2 foi observado somente em mulheres.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Nie, Zhu e Gu (2016)	Avaliar o papel do tratamento com metformina na ocorrência do câncer colorretal (CCR) em pessoas com DM 2.	Meta-análise. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> e <i>Springer</i> até novembro de 2014.	11 estudos (8 de coorte e 3 de caso-controle).	Resultados: uma incidência 25% menor de câncer colorretal entre pessoas com DM 2, tratadas com metformina, foi observada (RR agrupado: 0,75; IC95%: 0,66 – 0,86). Conclusão: a meta-análise sugere que metformina pode reduzir a incidência de câncer colorretal entre pessoas com DM 2.
He <i>et al.</i> (2016)	Avaliar o efeito da metformina no risco de câncer colorretal (CCR) e mortalidade em pessoas com DM 2.	Meta-análise. Foi realizada uma revisão sistemática das bases de dados <i>PubMed</i> , <i>Web of Science</i> e <i>Cochrane Library</i> de artigos de relevância até agosto de 2015.	11 estudos sobre incidência e 6 sobre sobrevivência.	Resultados: foi observada uma redução de 10% na incidência de câncer colorretal, associada ao uso de metformina, através do OR combinado de estudos observacionais (OR: 0,90; IC 95%: 0,85 – 0,96). E uma taxa de risco combinada mostrou melhor resultado de sobrevida entre aqueles usuários de metformina (HR: 0,68; IC 95%: 0,58 – 0,81) quando comparados aos não usuários. Conclusão: esta meta-análise sugere que a terapia com metformina possa reduzir ligeiramente a incidência de CCR e melhorar de forma moderada os resultados de sobrevida em pessoas com DM 2.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Rokkas e Portincasa (2016)	Verificar o efeito da metformina na neoplasia de cólon (câncer e pólipos) em pessoas com DM 2.	Meta-análise. Realizada pesquisa na literatura médica de estudos em humanos até dezembro de 2015.	Foram incluídos 17 estudos (total de 709.980 pessoas com DM 2), sendo um ensaio clínico randomizado e 16 estudos observacionais (13 de coorte e 3 caso-controles).	<p>Resultados: o risco de neoplasia de cólon foi menor entre usuários de metformina quando comparados aos não usuários (RRs agrupados: 0,75; IC 95%: 0,65 – 0,87).</p> <p>Quando foram feitas análises separadas, verificou-se menor risco tanto para câncer (RRs agrupados: 0,79; IC 95%: 0,69 – 0,91) quanto para pólipos no cólon (RRs agrupados: 0,58; IC 95%: 0,42 – 0,80).</p> <p>Conclusão: A meta-análise sugere que o uso de metformina está associado ao menor risco de desenvolvimento de neoplasia de cólon, em pessoas com DM 2.</p>
Liu <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a associação entre terapia com metformina e risco de adenomas colorretais/câncer colorretal (CCR) em pessoas com DM 2.	Revisão sistemática e meta-análise. Foi pesquisada a literatura publicada antes de 31 de agosto de 2016 em 4 bases de dados: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , <i>CNKI</i> e Biblioteca VIP do Jornal Chinês.	Foram incluídos 20 estudos (12 de coorte, 7 de caso-controle e 1 estudo randomizado controlado).	<p>Resultados: foram encontradas associações entre uso de metformina e diminuição do risco de adenomas colorretais (OR não ajustado: 0,80; IC 95%: 0,71 – 0,90; $p = 0,0002$).</p> <p>Quando foram analisados os dados ajustados, verificou-se diminuição de 25% no risco de adenomas (OR ajustado: 0,75; IC 95%: 0,59 – 0,97; $p = 0,03$). Para câncer colorretal também foi verificada associação entre uso de metformina e diminuição do risco (OR não ajustado: 0,73; IC 95%: 0,62 – 0,86; $p = 0,0002$) e OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,70 – 0,87; $p < 0,00001$).</p> <p>Conclusão: essa meta-análise sugere que a terapia com metformina pode estar associada à diminuição do risco de adenomas colorretais e CCR em pessoas com DM 2.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Chang <i>et al.</i> (2018)	Identificar a associação entre metformina e o desenvolvimento do câncer colorretal (CCR).	<p>Taiwan, China.</p> <p>Coorte.</p> <p>Foi um estudo nacional de base populacional que avaliou pessoas inscritas no Sistema de Seguro Nacional de Saúde de Taiwan. Pessoas com DM 2 diagnosticado recentemente, no início do estudo, foram acompanhados de 1997 a 2008. O tempo médio de seguimento foi 7,17 anos.</p>	45.597 pessoas foram incluídas.	<p>Resultados: após ajuste, o uso de metformina foi um fator de proteção independente contra o desenvolvimento do câncer colorretal ($p < 0,001$).</p> <p>E, embora a capacidade protetora de metformina no desenvolvimento do CCR tenha diminuído na terapia a longo prazo, o risco de CCR reduziu progressivamente através de uma dose cumulativa mais alta ou por maior intensidade do uso (ambos $p < 0,001$).</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que metformina diminua significativamente o risco de câncer colorretal, de maneira dose-dependente. E um declínio gradual na adesão à medicação, em terapia a longo prazo, pode reduzir a capacidade da metformina proteger contra o desenvolvimento do CCR.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Sehdev <i>et al.</i> (2015)	Avaliar os efeitos da metformina na incidência do câncer colorretal (CCR) em uma população dos Estados Unidos (EUA).	<p>Estados Unidos.</p> <p>Caso-controle.</p> <p>O banco de dados <i>MarketScan</i>® foi utilizado para identificar pessoas com diabetes e CCR. A definição de caso foi para aquela pessoa com diagnóstico incidente de CCR. Até dois controles pareados por idade, sexo e região geográfica foram selecionados para cada caso.</p> <p>O <i>MarketScan</i>® é um banco de dados longitudinal contendo dados de reivindicações de seguros de saúde, não identificados e em nível individual, de quase 150 milhões de pessoas de todas as áreas geográficas dos EUA (SEHDEV <i>et al.</i>, 2015).</p>	2.682 casos e 5364 controles.	<p>Resultados: no modelo multivariável, qualquer uso de metformina foi associado à redução nas chances de desenvolvimento do CCR (OR ajustado: 0,85; IC 95%: 0,76 – 0,95; $p = 0,007$).</p> <p>Não foram observadas associações significativas nas análises dose-resposta para dose, duração ou exposição total à metformina.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que metformina parece estar associada a um menor risco de CCR em pessoas com diabetes nos EUA.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Kowall <i>et al.</i> (2015)	Comparar a incidência de qualquer câncer e alguns locais específicos em usuários de metformina, sulfoniluréia e insulina.	<p>Análise retrospectiva de banco de dados de pacientes de práticas gerais da Alemanha e Reino Unido.</p> <p>No estudo, 80.263 pessoas com idade entre 30 e 89 anos, com diagnóstico de diabetes, foram observadas por um tempo médio de 4,8 anos após iniciarem o primeiro medicamento antidiabético.</p> <p>Os 12 meses iniciais de acompanhamento após a primeira prescrição de anti-diabéticos foram excluídos.</p>	4.779 (6,0%) de casos incidentes de câncer foram identificados.	<p>Resultados: ao longo de todas as análises, as razões de risco foram próximas do nulo para comparações do uso de metformina com sulfoniluréia e insulina.</p> <p>Por exemplo, ao comparar uso de metformina com sulfoniluréia, as razões de risco foram 1,05 (IC 95%: 0,99 – 1,12) para qualquer câncer; 1,05 (IC 95%: 0,85 – 1,30) para câncer colorretal; 1,04 (IC 95%: 0,82 – 1,31) para pulmão; 1,03 (IC 95%: 0,81 – 1,30) para mama e 0,89 (IC 95%: 0,73 – 1,08) para próstata.</p> <p>Conclusão: Os resultados do estudo sugerem que a metformina não apresenta efeito protetor sobre a incidência de câncer em pessoas com diabetes.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Bradley <i>et al.</i> (2018)	Examinar a associação entre risco de câncer colorretal (CCR) e várias medidas de exposição à metformina, incluindo duração e recência do uso.	<p>Estados Unidos.</p> <p>Coorte retrospectivo.</p> <p>O estudo foi conduzido com membros do <i>Kaiser Permanente Northern California (KNPC)</i> com diabetes e sem histórico de câncer ou uso de metformina. Foram acompanhados entre 01 de janeiro de 1997 a 30 de junho de 2012. Durante o acompanhamento, 812 (1,7%) pessoas foram diagnosticadas com CCR.</p> <p>O <i>KNPC</i> é um grande sistema integrado de prestação de serviços de saúde sem fins lucrativos (BRADLEY <i>et al.</i>, 2018).</p>	A coorte final incluiu 47.351 pessoas com diabetes, sendo que 21.524 destas receberam metformina durante o acompanhamento.	<p>Resultados: no geral, não foi observada associação entre uso de metformina e risco de CCR. Além disso, não houve associação entre aumento da duração total e recência do uso da medicação e diminuição do risco de CCR.</p> <p>Por outro lado, doses cumulativas mais altas de metformina foram associadas a um risco reduzido de CCR (HR: 0.67; IC 95%: 0.45 - 0.98). E ao estratificar a população por sexo, observou-se que o uso de metformina por um período ≥ 5 anos pareceu estar associado à redução do risco de CCR em homens (HR: 0,65; IC95%: 0,45 - 0,94), porém não em mulheres.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere associação entre uso a longo prazo de metformina e redução no risco de CCR em homens.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Park <i>et al.</i> (2017)	Avaliar os fatores associados ao maior efeito da metformina sobre a mortalidade em pacientes com DM e câncer colorretal (CCR).	<p>Seul, Coreia do Sul.</p> <p>Coorte retrospectivo.</p> <p>Foram utilizados registros eletrônicos de pacientes diagnosticados com câncer de cólon ou reto, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2010, do Hospital <i>Severance</i>, da Universidade <i>Yonsei</i>, de Seul, Coreia do Sul.</p>	<p>Foram incluídos 413 pacientes portadores de câncer colorretal (estágios 3 e 4) e diabetes (185 usuários de metformina e 228 não usuários).</p> <p>Houve uma mediana de acompanhamento de 50 meses.</p>	<p>Resultados: na análise multivariada, metformina foi associada à maior sobrevida específica por câncer colorretal (HR: 0,985; IC 95%: 0,974 - 0,997; P = 0,012). Após o ajuste para fatores relevantes, o teste de interação entre metformina e sexo mostrou que pacientes com câncer colorretal do sexo feminino, em uso de metformina, tiveram uma taxa de mortalidade específica por CCR menor do que os pacientes do sexo masculino também usuários de metformina (HR: 0,369; IC 95%: 0,155 – 0,881; p = 0,025).</p> <p>E a análise de subgrupos mostrou diferenças significativas na mortalidade específica por câncer colorretal entre os grupos usuários de metformina e não usuários em pacientes do sexo feminino (HR: 0,501; IC 95%: 0,286 – 0,887; p = 0,013), porém não nos pacientes do sexo masculino. Não foram encontradas associações entre a metformina e outros fatores ajustados em relação à mortalidade específica por CCR.</p> <p>Conclusão: o estudo sugere uma associação entre uso de metformina e menor mortalidade específica por câncer colorretal, dependente do sexo, em pessoas com CCR avançado e DM.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Meng, Song e Wang (2017)	Verificar se a metformina melhora a sobrevida de pessoas com câncer colorretal (CCR) e diabetes.	Meta-análise. Foram pesquisados artigos até 1 de julho de 2016 nas bases de dados <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> e <i>Cochrane Library</i> .	Foram incluídos 7 estudos de coorte.	Resultados: notou-se sobrevida global melhorada em pessoas com CCR e DM, usuários de metformina, quando comparados aos não usuários (HR: 0,75; IC 95%: 0,65 – 0,87). Mas não houve associação entre uso de metformina e benefício na sobrevida específica por CCR (HR: 0,79; IC 95%: 0,58 – 1,08). Conclusão: o estudo sugere que metformina pode prolongar a sobrevida global em pessoas com DM e CCR, porém não afeta a sobrevida específica pelo câncer.
Tian <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a eficácia da terapia com metformina no prognóstico de pessoas com câncer colorretal (CCR) e DM 2.	Meta-análise. Realizada pesquisa sistemática no <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> e <i>Web of Science</i> de artigos relacionados ao assunto até agosto de 2016.	Foram incluídos 8 estudos de coorte (representando um total de 6098 casos de pessoas com CCR e DM 2 usuários de metformina e 4954 não usuários).	Resultados: os usuários de metformina tiveram uma melhora significativa no que se refere à sobrevida global (HR: 0,82; IC 95%: 0,77 – 0,87; p = 0,000). Porém, não houve associação entre uso da medicação e melhora da sobrevida específica por CCR (HR: 0,84; IC 95%: 0,69 – 1,02; p = 0,079) quando comparado ao não uso. Conclusão: a meta-análise sugere que o uso de metformina pode melhorar a sobrevida global em pessoas com câncer colorretal e DM 2.

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Zhu <i>et al.</i> (2017b)	Avaliar a associação entre o uso de metformina e sobrevida no câncer colorretal (CCR) em uma população composta de afro-americanos e afro-caribenhos, especialmente.	Estados Unidos. Revisão retrospectiva. Foram utilizados registros eletrônicos de saúde de pessoas com diagnóstico de câncer de cólon ou reto entre 2002 e 2014.	Foram identificados 585 pacientes com CCR, sendo 167 (28,6%) com diabetes e 418 (71,5%) sem diabetes.	<p>Resultados: no geral, em relação ao uso de metformina, pessoas com DM e usuárias da medicação apresentaram uma sobrevida global melhor quando comparadas àquelas com diabetes (sem uso de metformina) e não portadoras de diabetes. A sobrevida média dos indivíduos com DM e uso de metformina foi de 109,9 meses, das pessoas com DM (sem uso da medicação) foi de 95,7 meses e daqueles sem diabetes a sobrevida média foi de 106,1 meses ($p < 0,05$). O diabetes e uso de insulina não impactaram a sobrevida global no CCR.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere associação entre uso de metformina e diminuição no risco de mortalidade em comparação com não uso (HR: 0,34; IC 95%: 0,15 – 0,81; $p = 0,01$).</p>
Du <i>et al.</i> (2017)	Analisar a associação entre uso de metformina e mortalidade no câncer colorretal (CCR). O desfecho primário foi sobrevida global e o secundário sobrevida específica pelo CCR e sobrevida livre de doença.	Revisão sistemática e meta-análise.	17 artigos relevantes até julho de 2016 foram incluídos na análise.	<p>Resultados: o uso de metformina foi associado a melhores resultados no que se refere à sobrevida global (HR: 0,69; IC 95%: 0,61 – 0,77) comparando-se usuários da medicação com não usuários. Na análise de subgrupos, ao analisar pelo estágio do tumor, verificou-se benefício significativo de sobrevida global em pessoas com o câncer nos estágios II e III. Além disso, uso de metformina foi associado à sobrevida específica por CCR (HR: 0,75; IC 95%: 0,59 – 0,94), porém não com sobrevida livre de doença.</p> <p>Conclusão: o estudo sugere que uso de metformina esteja associado a melhores resultados em relação à sobrevida global (especialmente estágios II e III de CCR) e sobrevida específica pelo câncer.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Al omari <i>et al.</i> (2018)	Verificar o efeito da metformina sobre o prognóstico em pacientes com DM 2 e câncer colorretal (CCR).	<p>Amã, Jordânia.</p> <p>Coorte retrospectiva.</p> <p>Houve revisão de registros médicos de pacientes com DM 2 e câncer colorretal do <i>King Hussein Cancer Center (KHCC)</i>, entre 1º de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2012. Todos os pacientes eram do Oriente Médio.</p>	<p>De 1902 registros, 349 tinham diagnóstico de DM 2 (18%). Destes, 28 foram excluídos, pois medicamentos antidiabéticos eram desconhecidos. A amostra final foi composta por 321 registros, sendo colocados em 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: 192 registros de pacientes tratados com metformina (58 apenas com metformina, 119 com metformina e outro antidiabético oral e 15 com metformina e insulina); - Grupo B: 129 registros de pacientes tratados com outros antidiabéticos. 	<p>Resultados: os pacientes do grupo A apresentaram maior sobrevida global (89 meses; IC 95%: 66 a 112 meses) e sobrevida livre de progressão (47 meses; IC 95%: 15 a 79 meses) em relação aos pacientes do grupo B (sobrevida global: 36 meses; IC 95%: 24 a 48 meses; $p \leq 0,001$) e sobrevida livre de progressão (21 meses; IC 95%: 13 a 29 meses; $p = 0,016$).</p> <p>Após ajuste para idade, sexo, IMC, uso de aspirina, tratamento com anticolésterolêmicos e câncer colorretal, os pacientes do grupo A tiveram redução de 40% na mortalidade (HR: 0,58; IC 95%: 0,4 a 0,85; $p = 0,005$).</p> <p>Conclusão: o estudo sugere que pessoas com CCR e DM 2, tratados com metformina, têm melhores resultados do que aqueles usuários de outros medicamentos antidiabéticos.</p> <p>OBS: não definiu tempo mínimo para diagnóstico de DM 2 anterior à neoplasia, mas foram excluídos aqueles com DM diagnosticado após a neoplasia. Essa análise retrospectiva é limitada pelo fato de que o efeito da intensidade da dose de metformina e a duração do tratamento com metformina, a data de início do DM 2 e o potencial efeito adicional de outros antidiabéticos não puderam ser avaliados.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Baglia <i>et al.</i> (2019)	Investigar a associação entre o uso de medicamentos anti-diabéticos e sobrevida no câncer colorretal (CCR), mama, pulmão e gástrico.	<p>Xangai, China.</p> <p>Estudo baseado em 2 estudos de coorte de base populacional em Xangai.</p> <p>Informações sobre uso de medicações foram obtidas através de registros médicos eletrônicos.</p>	<p>Foram incluídos 2890 casos de câncer (890 colorretal – 292 com diabetes; 633 de mama; 824 de pulmão e 543 gástricos).</p> <p>Houve um acompanhamento médio de 3,4 anos, após o diagnóstico de câncer.</p>	<p>Resultados: não houve associação entre diabetes e sobrevida global e específica por CCR.</p> <p>No que se refere à sobrevida global entre pessoas com câncer colorretal, o uso de metformina foi associado à melhor sobrevida (HR: 0,55; IC 95%: 0,34 – 0,88), enquanto o uso de insulina foi associado à pior sobrevida (HR: 2,60; IC 95%: 1,90 – 3,54). Para uso de sulfoniluréias não houve associação. Na análise realizada somente entre as pessoas com diabetes, foram encontradas associações semelhantes. Foram observadas associações semelhantes também entre uso de medicações antidiabéticas e sobrevida específica pelo CCR.</p> <p>Conclusão: neste estudo, uso de metformina foi associado à melhor sobrevida entre pessoas com CCR e, por outro lado, insulina foi associada à piora da sobrevida.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Mc Menamin <i>et al.</i> (2016)	Investigar se pacientes com câncer colorretal (CCR) e DM 2 expostos à metformina tiveram redução da mortalidade específica pelo câncer.	<p>Coorte retrospectivo.</p> <p>Este estudo utilizou ligações entre o Repositório Nacional de dados do Câncer (NCDR), o Registro de Dados de Pesquisa de Prática Clínica do Reino Unido (CPRD) e os registros de óbitos do Escritório de Estatísticas Nacionais (ONS).</p> <p>Pacientes com diagnóstico de CCR recente e DM 2 prévio foram incluídos e acompanhados a partir de 6 meses após o diagnóstico de CCR.</p>	<p>Foram incluídos 1197 pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticados (entre 1998 e 2009) e DM 2. Nesta coorte, 382 óbitos específicos por câncer colorretal ocorreram até 2012.</p>	<p>Resultados: no geral, não houve evidência de associação entre uso de metformina e mortalidade específica pelo câncer antes ou após ajuste para possíveis variáveis de confusão (HR ajustada: 1,06; IC95%: 0,80 – 1,40).</p> <p>E não houve evidência também da associação entre outros medicamentos antidiabéticos e mortalidade específica, incluindo sulfoniluréias, insulina, tiazolidinedionas. Além disso, associações semelhantes foram observadas para duração do uso e pela mortalidade por todas as causas.</p> <p>Conclusão: este estudo de base populacional não suporta uma associação protetora entre o uso de metformina e sobrevida em pacientes com câncer colorretal.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Fransgaard <i>et al.</i> (2019)	Investigar se diabetes e exposição à metformina, durante quimio-radioterapia neoadjuvante, melhoram resultados oncológicos em pessoas com câncer de reto.	<p>Dinamarca.</p> <p>Coorte prospectivo.</p> <p>Através do Registro Clínico Nacional do Grupo de Câncer Colorretal Dinamarquês, foram identificadas pessoas submetidas à quimio-radioterapia neoadjuvante e ressecção de câncer retal com intenção curativa, entre 01 de janeiro de 2003 e 01 de julho de 2015.</p> <p>Apenas usuários de medicação antidiabética no início do tratamento ou nunca usuários foram incluídos. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença e os desfechos secundários foram sobrevida livre de recorrência e mortalidade por todas as causas.</p>	<p>459 pessoas incluídas no estudo (154 com diabetes e 305 sem a doença).</p> <p>Entre as pessoas com diabetes, 53 estavam em tratamento ativo com metformina.</p> <p>A população do estudo foi acompanhada 180 dias após a cirurgia até a morte (por qualquer causa, ocorrência de um novo tumor primário, final da observação (31 de dezembro de 2015) ou ocorrência de recidiva de câncer colorretal, o que ocorrer primeiro.</p>	<p>Resultados: não houve associação significativa comparando-se o grupo com diabetes e o grupo sem a doença no que se refere à sobrevida livre de doença, sobrevida livre de recorrência ou mortalidade por todas as causas. Também não houve influência do uso de metformina em nenhum dos desfechos analisados.</p> <p>Conclusão: o estudo não confirma que diabetes ou uso de metformina estejam associados à resposta à quimio-radioterapia neoadjuvante no que se refere à sobrevida livre de doença, sobrevida livre de recorrência ou mortalidade por todas as causas.</p>

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Local/Tipo do estudo	Tamanho da amostra	Resultados/Conclusão
Vernieri <i>et al.</i> (2019)	<p>Investigar o impacto da exposição à metformina, durante quimioterapia adjuvante, na sobrevida global e livre de recidiva, em pessoas com câncer de cólon após cirurgia radical.</p> <p>Também foi avaliado o impacto do <i>diabetes mellitus</i> 2 (DM 2) e da dosagem de metformina nos resultados clínicos.</p>	<p>Itália.</p> <p>Este é subestudo realizado com pessoas com câncer de cólon (estágios II e III), randomizados do estudo TOS-CA, que comparou 3 <i>versus</i> 6 meses de quimioterapia adjuvante fluoropirimidina-oxaliplatina.</p>	<p>120 pessoas com diabetes (76 usuários de metformina e 44 não usuários) e 1319 sem diabetes.</p>	<p>Resultados: após uma média de acompanhamento de 60,4 meses, 26 pessoas tiveram recidiva e 16 foram a óbito.</p> <p>O uso de metformina não foi associado à sobrevida global (HR ajustada: 1,51; IC 95%: 0,48 – 4,77; p = 0,4781) nem à sobrevida livre de recidiva (HR: 1,56; IC 95%: 0,69 – 3,54; p = 0,281). Além disso, também não foram observadas associações entre DM 2 ou dosagem de metformina e sobrevida global e livre de recidiva.</p> <p>Conclusão: O estudo sugere que uso de metformina e DM 2 não impactaram a sobrevida global ou livre de recidiva em pessoas com câncer de cólon ressecado, tratados com quimioterapia adjuvante fluoropirimidina-oxaliplatina.</p>

ANEXO: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE CÂNCER COLO-RETAL EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS USUÁRIOS DE UM SERVIÇO DE ASSISTÊNCIA TERCIÁRIA EM ONCOLOGIA: UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA

Pesquisador: LUANE MARQUES DE MELLO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58141916.2.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.658.066

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Diabetes e câncer são doenças crônicas de elevada prevalência e mortalidade. 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; MALEK et al., 2013; CHUNG et al., 2013; FRANCIOSI et al., 2013; BADRICK e RENEHAN, 2014; LI e KONG, 2014). 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). Em relação ao câncer de cólon e reto, resultados do estudo de Díaz-Algorri Y et al. (2015) sugeriram aumento na probabilidade de câncer colorretal entre mulheres hispânicas portadoras de DM 2, com predomínio para câncer colorretal proximal. O estudo de Tseng CH (2012) mostrou um risco maior de câncer de cólon em pacientes com DM 2. 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

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: 1.658.068

favorecer a carcinogênese (SORANNA et al., 2012). Evidências epidemiológicas sugerem que, além do risco aumentado de desenvolver a doença, o diabetes pré-existente está associado ao aumento da mortalidade específica por câncer (PARK, 2013; MALEK et al., 2013). Uma vez que a prevalência de diabetes está aumentando globalmente, a associação de duas doenças, frequentemente associadas a complicações e altos custos, como o diabetes e o câncer, é um importante problema de saúde (PARK, 2013; MALEK et al., 2013). Por outro lado, vários estudos têm encontrado fortes evidências da associação entre cânceres e outro importante fator de risco para doenças: a obesidade. Um grande estudo prospectivo, o American Cancer Prevention Study II, que envolveu uma coorte de mais de 900 mil pessoas sem neoplasias em 1982, seguidos durante uma média de 16 anos, encontrou uma associação significativa entre obesidade e câncer. Entre aqueles com um índice de massa corporal (IMC) de 40 Kg/m², a mortalidade por todas as causas de neoplasia foi 62 % maior nas mulheres e 52% maior nos

homens do que entre aqueles com um IMC normal. O IMC também foi associado à maior taxa de morte por câncer de cólon, reto, esôfago, fígado, pâncreas, vesícula, rim, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo. No estudo britânico Million Women Study, o aumento do IMC foi associado a um aumento no risco de 10 dos 17 tipos mais comuns de cânceres. Mais de 1,2 milhões de mulheres do Reino Unido, com idade entre 50 e 64 anos, durante os anos de 1996 e 2001, foram recrutadas e seguidas por uma média de 7 anos. O aumento do IMC foi associado a um aumento da incidência de câncer em qualquer sítio (ABESO, 2014). Um estudo prospectivo avaliou o efeito do IMC e ganho de peso na incidência de câncer de próstata e de mortalidade entre 287.700 homens no Diet and Health Study. Durante um seguimento médio de 5 a 6 anos, o risco relativo de mortalidade por câncer de próstata foi de 1,46 e 2,12 para pessoas com obesidade grau 1 e 2, respectivamente. Em um outro estudo com 70 mil

homens, o risco de câncer de próstata de alto grau não metastático e metastático foi aumentado com a obesidade (1,2 e 1,5 vezes, respectivamente), e o risco de câncer de alto grau não metastático foi reduzido para 0,58 com perda de peso superior a 5 kg. No Health

Professionals Follow-up Study, uma associação entre obesidade e câncer de cólon foi observada em homens. Este estudo prospectivo de 18 anos de duração, com 46.349 homens que estavam livres do câncer no início, encontrou um risco multivariado para câncer de cólon aumentado a partir de IMC de 22,5 Kg/m², mas mais elevado (risco de 2,29) a partir do IMC de 30 Kg/m². Cerca de 30% dos casos de câncer de cólon foram atribuídos ao sobrepeso e à obesidade (ABESO, 2014). Na Investigação Prospectiva Europeia em Câncer e Nutrição (EPIC), foi avaliada a associação entre o risco de câncer de cólon e reto e carcinoma de células renais e o peso corporal em mais de

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

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

Continuação do Parecer: 1.658.066

368 mil homens e mulheres livres de neoplasia, que foram seguidos por uma média de 6,1 anos. O IMC a 29,4 Kg/m² foi associado ao risco de câncer de cólon em homens, mas não em mulheres (RR= 1,55 e p= 0,006). O risco relativo para o carcinoma de células renais associado ao aumento do IMC em mulheres foi 2,25 (p=0,009; IMC > 29 Kg/m²), mas nenhum aumento relevante foi observado para os homens (ABESO, 2014). A obesidade é um importante fator de confusão em estudos sobre DM e câncer. Evidência clínica demonstrou que a obesidade está associada ao aumento da prevalência de certos tipos de cânceres e estudos sugerem que a obesidade pode resultar em uma pior resposta ao tratamento do câncer, tanto da quimioterapia quanto da radioterapia. A distribuição de gordura pode ser um marcador de risco, com adiposidade abdominal sendo um mecanismo potencial de desenvolvimento do câncer devido ao aumento dos níveis de ácidos graxos livres e citocinas, que conduz à resistência à insulina e ao aumento da disponibilidade de IGF (fatores de crescimento semelhantes à insulina). Fortes e plausíveis evidências existem para sugerir ligações entre diabetes, obesidade e câncer; no entanto, os mecanismos subjacentes permanecem obscuros e há pouca evidência clínica para orientar a gestão adequada das pessoas que apresentam estas doenças simultaneamente. É necessária uma abordagem multidisciplinar para desvendar os mecanismos subjacentes às associações entre essas doenças e finalmente melhorar os resultados clínicos (GARG et al., 2014). 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 mostrou ainda que o aumento no risco de cânceres de fígado, gástrico e endometrial também tem sido sugerido. 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 um papel crucial. 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). Segundo Li e Kong (2014), a obesidade é um notável fator de risco para o câncer e está inter-relacionada com diabetes tipo 2 em muitos indivíduos e os autores questionam se a associação entre DM e Câncer não depende da obesidade (LI e KONG, 2014). Por outro lado, Badrick e Renehan (2014) reconhecem 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, obesidade. Oliveras Ferraros e colaboradores (2012) avaliaram o efeito conjunto de obesidade e diabetes e observou que diabetes conferiu risco adicional, além do excesso de peso

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: 1.658.066

ou obesidade, para o câncer em geral excluindo 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 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). Por outro lado, 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). Em relação ao câncer de cólon e reto, o estudo de Tseng CH (2012) relatou um efeito protetor de metformina sobre o desenvolvimento de câncer de cólon. No estudo de Mei et al. (2014) foi relatado que pacientes com câncer colorretal e diabetes, tratados com metformina, parecem ter um melhor resultado de sobrevida. O estudo de Skinner HD et al. (2013) mostrou uma associação entre o uso de metformina e melhor resposta do tumor à quimioterapia neoadjuvante no câncer de reto, assim como melhora dos resultados de sobrevivência. Assim, considerando-se que o DM tem sido ligado ao aumento do risco e mortalidade por câncer e que a obesidade é fator de risco comum tanto para o diabetes quanto para o câncer, buscar evidências mais consistentes a respeito das relações causais entre estes diferentes fatores poderá subsidiar ações mais eficazes para os portadores destas doenças e com impacto positivo para a Saúde Pública. Além disto, a metformina tem sido associada à prevenção primária e secundária do câncer, e também à diminuição da mortalidade específica. É uma droga barata, tem um excelente perfil de segurança e pode ser combinada com outros antidiabéticos. Segundo Rizos e Elizaf (2013), os efeitos pleiotrópicos da metformina podem justificar seu uso como prevenção ao câncer e até mesmo como opção de tratamento. Sendo assim, mais estudos são necessários para verificar a eficácia da metformina na prevenção e tratamento do câncer.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o Diabetes Mellitus pré-existente como fator de risco para o desenvolvimento de câncer colo-retal no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015 e sua relação com uso de Metformina em pacientes em acompanhamento em um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP).

Objetivo Secundário:

- Identificar homens e mulheres, com idade acima de 40 anos, com câncer colo-retal diagnosticado no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015 e diagnóstico de

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: 1.058.066

DM há pelo menos 5 anos antes do diagnóstico da neoplasia, que sejam usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP) - grupo de expostos;- Identificar homens e mulheres, com idade acima de 40 anos, com câncer colo-retal diagnosticado no período de 01 de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015 e sem DM, que sejam usuários de um serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto (SP) - grupo de não expostos;- Avaliar a ocorrência de CA colo-retal no grupo de expostos e não expostos, utilizando-se os registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015;

- Identificar presença de sobrepeso ou obesidade, tanto no grupo de expostos quanto no grupo de não expostos, utilizando-se os registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia;- Descrever o perfil de uso de metformina no grupo de expostos, considerando-se dose e tempo de uso, através das informações contidas nos registros médicos do serviço de assistência terciária em oncologia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Identificação acidental dos usuários, desvio e divulgação inadvertida das informações sigilosas e particulares, obtidas na coleta, manipulação e análise dos dados. Ressalta-se, portanto, que para minimizar ao máximo os riscos relacionados a este tipo de estudo, somente os pesquisadores envolvidos neste projeto terão acesso às informações obtidas durante o estudo.

Benefícios:

Considerando-se que o DM tem sido ligado ao aumento do risco e mortalidade por câncer e que a obesidade é fator de risco comum tanto para o diabetes quanto para o câncer, buscar evidências mais consistentes a respeito das relações causais entre estes diferentes fatores poderá subsidiar ações mais eficazes para os portadores destas doenças e com impacto positivo para a Saúde Pública. Além disto, a metformina tem sido associada

à prevenção primária e secundária do câncer, e também à diminuição da mortalidade específica. É uma droga barata, tem um excelente perfil de segurança e pode ser combinada com outros antidiabéticos. Segundo Rizos e Elizaf (2013), os efeitos pleiotrópicos da metformina podem justificar seu uso como prevenção ao câncer e até mesmo como opção de tratamento.

Benefícios futuros como droga para utilização em grupos de risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

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

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

Continuação do Parecer: 1.658.068

Trata-se de um estudo de coorte não-concorrente que avaliará retrospectivamente homens e mulheres, com idade 40 anos, portadores (grupo de expostos) e não-portadores de Diabetes Mellitus (grupo de não-expostos) quanto ao risco de desenvolver câncer colo-retal. O estudo avaliará registros médicos de usuários com diagnóstico de câncer de cólon e/ou reto em acompanhamento no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2015. Os participantes serão caracterizados quanto a aspectos sócio demográficos e clínico-epidemiológicos, especialmente quanto a presença de sobrepeso/obesidade e o uso de Metformina pelos portadores de Diabetes Mellitus. Farão parte do estudo todos os homens e mulheres, com idade 40 anos, em acompanhamento no Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo com diagnóstico de câncer colo-retal no período de 01 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2015 que apresentavam Diabetes Mellitus há pelo menos 5 anos do diagnóstico da neoplasia (grupo de expostos). Como grupo de não expostos serão considerados homens e mulheres, com idade 40 anos que desenvolveram câncer colo-retal no período analisado e que não apresentavam Diabetes Mellitus. Para a seleção do grupo de não expostos, será utilizado o processo de aleatorização simples. Os grupos serão emparelhados quanto ao sexo, idade e IMC (Índice de Massa Corporal). Os dados dos grupos de expostos e não expostos serão levantados e analisados quanto às variáveis sócio demográficas (idade, sexo, ocupação, procedência) e clínico-epidemiológicas (IMC; medicamentos usados, incluindo o número, dose e tempo de uso; presença de patologias; tabagismo). O estudo será realizado utilizando-se dados secundários do Serviço de Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo que presta assistência médica terciária a pacientes portadores de cânceres.

Critério de Inclusão:

- Ser usuário do Serviço de Assistência Terciária em Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (cadastrado e em acompanhamento) no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015;
- Idade 40 anos sem distinção de sexo;
- Ser portador de DM há pelo menos 5 anos da data do diagnóstico da neoplasia - grupo de exposto;
- Ser usuário do serviço de assistência terciária em oncologia do município de Ribeirão Preto/SP (cadastrado e em acompanhamento) – grupo de não exposto;
- Não apresentar nenhum tipo de neoplasia maligna antes do início do estudo, nem estar em investigação para este diagnóstico na ocasião.

Critério de Exclusão:

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: 1.658.066

- Diagnóstico de DM há menos de 5 anos por ocasião do diagnóstico da neoplasia;- Portadores de DM com diagnóstico de neoplasia antes do início do estudo;- Portadores de HAS que desenvolveram Diabetes mellitus durante o período de estudo;- Prontuários com dados inconsistentes e/ou duvidosos.

Bem elaborada e sedimentada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita dispensa de TCLE por avaliar dados de prontuários médicos.

Justificativa:

O estudo proposto será realizado utilizando-se informações secundárias dos registros médicos do serviço de assistência terciária de oncologia, 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 terão acesso às informações obtidas durante o estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa assim como a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_736594.pdf	27/07/2016 14:49:55		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	27/07/2016 14:49:30	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito

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: 1.658.066

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado.odt	14/06/2016 13:18:42	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
Outros	UPC.pdf	14/06/2016 13:15:06	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_tcle.pdf	14/06/2016 13:14:16	LUANE MARQUES DE MELLO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 02 de Agosto de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador)

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