



Perfil dos pacientes com diabetes e neoplasia maligna de cabeça e pescoço atendidos em um Centro de Referência Oncológica no Amazonas

Bruna Soares Torres¹, José Lucas Flores Cid Souto², Ana Luiza Pinto Freire³, João Carlos Borborema Alfaia⁴, Joaquim da Cunha Lima Netto⁵, Beatriz Meirelles Domingues Couto⁶, Marco Antônio Cruz Rocha⁷, Maria Carolina Coutinho Xavier⁸, Lia Mizobe Ono⁹

Resumo

A *Diabetes mellitus* (DM) se tornou um problema de saúde crescente para todos os países. Não é considerada uma doença única, mas sim um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia. Esses distúrbios como a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, vistos na DM tipo 2, são associados a cânceres, como no caso do carcinoma da mama e do cólon. Paralelamente, tem se observado que a incidência de câncer de cabeça e pescoço em todo o mundo tem aumentado, estando entre os tipos mais comuns de câncer com, aproximadamente, 400.000 casos registrados todo ano. Pacientes com DM que apresentam neoplasias malignas de cabeça e pescoço podem apresentar comportamento mais agressivo da doença e prognóstico menos favorável. Este estudo objetiva analisar o perfil dos pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço que tenham DM como doença crônica. Foi realizado um estudo observacional, analítico e transversal, no qual foram avaliados os pacientes diabéticos com neoplasia de cabeça e pescoço dos ambulatórios de cirurgia de cabeça e pescoço da FCECON. A maioria dos pacientes do estudo eram mulheres, com idade média de 59 anos. A medicação hipoglicemiante mais utilizada pelos pacientes foi a Metformina (64%) e o tipo de carcinoma mais frequentemente encontrado foi o de tireoide, no entanto outros estudos são necessários para validar definitivamente a associação entre as neoplasias de cabeça e pescoço e a DM.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, hiperglicemia, câncer de cabeça e pescoço.

Profile of patients with diabetes and head and neck malignant neoplasm treated at an Oncology Reference Center in Amazonas.

Diabetes mellitus (DM) has become a growing health issue all over the world. It is not considered a single disease, but a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia. Resistance to insulin and hyperinsulinemia have been observed in type 2 DM and they are usually linked to breast and colon carcinoma. In addition, increasing incidence of head and neck cancer has been seeing worldwide with approximately 400,000 cases registered every year, figuring amongst the most common type of cancer. Diabetes mellitus patients who have head

¹ Acadêmica medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, brunasoarestorres@hotmail.com
correspondência

² Acadêmica medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, joselucas1552@hotmail.com

³ Acadêmica medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, analuizafreire02@hotmail.com

⁴ Acadêmica medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, jcbalfaia@gmail.com

⁵ Acadêmica medicina, Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, joaquimnetto1999@gmail.com

⁶ Acadêmica medicina – Universidade Nilton Lins, Manaus - AM, biameirellescouto@hotmail.com

⁷ Médico especialista do Depto de Cabeça e Pescoço FCECON, Manaus - AM, thortub@msn.com

⁸ Médica especialista do Depto de Cabeça e Pescoço FCECON, Manaus - AM, mariaccxs@hotmail.com

⁹ Cirurgiã-dentista e pesquisadora da FCECON, Manaus - AM, mliia_99@yahoo.com

and neck malignant neoplasms may present more aggressive behavior of the disease and less favorable prognosis. The present study aimed to analyze the profile of patients with head and neck malignant neoplasms with diabetes mellitus as a chronic disease. An observational, analytical, cross-sectional study with diabetic patients with head and neck neoplasia from the FCECON Head and Neck Surgery Outpatient Clinics was carried out. The majority of the patients in the study were women, with an average age of 59 years. The hypoglycemic medication most used by the patients was the Metformin (64%) and the type of carcinoma most frequently found was thyroid. Further studies are needed to definitively validate the association between head and neck neoplasms and diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, hyperglycemia, head and neck cancer.

1. Introdução

A *Diabetes mellitus* (DM) se tornou um problema de saúde crescente para todos os países, independente do seu grau de desenvolvimento. As complicações agudas e crônicas influenciam negativamente a qualidade de vida e sobrevivência dos portadores da doença^{1,2}. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF), divulgados em

2015, 8,8% da população mundial entre 20 e 79 anos de idade vivia com diabetes, sendo que somente no Brasil haviam 14,3 milhões². Persistindo as tendências descritas, em 2040 teremos mais de 642 milhões de pessoas diabéticas no mundo e no Brasil teremos mais de 23,3 milhões³. Para tanto, é importante conhecer as glicemias estimadas para cada faixa etária (tabela 1)⁴.

Tabela 1: Objetivos glicêmicos para indivíduos com e sem DM1.

Glicemia	Não diabético (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL)	Adultos com DM1 (mg/dL)
Jejum	65 a 100	70 a 145	70 a 130
Pós-prandial	80 a 126	90 a 180	< 180

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020

O número de casos de câncer aumentou consideravelmente em todo o mundo e configura-se, atualmente, como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial⁵. As neoplasias de cabeça e pescoço estão entre as mais comuns em todo o mundo, com cerca de 400.000 novos casos sendo registrado todos os anos. O câncer de tireoide, por exemplo, é a neoplasia mais comum do sistema endócrino e ocupa a oitava posição no *ranking* mundial dos cânceres que acometem mulheres. Já o câncer de laringe representa cerca de 25% dos tumores malignos que acometem essa área e 2% de todas as doenças malignas⁶. Por conta do grande número

de pessoas com as neoplasias descritas, já existem muitos estudos que procuram associar o câncer à diabetes, entretanto nenhum destes chegou a uma conclusão sobre esse assunto¹.

A DM não é considerada uma doença única, mas sim um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia. Esta pode ser causada por uma produção insuficiente de insulina ou pela não resposta adequada do corpo a esse hormônio. A insulina é um hormônio promotor de crescimento com efeitos mitogênicos. Vários estudos em animais, complementados por estudos de caso em humanos, demonstraram o papel crítico do fator de crescimento semelhante à insulina em todos os

estágios do crescimento de mamíferos. Assim, tem sido sugerido que a hiperinsulinemia associada à resistência à insulina possa promover carcinogênese⁷.

As vias biológicas plausíveis que ligam o DM ao surgimento de neoplasias malignas incluem: efeitos da medicação antidiabética; aumento concomitante do índice de massa corporal (IMC); exposição crônica a glicose e triglicérides; elevada prevalência de deficiência de vitamina D em diabéticos⁸.

Níveis elevados de insulina podem contribuir diretamente com a proliferação de células neoplásicas por meio da estimulação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1, somatomedina C ou IGF-1⁹. O fato dessas neoplasias terem uma alta necessidade de glicose para alimentar sua proliferação pode aumentar a possibilidade de uma hiperglicemia não tratada, podendo assim contribuir com o crescimento tumoral¹⁰. Vários estudos relatam que os diabéticos têm uma tendência maior a terem lesões como eritroplasia e leucoplasia, as quais podem predispor ao câncer bucal^{11, 12}.

Pouco se sabe sobre a relação do câncer e dos efeitos da medicação antidiabética. Porém, é muito importante o tipo de terapia medicamentosa receitada, tendo em vista tratamentos que aumentam os níveis séricos de insulina (sulfonilureias e insulina exógena) e os que reduzem a resistência insulínica (glitazonas e metformina). Estudos mostraram que os pacientes em uso de medicamentos que aumentam os níveis séricos de insulina estavam mais propensos a ter uma morte relacionada ao câncer quando comparados com pacientes que ingeriam medicamentos relacionados à redução da resistência à insulina^{13,14}. Além disso, artigos mostram que a metformina pode ter efeitos protetores em relação ao desenvolvimento do

câncer, pois esse medicamento tem como alvo a proteína quinase, a qual é ativada por AMP, que induz a captação de glicose nos músculos. Essa ativação da proteína quinase por AMP requer LKB1, um supressor de tumor que, teoricamente, inibiria o câncer¹³.

Poucos estudos foram desenvolvidos associando diabetes à carcinomas de cabeça e pescoço, mas alguns estudos sugerem que a medicação utilizada para tratar a diabetes pode interferir na predisposição ao desenvolvimento de neoplasias em geral¹.

Diante dos fatos, através da avaliação das neoplasias de cabeça e pescoço nos pacientes diabéticos na FCECON, buscou-se procurar a associação da diabetes e o desenvolvimento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço como forma de colaborar de positivamente no prognóstico da doença e melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Para isso, o objetivo desse estudo foi descrever o perfil dos pacientes com DM que realizaram tratamento para neoplasias de cabeça e pescoço (laringe, hipofaringe, cavidade oral e tireoide) na FCECON, assim como identificar as principais medicações hipoglicemiantes utilizadas, os tipos histológicos das neoplasias identificadas, os tratamentos oncológicos realizados (cirúrgico e não cirúrgico) e a prevalência de recidivas e persistência de doença nos pacientes entrevistados.

2. Material e Métodos

Durante setembro de 2019 a julho de 2020 foram avaliados os pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço e que tinham DM nos ambulatórios de cirurgia de cabeça e pescoço da Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas – FCECON, onde foi feito um estudo prospectivo, observacional, analítico e transversal.



Segundo a estimativa do INCA (2019) de casos de neoplasia de laringe, cavidade oral e tireoide no estado do Amazonas em 6 meses foi de aproximadamente 480⁶ e o Ministério da Saúde refere que nesse mesmo ano 8,9% da população brasileira era diabética¹⁵. Sendo assim, a nossa amostra foi constituída por 38 pacientes, de maneira que se garantisse um erro amostral não superior a 5% e confiabilidade de 95%.

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), aprovado em 02 de setembro de 2019 com o número de aprovação 3.549.136 (CAAE:17498919.3.0000.0004).

Como critérios de inclusão os pacientes deveriam ser maiores de 18 anos; portadores de DM, estando em uso de hipoglicemiantes orais ou insulina e com neoplasia maligna de laringe, hipofaringe, cavidade oral ou tireoide atendidos no ambulatório de cabeça e pescoço da FCECON. Os pacientes então eram convidados a participar do estudo, os que aceitaram tinham suas dúvidas esclarecidas e após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), eram coletados dados sócio econômicos, sobre o tratamento da DM (tempo de diagnóstico da doença, medicamentos em uso e doses) e do câncer, sendo que deste último foram anotados o tipo histológico, estadiamento, informações sobre os tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos realizados, se houve recidiva da doença ou persistência de doença. Eram então registrados peso e altura, pressão arterial, feito o registro da glicemia capilar e seu resultado era entregue por escrito ao participante da pesquisa e ao médico assistente do ambulatório. Ao final foi feita a análise descritiva dos dados.

3. Resultados e discussão

Durante o período do estudo foram entrevistados 25 pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço e que tinham DM. A maior parte dos participantes do estudo eram do sexo feminino (76%) e somente seis eram do sexo masculino (34%), isso provavelmente ocorreu pois houve uma alta demanda de cânceres de tireoide que são mais comuns no sexo feminino enquanto outros tipos de câncer têm maior prevalência no sexo masculino¹⁶. A idade média foi de aproximadamente 59 anos, sendo que somente um paciente tinha idade abaixo de 40 anos. A naturalidade mais frequente entre os participantes foi Manaus (32%), seguido por vários municípios do interior do Amazonas, cada um deles representando 4% (somados representaram 64%) e somente um era de outro estado, representando 4% dos pacientes. Quanto à raça, 64% se declararam pardos, 24% brancos, 8% indígenas e um preferiu não declarar sua raça. Segundo dados do IBGE, o estado do Amazonas apresenta maior prevalência de pardos em comparação com outras raças, diferente de outros estados do Brasil, fato que justifica maior prevalência de pardos entre os entrevistados.¹⁷

Com relação aos fatores de risco estudados, 92% alegaram não ter história passada ou presente de elitismo e/ou tabagismo. No que diz respeito ao índice de massa corporal (IMC), 48% apresentaram IMC entre 25 e 30, 32% entre 30-35 e 20% acima de 35. A OMS classifica como sobrepeso qualquer valor de IMC entre 25 e 29,9 e a obesidade inclui qualquer valor de IMC igual ou maior que 30, sendo assim, pode-se dizer que existe um alto índice de sobrepeso e obesidade entre os entrevistados.¹⁸

A glicemia apresentou um valor médio de aproximadamente 210,1mg/dL, com tempo de jejum médio

Ciências da Saúde

de 2 horas e 49 minutos. O objetivo glicêmico pós prandial para indivíduos adultos diabéticos é de menos que 180mg/dL, o que demonstra que a maioria dos indivíduos estava com glicemia acima do valor esperado para diabéticos em jejum (70 a 130mg/dL) e em período pós prandial (< 180mg/dL)⁴. A maior glicemia registrada foi de 381mg/dL, enquanto a menor foi de 104mg/dL. Entre os participantes com os cinco maiores índices glicêmicos, dois eram portadores de neoplasia de tireoide, um de língua, um de rinofaringe e um de parótida. A maior incidência de câncer de tireoide entre os pacientes com maior glicemia pode ser justificada pela alta prevalência desta neoplasia em comparação com as demais.¹⁶

Em se tratando das medicações hipoglicemiantes, 16 (64%) utilizavam metformina, sendo que desses, 11 (68,7%)

usavam essa medicação em associação com outras drogas e cinco (31,3%) utilizavam essa droga sem nenhuma outra associação. A segunda medicação mais utilizada foi a glibenclamida, com um total de cinco usuários (20%), dos quais quatro (80%) usavam em associação e somente um usava em monoterapia (20%). A terceira medicação foi a gliclazida, usada por quatro participantes (16%), sendo que todos utilizavam a droga em associação a outras medicações. A insulina NPH era utilizada por três (12%), sempre em associação a outras drogas, enquanto a insulina regular era usada por somente 2 (8%), também em associação. Três participantes da pesquisa (12%) não souberam informar o nome da medicação que fazem uso para tratamento da doença (Gráfico 1).

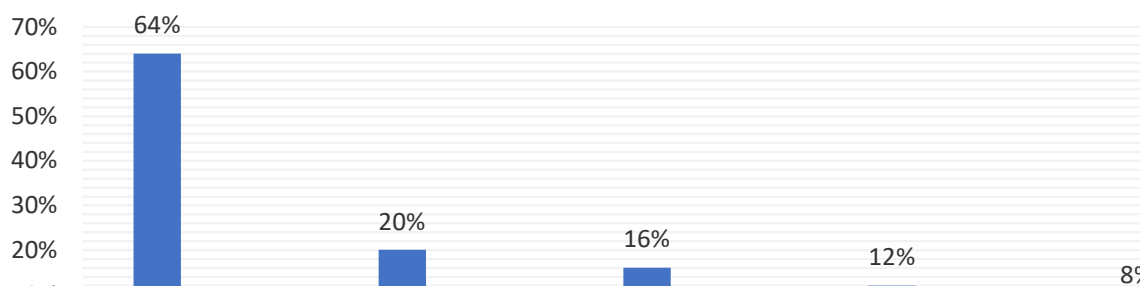


Gráfico 1 - Medicações hipoglicemiantes usadas pelos pacientes diabéticos em tratamento para neoplasias de cabeça e pescoço na FCECON

A metformina é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas. Devido ao seu perfil de toxicidade e à sua eficácia clínica é a principal escolha no tratamento da DM tipo dois.¹⁹ O fármaco reduz os níveis de glicose principalmente diminuindo a gliconeogênese hepática, o que leva a um declínio médio nos níveis de insulina, e também promove a captação de glicose no músculo.²⁰ Entende-se que o uso da metformina traria benefícios no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, exercendo uma espécie de

efeito protetor, e alguns autores ainda referem que uma nova geração de drogas anticâncer à base desta droga possa vir do apoio no futuro.²¹

Com relação ao tipo de neoplasia de cabeça e pescoço, a maioria (64%) apresentava a tireoide como sítio de acometimento, seguido por laringe e língua (representando 8% cada) e por último rinofaringe, parótida, amígdala, palato duro e palato mole (representando 4% cada). Segundo o INCA, o câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema

Ciências da Saúde

endócrino e ocupa a 5ª (mulheres) e 13ª (homens) posição no ranking dos cânceres no Brasil (Gráfico 2).¹⁶ Tem-se observado um acelerado crescimento mundial, parte deve-se ao aumento da utilização precoce de métodos de rastreio e diagnóstico por imagem ²².

No que diz respeito ao tratamento, 84% dos realizou tratamento cirúrgico (tireoidectomia, glossectomia, parotidectomia, amigdalectomia ou

maxilectomia) e os 16% restantes não realizaram cirurgia alguma. Quanto ao tratamento não cirúrgico do câncer de tireoide, a iodoterapia foi tratamento de escolha em 10 (62,5%) dos 16 pacientes. Quanto aos tratamentos não cirúrgicos das outras neoplasias, excluindo apenas tireoide, seis (66,6%) realizaram radioterapia e quatro (44,4%) realizaram quimioterapia.



Gráfico 2 - Sítios de neoplasias de cabeça e pescoço em pacientes com diabetes mellitus na FCECON

Houve persistência de doença em cinco participantes da pesquisa (20%) após o fim tratamento. Quanto a recidiva, quatro (16%) deles apresentaram, sendo dois carcinomas de tireoide, um de língua e um de rinofaringe.

O tratamento para as neoplasias de cabeça e pescoço, envolvem uso de cirurgia, radiação e/ou quimioterapia, variando sempre a depender da ressecabilidade, localização do tumor e da viabilidade de abordagens que visem à preservação dos órgãos acometidos ²³. A principal opção de tratamento para doença primária, secundária e recorrente é cirurgia²⁴. Para o câncer de tireoide o seu tratamento é baseado na excisão cirúrgica da neoplasia, sendo realizado tireoidectomia total ou parcial em casos selecionados com perfil de

baixo risco, podendo ou não ser acompanhado da iodoterapia .²²

A DM por ser uma doença crônica, frequentemente se relaciona com a totalidade dos tumores. Apesar de ainda incerto o seu papel como fator de risco para o desenvolvimento neoplásico, estudos mostraram que a DM pode estar associada à maior malignidade dos tumores de cabeça e pescoço por meio da irregularidade no controle glicêmico, resistência insulínica, inflamação crônica ou ainda deficiência imunológica. Fatores estes que interferem diretamente no prognóstico do paciente portador do tumor.²⁵

4. Conclusão

Os resultados dessa pesquisa foram comprometidos devido a suspensão das atividades presenciais desde o dia 17 de março de 2020 em razão da Pandemia



Ciências da Saúde

do COVID-19. Devido à limitação de acesso ao ambiente hospitalar não foi possível obter as informações necessárias em prontuários para avaliar o estadiamento oncológico e não tivemos oportunidade de continuar a busca ativa ambulatorial para atingir o número esperado de participantes da pesquisa.

Foi possível observar que a metformina é uma medicação usada com bastante frequência entre os portadores de DM, o que parece ser positivo caso seja comprovado que a medicação tenha de fato efeitos protetores em relação ao desenvolvimento do câncer. Com os valores médios de índice glicêmico obtidos, foi possível observar que a maioria dos pacientes não possuía controle glicêmico adequado.

Outros estudos são necessários para validar definitivamente a associação entre as neoplasias de cabeça e pescoço e a DM. Faz-se de grande importância que outras pesquisas observem o comportamento das principais medicações hipoglicemiantes a fim de ajustar esse tratamento de forma a aliar o controle da DM a um melhor prognóstico em relação ao câncer.

Agradecimentos

Agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas – FAPEAM, pelo financiamento do estudo. Ao Departamento de Cabeça e Pescoço e Ensino e Pesquisa da FCECON, pelo apoio e disponibilidade.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a

permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:GLOBOCAN2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
2. SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017. SEABRA, A.L.R.
3. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254–8.
4. SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. SEABRA, A.L.R.
5. Park B, Kong SY, Kim J, Kim Y, Park IH, Jung SY, et al. Health Behaviors of Cancer Survivors in Nationwide Cross-Sectional Survey in Korea: Higher Alcohol Drinking, Lower Smoking, and Physical Inactivity Pattern in Survivors with Higher Household Income. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):1-8
6. Tipos de Câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>>. Acesso em: 10 maio. 2019.
7. Yan Y, Hu F, Wu W, Ma R, Huang H. Expression characteristics of proteins of IGF-1R, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Med (United States)*. 2017;96(12):1–5.
8. Shih S-R, Chiu W-Y, Chang T-C, Tseng C-H. Diabetes and Thyroid Cancer Risk: Literature Review. *Exp Diabetes Res [Internet]*. 2012;2012(Table 1):1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jdr/2012/578285/>
9. Oberman B, Khaku A, Camacho F, Goldenberg D. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer. *Am J Otolaryngol [Internet]*. 2015;36(4):535–41. Available from: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070915000642>>
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al.



Ciências da Saúde

- Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207–21.
11. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncology* 2004;40:158–63.
 12. Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas G Jr. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992;21:364–6.
 13. Ateron KOJJVANH. Metformin Associated With Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):322–6.
 14. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766–77.
 15. Ministério da Saúde. Diabetes Mellitus. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>>. Acesso em 10 de maio de 2019.
 16. Brasil. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. [Internet]. Ministério da Saúde. 2020. 128 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2020/estimativa-2020.pdf>
 17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Universo – Indicadores Sociais Municipais. Censo de 2010. Disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/am/pesquisa/23/25124>. Acesso em março de 2022.
 18. Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. *Obes Res*. 2001;3(2):173-8
 19. Edilson Neto, Lídia Marques, Maria Augusta Ferreira, Patricia Lobo, Francisco Junior, Gisela Camarão. Metformina: uma revisão da literatura. *Revista Saúde e Pesquisa*, Maringá, v. 8, n. 2. 2015. P. 355-362, p. 1-8.
 20. Alexander, G. C.; Sehgal, N. L.; Moloney, R. M.; Stafford, R. S. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med*, v. 168, p. 2088-2094. 2008.
 21. Figueiredo, Rejane Augusta de Oliveira. Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço. 2016. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/T.6.2016.tde-26022016-141353. Acesso em março de 2022.
 22. Grani G, Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Follicular thyroid cancer and Hürthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(6):500–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30325-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30325-X)
 23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. Vol. 2, 2008. [Accessed in Jan 30 2013]. Available in: <http://www.nccn.org>
 24. Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO* 2010;58(8):762-9.
 25. Wang X, Wang H, Zhang T, Cai L, Dai E, He J. Diabetes and its potential impact on head and neck oncogenesis. *J Cancer*. 2020;11(3):583-591. doi:10.7150/jca.35607