

# DIABETES E NEOPLASIA DO PÂNCREAS: SÉRIE DE CASOS EM CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS

## DIABETES AND PANCREATIC CANCER: A CASE SERIES IN PRIMARY HEALTH CARE

Autores:

Ana Teresa Fróis,<sup>1</sup> Helena Garcia Fonseca<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença extremamente prevalente, aparentando ter uma relação com o risco de cancro pancreático. Os antidiabéticos poderão ter um papel moderador desse risco, ainda que mal esclarecido. Pretendeu-se realizar uma revisão de casos clínicos de neoplasia pancreática para melhor compreender possíveis fatores de risco comuns.

**Descrição dos Casos:** Descreve-se uma série de três casos clínicos de neoplasia pancreática em diabéticos, identificados numa pesquisa retrospectiva numa lista de utentes, nos últimos 5 anos. A paciente 1 apresentava DM2 com três anos de evolução, medicada com metformina e inibidor da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4), era obesa e ex-fumadora. A paciente 2 apresentava DM2 com 19 anos de evolução, medicada com metformina, insulina, iDPP-4 e agonista do peptídeo semelhante a glucagon 1 (aGLP-1), era obesa e ex-fumadora. O paciente 3 apresentava DM2 com, pelo menos, oito anos de evolução, medicado com metformina, tinha excesso de peso e era ex-fumador. As pacientes 1 e 2 faleceram da neoplasia, dois e quatro meses após o diagnóstico, respetivamente.

**Comentário:** Existem inúmeros fatores de risco associados à neoplasia pancreática em diabéticos, muitos deles frequentes na população geral, o que dificulta a identificação de doentes em risco. Alguns fatores de risco são modificáveis através de intervenções no estilo de vida, sendo fundamental aconselhamento nesse sentido. Sendo a metformina amplamente utilizada na DM2, não se pode inferir uma ausência de proteção conferida nestes doentes. A insulino-terapia, aGLP-1 e iDPP-4 poderão ter um papel como potenciadores do risco de neoplasia. Estes casos clínicos permitem visualizar de forma clara o mau prognóstico desta neoplasia, bem como a diversidade de fatores de risco associados. Para possibilitar uma melhoria do prognóstico, é fundamental uma investigação mais aprofundada destes fatores de risco e manifestações iniciais suspeitas, permitindo um diagnóstico mais precoce e, como tal, num estadio potencialmente curável.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*; complicações da diabetes; hipoglicemiantes; neoplasias pancreáticas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a prevalent disease, with an apparent association with the risk of pancreatic cancer. Antidiabetic agents may have a role as risk moderators, although not well established. We aimed to review cases of pancreatic cancer, to better understand possible shared risk factors.

**Case Description:** We report a series of three cases of pancreatic cancer in diabetic patients, retrospectively identified from a list of patients from a family physician of a Portuguese health unit, over the past 5 years. Patient 1 had T2D for three years, medicated with metformin and a inhibitor of dipeptidyl peptidase 4 (iDPP-4), was obese and an ex-smoker. Patient 2 had T2D for 19 years, medicated with metformin, insulin, an iDPP-4, and an analogue of Glucagon-like peptide 1 (aGLP-1), was obese and an ex-smoker. Patient 3 had T2D for at least eight years, medicated with metformin, was overweight and an ex-smoker. Patients 1 and 2 died from the cancer, two and four months after diagnosis, respectively.

**Comment:** There are numerous risk factors associated with pancreatic cancer in diabetic patients, many frequently found in the general population, which complicates the identification of at-risk patients. Some risk factors are modifiable through lifestyle changes and should be approached. Since metformin is universally used in T2D, one cannot assume the absence of protection provided in these patients. Insulin, aGLP-1, and iDPP-4 may have played a role as cancer risk potentiators. These cases clearly show the dark prognosis of pancreatic cancer, as well as the diversity of risk factors associated. To allow a prognosis improvement, investigation of risk factors and early manifestations is needed, allowing an earlier diagnosis, in a potentially curable stage.

**Keywords:** diabetes *mellitus*; diabetes complications; hypoglycemic agents; pancreatic neoplasms.

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Horizonte, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

2. Médica Assistente em Medicina Geral e Familiar, UCSP Matosinhos, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

## INTRODUÇÃO

### A diabetes e o cancro

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença caracterizada por hiperglicemia sustentada, por déficit de função ou de secreção da insulina.<sup>1</sup> A DM, principalmente a DM tipo 2, aumenta o risco e a mortalidade de diversos tipos de cancro,<sup>2</sup> havendo uma relação forte com cancro do pâncreas, fígado e endométrio, e uma relação moderada com cancro da mama, cólon, reto e bexiga.<sup>3</sup>

Em 2010, a Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Americana do Cancro publicaram um consenso de possíveis fatores de ligação entre diabetes e cancro.<sup>3</sup> Estes foram divididos em não-modificáveis (idade superior a 55 - 60 anos, sexo masculino, raça afroamericana), modificáveis (excesso de peso ou obesidade, inatividade física ou sedentarismo, consumo excessivo de álcool, tabagismo) e biológicos (hiperinsulinemia, insulinoresistência, hiperglicemia e inflamação crónica induzida pela gordura).<sup>3,4</sup>

Contudo, persistem dúvidas relativamente à associação entre DM e cancro, nomeadamente sobre se há um efeito direto, pela hiperglicemia, hiperinsulinemia ou insulinoresistência, ou indireto, por fatores de risco comuns (por exemplo, obesidade).<sup>3</sup> Apesar de parecer existir um aumento da mortalidade por cancro nos diabéticos, é também necessário um maior conhecimento sobre se o prognóstico é pior do que a soma dos prognósticos de cada uma das doenças isoladamente.<sup>2,3</sup>

### O cancro do pâncreas

O cancro do pâncreas tem uma progressão habitualmente silenciosa, sendo frequentemente diagnosticado em estadios avançados.<sup>5</sup> A sobrevivência a 5 anos é inferior a 5%, com a maioria dos doentes a falecer nos primeiros 6 meses após o diagnóstico.<sup>6</sup>

O tabaco é um fator de risco moderado bem estabelecido,<sup>3,7</sup> tal como o uso de antidiabéticos, que não a metformina, e a história familiar.<sup>7</sup> A história de pancreatite crónica é um fator de risco elevado.<sup>7</sup> Ainda associados a um risco aumentado incluem-se a obesidade,<sup>8</sup> a infeção por vírus da hepatite B, grupo sanguíneo não-O, história de gastrectomia, elevada estatura e rácio cintura-anca elevado.<sup>7</sup> A infeção por *Helicobacter pylori* e antecedentes de colecistectomia revelaram um ligeiro aumento do risco.<sup>7</sup> O consumo de álcool, mesmo em quantidade moderada, aumenta o risco de cancro.<sup>3</sup>

Em termos de fatores protetores, a metformina apresentou nível de evidência moderado, bem como

atividade física intensa, consumo elevado de folatos na dieta e consumo elevado de fruta.<sup>7</sup> A presença de alergias demonstrou uma forte associação como redutora do risco.<sup>7</sup>

### A diabetes e o cancro do pâncreas

Parece haver uma relação entre a DM e o risco de cancro do pâncreas.<sup>5,9,10</sup> O risco dos diabéticos pode ser até duas vezes superior face ao risco dos não-diabéticos.<sup>5,6,9,10</sup>

A causalidade ainda não está bem esclarecida, uma vez que, por um lado, as alterações do metabolismo da glicose poderão contribuir para o cancro do pâncreas e, por outro, o cancro do pâncreas pode levar a alterações do metabolismo da glicose.<sup>3,8</sup> O risco poderá estar inversamente relacionado com a duração da diabetes, sendo maior nos primeiros anos após o diagnóstico,<sup>5,6,9-11</sup> ainda que alguns estudos mostrem o oposto.<sup>12,13</sup> A curta duração da DM parece ainda ter ainda um impacto negativo na sobrevivência relacionada com o cancro.<sup>14-16</sup> Quando a diabetes é diagnosticada nos últimos 2 anos antes do diagnóstico do cancro, não se pode excluir que a diabetes seja uma manifestação e não um fator contribuidor para a neoplasia.<sup>5,6,8,17</sup>

### Os antidiabéticos e o cancro do pâncreas

Os antidiabéticos podem interferir com o crescimento, proliferação e metabolismo celulares, podendo influenciar a oncogénese. Como a hiperinsulinemia e a hiperglicemia são fatores carcinogénicos bem estabelecidos, a sua redução poderá prevenir a carcinogénese.<sup>1</sup>

A metformina é amplamente utilizada na DM2, como terapêutica inicial ou em combinação com outros antidiabéticos.<sup>3,18</sup> Tem um papel de redução da hiperglicemia, da hiperinsulinemia e da resposta inflamatória, pelo que poderá prevenir a carcinogénese, nomeadamente no pâncreas, e também a evolução de um tumor previamente estabelecido.<sup>3,8,18-23</sup>

Os estudos das glitazonas em humanos têm demonstrado resultados inconsistentes, podendo o seu papel ser neutro, positivo ou negativo no risco e progressão de cancros.<sup>3,18,22</sup> O papel dos agonistas do peptídeo semelhante a glucagon 1 (aGLP-1) e dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) é ainda incerto, com estudos a demonstrar aumento do risco de cancro do pâncreas, possivelmente pelo aumento da secreção de insulina,<sup>8,19,24</sup> e outros a demonstrar um efeito protetor.<sup>25</sup> Estudos em roedores têm demonstrado um aumento da proliferação das células  $\beta$  do pâncreas, e a sitagliptina mostrou num estudo

aumentar a hiperplasia ductal pancreática, mas não existem ainda estudos da incidência de neoplasias em humanos.<sup>3</sup>

Por outro lado, as sulfonilureias, através do aumento de secreção de insulina, poderão ter um papel promotor da carcinogénese, ainda que o seu papel não esteja bem definido.<sup>21</sup> Um pequeno número de estudos observacionais identificou um aumento do risco de cancro e de mortalidade por cancro em indivíduos tratados com sulfonilureias, mas não foi possível estabelecer uma relação de causalidade ou excluir outros fatores confundidores.<sup>3,8,18,19</sup>

Os análogos da insulina de longa duração de ação poderão apresentar um risco aumentado de incidência de cancro, nomeadamente do pâncreas, ainda que o papel não esteja bem esclarecido.<sup>3,8-10,19-21,26</sup>

### Objetivos

Considerando a elevada prevalência de utentes diabéticos seguidos em cuidados de saúde primários e a incerteza relativa ao papel dos fármacos antidiabéticos na carcinogénese pancreática, e sendo os restantes fatores de risco tão diversos e não claramente esclarecidos, foi realizada uma revisão de uma série de casos clínicos de neoplasia do pâncreas para identificar possíveis fatores de risco comuns.

### Metodologia

Neste artigo, é descrita uma série de três casos clínicos de neoplasia do pâncreas em doentes diabéticos. Estes casos clínicos foram identificados numa pesquisa retrospectiva na lista de utentes de um médico de família de uma unidade de saúde familiar de uma região urbana do Norte de Portugal, nos últimos 5 anos, através dos códigos de diagnóstico da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários (ICPC-2) D76 - Neoplasia maligna do pâncreas e T89 - Diabetes insulino-dependente ou T90 - Diabetes não insulino-dependente. Os três casos identificados apresentavam simultaneamente os códigos de diagnóstico D76 e T90, não existindo nenhum caso com os diagnósticos D76 e T89 ou D76 isoladamente.

O processo clínico informatizado dos três pacientes foi consultado para recolha e análise de dados demográficos e clínicos. Uma vez que a análise dos três casos clínicos é póstuma, foi obtido parecer da Comissão de Ética para a Saúde da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, que dispensou a obtenção de consentimento informado para a consulta dos processos e escrita do artigo.

## DESCRIÇÃO DOS CASOS

### Caso 1:

Paciente do sexo feminino, 62 anos à data de diagnóstico de neoplasia da cabeça do pâncreas, na sequência de quadro agudo de dor epigástrica com irradiação dorsal, icterícia, colúria e prurido.

Diabética tipo 2, diagnosticada aos 59 anos, secundária a corticoterapia sistémica em contexto de infeções respiratórias de repetição com necessidade de internamento e corticoterapia. Inicialmente medicada com metformina 1000 mg em monoterapia, tendo, no ano seguinte, sido escalada para terapêutica dupla, com metformina + vildagliptina 1000 + 50 mg. Bom controlo glicémico, com valores de hemoglobina glicada (HbA1c) entre 6,1 e 7,5% desde o diagnóstico de DM ao diagnóstico da neoplasia.

Apresentava ainda obesidade, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome obesidade-hipoventilação e doença cardíaca pulmonar, e antecedentes de colelitíase sem indicação cirúrgica. Era ex-fumadora, com cessação aos 58 anos (40 - 80 unidades maço-ano). Além dos antidiabéticos, estava medicada, à data de diagnóstico da neoplasia, com furosemida 40 mg, fluticasona 500 µg/dose, salmeterol 50 µg/dose e brometo de tiotrópio 2,5 µg/dose e fazia cronicamente ibuprofeno 600 mg e acemetacina 90 mg por queixas osteoarticulares.

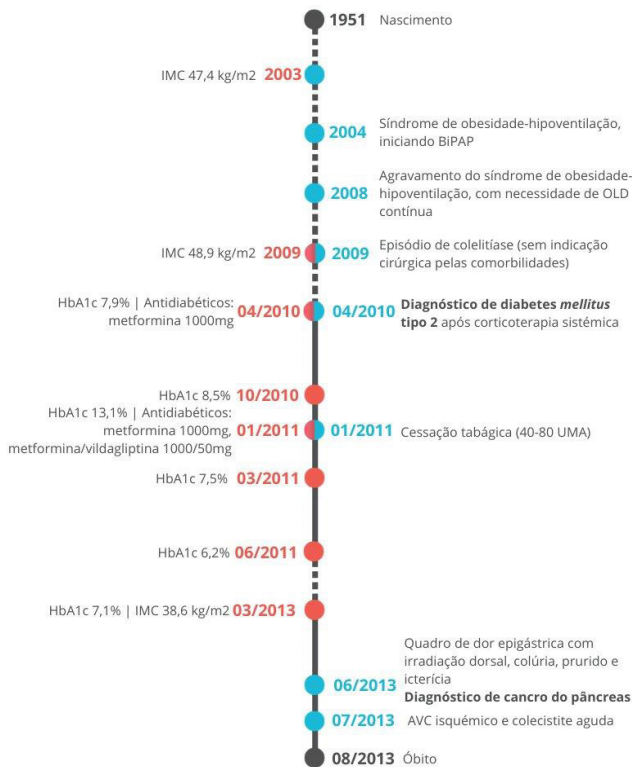
Ao diagnóstico, o estadiamento da neoplasia pancreática revelou metastização hepática, foi colocado stent biliar e iria ser decidido em consulta de Oncologia a possibilidade de quimioterapia paliativa. Contudo, antes da consulta, desenvolveu um acidente vascular cerebral isquémico multifocal em contexto de hipercoagulabilidade pela neoplasia. Foi decidido, em regime de internamento, não ter condições para quimioterapia paliativa e acabou por falecer durante o mesmo internamento.

A evolução cronológica do quadro clínico da paciente 1 encontra-se resumida esquematicamente na figura 1.

### Caso 2:

Paciente do sexo feminino, 69 anos à data de diagnóstico de neoplasia da cabeça do pâncreas, manifestada por quadro de dor epigástrica em barra com irradiação para o dorso com cerca de três a quatro meses de evolução e quadro de vômitos matinais persistentes com cerca de um ano de evolução.

Diabética tipo 2, diagnosticada aos 50 anos, tendo iniciado, ao diagnóstico, metformina 1000 mg em monoterapia. Aos 54 anos, iniciou, associadamente, insulina isofânica 100 UI/mL. Aos 60 anos, foi



**Figura 1.** Representação cronológica da evolução clínica e sintomática da paciente 1.

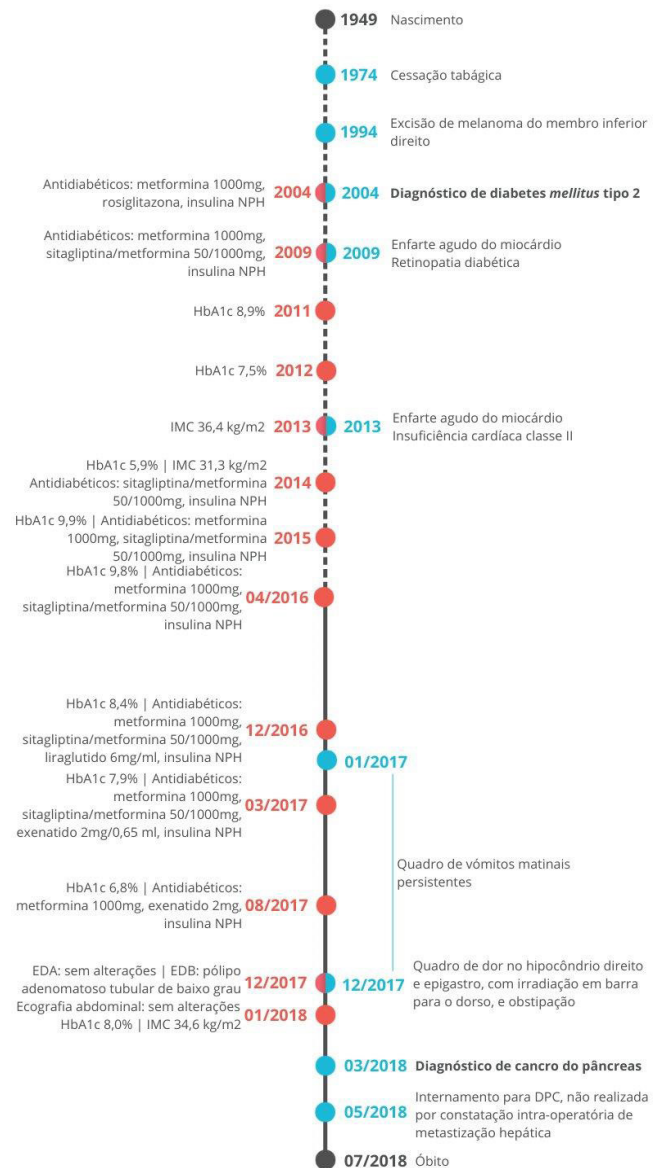
**Legenda:** AVC – acidente vascular cerebral; biPAP - *bilevel positive airway pressure*; HbA1c – hemoglobina glicada; IMC – índice de massa corporal; OLD – oxigenoterapia de longa duração; UMA – unidades maço-ano.

associada metformina + sitagliptina 1000 + 50 mg, que suspendeu aos 68 anos, tendo depois sido associado, durante menos um ano, exenatido 2 mg/0,65 mL. Controlo glicémico oscilante, tendo tido um controlo glicémico razoável nos dois últimos anos antes do diagnóstico da neoplasia (6,8 - 7,9%). Apresentava lesão de órgãos-alvo, sob a forma de retinopatia diabética.

Apresentava, como outros problemas de saúde, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, insuficiência cardíaca isquémica e era ex-fumadora, tendo deixado de fumar aos 25 anos (carga tabágica indeterminada). Apresentava história familiar de cancro gástrico, colorretal, prostático e pulmonar. Além dos antidiabéticos, estava medicada, à data de diagnóstico da neoplasia, com carvedilol 6,25 mg, candesartan 16 mg, ivabradina 5 mg, furosemida 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, rosuvastatina 10 mg e ainda alprazolam 0,25 mg e pantoprazol 20 mg.

Após o diagnóstico da neoplasia pancreática, a doente foi proposta para duodenopancreatectomia cefálica, que não foi realizada por constatação intra-operatória de metastização hepática. Foi proposta para quimioterapia paliativa, mas desenvolveu descontrolo sintomático, com quadro de agitação, dor descontrolada e desorientação e acabou por falecer ao fim de 10 dias, no domicílio.

A evolução cronológica do quadro clínico da paciente 2 encontra-se representada na figura 2.



**Figura 2.** Representação cronológica da evolução clínica e sintomática da paciente 2.

**Legenda:** DPC – duodenopancreatectomia cefálica; EDA – endoscopia digestiva alta; EDB – endoscopia digestiva baixa; HbA1c – hemoglobina glicada; IMC – índice de massa corporal; NPH - *neutral protamine Hagedorn*.

### Caso 3:

Paciente do sexo masculino, 75 anos à data do diagnóstico de neoplasia da cabeça do pâncreas após quadro agudo de acolia, colúria e icterícia, associado a perda ponderal de 3 kg e astenia com um mês de evolução.

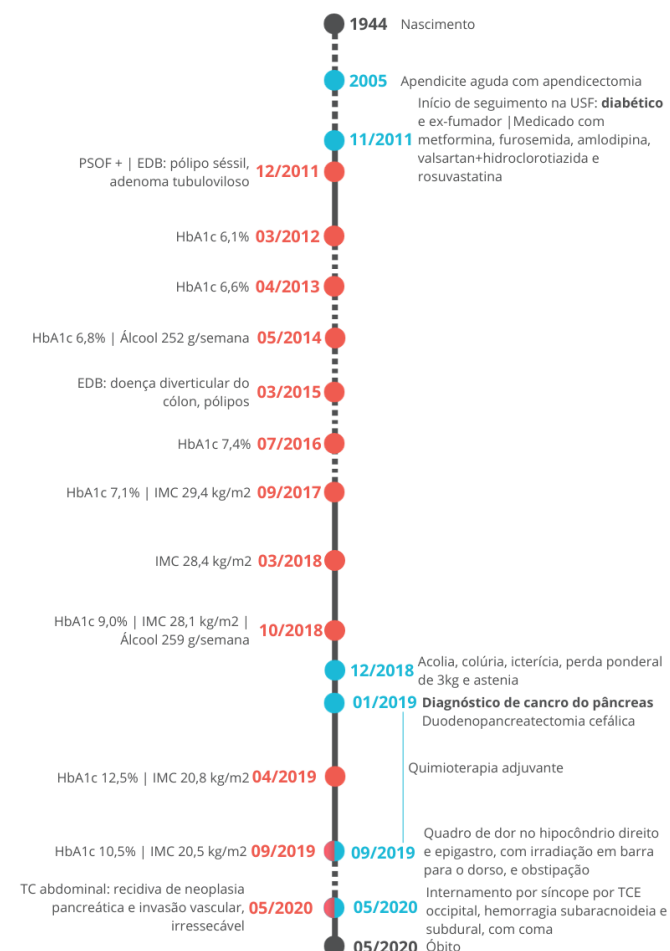
Diabético tipo 2, sem idade conhecida de diagnóstico ou de início de terapêutica antidiabética, mas com pelo menos oito anos de evolução, quando iniciou seguimento na unidade de saúde familiar (USF) – nessa altura tinha 67 anos e estava medicado com metformina 1000 mg em monoterapia. Bom controlo

glicémico (HbA1c entre 6,1 - 7,2%) até cerca de seis meses antes do diagnóstico da neoplasia pancreática, altura em que começou a ter descontrolo glicémico (HbA1c entre 9,0 - 12,5%).

Apresentava como outros problemas de saúde excesso de peso, hipertensão arterial, dislipidemia, insónia e diverticulose intestinal. Era ex-fumador (cessação prévia ao início do seguimento na USF) e tinha um consumo excessivo de álcool (182 - 259 g/ semana), que cessou no momento do diagnóstico da neoplasia. Além dos antidiabéticos, estava medicado à data de diagnóstico da neoplasia com amlodipina 10 mg, valsartan+hidroclorotiazida 160 + 12,5 mg, furosemida 40 mg, rosuvastatina 10 mg, alprazolam 1 mg e bioflavonóides 500 mg.

Após o diagnóstico da neoplasia pancreática, o doente foi submetido a duodenopancreatectomia cefálica e realizou oito meses de quimioterapia adjuvante. Manteve seguimento em consulta de Oncologia durante seis meses, até que deu entrada no serviço de urgência após síncope com traumatismo crânio-encefálico, que culminou na morte do paciente. Durante o internamento, detetou-se recidiva da neoplasia pancreática com invasão vascular irrissecável.

A evolução cronológica do quadro clínico do paciente 3 está representada na figura 3.



**Figura 3.** Representação cronológica da evolução clínica e sintomática do paciente 3.

**Legenda:** EDB - endoscopia digestiva baixa; HbA1c - hemoglobina glicada; IMC - índice de massa corporal; PSOF - pesquisa de sangue oculto nas fezes; TC - tomografia computadorizada; TCE - traumatismo crânio-encefálico; USF - unidade de saúde familiar.

### COMENTÁRIO

Através da análise das três descrições clínicas, em particular da apresentação inaugural, é possível compreender a grande diversidade clínica desta neoplasia, o que justifica a dificuldade diagnóstica associada. Nos três casos, o diagnóstico foi feito numa fase já sintomática, dois dos quais com quadros compatíveis com compressão tumoral das vias biliares, pressupondo uma fase avançada de doença. No caso da paciente 2, o quadro clínico era arrastado, com vômitos matinais de longa data, e uma dor sugestiva de patologia pancreática. Ainda que essa suspeita diagnóstica possa ter sido levantada, o diagnóstico não foi feito de forma mais atempada porque os exames complementares de diagnóstico, nomeadamente a ecografia abdominal, não revelaram alterações.

O cancro do pâncreas tem um prognóstico sombrio e a maioria dos doentes falece nos primeiros seis meses após o diagnóstico,<sup>6</sup> o que aconteceu em dois dos três casos descritos. No caso do paciente 3, o diagnóstico surgiu numa fase que ainda permitiu uma intervenção com intuito curativo, contudo, seis meses após o término da quimioterapia, foi detetada progressão da doença com invasão vascular irrissecável, pelo que se poderia antecipar um desfecho negativo da doença oncológica a curto prazo.

No quadro 1 são apresentados os fatores de risco e protetores identificados nos casos clínicos reportados. Através da sua análise, é possível constatar a miríade de apresentações, que se associa a dificuldades na prevenção e deteção precoce deste tipo de cancro, nomeadamente em termos de educação para a saúde ou identificação e modificação de fatores de risco.

Logo à partida, todos os doentes tinham, pelo menos, um fator de risco em comum para o desenvolvimento da neoplasia do pâncreas: diabetes *mellitus*. Ainda assim, foi observada variabilidade quanto ao tempo de evolução, à presença de lesões de órgão-alvo ou mesmo à etiologia. Os três pacientes tinham, previamente à neoplasia, um moderado a bom controlo glicémico, pelo que o efeito carcinogénico da hiperglicemia poderia não ser significativo nestes casos. No caso do paciente 3, verificou-se um descontrolo glicémico nos seis meses prévios ao diagnóstico, o que nos faz suspeitar que possa ter sido provocado pelas alterações pancreáticas secundárias à neoplasia.

**Quadro I.** Análise de fatores de risco e protetores identificados nos casos clínicos reportados.

Fatores de risco	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Antecedentes de pancreatite crônica	N	N	N
Tabagismo	S	S	S
Diabetes <i>mellitus</i>	S	S	S
Antidiabéticos não-metformina	S	S	N
História familiar (descrita)	N	N	N
Obesidade	S	S	N (excesso de peso)
Infeção HBV	Desconhecida	Desconhecida	N
Grupo de sangue não-O	Desconhecido	Desconhecido	S (B Rh+)
Consumo excessivo de álcool	N	N	S
Elevada estatura	N	N	N
Rácio cintura-anca elevado	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Infeção por <i>Helicobacter pylori</i>	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Gastrectomia	N	N	N
Colecistectomia	N	N	N
<b>Fatores protetores</b>	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
Metformina	S	S	S

**Legenda:** HBV – vírus hepatite B; N – Não; S – Sim; destaque a cinzento dos fatores de risco identificados.

A obesidade, além de ser um fator de risco bem estabelecido para o surgimento da DM, tem também um papel importante na neoplasia do pâncreas,<sup>8</sup> sendo que as duas pacientes apresentavam índice de massa corporal (IMC) compatível com obesidade com vários anos de evolução, e o paciente 3, apesar de não ter registos de IMC compatíveis com obesidade, tinha excesso de peso e medições próximas do limiar de obesidade (por exemplo, 29,4 kg/m<sup>2</sup>). O tabagismo é um fator de risco bem estabelecido para neoplasia do pâncreas,<sup>3</sup> e estava presente nos antecedentes dos três pacientes, ainda que com carga tabágica e tempo desde a cessação variáveis, o que

reforça esta relação e o risco que lhe está associado. Outro fator de risco bem estabelecido é o consumo de álcool,<sup>3</sup> tendo-se identificado um consumo acentuado no paciente 3, que poderá ter conferido maior risco para a neoplasia. Nas duas pacientes não havia registo de abuso do álcool, contudo, o risco de neoplasia do pâncreas está aumentado também para consumos moderados<sup>3</sup> e o peso deste fator de risco poderá por isso ser subestimado. Todos estes fatores de risco são modificáveis através de intervenções no estilo de vida dos pacientes, o que destaca a importância do aconselhamento relativo à modificação destes fatores de risco para a prevenção de diversas doenças, não só o risco cardiovascular como já é amplamente conhecido, mas também patologias do foro oncológico.

Tem sido associado aos grupos sanguíneos não-O um risco moderado de neoplasia do pâncreas,<sup>7</sup> sendo que não havia dados em dois casos e um tinha efetivamente grupo sanguíneo não-O. Mais estudos são necessários nesta temática para perceber se poderá ser um ponto de sinalização de maior risco e para uma vigilância mais apertada destes pacientes, principalmente se apresentarem outros fatores de risco associados.

Apesar de a história familiar ser um fator de risco bem estabelecido para este cancro,<sup>7</sup> este não estava inequivocamente presente em nenhum dos pacientes. Pela natureza retrospectiva da análise, e pela consulta exclusiva dos processos clínicos, não se pode assumir que a ausência de história familiar esteja garantida, porque é possível haver registos incompletos ou desconhecimento do diagnóstico dos familiares. Nenhum dos pacientes tinha antecedentes registados de pancreatite crônica, nem de infeção pelo vírus da hepatite B, infeção por *Helicobacter pylori*, história de gastrectomia ou de colecistectomia, que são também fatores de risco para esta neoplasia.<sup>7</sup> Dado o parco conhecimento sobre os fatores de risco associados a esta e outras patologias, é de ressaltar a importância dos registos clínicos e da realização de uma anamnese completa para se poderem identificar pontos comuns que nos levantem possíveis tópicos de investigação.

No que se refere à relação entre os fármacos antidiabéticos e a neoplasia do pâncreas, está descrito um efeito protetor da metformina,<sup>7</sup> bem como um risco aumentado pelos antidiabéticos que não a metformina,<sup>7</sup> ainda que o efeito individual de cada classe ou fármaco não seja bem compreendido. No caso do paciente 3, não há registo de utilização de outros antidiabéticos que não a metformina. No caso da paciente 1, além da metformina, realizou também terapêutica com iDPP-4 (vildagliptina). A paciente 2, além da metformina, esteve também medicada, por períodos de tempo variáveis, com insulina, iDPP-4

(sitagliptina) e aGLP-1 (exenatido). Sendo a metformina amplamente utilizada pelos doentes diabéticos, não se pode inferir uma ausência de proteção conferida pela metformina nestes doentes. Pelo contrário, dada a universalidade de utilização deste fármaco na DM, podemos prever que o número de neoplasias do pâncreas pudesse ser superior na sua ausência. Na paciente 1, o iDPP-4, e na paciente 2, a insulina, o aGLP-1 e o iDPP-4 poderão ter tido um papel como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia.

### Conclusão

O cancro do pâncreas é frequentemente diagnosticado em fases tardias, tendo por isso um prognóstico sombrio. Existem inúmeros fatores de risco associados à neoplasia pancreática em doentes diabéticos, sendo muitos deles frequentes na população geral, o que dificulta a identificação de doentes em risco para uma vigilância mais apertada. Ainda assim, há fatores de risco bem estabelecidos, como o tabagismo ou o consumo de álcool, que nos poderão fazer suspeitar desta possibilidade diagnóstica em fases mais iniciais, principalmente em doentes que apresentem alterações como descontrolo glicémico de novo, perda ponderal não intencional, dor epigástrica, entre outros. Esta série de casos clínicos permite visualizar de forma clara o mau prognóstico desta neoplasia, bem como a diversidade de fatores de risco a ela associados.

Para possibilitar uma melhoria do prognóstico destes pacientes, é fundamental a investigação mais aprofundada destes fatores de risco e manifestações iniciais suspeitas, que permitam um diagnóstico numa fase mais precoce e, como tal, num estadió potencialmente curável.



### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124:263-75.
- 2- Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011;17:616-28.
- 3- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes care* 2010;33:1674-85.
- 4- Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1243:54-68.
- 5- Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013;24:13-25.
- 6- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes *mellitus* and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
- 7- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol* 2015;44:186-98.
- 8- Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017;66:1103-10.
- 9- Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2014;25:2065-72.

- 10- Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011;22:189-97.
- 11- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92:2076-83.
- 12- Everhart J, Wright D. Diabetes as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-9.
- 13- Hsu C, Saif MW. Diabetes and Pancreatic Cancer. *JOP* 2011;12:330-3.
- 14- Jeon CY, Li D, Cleary S, Stolzenberg-Solomon R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. The Association of Recently Diagnosed Diabetes and Long-term Diabetes With Survival in Pancreatic Cancer Patients: A Pooled Analysis. *Pancreas* 2018;47:314-20.
- 15- Mao Y, Tao M, Jia X, Xu H, Chen K, Tang H, et al. Effect of Diabetes mellitus on Survival in Patients with Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:17102.
- 16- Li D, Mao Y, Chang P, Liu C, Hassan MM, Yeung SJ, et al. Impacts of new-onset and long-term diabetes on clinical outcome of pancreatic cancer. *Am J Cancer Res* 2015;5:3260-9.
- 17- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008;134:95-101.
- 18- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
- 19- Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
- 20- McFarland MS, Cripps R. Diabetes mellitus and increased risk of cancer: focus on metformin and the insulin analogs. *Pharmacotherapy* 2010;30:1159-78.
- 21- Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:620-6.
- 22- Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, Chen J, Lee MH, Yeung SC. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer cell growth. *J Cell Mol Med* 2011;15:825-36.
- 23- Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905-12.
- 24- Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;33:67-124.
- 25- Gokhale M, Buse JB, Gray CL, Pate V, Marquis MA, Stürmer T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1247-56.
- 26- Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013;8:333-48.

### CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras não têm conflitos de interesse a declarar. Não foi obtido qualquer financiamento ou apoio de terceiros para a realização do presente artigo.

### AGRADECIMENTOS:

As autoras agradecem ao Dr. Luís Silva pela sua contribuição para a escolha do tema e identificação dos casos clínicos abordados neste artigo.

### CORRESPONDÊNCIA:

Ana Teresa de Araújo Fróis  
atfrois@gmail.com

### CONTRIBUIÇÃO AUTURAL:

ATF: Conceptualização e desenho do estudo; Aquisição, análise e interpretação de dados; Criação do rascunho; Revisão do artigo; Aprovação da versão final do trabalho.  
HGF: Desenho do estudo; Análise e interpretação de dados; Criação do rascunho; Revisão do artigo; Aprovação da versão final do trabalho.

RECEBIDO: 06 de março de 2023 | ACEITE: 15 de novembro de 2023