

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de diabetes em pacientes com neoplasias malignas de trato intestinal em um hospital de ensino

Prevalence of diabetes in patients with intestinal malignancies in a teaching hospital

Luana Gaino Bertolazzi¹, José Luiz Domingues Junior², Valeska Cristina Moreira Farias de Oliveira do Carmo³, Fábio Leite Couto Fernandez⁴

¹ Enfermeira residente no Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP);

² Estudante da quinta série do curso de graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP);

³ Médica do serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME/FAMERP).

⁴ Médico-chefe do serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FUNFARME/FAMERP).

Local de realização da pesquisa: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Hospital de Base

Conflitos de interesse: Declaramos a inexistência de conflito de interesse no desenvolvimento deste trabalho.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus, câncer de cólon, fatores de risco, perfil epidemiológico, pacientes oncológicos, comorbidades

RESUMO

Introdução O câncer configura-se como um grave problema de saúde pública no Brasil, dada a sua elevada morbimortalidade. Neste cenário, pesquisas que auxiliem o esclarecimento de fatores de risco para o câncer e redução de agravos, aos já portadores de neoplasias, são bem vistas. Recentemente, o diabetes passou a ser visto em concomitância com neoplasias malignas de trato intestinal (NMTI), de forma patogênica ou prognóstica. **Objetivos:** Reconhecer a prevalência de diabetes nos pacientes com NMTI e verificar possíveis influências da presença do diabetes na localização da neoplasia e nos óbitos. **Material e Métodos:** Foram estudados os prontuários de todos os pacientes diagnosticados com NMTI desde 01/06/2010 em busca da confirmação ou exclusão da presença de diabetes tipos 1 e 2. **Resultados:** Foram identificados 246 pacientes com NMTI, havendo discreta predominância de homens (n = 124; 50,4%) e maioria com idade entre 61 a 70 anos (n = 70; 28,5%). A neoplasia mais frequente, em ambos os sexos, foi de cólon sigmóide (n = 88; 35,7%). A concomitância das patologias foi vista em 14,6% (n = 36) dos pacientes, com maioria diabetes tipo 2 (n = 30; 83,3%). Não houve relações estatisticamente significantes entre a prevalência de diabetes mellitus nos pacientes com NMTI (p = 0,647), nem em relação à mortalidade desses indivíduos (p = 0,309) e a localização da neoplasia (p > 0,05). **Conclusões:** Ainda que nesta análise retrospectiva a co-relação não tenha sido significativa, a pandemia do diabetes continua a ocorrer simultaneamente à do câncer, urgindo a necessidade de estudos prospectivos que estabeleçam melhor essa relação, metabólica e estatisticamente.

KEYWORDS

Diabetes mellitus, colon cancer, risk factors,

ABSTRACT

Introduction: The cancer appears as a serious public health problem in Brazil, given its high morbidity and mortality. In this scenario, studies that help clarify the risk factors for cancer and reduction of harm to cancer patients already are well conquests. Recently, diabetes was

ENVIADO: 13/05/2014 | APROVADO: 31/07/2015

epidemiology,
cancer patients,
comorbidity

related with the pathogenesis or prognostic of malignant neoplasms of the intestinal tract (MNIT). **Objectives:** Identify the prevalence of diabetes in patients with MNIT and verify influences between the presence of diabetes with deaths and the location of the cancer. **Material and Methods:** The records of all patients diagnosed with MNIT since 01/06/2010 were studied, seeking confirmation or exclusion of the presence of diabetes types 1 and 2. **Results:** We selected 246 patients, with a slight predominance of men (n = 124, 50.4%) and most aged 61-70 years (n = 70, 28.5%). The most frequent cancer in both sexes was sigmoid colon (n = 88, 35.7%). Concomitant diabetes and MNIT was seen in 14.6% of patients (n = 36), predominantly type 2 diabetes (n = 30, 83.3%). There were no statistically significant associations between the prevalence of diabetes mellitus in patients with NMTI (p = 0.647), nor in relation to mortality in these patients (p = 0.309) and the cancer localization (p > 0,05). **Conclusions:** Although in this retrospective analysis no significant relationship was observed, the pandemic of diabetes continues to occur concurrently with cancer, urging the need for prospective studies to better establish the association between MNIT and diabetes.

■ INTRODUÇÃO

REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer é a designação genérica para uma gama de doenças com elevada morbimortalidade e aspectos multifatoriais de gênese e prognóstico¹. Com um perfil epidemiológico em constante ascensão², o câncer pode ser estimado como um grave problema de saúde pública no Brasil¹⁻².

Além da elevada incidência atual, em 30 anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) espera que o aumento dos números de caso seja de 20% nos países desenvolvidos e 100% nos países em desenvolvimento, com 17 milhões de óbitos por câncer¹⁻². Desta maneira, a temática relacionada ao câncer no Brasil rende espaços nas agendas políticas e técnicas de todas as esferas do governo, na tentativa de se avaliar a eficácia das intervenções adotadas e destinar a alocação de recursos de forma a impactar neste cenário¹⁻².

Para que isso se concretize, faz-se necessário um conhecimento aprofundado da epidemiologia e apresentação de cada tipo de câncer, bem como do reconhecimento das estratégias voltadas à identificação dos fatores de risco e redução dos agravos¹. A exemplo dessas estratégias, são crescentes os estudos³⁻⁴ que verificam a concomitância de câncer e diabetes mellitus (DM), estabelecendo relações clínicas, bioquímicas e metabólicas⁵.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)⁶ diabetes mellitus corresponde a um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Esta hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação intracelular da insulina, em sua secreção ou em ambos. A classificação do DM com base na etiologia

⁶⁻⁷ inclui quatro categorias: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos.

O diabetes tipo 1, com prevalência na população geral de 5-10%, decorre da destruição das células beta pancreáticas. Os mecanismos de destruição comumente são mediados por distúrbios auto-ímmunes, e acarretam deficiência na produção e secreção de insulina. A sintomatologia costuma ter início abrupto, ainda nas primeiras décadas de vida⁷. O diabetes tipo 2 é uma doença crônica com elevada prevalência na população mundial⁸, presente em até 95% dos casos de DM⁶. Caracteriza-se por defeitos na ação e na secreção da insulina, comumente diagnosticado em pacientes acima de 40 anos.

Um relatório conjunto da Sociedade Oncológica dos Estados Unidos e da Associação Americana de Diabetes⁹ traz que pacientes com diabetes tipo 2 apresentam maiores riscos para o desenvolvimento de cânceres de fígado, bexiga, pâncreas, mama e intestinos^{3-5,10}. As neoplasias malignas do trato intestinal (NMTI) são doenças de alta incidência e mortalidade ao redor do mundo, sendo a terceira neoplasia maligna mais diagnosticada entre os homens e a segunda entre as mulheres¹¹.

Estudos trazem que o DM e as NMTI compartilham fatores de risco em comum, sejam eles modificáveis (obesidade, sedentarismo, tabagismo, dieta pobre em fibras, constipação intestinal) ou não (sexo, idade avançada e etnia)^{3,5,10,12}. Como supracitada na ocorrência do DM2, estudos¹³ trazem que a idade avançada é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento dos cânceres de origem intestinal, já que sua incidência é incomum antes dos 40 anos. Além desses fatores epidemiológicos de risco em comum, há ainda a relação com os fatores genéticos e a exposição do intestino a agentes cancerígenos (físicos, químicos e biológicos)¹⁴. A agressão à mucosa intestinal se manifesta inicialmente por lesões inflamatórias inespecíficas, que podem evoluir para displasia e, finalmente, para o carcinoma¹⁵. Outros elementos de risco são: história familiar, síndromes genéticas, doença inflamatória crônica do intestino, consumo excessivo de álcool e gordura animal,

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Luana Gaino Bertolazzi

E-mail: lu.gaino@hotmail.com

Rua Teodoro Demonte, 268, apartamento 22

CEP 15091-260, São José do Rio Preto - SP, Brasil

tabagismo e obesidade^{8,10,16}.

Pacientes portadores de DM geralmente queixam-se de constipação e outras anormalidades gastrintestinais¹⁷, diretamente associadas a danos celulares no cólon e no reto¹⁸. As lesões celulares podem provocar mutações genéticas específicas no ácido desoxirribonucleico (DNA) do epitélio intestinal, produzindo alterações estruturais e funcionais que, facilmente, poderiam culminar no câncer cólon-retal^{8,10}.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Câncer e diabetes são duas principais causas de morte nos Estados Unidos⁵. Isoladamente, ambas já apresentam prognósticos perturbadores. De forma preocupante, a comunidade científica começou a verificar a concomitância de ambas, com estimativas que mostram que até um em cada cinco pacientes com câncer também tem diabetes^{11,19}.

A conexão entre as duas patologias é complexa e existem variadas linhas de pesquisa que defendem os meandros desta concomitância^{5,20}. Alguns pesquisadores afirmam que o diabetes aumenta o risco do desenvolvimento do câncer, especialmente o diabetes tipo 2, já que este costuma ser precedido por picos ora glicêmicos, ora insulínicos, no sangue, que são condições propícias para o desenvolvimento do câncer. A glicose dá energia para a multiplicação celular e a insulina é um acelerador metabólico, conforme demonstrado em estudos *in vitro*^{3,10}.

Uma outra linha de pesquisa⁴ afirma que o tratamento quimioterápico pode elevar os níveis sanguíneos de glicose e, além disso, os glicocorticóides que combatem a náusea e o vômito na quimioterapia induzem a resistência insulínica. Independente da maneira pela qual o diabetes e o câncer se desenvolvam, e da ordem de diagnóstico, a concomitância de ambas influi no prognóstico do paciente^{7,20}.

Desta maneira, faz-se necessária a condução de estudos que verifiquem a prevalência dessa patologia na população oncológica, de forma a impactar positivamente na assistência prestada, além de se obter um fator de risco biológico a ser prevenido na população saudável.

■ OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

- Identificar os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas do trato intestinal (CID C180-C189);
- Levantar o perfil epidemiológico dos referidos pacientes oncológicos;
- Verificar a prevalência de diabetes (tipos 1 e 2) nestes pacientes;
- Relacionar a presença do diabetes com o sítio específico de neoplasia de trato intestinal;
- Associar a ocorrência dos óbitos nos pacientes oncológicos referidos com a presença do diabetes.

■ METODOLOGIA

DELINEAMENTO DE ESTUDO

Trata-se de um trabalho exploratório-descritivo, de caráter retrospectivo, realizado em um hospital geral de ensino, de capacidade extra, localizado em São José do Rio Preto. A instituição é de abrangência quaternária, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e classificado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

Foram sujeitos do estudo os pacientes diagnosticados com neoplasias malignas do trato intestinal, de acordo com as definições histopatológicas do sistema de Classificação Internacional das Doenças (CID 10). Os pacientes em questão tiveram seus diagnósticos médicos definidos entre as terminologias que abrangem CID C180 a C189, sendo elas: neoplasia maligna de cólon ascendente, transverso, descendente, sigmóide e cólon sem especificação (respectivamente, CIDs C182, C184, C186, C187 e C189). Também se enquadraram as neoplasias malignas de ceco e apêndice (CID C180 e C181) e neoplasias malignas das flexuras hepática e esplênica (CID C183 e C185).

Foram inclusos os pacientes de ambos os sexos, em acompanhamento e/ou tratamento, bem como aqueles que já evoluíram a óbito. Os pacientes com data de primeiro diagnóstico inferior a 01/06/2010 foram desconsiderados devido à indisponibilidade destes dados no sistema eletrônico da instituição.

PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

Os sujeitos desta pesquisa foram localizados através de levantamento feito na base de dados do Registro Hospitalar do Câncer, um sistema integrado à Secretaria Estadual da Saúde e à Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Na ocasião, a pesquisa dos CIDs 180-189 foi suficiente para suprir os dois primeiros objetivos deste estudo (identificação dos sujeitos e epidemiologia).

A limitação do levantamento relaciona-se com o período de início de alimentação de dados do sistema eletrônico de prontuários na instituição (01/06/2010), de forma que todos os pacientes diagnosticados com neoplasia maligna de trato intestinal deste estudo tiveram sua confirmação diagnóstica apenas a partir desta data.

Num segundo momento, os sujeitos levantados tiveram seus prontuários eletrônicos verificados, através dos documentos “evolução médica” e “admissão no serviço de emergência” a procura de história clínica e exames laboratoriais que confirmem ou excluam a presença de diabetes tipos 1 e 2 nos pacientes em questão.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, em 12/11/2013 (CAAE: 23873713.9.0000.5415 e parecer nº 454.514).

Por se tratar de uma pesquisa com análise de prontuários, obteve-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Integral e rigorosamente, o anonimato e o sigilo das informações obtidas foram mantidas, de maneira a se preservar a dignidade dos participantes.

TRATAMENTO E ANÁLISE DADOS

Os dados obtidos foram tabulados em planilhas eletrônicas do programa Microsoft Excel, e organizadas em tabelas e percentuais. Foram também realizados testes de tabulação cruzada (crosstabulation) e testes de qui-quadrado, considerando-se $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

■ RESULTADOS

Foram identificados 246 pacientes diagnosticados com neoplasias malignas do trato intestinal, com discreta predominância de pacientes do sexo masculino ($n=124$; 50,4%). A maioria ($n=181$; 73,6%) segue em acompanhamento e/ou tratamento na instituição, especialmente as pacientes do sexo feminino ($n=94$; 38,2%). Desta maneira, o número de pacientes que progrediram a óbito no período foi superior no sexo masculino ($n=37$; 15%). (Tabela 1). Com relação aos tipos específicos de neoplasia, nas Tabelas 1 e 2 vê-se prevalência de neoplasia maligna de cólon sigmóide ($n=88$; 35,7%) em ambos os sexos, seguida de neoplasia maligna de cólon ascendente ($n=46$; 18,7%). A neoplasia de maior letalidade nas mulheres foi a de ceco ($n=7$; 2,8%), enquanto que nos pacientes do sexo masculino foi a de cólon sigmóide ($n=13$; 5,3%).

A tabela 3 apresenta a predominância de pacientes com idade entre 61 a 70 anos ($n=70$; 28,5%), principalmente nos pacientes de sexo masculino ($n=44$; 17,9%). Nas mulheres as faixas mais acometidas pelas neoplasias intestinais foram as dos 41-50 anos ($n=25$; 10,2%), bem como a dos 51-60 anos ($n=25$; 10,2%).

Tabela 2. Localização das neoplasias malignas do trato intestinal, por sexo e geral. São José do Rio Preto, 2013

Localização da neoplasia maligna (CID)	TOTAL por sexo		Total Geral n (%)
	Feminino n (%)	Masculino n (%)	
Ceco (C180)	14 (5,7)	6 (2,4)	20 (8,1)
Apêndice (C181)	7 (2,8)	4 (1,6)	11 (4,5)
Cólon ascendente (C182)	19 (7,7)	27 (11,0)	46 (18,7)
Flexura hepática (C183)	4 (1,6)	3 (1,2)	7 (2,8)
Cólon transverso (C184)	14 (5,7)	4 (1,6)	18 (7,3)
Flexura esplênica (C185)	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (1,6)
Cólon descendente (C186)	10 (4,1)	18 (7,3)	28 (11,4)
Cólon sigmóide (C187)	39 (15,9)	49 (19,9)	88 (35,8)
Cólon (C189)	13 (5,3)	11 (4,5)	24 (9,8)
TOTAL	122 (49,6)	124 (50,4)	246 (100)

Tabela 3. Distribuição etária dos pacientes diagnosticados com neoplasias malignas do trato intestinal (CID C180 - C189). São José do Rio Preto, 2013

Idades	Pacientes do Sexo Feminino		Pacientes do sexo Masculino		Total N (%)
	Vivos n (%)	Óbitos n (%)	Vivos n (%)	Óbitos n (%)	
	15-20	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	
21-30	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,6)
31-40	11 (4,5)	2 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	18 (7,3)
41-50	21 (8,5)	4 (1,6)	14 (5,7)	3 (1,2)	42 (17,0)
51-60	22 (8,9)	3 (1,2)	16 (6,5)	4 (1,6)	45 (18,3)

Tabela 1. Prevalência das neoplasias malignas do trato intestinal por sexo, divididos entre pacientes em acompanhamento e/ou seguimento e aqueles que vieram a óbito. São José do Rio Preto, 2013

Localização da neoplasia maligna (CID)	Pacientes em acompanhamento e/ou tratamento		Pacientes que vieram a óbito		TOTAL por sexo	
	F - n (%)	M - n (%)	F - n (%)	M - n (%)	F - n (%)	M - n (%)
Ceco (C180)	7 (2,8)	4 (1,6)	7 (2,8)	2 (0,8)	14 (5,7)	6 (2,4)
Apêndice (C181)	6 (2,4)	4 (1,6)	1 (0,4)	0 (0,0)	7 (2,8)	4 (1,6)
Cólon ascendente (C182)	15 (6,1)	16 (6,5)	4 (1,6)	11 (4,5)	19 (7,7)	27 (11,0)
Flexura hepática (C183)	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (1,6)	3 (1,2)
Cólon transverso (C184)	10 (4,1)	3 (1,2)	4 (1,6)	1 (0,4)	14 (5,7)	4 (1,6)
Flexura esplênica (C185)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,8)
Cólon descendente (C186)	9 (3,7)	15 (6,1)	1 (0,4)	3 (1,2)	10 (4,1)	18 (7,3)
Cólon sigmóide (C187)	34 (13,8)	36 (14,6)	5 (2,0)	13 (5,3)	39 (15,9)	49 (19,9)
Cólon (C189)	9 (3,7)	6 (2,4)	4 (1,6)	5 (2,0)	13 (5,3)	11 (4,5)
TOTAL	94 (38,2)	87 (35,4)	28 (11,4)	37 (15,0)	122 (49,6)	124 (50,4)

F: feminino; M: masculino

61-70	20 (8,1)	6 (2,4)	32 (13,0)	12 (4,9)	70 (28,5)
71-80	13 (5,3)	6 (2,4)	19 (7,7)	12 (4,9)	50 (20,3)
81-90	5 (2,0)	5 (2,0)	3 (1,2)	2 (0,8)	15 (6,1)
TOTAL	94 (38,2)	28 (11,4)	87 (35,4)	37 (15,0)	246 (100)

A tabela 4 revela a concomitância de neoplasia maligna intestinal e diabetes (tipo 1 ou 2) em 14,6% dos pacientes (n=36). Destes, 83,3% (n=30) são portadores de diabetes tipo 2. A prevalência de ambas as patologias foi maior nas mulheres (n=20; 8,1%) do que nos homens (n= 16; 6,5%).

Tabela 4. Prevalência de diabetes nos pacientes com neoplasias malignas do trato intestinal (CID C180 – C189). São José do Rio Preto, 2013

Diabetes	Pacientes do sexo Feminino		Pacientes do sexo Masculino		Total N (%)
	Vivos n (%)	Óbitos n (%)	Vivos n (%)	Óbitos n (%)	
Tipo 1	2 (5,6)	0 (0,0)	1 (2,8)	3 (8,3)	6 (16,7)
Tipo 2	14 (38,9)	4 (11,1)	7 (19,4)	5 (13,9)	30 (83,3)
TOTAL	16 (44,4)	4 (11,1)	8 (22,2)	8 (22,2)	36 (100)

No que perfaz a localização específica da neoplasia de trato intestinal em concomitância com diabetes (tipos 1 ou 2), a tabela 5 traz que essa relação é mais comum nas neoplasias de cólon sigmóide (n=14;38,9%), em ambos os sexos.

No que cerne a idade, a média geral nos pacientes portadores de neoplasias malignas do trato intestinal e diabetes (tipos 1 e 2) é de 62,5 anos; por sexo são 61,6 anos nos homens e 63,3 anos nas mulheres. Especificamente do

diabetes tipo 2, a média geral das idades é de 64,9 anos, 61,7 anos nos homens e 67,1 anos nas mulheres. Os portadores de diabetes tipo 1 apresentam média geral das idades em 50,5 anos (61,3 anos nos homens e 29 anos nas mulheres). 44,4% (n=16) dos pacientes apresentaram idade entre 61 e 70 anos. A idade mínima para as mulheres foi de 18 anos e para os homens 47. A idade máxima foi de 89 anos para as mulheres e 73 anos para os homens.

As tabulações cruzadas (crosstabulation) e o teste de qui-quadrado trouxeram que não há diferenças estatisticamente significantes entre a prevalência de diabetes mellitus nos pacientes com neoplasias malignas do trato intestinal (p = 0,647), nem em relação à mortalidade desses indivíduos (p = 0,309) e nem à localização da neoplasia (p > 0,05).

■ DISCUSSÃO

Baseando-se no aumento da expectativa de vida, algumas linhas de pesquisa¹⁴ defendem a mera coincidência da concomitância de DM e NMTI, já que nos pacientes com idade avançada o diabetes tipo 2 tem sido cada vez mais incidente, e a população sobrevivente ao câncer também tem aumentado. Essa prerrogativa do perfil epidemiológico da população condiz com os achados neste estudo, já que 72,2% (n=26) dos pacientes com ambas as patologias tem idade maior ou igual a 61 anos. Reconhece-se que tanto o DM2 quanto o câncer têm maior incidência e prevalência com o avançar da idade. Um estudo recente¹⁴ traz que os pacientes com idade maior ou igual a 55 anos compreendem cerca de 80% dos casos de câncer diagnosticados e 23,1% dos pacientes com idade maior ou igual a 60 anos desenvolvem diabetes tipo 2, comparada com 10,7% de adultos jovens. Em nosso estudo, a média geral nos pacientes portadores de neoplasias malignas do trato intestinal e diabetes (tipos 1 e 2) é de 62,5 anos e especificamente do diabetes tipo 2, a média geral das idades é de 64,9 anos.

Tabela 5. Prevalência de Diabetes (DM) tipos 1 e 2, por sexo, em concomitância com neoplasias malignas do trato intestinal, por localização específica (CID C180-C189). São José do Rio Preto, 2013

Localização da neoplasia maligna (CID)	Feminino		Masculino		Subtotal		Total n(%)
	DM 1 n(%)	DM 2 n(%)	DM 1 n(%)	DM 2 n(%)	DM 1 n(%)	DM 2 n(%)	
Ceco (C180)	-	2 (5,6)	-	1 (2,8)	-	3 (8,3)	3 (8,3)
Apêndice (C181)	1 (2,8)	1 (2,8)	-	-	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)
Cólon ascendente (C182)	-	4 (11,1)	2 (5,6)	3 (8,3)	2 (5,6)	7 (19,4)	9 (25,0)
Flexura hepática (C183)	-	-	-	1 (2,8)	-	1 (2,8)	1 (2,8)
Cólon transverso (C184)	1 (2,8)	3 (8,3)	-	-	1 (2,8)	3 (8,3)	4 (11,1)
Flexura esplênica (C185)	-	-	-	-	-	-	-
Cólon descendente (C186)	-	-	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (5,6)
Cólon sigmóide (C187)	-	7 (19,4)	1 (2,8)	6 (16,7)	1 (2,8)	13 (36,1)	14 (38,9)
Cólon (C189)	-	1 (2,8)	-	-	-	1 (2,8)	1 (2,8)
TOTAL	2 (5,6)	18 (50,0)	4 (11,1)	12 (33,3)	6 (16,7)	30 (83,3)	36 (100)

A influência da idade na prevalência de diabetes e na tolerância à glicose diminuída foi bem evidenciada pelo estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes no Brasil⁶, no qual se observou variação de 2,7% para a faixa etária de 30-59 anos e de 17,4% para a de 60-69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes.

Alguns estudos^{14,20} trazem predominância masculina na concomitância entre diabetes e câncer. Nesta pesquisa, viu-se discreta predominância masculina do diagnóstico de NMTI (n=124; 50,4%); entretanto, a concomitância de ambas as patologias foi maior nas mulheres (n=20; 8,1%) do que nos homens (n= 16; 6,5%). Isso condiz com os resultados de um estudo¹⁰ onde as mulheres tiveram um risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia intestinal. Em contradição a ambos os trabalhos anteriores, uma meta-análise com quinze estudos trouxe que não há diferença entre os sexos na associação entre DM e NMTI¹⁶.

Quanto à ordem de incidência diagnóstica, algumas linhas de pesquisa^{14,20} apontam o desenvolvimento do diabetes tipo 2 secundário ao diagnóstico oncológico, e inferem que uma parcela de responsabilidade nesse contexto possa ser atribuída aos próprios pacientes. Uma vez que o câncer costuma ser visto como uma doença com elevada letalidade, os pacientes podem passar a descuidar de vários aspectos secundários ao tratamento oncológico, como dieta equilibrada e atividade física, culminando para resistência insulínica, hiperglicemia e, então, o diabetes tipo 2. Ressalta-se que hiperglicemia acarreta danos renais e ao sistema circulatório, piorando o prognóstico do câncer¹⁹.

A concomitância de ambos os diagnósticos podem aumentar a mortalidade, segundo estudos realizados no Japão, Coreia e Hong Kong^{11,21}, especialmente entre os pacientes sem controle do regime terapêutico do diabetes. Um outro estudo, da Sociedade Americana do Câncer, com mais de um milhão de indivíduos adultos participantes, traz também que os pacientes com diabetes e câncer tiveram maior taxa de mortalidade³. Em contraposição, apenas um estudo²² vem de encontro aos nossos resultados, não mostrando forte consistência desta relação.

Quanto às teorias das NMTI serem secundárias ao DM, alguns estudos^{5,14} inferem a possibilidade de que os mecanismos metabólicos relacionados ao diabetes possam realizar a expressão de oncogenes. Parece haver uma interação crítica entre hiperglicemia, hiperinsulinemia, produção aumentada de ácidos biliares e obesidade, especialmente a central, criando um estado de inflamação crônica de baixo grau^{5,10,16}. Além disso, esses fatores metabólicos conduzem ao aumento de substrato receptor da insulina (IRS), aumentando potencialmente o crescimento e proliferação de células tumorais^{5,21} e elevando a incidência de câncer na população diabética em sob insulino terapia¹².

Além de estes fatores constituírem-se da base da relação NMTI secundária ao DM, também se acredita que eles

possam influenciar a resposta à terapia antineoplásica⁵. A evidência desta teoria baseia-se na identificação de que hiperinsulinemia se relacionada com fatores mutagênicos e anti-apoptóticos^{8,14}. Também vale ressaltar que a insulina promove o crescimento tumoral em ratos²³ e estimula a proliferação celular da neoplasia de cólon *in vitro*²⁴.

Em um estudo¹⁶ foi visto que o DM aumenta em até 30% o risco de desenvolver NMTI. De forma semelhante, outro trabalho avalia que o risco de indivíduos com diabetes desenvolverem câncer colorretal é 1,22 vezes maior do que o de indivíduos não diabéticos²⁵. A associação positiva permanece consistente, tanto para homens e mulheres e para os estudos realizados na América do Norte, Europa e Ásia, bem como para os diferentes tempos de seguimento. Além dos elementos metabólicos, estudos²⁰ inferem que o trânsito intestinal lento, comum em pacientes com DM, seria um risco a mais, ao contribuir para o aumento da exposição da mucosa à substâncias tóxicas.

Pessoas com diabetes são mais sedentárias do que aquelas que não possuem diabetes e a prática de exercícios físicos é um dos fatores de proteção contra o desenvolvimento de câncer colorretal²⁰, sugerindo que há outros fatores em comum entre as doenças e necessariamente uma relação de causa e consequência¹⁰.

Apesar de todas as teorias acerca da relação entre DM e NMTI serem viáveis, este estudo retrospectivo não pôde contribuir para as discussões, principalmente pela falha de preenchimento das histórias clínicas médicas nos prontuários informatizados.

Ainda assim, nosso estudo concorda com as teorias de que os pacientes com NMTI e DM estão em maior risco para todas as causas e mortalidade específica por câncer e têm sobrevida livre de doença pior do que aqueles que não têm diabetes mellitus²⁶. O aumento do risco de mortalidade total, associado com diabetes, foi explicado principalmente pelo prejuízo da função cardiovascular, não pelo aumento da mortalidade específica por NMTI^{25,27}.

■ CONCLUSÃO

Através de pesquisas de bases epidemiológicas, os centros especializados em oncologia podem traçar, com perícia, uma metodologia voltada para o controle do câncer, e o preparo das instituições hospitalares para condutas terapêuticas assertivas voltadas aos pacientes oncológicos. Considerando a relação íntima ente DM e NMTI, se faz necessário um tratamento coordenado, de forma que os pacientes oncológicos tenham suas dietas, glicemias capilares e medicamentos constantemente monitorados.

A natureza crônica do DM, a gravidade de suas complicações e os meios dispensados para controlá-la, torna o DM uma doença onerosa para o Sistema de Saúde. Descobrir uma correlação com o desenvolvimento do câncer possibilita dupla atuação preventiva para a redução de ambos os agravos. Isso pode ser feito através da prevenção do

início do DM (prevenção primária) ou de suas complicações agudas ou crônicas (prevenção secundária).

Ainda que nesta análise retrospectiva a co-relação não tenha sido significativa, a pandemia do diabetes continua a ocorrer simultaneamente à do câncer, urgindo a necessidade de estudos prospectivos que estabeleçam melhor essa relação, metabólica e estatisticamente. Desde o reconhecimento que o diabetes pode ser prevenido, com mudança do estilo de vida, espera-se que o câncer também possa. Essa percepção fará com que a área de atenção primária atinja o mesmo valor de que se prestigia a atenção hospitalar.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como o estudo foi baseado em análise de prontuários eletrônicos, os resultados estão sujeitos a vieses de aferição. Além do mais, incidência do DM tipo 2 (DM2) é difícil de ser determinada em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia.

■ REFERÊNCIAS

- Guimarães, J.R.Q. Manual de Oncologia. 3ª edição. Volume Único. São Paulo: BBS Editora; 2008. Capítulo 1; p.73-5.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>
- Coughlin, S.S.; Calle, E.E.; Teras, L.R et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a larg cohort of US adults. *American Journal of Epidemiology*; 2004. 159(2): 1160-1167. Disponível em: <http://aje.oxfordjournals.org/content/159/12/1160.full.pdf+html>
- Lipscombe, L.L.; Fischer, H.D.; Yun, L. et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes. *Wiley Online Library - Câncer*; 2012. 118(10): 2615-2622. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.26559/abstract>
- Sun, G.; Kshyap, S.R. Cancer Risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic Links and Therapeutic considerations. *Journal of Nutrition and Metabolism*; 2011. 1(1):1-11. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/jnume/2011/708183/#B19>
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes para tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. 2006. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>
- Alberti, K.G.M.M.; Zimmet, P.Z.; Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999.
- Jarvandi, S.; Davidson, N.O.; Schootman, M. Increased risk of colorectal cancer in type 2 diabetes independent of diet quality. *PLoS ONE*; 2013. 8(9):1-9.
- American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 1: S5.
- Nilsen, T.I.L.; Vatten, L.J. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *British Journal of Cancer*; 2001; 84(3):417-422. Disponível em: <http://www.nature.com/bjc/journal/v84/n3/full/6691582a.html>
- Jemal, A.; Bray, F.; Center, M.M; Ferlay, J.; et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- Hense, H.W.; Kajüter, H.; Wellmann, J.; Batzler, W.U. Cancer incidence in type 2 diabetes patients - first results from a feasibility study of the D2C cohort. Setembro de 2011. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/diabetologia-a-metabolic-syndorme/1898-incidencia-de-cancer-em-diabeticos-resultados-preliminares-do-estudo-de-viabilidade-coorte-d2c>
- Eddy, D.M. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1999; 113(5):373-84.
- Giovanucci, E.; Harlan, D.M.; Archer, M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA A Cancer Journal of Clinician*; 2010. 60(4):207-221. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20078/abstract;jsessionid=2516B89BEF1B-D977C81E24E09248466A.f01t03>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2003, Falando sobre câncer do Intestino. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Falando_sobre_Cancer_de_Intestino.pdf
- Larsson, S.C.; Orsini, N.; Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*; 2005; 97:1679-87.
- Hartford, J.D.; Skyler, J.S; Barkin, J.S. Diabetes and the gastrointestinal system. In: Rifkin H, Porte D Jr, eds. *Diabetes mellitus: theory and practice*. 4th ed. New York, NY: Elsevier,1990:824-37.
- Potter, J.D. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; 268(3):1573-7.
- Engelgau, M.M.; Geiss, L.S.; Saaddine, J.B.; et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*; 2004 ; 140 : 945 - 50
- Will, J.C.; Galuska, D.A.; Vinicor, F.; et al. Colorectal Cancer: Another Complication of Diabetes Mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147:816-25.
- Yang, G.T.C.; Ko, G.T.C.; So, W.Y.; et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *American Diabetes Association-Diabetes*; 2010. 59(5):1254-1260. Disponível em: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/59/5/1254>
- Steeland, K.; Nowlin, S.; Palu, S. Cancer incidence in the national health and nutrition survey I follow-up data: diabetes, cholesterol, pulse, and physical activity. *Cancer epidemiology Biomarkers and Prevention*; 1995. 4(8):807-8011. Disponível em: <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-0028799440&origin=inward&txGid=814A93352573B97B4AAA1C4015859B2D.ZmAYsX-CHIBxxTXbnsoe5w%3a2>
- Tran, T.T.; Medline, A.; Bruce, W.R. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers*; 1996. *Prev* 5: 1013-1015
- Koenuma, M.; Yamori, T.; Tsuruo, T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma. *Cancer Res* 1989. 80: 51-58
- Lei, W.; Chao, Y.; Han, J.; et al. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 2013. 15(5): 419-427. doi:10.1089/dia.2012.0263.
- Mills, K.T.; Bellows, C.F.; Hoffman, A.E.; et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*; 2013. 56(11):1304-19. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a479f9.
- Luo, J.; Lin, H.C.; He, K.; et al. Diabetes and prognosis in older persons with colorectal cancer. *Br J Cancer*; 2014. Doi: 10.1038/bjc.2014.68. [Epub ahead of print].