

## O IMPACTO DA DIABETES MELLITUS E DA METFORMINA NA ETIOLOGIA E NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER BUCAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Beatriz Mota Andrade Araujo ((PIBIC/CNPq/FA/UEM), Vanessa Cristina Veltrini (orientadora) E-mail: [vanessaveltrini@gmail.com](mailto:vanessaveltrini@gmail.com)

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Maringá, PR.

**Odontologia/ Odontologia Social e Preventiva**

**Palavras-chave:** Medicamento Protetor; Sobrevida; Fator de Risco.

### RESUMO

O presente estudo teve como objetivo esclarecer, por meio de revisão sistemática, o papel da diabetes mellitus e da metformina na etiologia e no prognóstico do câncer bucal. A revisão foi registrada na plataforma PROSPERO e seguiu o protocolo PRISMA. Artigos foram coletados nas bases de dados PubMed, BVS, CAPES, Google Acadêmico e SciElo, utilizando-se a estratégia de busca PICOS. Inicialmente, dois examinadores calibrados analisaram os títulos e resumos e pré-selecionaram 545 artigos. Destes, 313 foram desconsiderados por serem duplicação, por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou por não estarem disponíveis na íntegra. Os demais 232 artigos foram lidos integralmente. Dados foram extraídos, sobretudo os relativos às perguntas de pesquisa. A metformina parece ser capaz de exercer ação antitumoral, podendo exercer papel protetor por diminuição do risco. A diabetes não tratada, por sua vez, poderia interferir no ambiente tumoral, por disponibilização de aporte nutricional às células já transformadas, piorando o prognóstico.

### INTRODUÇÃO

O câncer bucal é uma doença que acomete uma parcela significativa da população mundial. Prevalência, incidência e mortalidade continuam expressivas, sem sinais de declínio. Os principais fatores de risco, de acordo com a literatura, são o tabagismo e o etilismo. Ahrens *et al.* (2014) citam outros fatores, como má higiene bucal, dieta, imunidade e hereditariedade.

A diabetes mellitus (DM) também é um problema de saúde pública que atinge boa parte da população mundial. Segundo Garcia *et al.* (2020), estima-se que, em 2040,

teremos 642 milhões de pessoas acometidas por esta doença. Na literatura, associações foram aventadas entre DM e vários cânceres, como de pâncreas, mama, bexiga, endométrio, colon e reto. Todos esses estudos apontam para a possibilidade da diabetes impactar negativamente no prognóstico.

No caso do câncer bucal, a relação não está bem estabelecida, mas parece envolver também a abordagem terapêutica. Tseng *et al.* (2015) trazem evidências de que seria menor o risco do câncer bucal se desenvolver em pacientes recém-diagnosticados com DM-2 e já em tratamento com metformina, comparativamente a pacientes diabéticos não-usuários do medicamento. Os estudos de Stokes *et al.* (2018) e Figueiredo *et al.* (2016) mostram efeitos benéficos deste antidiabético também no sentido de prolongar a sobrevida.

Dessa forma, estudos relevantes foram encontrados e mostram os efeitos benéficos deste antidiabético no sentido de prolongar a sobrevida. Para resolver esta lacuna na literatura, o trabalho objetiva verificar se existe relação entre diabetes mellitus e o câncer de boca, bem como entre metformina e câncer bucal. Em doença maligna já presente, analisar se o tratamento com o antidiabético pode impactar positivamente na sobrevida.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão do tipo sistemática, utilizando método organizado e sistematizado em que um conjunto de dados da literatura são analisados criteriosamente, reunindo evidências para responder a pergunta de pesquisa. A presente revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO e conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA, utilizando a estratégia de busca PICO e as bases de dados PubMed, BVS, CAPES, Google Acadêmico e SciElo.

O objetivo principal da pesquisa é verificar se, a metformina é capaz de prevenir e melhorar a sobrevida aos pacientes com o câncer bucal, bem como verificar se a diabetes é um fator de risco para a etiologia do câncer bucal e quanto esta doença interfere no prognóstico quando comparado aos não-diabéticos.

Foram incluídos estudos observacionais descritivos e analíticos como: estudos de coorte retrospectivo e prospectivo, estudos *in vitro* e *in vivo*, estudos de caso controle, série de casos, estudos transversais e meta-análises, publicados até 2024 nos idiomas de português, inglês e espanhol que abordassem o efeito protetor da metformina e como seu uso interfere na sobrevida, do mesmo modo a diabetes e sua associação com câncer bucal.

Os critérios de exclusão aplicados foram: (1) artigos indisponíveis em versão completa; (2) com evidências científicas e informações insuficientes e/ou com alto

risco de viés; (3) que abordavam a metformina combinada a outros medicamentos ou modalidades de tratamento.

A pesquisa foi realizada utilizando “MeSH terms” e “Entry terms” relacionados a câncer bucal, distúrbios potencialmente malignos, diabetes mellitus, metformina e prognóstico. Encontramos 1.382 artigos na base PubMed, 707 artigos na BVS, 5 artigos no SciELO, 98 artigos no CAPES e 100 artigos no Google Acadêmico.

A partir da leitura dos títulos e resumos, 545 artigos foram pré-selecionados. Destes, 149 artigos foram desconsiderados por serem duplicação e 172 artigos por não terem se enquadrado nos critérios de inclusão, 4 artigos não disponíveis na íntegra e 152 não atendem ao tema de pesquisa. Restaram 232 artigos que foram, então, lidos integralmente por dois examinadores calibrados. Desses, 18 trabalhos apresentaram a diabetes como fator de risco para o câncer bucal e apenas 1 trabalho relata não haver relação entre a DM2 e o prognóstico do câncer oral. Quanto ao efeito protetor da metformina, os 30 artigos encontrados apontam essa relação positiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação aos artigos incluídos, foram encontradas pesquisas com ano de publicação de 2004 até 2024 publicados em revistas de qualis A1 até B3. Estudos analíticos e descritivos incluídos publicados no Brasil, Estados Unidos, Alemanha, Suécia, Hungria, China, Índia e Grécia foram escolhidos.

Garcia *et al.* (2020), assim como outros autores, esclareceram que a relação entre DM e câncer bucal deve-se, principalmente, à hiperinsulinemia. Há estresse oxidativo e liberação de radicais livres que causam danos ao DNA, bem como ativação do receptor IGF1, que funciona como estimulador das vias proliferativas e anti-apoptóticas.

Quanto à metformina, Tseng *et al.* (2015) revelaram um dos mecanismos desse antidiabético para que haja redução do risco de câncer bucal, o medicamento inibe a inflamação crônica, suprime mTOR via ativação de AMPK, modula a imunidade, inibe a transdução de proteínas e promove melhora dos parâmetros metabólicos. Novos estudos são necessários para confirmar a eficácia e a segurança de sua aplicação no tratamento dessas neoplasias.

## CONCLUSÕES

Os resultados dessa revisão sistemática mostram que a metformina tem potencial para se tornar uma opção a ser considerada na abordagem terapêutica de pacientes com câncer bucal. Com relação à diabetes, parece importante que os pacientes portadores mantenham-se compensados e sejam examinados com vistas ao diagnóstico precoce de câncer bucal e de desordens potencialmente malignas.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por financiar esta produção acadêmica e fomentar a pesquisa dentro da instituição.

## REFERÊNCIAS

AHRENS, W. et al. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: The ARCADE study. **Oral Oncology**, v. 50, n. 6, p. 616–625, jun. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837514000657?via%3Dihub>

FIGUEIREDO, R. A. DE O. et al. Diabetes mellitus, metformin and head and neck cancer. **Oral Oncology**, v. 61, p. 47–54, 1 out. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368837516301348?via%3Dihub>

RAMOS-GARCIA, P. et al. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 27, n. 3, p. 404–421, 18 fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13289>

STOKES, W. A. et al. Survival impact and toxicity of metformin in head and neck cancer: An analysis of the SEER-Medicare dataset. **Oral Oncology**, v. 84, p. 12–19, 30 jun. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659721/pdf/nihms-1037181>

TSENG, C.H. Metformin may reduce oral cancer risk in patients with type 2 diabetes. **Oncotarget**, v. 7, n. 2, 16 dez. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811512/pdf/oncotarget-07-2000>