**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Tipos de tabaco e bebidas alcoólicas e câncer de cabeça
e pescoço**

Suely Aparecida Kfourir Sakaguti

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
do título de Doutora em Ciências.**

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

**São Paulo
2018**

Tipos de tabaco e bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço

Suely Aparecida Kfoury Sakaguti

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

**São Paulo
2018**

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Dedicatória

Na pessoa do “Sr Darci”, que cheguei a conhecer e que faleceu há alguns anos em decorrência de um câncer na laringe, quero dedicar esta pesquisa a todos os pacientes que, ao permitirem a utilização de seus dados, contribuíram para a realização deste trabalho.

Dura realidade

A casa do Sr. Darci “ serralheiro” faz parte de minha trajetória cotidiana e, hoje, como de costume, o encontrei. Sr Darci, nos seus 52 anos, não se apresentava do modo como habitualmente ficava: postado com seu cigarro, inseparável, à mão.

Desta vez, o cenário era bem diferente, pois, ao invés do cigarro, uma sonda nasogástrica passou a fazer parte de sua aparência.

Olhar longínquo parecia estar avaliando todo o período compreendido entre o início do prazer pelos vícios, inclusive a bebida, e a dura realidade do diagnóstico de câncer de laringe.

Não tão surpresa com esta triste consequência, arrisquei minha pergunta: Bom dia, Sr. Darci, sua doença é grave? Ele, com a cabeça, sinalizou a afirmativa.

É câncer de laringe? Mais uma vez, concordou... Em gestos, pois nas devidas circunstâncias, não lhe era possível falar!

Os principais culpados foram o cigarro e a bebida, seus companheiros fiéis, mas infelizmente ele confessou que sabia, mais ou menos, dos riscos a que estava exposto até então.

A partir de agora, pouco lhe resta, além da convivência com a doença e as sequelas que os tratamentos dela trazem.

Fiquei sensibilizada e, agradecida aos “céus”, por poder estudar e contribuir de forma muito ínfima e singela, na compreensão da etiologia deste agravo. E, mais que isso, querer acalantar àqueles que dela padecem!

Agradecimentos

A Deus, por atender um desejo que ficou hibernando por tanto tempo...

A minha família, pelo caminhar juntos em todos os momentos nestes anos.

Ao orientador Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, que, dando-me a oportunidade da pós-graduação, colocou-me diante de muitos desafios, nos quais me certifiquei, mais uma vez, que disciplina e dedicação são ingredientes imprescindíveis para um bom êxito. Serei eternamente grata!

Aos membros da pré-banca, professores Dr. José Maria Pacheco de Souza, Dr. Marcos Brasilino de Carvalho, Dra. Maria Paula Curado e Dra. Tatiana N. Toporcov, meus agradecimentos por sugestões oportunas.

Aos Professores do Departamento de Epidemiologia, meu carinho e gratidão, enquanto aluna e, também, durante os dois anos em que fui representante discente no Conselho do Departamento.

A Faculdade de Saúde Pública, na pessoa de todos que dão vida a este ambiente: professores, funcionários e alunos. O auxílio financeiro concedido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) durante o doutorado.

Um amigo, já o seria suficiente, mas.... Foram muitos, nestes anos de convívio e aprendizado: AMO VOCÊS, indistintamente!!! Agradeço por toda a amizade e tudo que ela insere em si: presença, solidariedade, acalento, alegrias...

Ao colega Eduardo de Masi, minha gratidão especial pelos esclarecimentos nas análises de dados e, mais que isso, por me fazer acreditar estar agindo corretamente.

Gratidão ao Dr. Ricardo Luiz Lorenzi, por sua solicitude nos esclarecimentos diante de minhas dúvidas sobre o manuseio da base de dados da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO).

Escrevi no período entre o mestrado e o doutorado...

"Enquanto se almeja"

*Enquanto não é e se almeja,
Dois mundos batem num só peito
Duas emoções, contradições.*

*Enquanto não é e se almeja,
O sonho convive com a realidade,
Caminham juntos, inquietantes.
Imaginando a reta de chegada*

*Enquanto não é,
Almeja-se,
Mas, quando se almeja,
ALCANÇA!!!*

Suely - 11/07/13

*O que for a profundidade do teu ser, assim será teu desejo.
O que for o teu desejo, assim será tua vontade.
O que for a tua vontade, assim serão teus atos.
O que forem teus atos, assim será teu destino.*

Bṛihadaranyaka Upanishad IV, 45

(A principal escritura a várias escolas do Hinduísmo)

Financiamentos

Este projeto de doutoramento utiliza dados de três Estudos Multicêntricos: Estudo Multicêntrico Latino-Americano de fatores Ambientais, Vírus e Câncer da Cavidade Oral e da Laringe, financiados com recursos da European Commission. Processo N° IC18-CT97-0222 e da Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (FAPESP). Processos 01/01768-2; 04/12054-9; 10/51168-0; a doutoranda recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) para a realização do programa.

RESUMO

Kfouri Sakaguti SA. Tipos de tabaco e bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço [Tese de doutorado] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2018.

Introdução. Fatores de risco para agravos à saúde se alteram no tempo e no espaço. No que diz respeito ao câncer de cabeça e pescoço (CCP), as associações com tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas estão bem estabelecidas. Dados da literatura sugerem que os tipos mais prevalentes de tabaco e álcool numa população estão associados a riscos mais elevados de câncer. No Brasil, poucos estudos epidemiológicos investigaram o efeito de distintos tipos de tabaco e álcool no CCP. **Objetivo.** Mensurar a razão probabilística de risco para CCP por tipos de tabaco e álcool no consumo não exclusivo (uso de mais de um tipo de tabaco ou bebida alcoólica) e consumo exclusivo (uso de apenas um tipo de tabaco ou bebida alcoólica). **Métodos.** O presente estudo têm origem em três projetos multicêntricos: Latino-Americano, conduzido de 03/1999 a 12/2001; Genoma Clínico do Câncer realizado de 07/2000 a 08/2011; e o Temático Marcadores de Agressividade em Tumores de Cabeça e Pescoço (GENCAPO), conduzido de 07/2011 a 06/2015. Assim, constituiu-se um estudo caso-controle com dados provenientes de hospitais do Estado de São Paulo. Os casos foram diagnosticados com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, confirmados histologicamente. Os controles, pacientes com outras doenças que não câncer, foram selecionados em alguns dos hospitais de procedência dos casos. Tanto os casos quanto os controles foram entrevistados por meio de questionários com informações sobre características e hábitos, bem como dados sobre educação e história ocupacional. As associações entre as variáveis tipo de tabaco e tipo de bebidas alcoólicas com CCP, foram estimadas pelo *odds ratio* (OR) e respectivo intervalo de 95% de confiança (IC 95%) via regressão logística não-condicional, ajustados pelas variáveis de confusão: sexo (feminino, masculino), idade (< 50 anos, 50-59 anos e ≥ 60 anos), escolaridade (superior, intermediário, analfabeto), ocupação (manual qualificado, manual não qualificado e outros), estudos multicêntricos (Latino-Americano, Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO), tabagismo (maços-anos total: Nunca fumaram, <20 maços-ano, ≥ 20 e < 40 maços-anos e ≥ 40 maços-anos, para ajuste do efeito do álcool) e consumo de etanol total (Nunca beberam, ≤ 100 Kg, > 100 e ≤ 900 e > 900 kg, para ajuste do efeito do tabaco). **Resultados.** Os riscos decorrentes do tabagismo foram mais expressivos para hipofaringe particularmente, no padrão não-exclusivo e consumo ≥ 40 maços-ano OR 36,1 (IC95% 11,1-117,6); para orofaringe, laringe e cavidade oral, os riscos foram, respectivamente: OR 16,1 (IC95% 10,4-24,9); OR 14,2 (IC95% 9,6-21,0); OR 7,4 (IC95% 5,6-10,0). Na condição de consumo exclusivo, para a mesma categoria ≥ 40 maços-ano para cigarro industrializado, os riscos foram discretamente menos intensos: OR 31,9 (IC95% 9,7-104,3); OR 15,4 (IC95% 9,9-24,0); OR 13,1 (IC95% 8,8-19,5) OR 7,1 (IC95% 5,3-9,6), respectivamente, para hipofaringe, orofaringe, laringe e cavidade oral. No consumo de álcool, foram observadas maiores associações de CCP com as bebidas destiladas. Na condição de consumo exclusivo, para orofaringe o nível de consumo de destilados ≥ 2000 Kg induziu OR 39,1 (IC 95% 12,7-121,8) em comparação aos que nunca beberam. O uso simultâneo de tabaco e álcool fez aumentar sensivelmente o risco de CCP: OR 10,5 (IC95% 8,5-13,0). **Conclusões.** Entre os tabagistas com o padrão não-exclusivo de consumo, os maiores riscos foram observados para hipofaringe. Entre os consumidores de bebidas alcoólicas, os destilados conferiram maiores riscos nos dois padrões de consumo. No consumo de cerveja e vinho, as diferenças na intensidade das associações com CCP tornaram-se evidentes apenas nas categorias de maior consumo.

Descritores - Câncer de cabeça e pescoço, tipos de tabaco, tipos de bebidas alcoólicas, estudo caso-controle

ABSTRACT

Kfouri Sakaguti SA. Types of tobacco and alcoholic beverages and head and neck cancer [Thesis] São Paulo: School of Public Health (USP), 2018.

Introduction. Risk factors for health problems change over time and space. With regard to head and neck cancer (HNC), associations with smoking and alcohol consumption are well established. Literature data suggest that the most prevalent types of tobacco and alcohol in a population are associated with higher risks of cancer. In Brazil, few epidemiological studies have investigated the effect of different types of tobacco and alcohol on HNC. **Objectives.** Measure the probabilistic risks for HNC by tobacco and alcohol types in non-exclusive consumption (use of more than one type of tobacco or alcoholic beverage) and exclusive consumption (use of only one type of tobacco or alcoholic beverage). **Methods.** The present study has origin from three multicentric projects: Latin American, conducted from 03/1999 to 12/2001; Clinical Genome of Cancer performed from 07/2000 to 08/2011; and the Thematic Markers of Aggression in Head and Neck Tumors (GENCAPO), conducted from 07/2011 to 06/2015. Thus, it is a case-control study with data from hospitals in the State of São Paulo. The cases were diagnosed with squamous cell carcinoma of the head and neck, histologically confirmed. The controls, patients with diseases other than cancer, were selected in some of the hospitals where the cases originated. Both cases and controls were interviewed through questionnaires with information on characteristics and habits, as well as data on education and occupational history. Associations between the variables tobacco type and type of alcoholic beverages with HNC were estimated by the odds ratio (OR) and respective 95% confidence interval (CI 95%) through non-conditional logistic regression adjusted for confounding variables: sex (female, male), age (<50 years, 50-59 years and ≥ 60 years), schooling (upper, intermediate and illiterate), occupation (qualified manual, unqualified manual and others), multicenter studies, smoking (Never smoked, <20 pack-years, ≥ 20 and <40 pack-years and ≥ 40 pack-years, to adjust the effect of alcohol) and total ethanol (Never drank, ≤ 100 kg, > 100 and ≤ 900 and > 900 kg, to adjust the effect of tobacco). **Results.** The risks due to smoking were more significant for the hypopharynx, particularly, in the non-exclusive pattern and consumption ≥ 40 packs per year OR 36,1 (95% CI 11,1-117,6); for oropharynx, larynx and oral cavity, the risks were: OR 16,1 (95% CI, 10,4-24,9); OR 14,2 (95% CI 9,6-21,0); OR 7,4 (95% CI 5,6-10,0). In the exclusive consumption condition, for the same category ≥ 40 packets per year for industrialized cigarettes, the risks were slightly less intense: OR 31,9 (95% CI 9,7-104,3); OR 15,4 (95% CI 9,9-24,0); OR 13,1 (IC95% 8,8-19,5); OR 7,1 (IC95% 5,3-9,6), respectively, for hypopharynx, oropharynx, larynx and oral cavity. In alcohol consumption, higher associations of HNC with distilled beverages were observed. In the exclusive consumption condition, consumption level of distilled ≥ 2000 kg induced OR 39,1 (95% CI: 12,7-121,8) for oropharynx. Simultaneous use of tobacco and alcohol increased the risk of HNC: OR 10,5 (95% CI 8,5-13,0). **Conclusions.** Among smokers with the non-exclusive pattern of consumption, the greatest risks were observed for the hypopharynx. Among the consumers of alcoholic beverages, the distilled conferred greater risks in the two patterns of consumption. In beer and wine consumption, differences in intensity of associations with HNC became evident only in the higher consumption categories.

Descriptors - head and neck cancer, types of tobacco, types of alcoholic beverages, case-control study

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	22
2. REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	26
2.2 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	28
2.2.1 Principais fatores de risco	28
2.2.1.1 Tabagismo	29
2.2.1.2 Consumo de bebidas alcoólicas	35
2.2.2 Outros fatores de risco	45
2.2.2.1 Estrato socioeconômico	45
2.2.2.2 Atividade ocupacional	46
2.2.2.3 Papilomavírus humano	48
3. JUSTIFICATIVA	49
4. OBJETIVOS	50
4.1 GERAL	50
4.2 ESPECÍFICOS	51
5. MATERIAL E MÉTODOS	52
5.1 DELINEAMENTO E FONTE DOS DADOS	52
5.2 DEFINIÇÃO DE CASOS	53
5.3 DEFINIÇÃO DE CONTROLES	53
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	54
5.5 COLETA DOS DADOS	55

5.5.1 Estudo Latino-Americano	55
5.5.2 Estudo Genoma Clínico do Câncer e estudo GENCAPO	55
5.6 TAMANHO DA AMOSTRA	56
5.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO	57
5.7.1 Variáveis independentes principais	57
5.7.2 Variável dependente	59
5.7.3 Variáveis de confusão	59
5.8 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
6. ASPÉCTOS ÉTICOS	63
7. RESULTADOS	64
7.1 ANÁLISE DESCRITIVA	64
7.1.1 Evolução anual da frequência do tabagismo, 1999-2015	65
7.1.2 Evolução anual da frequência do consumo de bebidas alcoólicas, 1999-2015	69
7.2 ANALISE UNIVARIADA	75
7.2.1 Características sociodemográficas	75
7.2.2 Tabagismo	77
7.2.2.1 Consumidores exclusivos para tabagismo	77
7.2.2.2 Consumidores não exclusivos para tabagismo	83
7.2.3 Consumo de bebidas alcoólicas	88
7.2.3.1 Consumidores exclusivos para bebidas alcoólicas	88
7.2.3.2 Consumidores não exclusivos para consumo de bebidas	92
7.3 ANÁLISE MÚLTIPLA	96
7.3.1 Tabagismo	96
7.3.1.1 Tabagismo e câncer da cavidade oral	96

7.3.1.2 Tabagismo e câncer da orofaringe	97
7.3.1.3 Tabagismo e câncer da hipofaringe	97
7.3.1.4 Tabagismo e câncer da laringe	98
7.3.2 Consumo de bebidas alcoólicas	98
7.3.2.1 Consumo de bebidas alcoólicas e câncer da cavidade oral	99
7.3.2.2 Consumo de bebidas alcoólicas e câncer da orofaringe	99
7.3.2.3 Consumo de bebidas alcoólicas e câncer da hipofaringe	99
7.3.2.4 Consumo de bebidas alcoólicas e câncer da laringe	100
7.4 EFEITO CONJUNTO DO TABACO E ÁLCOOL E CCP	109
8. DISCUSSÃO	111
8.1 TABAGISMO	112
8.1.1 Consumidores exclusivos de determinado tipo de uso de tabaco	113
8.1.2 Consumidores não exclusivos de determinado tipo de uso de tabaco	116
8.1.3 Análise múltipla para tabagismo	116
8.2 CONSUMO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS	118
8.2.1 Consumidores exclusivos de bebidas alcoólicas específicas	119
8.2.2 Consumidores não exclusivos no consumo de bebidas alcoólicas específicas	122
8.2.3 Análise múltipla para consumo de bebidas alcoólicas	122
8.3 EFEITO CONJUNTO DO TABACO E CONSUMO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS	124
9. CONCLUSÕES	127
10. REFERÊNCIAS	128
11. ANEXOS	142
11.1 Anexo 1- Localizações topográficas	144
11.2 Anexo 2- Doenças consideradas na admissão dos controles	145

11.3 Anexo 3-	Termo de consentimento Estudo Latino-Americano	146
11.4 Anexo 4-	Questionário estilo de vida Estudo Latino-Americano	147
11.5 Anexo 5-	Termo de consentimento Estudo GENCAPO	148
11.6 Anexo 6-	Questionário estilo de vida Estudo GENCAPO	149
11.7 Anexo 7-	Questionário estilo de vida Estudo Genoma Clínico do Câncer	150
11.8 Anexo 8-	Esquema de ERIKSON e GOLDTHORPE	151
11.9 Anexo 9-	Aprovação pelo CONEP do Estudo Latino-americano	152
11.10 Anexo 10-	Aprovação pelo CONEP do projeto Genoma Clínico do Câncer	153
11.11 Anexo 11-	Aprovação pelo CONEP do projeto GENCAPO	154
11.12 Anexo 12-	Aprovação da pesquisa de doutoramento pelo Comitê de Ética em pesquisa da FSP (USP)	155

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADH	Álcool desidrogenase
ALDH	Aldeído desidrogenase
CBO	Classificação Brasileira de Ocupações
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª Revisão
CNDSS	Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CYP2E1	Proteína citocromo
DCNT	Doenças crônicas não-transmissíveis
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSS	Determinantes Sociais em Saúde
EC	Etil carbamato
g/L/dia	gramas por litro de etanol consumidas por dia
GENCAPO	Projeto Genoma de Cabeça e Pescoço
GLOBOCAN	Global cancer
GPEC	Grupo de Pesquisa Epidemiológica em Câncer / Departamento de Epidemiologia FSP/USP
HPV	Papilomavirus humano

IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo com 95% de Confiança (estatístico)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INHANCE	International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium
ISCO	International Statistical Classification of Occupations
MEOS	Microsomal ethanol oxidizing system
OBID	Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> ou Razão de chances
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RR	Risco relativo
Vigitel	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação do cálculo da quantidade da quantidade de etanol contida em uma dose de bebida alcoólica.	38
Quadro 2 – Apresentação das exclusões, de caso e controles, segundo critérios de seleção dos estudos multicêntricos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	55
Quadro 3 – Casos e controles, segundo os estudos multicêntricos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	64
Quadro 4 – Distribuição de casos e controles, segundo os hospitais participantes, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução anual da frequência de não consumidores de tabaco, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	66
Figura 2 - Evolução anual da frequência de não consumidores de tabaco, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	66
Figura 3 - Evolução anual da frequência de consumidores de tabaco no passado, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	67
Figura 4 - Evolução anual da frequência de consumidores de tabaco no passado, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	67
Figura 5 - Evolução anual da frequência de consumidores de tabaco, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	68
Figura 6 - Evolução anual da frequência de consumidores de tabaco, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	68
Figura 7 - Evolução anual da frequência de não consumidores de bebidas alcoólicas, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	70
Figura 8 - Evolução anual da frequência de não consumidores de bebidas alcoólicas, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	70
Figura 9 - Evolução anual da frequência de consumidores de bebidas alcoólicas no passado, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	71
Figura 10 - Evolução anual da frequência de não consumidores de bebidas alcoólicas no passado, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.	71

Figura 11 - Evolução anual da frequência de consumidores de bebidas alcoólicas, entre os casos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015. 72

Figura 12 - Evolução anual da frequência de consumidores de bebidas alcoólicas, entre os controles, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015. 72

LISTA DE TABELAS

- Tabela 7.1** – Características demográficas, tabagismo e consumo de74
bebidas alcoólicas de casos e controles, segundo localizações anatômicas específicas,
Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.
- Tabela 7.2** – *Odds ratio* bruta (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a .76
associação entre características sociodemográficas e risco de câncer de cabeça e pescoço,
geral e por localizações anatômicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.
- Tabela 7.3** – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores ...79
para consumo exclusivo de cigarro (industrializado), Estado de São Paulo, Brasil,
1999-2015.
- Tabela 7.4** – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores....80
para consumo exclusivo de cigarro (enrolado), Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.
- Tabela 7.5** – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores ...81
para consumo exclusivo de cachimbo, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.
- Tabela 7.6** – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores....82
para consumo exclusivo de charuto, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.
- Tabela 7.7** – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores....84

para consumo não exclusivo de cigarro (industrializado), Estado de São Paulo, Brasil,
1999-2015

Tabela 7.8.- Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...85
para consumo não exclusivo de cigarro (enrolado), Estado de São Paulo, Brasil,
1999-2015.

Tabela 7.9 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...86
para consumo não exclusivo de cachimbo, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.10 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...87
para consumo não exclusivo de charuto, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015

Tabela 7.11 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...89
para consumo exclusivo de destiladas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.12 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...90
para consumo exclusivo de cerveja, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela7.13 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...91
para consumo exclusivo de vinho, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.14 - Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores...93
para consumo não exclusivo de destiladas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.15- Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores..94
para consumo não exclusivo de cerveja, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.16.– Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores .95
para consumo não exclusivo de vinho, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.17 - *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%)101
para a associação entre tipos de tabaco (exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço,
no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.18 - *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%)....102
para a associação entre tipos de tabaco (exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço,
no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.19 - *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%)103
para a associação entre tipos de tabaco (não exclusivos) e risco de câncer de cabeça e
pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.20 - *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%)...104
para a associação entre tipos de tabaco (não exclusivos) e risco de câncer de cabeça e
pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.21 - *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%)105

para a associação entre tipos de bebidas (exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.22 - *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%)...106
para a associação entre tipos de bebidas (exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.23 - *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%)107
para a associação entre tipos de bebidas (não exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.24 - *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) ...108
para a associação entre tipos de bebidas (não exclusivos) e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Tabela 7.25- Efeito conjunto do consumo de tabaco e álcool e Câncer de cabeça e110
pescoço (CCP), no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, 1999-2015.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) inclui localizações anatômicas distintas como cavidade oral, faringe e laringe (MEHANNA *et al.*, 2011) e, no conjunto, constitui uma das dez neoplasias mais frequentes no mundo (CURADO e HASHIBE, 2009). O CCP apresenta incidência heterogênea no mundo, com aproximadamente 600.000 casos novos anuais (FERLAY *et al.*, 2010). As variações geográficas na ocorrência do CCP podem ser observadas na décima edição do *Cancer Incidence in Five Continents* (FORMAN *et al.*, 2014). Entre os homens, Bhopal na Índia apresentou um coeficiente de incidência de 9,6 casos por 100.000 de tumores de boca e, entre as mulheres, o coeficiente foi de 5,2 casos por 100.000. Em contraste, em Maley, Singapura, o coeficiente de incidência para o câncer de boca foi de 0,7 casos por 100.000 homens e 0,2 casos por 100.000 mulheres. Em Portugal (Açores), o coeficiente de incidência para o câncer da laringe foi de 14,9 casos por 100.000, entre os homens e 0,4 casos por 100.000 entre as mulheres (FORMAN *et al.*, 2014).

Em São Paulo, de acordo com a última edição do *Cancer Incidence in Five Continents*, o coeficiente de incidência para o câncer de boca foi de 6,3 casos por 100.000 entre os homens e 1,9 casos por 100.000 entre as mulheres. Na laringe, o coeficiente de incidência de câncer foi de 10,6 casos por 100.000 entre os homens e 1,5 casos por 100.000 entre as mulheres (FORMAN *et al.*, 2014).

Diferenças socioeconômicas repercutem no perfil epidemiológico do câncer no que diz respeito à incidência, mortalidade, sobrevida e qualidade de vida após o diagnóstico. A ocorrência de CCP é maior proporcionalmente, em indivíduos com piores condições socioeconômicas caracterizadas por apresentarem menor renda, baixo nível educacional, e exercendo ocupações precárias (BOING e ANTUNES, 2011).

O tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas são considerados os principais fatores etiológicos para o desenvolvimento de CCP (FRANCESHI *et al.*, 1990; CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; LUBIN *et al.*, 2009; HASHIBE *et al.*, 2009; SZYMANSKA *et al.*, 2011) e, conjuntamente, determinam 75 a 90% dos casos (KIM *et al.*, 2010). Mudanças de estilos de vida e fatores de exposição são constantes, no tempo e espaço, e geram riscos diferenciados de câncer (MUWONGE *et al.*, 2008; GOLDSTEIN *et al.*, 2010).

BOSCH e CARDIS (1991) observaram que variações podem ocorrer na distribuição da incidência e mortalidade por câncer relacionado ao estilo de vida, especialmente em países onde diferentes tipos de tabaco ou álcool são consumidos. Como exemplo, citaram a variação no consumo de álcool entre o norte e sul da Europa e a ocorrência de câncer da orofaringe e laringe.

Aspectos culturais no consumo de bebidas alcoólicas também acarretam padrões, igualmente, distintos. Em alguns países da Europa, próximos à região mediterrânea, o consumo de vinho integra atividades diárias na vida da população, é amplamente acessível e as taxas de abstinência são baixas. Diferentemente, em países da Escandinávia, nos USA e no Canadá, o consumo de bebidas alcoólicas em atividades diárias não é tão frequente e o acesso ao álcool é mais restrito. Nestas populações, o vinho é menos consumido e o padrão “binge” de consumo é mais frequente e, conseqüentemente, as intoxicações (BLOOMFIELD *et al.*, 2003).

A associação de distintas formas de apresentação de tabaco e bebidas alcoólicas na ocorrência de CCP foi relatada na literatura pertinente.

Para o tabagismo, de modo geral, os riscos aumentaram, significativamente, com o número de unidades fumadas por dia e com a duração da exposição (FRANCO *et*

al. 1989; FRANCESCHI *et al.* 1990; CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; HASHIBE *et al.*, 2007; MUWONGE *et al.*, 2008).

Embora, mundialmente, o cigarro industrializado seja a forma de tabaco mais consumida (IARC, 2004 a), os estudos epidemiológicos relataram maiores magnitudes no risco para o consumo de cigarro enrolado, cachimbo e charuto, comumente menos frequentes entre os consumidores (FRANCO *et al.* 1989; FRANCESCHI *et al.* 1990; DE STEFANI *et al.*, 1992; WYSS *et al.*, 2013). Entre os fumantes no Brasil é observada, também, uma predominância do cigarro manufaturado. No entanto, SZKLO *et al.* (2011) ressaltaram a igual importância dos outros produtos derivados do tabaco, uma vez que este subgrupo de fumantes é estimado em cerca de 600 mil usuários.

Quanto ao consumo de bebidas alcoólicas, diferentes dimensões do padrão de consumo foram analisadas nos estudos epidemiológicos.

Resultados de algumas pesquisas sugeriram efeito mais intenso para o consumo de destilados quando comparados ao consumo de cerveja ou vinho para câncer da cavidade oral, faringe, laringe e esôfago (FRANCO *et al.*, 1989; SCHLECHT *et al.*, 2001; SZYMANSKA *et al.*, 2011). Em baixas doses ingeridas, o risco de câncer relacionado ao consumo de álcool aumentou em órgãos diretamente expostos à bebida (BAGNARDI *et al.*, 2013).

Aspectos como a natureza, volume, concentração da bebida alcoólica, assim como o alimento ingerido e fatores genéticos foram igualmente importantes, pois influenciam fortemente a absorção e o acúmulo do álcool nos tecidos (WILKINSON, 1980; HOLT, 1981; DUBOWSKI, 1985; ZAKHARI, 2006; MITCHELL JR *et al.*, 2014).

No Brasil, a variação da prevalência do tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas por regiões pode ser constatada na pesquisa realizada para vigilância de

fatores de risco e proteção de doenças crônicas não transmissíveis por inquérito telefônico (VIGITEL, 2016) na qual a frequência de adultos com 18 anos ou mais de idade que informaram fumar variou entre 5,1% em Salvador a 14,0% em Curitiba. Em São Paulo este percentual foi de 13,2, sendo 14,6% nos homens e 12,1% nas mulheres. No conjunto da população adulta das 27 cidades brasileiras estudadas, a frequência de fumantes foi de 10,2%, sendo 12,7% nos homens e 8,0% nas mulheres. Quanto à escolaridade, a frequência do hábito de fumar foi mais alta entre homens e mulheres com até oito anos de escolaridade, 17,5% e 11,5%, respectivamente (VIGITEL, 2016).

Na mesma pesquisa, em relação ao consumo abusivo de bebidas alcoólicas, a frequência global foi de 19,1%. Observou-se uma correlação positiva do consumo com o nível de escolaridade. Os homens apresentaram prevalência duas vezes e meia maior (27,3%) de consumo abusivo quando comparado com as mulheres (12,1%). São Paulo (22,7%), juntamente com Porto Alegre (19,2%) e Rio Branco (22,4%), apresentaram as menores frequências do consumo abusivo de bebidas alcoólicas no sexo masculino (VIGITEL, 2016).

Políticas de saúde pública para o controle do tabagismo vêm sendo implantadas desde 1986 pelo Ministério da Saúde, com diminuição deste hábito na população brasileira (SZKLO *et al.*, 2012). No entanto, novas formas de exposição ao tabaco estão sendo incorporadas na vigilância ao tabagismo, visto que em faixas etárias mais jovens, a experimentação e/ou iniciação a estes produtos é mais frequente, a exemplo do narguilé, espécie de cachimbo de água (SZKLO *et al.* 2011; BARRETO *et al.* 2014).

Os padrões de consumo de bebidas alcoólicas na população brasileira, por sua vez, apenas recentemente, têm sido compreendidos (LARANJEIRA *et al.* 2010) e foram poucos os estudos que investigaram a associação do consumo de álcool e a ocorrência de câncer (MENEZES *et al.*, 2015).

O consumo de bebidas alcoólicas está aumentando, em especial junto à população mais jovem (MOURA e MALTA, 2011) e no consumo de drinques à base de vodca, rum ou tequila e de cerveja (COUTINHO *et al.*, 2016).

Os dados para este projeto de doutorado derivam dos estudos multicêntricos:

a) Estudo multicêntrico internacional intitulado “*Estudo Multicêntrico Latino-Americano de Fatores Ambientais, Vírus e Câncer da Cavidade Oral e da Laringe*” coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) conduzido no período de 03/1999 a 12/2001 (BOFFETTA *et al.*, 1998)

b) Projeto Genoma Clínico do Câncer com recrutamento de casos de 07/2000 a 08/2011 (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2006)

c) E o Projeto Temático FAPESP- Marcadores de agressividade em tumores de cabeça e pescoço, Projeto Genoma de Cabeça e Pescoço (GENCAPO), realizado no período de 07/2011 a 06/2015.

Esta pesquisa de doutorado tem por objetivo avaliar as razões probabilísticas de riscos de câncer de cabeça e pescoço de acordo com os tipos de tabaco e bebidas alcoólicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DO CCP

Altas incidências de CCP são encontradas no subcontinente indiano, Austrália, França, Brasil e sul da África. Na América do Sul, a região compreendida pela Argentina, sul do Brasil e Uruguai apresentam as maiores incidências de câncer da boca e faringe (WUNSCH FILHO e CAMARGO, 2001). Tumores de nasofaringe

concentram-se mais na região sul da China (MEHANNA *et al.*, 2011). Na Europa e Estados Unidos, a língua é a localização mais comum de CCP, correspondendo a cerca de 40-50% dos casos (WARNAKULASURIYA, 2009).

Considerando a ocorrência por localização anatômica, aproximadamente 40% dos CCP ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe e o restante em outras localizações (glândulas salivares e tireoide) (DOBROSSY, 2005).

O CCP acomete mais homens que mulheres, em relações que variam de 2:1 a 4:1 (CAMPANA e GOIATO, 2013). O risco da ocorrência de CCP aumenta com a idade, sendo mais incidente na população com 50 anos ou mais (WARNAKULASURIYA, 2009). Nas pessoas com menos de 45 anos têm-se observado aumento da incidência de tumores de amídalas e base da língua, atribuídos ao aumento da prevalência da infecção pelo Papilomavirus humano (HPV) (CURADO e HASHIBE, 2009).

A maioria (90%) dos CCP é do tipo histológico carcinoma espinocelular (CAMPANA e GOIATO, 2013). No Brasil, aproximadamente, 50% dos tumores de cavidade oral e faringe são diagnosticados no estadio IV da doença e apenas 8,6% no estadio I (WUNSCH FILHO, 2002). A sobrevida em 5 anos para CCP é de 50%, entretanto, o estadio no momento ao diagnóstico influencia este percentual. Tumores na língua com estadio I podem apresentar sobrevida de 80%, porém, em estadios mais avançados (IV) da doença, esta sobrevida cai para 15% (WARNAKULASURIYA, 2009). A incidência de recidiva, em até três anos após o tratamento, é elevada no CCP, em especial, as recidivas locais e regionais (PRIANTE *et al.*, 2010).

De acordo com dados do Global Cancer (*GLOBOCAN*), para o ano de 2012, a incidência e mortalidade por localização anatômica nos CCP é desigual:

- Câncer de lábio e cavidade oral: foram contabilizados 300.000 casos (2,1% do total) e 145.000 mortes (1,8% do total) no mundo, das quais 77% em regiões menos desenvolvidas.

- Câncer da faringe, exceto nasofaringe: dados de 2012 mostraram 142.000 casos novos, mais comuns entre homens que em mulheres, na razão de 4:1. O número de mortes foi de 97.000 (1,2% do total).

- Câncer da laringe: 157.000 casos novos em 2012, 1,1% dos novos casos de câncer (razão de 7:1 entre os sexos). Responsável por 83.000 mortes em 2012, das quais 73.000 ocorreram em homens.

2.2 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Vários fatores de risco são associados aos CCP, como estrato socioeconômico, dieta, higiene oral, exposições ocupacionais a agentes cancerígenos, história familiar, infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) (MARQUES *et al.*, 2005; ANDREOTTI *et al.*, 2006; SARTOR *et al.*, 2007; NEGRI *et al.*, 2009; MAXWELL *et al.*, 2010; BOING e ANTUNES, 2011). Entretanto, os mais relevantes são o tabagismo e o consumo abusivo de álcool.

2.2.1. Principais Fatores de Risco

2.2.1.1 Tabagismo

O tabaco é originado de uma planta da família das solanáceas, na qual a espécie mais usada é a *Nicotiana tabacum*, cujas folhas, uma vez dessecadas, constituem o fumo ou tabaco (MEDEIROS, 2010).

Embora consista apenas 5% do peso total das folhas secas do tabaco, a nicotina é seu principal alcaloide psicoativo. De natureza estimulante, é a responsável pela dependência química (PETTI, 2009).

A utilização do tabaco teve início em torno do ano 1.000 a.C nas sociedades indígenas da América Central, tendo chegado ao Brasil possivelmente pela migração de tribos tupi-guarani (OBID, 2017). Hoje, o Brasil é o segundo maior produtor mundial de tabaco em folha após a China, o que representa cerca de 14 % da produção mundial. O estado do Rio Grande do Sul é responsável por metade da produção nacional (WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

De acordo com a OMS, o hábito de fumar atinge, pelo menos, 1,3 bilhões de pessoas no mundo (GLYNN *et al.* , 2010). Embora o cigarro manufaturado seja o principal tipo de tabaco consumido mundialmente, as formas de apresentação do tabaco são distintas e sua utilização pode ser feita de várias maneiras, seja inalado (cigarro, cachimbo, charuto e cigarrilha), aspirado (rapé) ou mascado (fumo de rolo) (BRASIL, 2004; O'CONNOR, 2012).

O tipo de derivado do tabaco, a intensidade e a forma de consumo variam entre as populações. Na Índia, por exemplo, o *Bidi*¹ representa 60% e o cigarro 20% da preferência entre os fumantes (IARC, 2004 a; RAY e GUPTA, 2009).

¹*Bidis* são cigarros rolos à mão comumente fumados no sul da Ásia e são comercializados para as populações ocidentais como uma alternativa mais segura aos cigarros convencionais (PEDNEKAR *et al.*, 2011).

Essas diferenças no modo de utilização são importantes, uma vez que podem se refletir no processo da carcinogênese.

Nas formas inaladas, ocorre a queima do tabaco e a fumaça produzida pode ser mantida na boca ou inalada, sendo que, em algumas regiões, têm-se o hábito do “fumar invertido” (O’CONNOR, 2012).

O cigarro é composto pelo tabaco em forma ácida, havendo a necessidade de tragar para que a nicotina seja absorvida pelos pulmões (OBID, 2017). As características do cigarro comumente consideradas são: a presença de filtro, o tipo de tabaco, o conteúdo de alcatrão² e se o produto é industrializado ou enrolado à mão (IARC, 2012).

O charuto e o cachimbo por serem constituídos pelo tabaco em sua forma alcalina facilitam a dissolução da fumaça na saliva e a absorção da nicotina pela mucosa oral, sem a necessidade de tragar (VIEGAS, 2008; OBID, 2017). O tabaco do charuto é envelhecido e submetido a um processo de fermentação que compreende vários passos, durando vários meses. Esse processo é, em grande parte, responsável pela característica sabor e aroma (BURNS, 1998).

Comparado ao cigarro industrializado, o charuto apresenta muito mais nicotina em sua composição (1-2 mg e 100-400 mg, respectivamente). A fumaça secundária proveniente da queima do tabaco no charuto, também exhibe quantidades de alcatrão, monóxido de carbono e amônia maiores que na fumaça do cigarro (VIEGAS, 2008). Nos cachimbos, por sua vez, o tabaco utilizado pode ser aromatizado (O’CONNOR, 2012).

²**Alcatrão:** Resíduo negro e viscoso composto por substâncias químicas como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas e compostos inorgânicos. FOGAÇA, JRV “Alcatrão”, Brasil escola. Disponível: <https://brasilescola.uol.com.br/química/alcatrão.htm>. Acesso:17/02/17.

Outra forma de tabaco utilizada e muito presente na cultura brasileira, é o cigarro “enrolado” de palha ou de papel: confeccionados de forma artesanal, distingue-se tanto pelo conteúdo quanto pelo material que o envolve, pois enquanto o “enrolado” de palha é comumente encontrado em regiões rurais onde é preservado o costume de montar o cigarro com fumo de corda, o “enrolado” de papel é mais frequente em áreas urbanas e é montado com fumo industrializado (INCA, 2010).

Ambas as formas, por não possuírem filtros, são consideradas mais nocivas que o cigarro industrializado, em especial nos “enroladinhos” de palha, uma vez que a passagem do ar de dentro para fora do cigarro não ocorre pelas características do próprio material, tornando as tragadas mais intensas e concentradas.

Seja qual for o derivado do tabaco, todos são nocivos à saúde, uma vez que em sua composição química encontramos cerca de 7000 substâncias tóxicas (hidrocarbonetos, fenóis, ácidos graxos, isopropenos, ésteres e minerais inorgânicos) (PONTES, 2008; SOBUS e WARREN, 2014) e, aproximadamente, 70 substâncias com suficiente evidência de carcinogenicidade (hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, N-nitrosaminas, aminas aromáticas), tanto em animais de laboratório quanto em humanos (IARC, 2004a).

Os malefícios da fumaça do cigarro atingem, além do fumante propriamente dito, aqueles que com ele convivem. A fumaça denominada “Passiva” ou “Involuntária” é formada pela fumaça exalada pelo fumante de cigarro (*mainstream smoke*) ou do cigarro fumegante (*sidestream smoke*) (NRC, 1986). Na atmosfera, esta fumaça é diluída e difundida e pode se juntar a novos componentes, adquirindo outras características. A composição complexa formada constitui a *exposição ambiental à fumaça do tabaco* (NCI, 1999).

Na exposição involuntária, a mensuração pode ser feita verificando o status de tabagismo do cônjuge, pela estimativa do número de horas que a pessoa fica exposta (em casa, no trabalho ou em outro lugar) ou analisando a presença de biomarcadores.

Isso justifica que a nicotina, cotinina³, monóxido de carbono e outros produtos químicos relacionados ao fumo sejam encontrados nos fluidos corporais de não fumantes expostos ao fumo passivo e são considerados biomarcadores de exposição (NCI, 1999).

Desde 1950, quando Doll e Hill mostraram a associação entre o tabagismo e o câncer de pulmão (DOLL e HILL, 1950), muitos outros estudos têm corroborado a associação do tabagismo com outros tumores. Atualmente, existem evidências suficientes do mecanismo da carcinogênese do tabaco em humanos na etiologia do câncer de pulmão, de cabeça e pescoço, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, ureter, rim (corpo e pélvis), bexiga urinária, colo do útero e leucemia mieloide (IARC, 2012).

O processo de metabolização das substâncias encontradas no cigarro é similar ao de outras substâncias farmacológicas: numa primeira etapa, de biotransformação, os constituintes do cigarro são metabolizados em sua forma hidrossolúvel e, geralmente, na etapa subsequente, de desintoxicação, resultam na eliminação destas substâncias pela excreção.

Entretanto, durante estas etapas, pode ocorrer a formação de componentes intermediários reativos que, por ligação covalente ao DNA, constituirão o ponto crucial na carcinogênese (GUENGERICH, 2001; JALAS *et al*, 2005; XUE *et al.*, 2014). Estas mutações podem afetar regiões críticas no DNA alterando, por exemplo, a expressão de genes supressores os quais atuam controlando o crescimento celular.

³um subproduto da degradação da nicotina (NCI, 1999).

Como consequência, podem ocorrer erros no mecanismo normal de reparação celular, instabilidade genômica e câncer (IARC, 2012).

Portanto, o risco individual depende do nível de exposição aos carcinógenos do tabaco, mas também, de fatores determinados geneticamente, que conferem diferenças individuais no metabolismo e excreção destes carcinógenos (LACKO *et al.*, 2009).

Na comparação do consumo de cigarro enrolado com cigarro manufaturado, em estudo realizado em Montevidéu, DE STEFANI *et al.* (1992), notaram que, tanto para o câncer da cavidade oral como para o câncer da laringe, os fumantes de cigarro enrolado apresentaram riscos maiores: *Odds ratio* (OR) de 2,5 e intervalo com 95% de confiança (IC95%) de (1,2 - 5,2) e OR= 2,7 (IC95% 1,3 - 5,7), respectivamente, para cigarro manufaturado e enrolado.

Em estudo multicêntrico de base hospitalar conduzido na Espanha, com 375 casos e 375 controles, para avaliar o impacto do tipo de tabaco na carcinogênese do câncer oral, fumantes do tipo de tabaco “Black”⁴ tiveram OR = 7,7 (IC95% 3,8-15,5) quando comparados com o tipo de tabaco “Blond”⁵ OR= 2,3 (IC95% 1,1-4,6) (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004).

HASHIBE *et al.* (2007) em estudo caso-controle verificaram aumento de risco de câncer de cabeça e pescoço para fumantes que nunca beberam OR= 2,1 (IC95% 1,5 - 2,9) com nítida relação dose-resposta para frequência, duração e número de maços-ano.

⁴Black tabaco (air-cured) ⁵Blond tabaco (flue-cured): tradicionalmente usados na América Latina e em países da Europa, incluindo os países do Mediterrâneo; (BOSCH e CARDIS, 1991).

Em outro estudo caso-controle com o objetivo de caracterizar o risco para câncer de cabeça e pescoço por diferentes tipos de tabaco fumado (cigarro, charuto e cachimbo), WYSS *et al.* (2013), observaram riscos maiores para fumantes exclusivos de charuto ou cachimbo: OR= 3,49 (IC95% 2,58 - 4,73) e OR= 3,71 (IC95% 2,59 - 5,33), respectivamente.

Na avaliação dos diferentes níveis de consumo de tabaco com o risco de CCP, pesquisadores realizaram um estudo de metanálise para o período de 1957-2013 e observaram que intensidades maiores de consumo de tabaco conferiram maiores riscos CCP: para baixa intensidade OR= 2,33 (IC95% 1,84 - 2,95), para moderada OR= 4,97 (IC95% 3,67 - 6,71); para alta OR= 6,77 (IC95% 4,81 - 9,53) (ZHANG *et al.*, 2015).

Uma forte associação do tabaco com tumores da hipofaringe e laringe foi observada em estudo multicêntrico latino-americano (OR= 11,1 (IC95% 7,7 - 16,1), com a participação do Brasil, Argentina e Cuba. Os autores verificaram, ainda, que o tabagismo mostrou associação menor com câncer da cavidade oral/orofaringe (OR= 5,5 (IC95% 4,1 - 7,4) e de esôfago (OR= 3,1 (IC95% 1,7 - 5,7) (SZYMANSKA *et al.*, 2011).

A baixa frequência no uso de cigarros, considerada como sendo o consumo de menos de 10 unidades/por dia, e a associação com CCP foi verificada em estudo realizado pelo Consórcio Internacional *INHANCE* (*International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*). De modo geral, para 0- 3 cigarros/dia foi observada OR = 1,5 (IC95% 1,2 - 1,9). Entretanto, na análise por topografia anatômica, para a mesma categoria de consumo, associações mais intensas foram observadas para hipofaringe (OR= 2,4 (IC95% 1,2 - 4,8) e laringe (OR= 2,7 (IC95% 1,8 - 3,9) (BERTHILLER *et al.*, 2016).

MARRON *et al.* (2010) em estudo caso-controle para avaliar a redução do risco para CCP em ex-fumantes verificaram que, com até quatro anos de abandono do hábito e comparados com fumantes atuais, a diminuição do risco foi na ordem de OR= 0,70 (IC95% 0,6 - 0,8). Para interrupções iguais ou maiores que 20 anos, a equivalência de risco foi igual ao de não fumantes em termos de associação.

2.2.1.2 Consumo de Bebidas Alcoólicas

O etanol (CH₃CH₂OH) é o mais comum dos alcoóis⁶ e, juntamente com a água, constitui a composição comum às bebidas alcoólicas.

Pode ser produzido tanto por fermentação como pela destilação de vegetais, frutas e grãos (OBID, 2007).

O processo bioquímico da fermentação alcoólica de carboidratos, como os presentes no suco de uva ou suco de cevada, se dá pela digestão destes açúcares pelo microrganismo *Saccharomyces cerevisiae*, reação que pode ser representada de acordo com SAFFIOTI (1968) por:

A fermentação é um processo muito antigo, utilizado há cerca de 10 mil anos por alguns povos, como os egípcios, os germanos e os israelitas, para a produção dos vinhos e da cerveja (WIKIPEDIA, 2017).

⁶Compostos que apresentam em sua estrutura o grupo hidroxilo (OH) ligado a átomos de carbono; Wikipédia, Disponível: <https://www.wikipedia.org/>; Acesso: 31/01/17.

A destilação das bebidas alcoólicas também é um processo antigo. Foram os árabes que, durante a Idade Média, trouxeram para a Europa a forma de destilar bebidas (OBID, 2017). Portanto, o consumo de bebidas alcoólicas é milenar e permeia a história e a cultura das populações.

A colonização dos povos também trouxe suas influências nos hábitos das populações locais no consumo de bebidas alcoólicas, pois os colonizadores introduziram não apenas o uso de certos tipos de bebidas, mas, também, atitudes e padrões de consumo. Quando em 1500 os portugueses chegaram pela primeira vez ao Brasil, muitas tribos nativas já consumiam o *Cauim*, bebida produzida do milho, ou da mandioca. A saliva adicionada à goma na mastigação ajudava na fermentação e, depois, a bebida era fervida e utilizada nos rituais. Posteriormente, com o conhecimento do processo de destilação pelos índios, o *Cauim* destilado deu origem a *Tiquira*⁷ (CARLINI- COTRIM, 1999).

Os portugueses, por sua vez, trouxeram o vinho (*Vinho do Porto*) e a *Bagaceira*, bebida destilada a partir de uvas (CARLINI- COTRIM, 1999). Antigamente, a cerveja e o vinho eram as bebidas comumente consumidas e casos de indivíduos com consumo abusivo e intoxicação pelo consumo de álcool eram eventos raros. Este hábito era traduzido em prazer e certos benefícios à saúde (PETTI, 2009).

A partir do século XVI, o aumento substancial na produção de bebidas alcoólicas e as facilidades de acesso ao consumo, promoveram mudanças no conceito deste hábito (PETTI, 2009).

⁷Bebida alcoólica artesanal típica de alguns estados do nordeste brasileiro (Maranhão, Piauí e Ceará). De forte teor alcoólico e geralmente de cor roxa, é obtida através da destilação artesanal da mandioca fermentada (não industrializada), sendo encontrada comumente nos mercados de produtos regionais (SANTOS *et al*, Química Nova, 2005; 28 (4): 583-86).

Atualmente, o consumo de álcool está aumentando em diversos países, tanto em função do número de consumidores quanto da quantidade consumida (BOFFETTA e HASHIBE, 2006).

Em 2012, o seu uso de forma prejudicial, foi responsável por 5,9% de todas as mortes no mundo, cerca de 3,3 milhões de indivíduos (OMS, 2014). Na Europa, a Organização Mundial da Saúde indica consumo abusivo de álcool por 20,0% dos adultos, a prevalência mais alta do mundo (OMS, 2010). No Brasil, este percentual chega a 19,1 % dos adultos (VIGITEL, 2016).

Globalmente, quase dois bilhões de adultos consomem bebidas alcoólicas com regularidade, numa média diária de consumo de 13g de etanol (uma dose, aproximadamente) (IARC, 2012).

Mas existe uma variabilidade no volume de álcool consumido pelas populações e os indicadores mais utilizados para medir o nível de álcool consumido são o consumo per capita em litros de puro álcool por ano e o consumo de álcool em gramas de puro álcool por pessoa por dia (OMS, 2014). De acordo com a literatura, os maiores níveis de consumo de álcool são encontrados na Europa (12,2 L de puro álcool per capita) e na America (8,7 L de puro álcool per capita) (OMS, 2014; IARC, 2012).

Diferenças também ocorrem no tipo de bebida mais consumido em cada região. Assim, 50,1% do total de bebida consumida no mundo são de destilados. O consumo de destilados ocorre com maior intensidade nas regiões do Sudeste da Ásia e Pacífico Oeste (OMS, 2014).

A cerveja é o segundo tipo de bebida mais consumido mundialmente (34,8%). Na região das Américas, é o tipo de bebida mais prevalente (55,3%). O vinho participa em apenas 8% do consumo das bebidas consumidas no mundo (OMS, 2014).

A quantidade de etanol contida em uma dose de bebida alcoólica pode ser assumida como sendo igual a uma “dose-padrão” ou calculada multiplicando-se o volume de bebida alcoólica pelo teor alcoólico da mesma (fator de conversão do etanol) (OMS, 2000; BMJ, 2001).

Para o “*European Code Against Cancer*” (2014), por exemplo, uma bebida-padrão contém 10-12g de puro álcool, quantidade presente em 280-330 mL de cerveja, 150-180 mL de champanhe, 30-40 mL de uísque, 60-80 mL de licor e 100-120 mL de vinho tinto. O teor alcoólico varia segundo o tipo de bebida considerada, sendo expresso em porcentagem de etanol por volume.

A partir dos parâmetros, volume ingerido e teor alcoólico, é possível calcular a quantidade de etanol contida em uma dose, como mostra o quadro abaixo:

Quadro 1- Apresentação do cálculo da quantidade de etanol contida em uma dose de bebida alcoólica (vinho, cerveja e destilado).

Bebida	mL ¹	T.A. ²	Volume ³	(mL) g ⁴	Dose
Vinho tinto	150	0,12	18	14,4	1
Cerveja (lata)	350	0,05	18	14	1
Destilado	40	0,45	18	14,4	1

Notas:

¹ mL= volume de bebida

²TA = o teor alcoólico,

³Volume etanol= mL x TA;

⁴g de etanol = 0,79 ou, aproximadamente, 0,80 g/mL (densidade de etanol) x volume de etanol (Densidade=massa/volume).

Assim, uma dose = 18 mL de etanol = 14,4 g de puro etanol (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; GOLDSTEIN *et al.*, 2010) .

A OMS (2014) considera o consumo intenso de bebida alcoólica (em inglês, *Heavy Episodic Drinking*) o ato de beber 60g ou mais de puro álcool em uma única ocasião. O consumo intenso é um indicador do padrão de consumo.

O consumo abusivo de álcool tem impacto na ocorrência de dependência química, violência e acidentes de trânsito, bem como está relacionado às doenças

crônicas, tais como: gastrite, pancreatite, hipertensão, acidente vascular cerebral hemorrágico, cirrose, depressão e câncer (BOFFETTA e HASHIBE, 2006).

De acordo com a IARC, existem evidências suficientes dos efeitos carcinogênicos do álcool para os humanos. O consumo de álcool está associado ao câncer na cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, colorretal, fígado (carcinoma hepatocelular) e tumores malignos de mama feminina (IARC, 2012). O papel do consumo excessivo de álcool no mecanismo de carcinogênese não é bem conhecido (BOFFETTA e HASHIBE, 2006). A plausibilidade biológica a favor do caráter carcinogênico do álcool é fundamentada tanto via reação físico-química, pois o etanol sendo um solvente teria papel de facilitador da penetração de substâncias carcinogênicas pela membrana celular, quanto por efeitos metabólicos (LA VECCHIA *et al.* 1997; FRANCO *et al.* 2001).

Para a compreensão da substância no organismo humano quatro etapas devem ser consideradas: absorção, distribuição, metabolismo e excreção (WILKINSON, 1980). Influências, tanto genéticas (polimorfismos genéticos, sexo), quanto ambientais (padrão de consumo, uso concomitante de medicamentos), podem estar presentes neste processo (ZAKHARI, 2006).

O etanol é uma molécula pequena e a absorção pelo trato gastrointestinal se dá por simples difusão, com pequena proporção (20%) no estômago (WILKINSON, 1980) e a maior parte no intestino delgado (70 a 80 %) (BEER, *et al.* [sd]). Órgãos como o cérebro e os pulmões, ricos em suprimento sanguíneo, atingem as maiores concentrações alcoólicas (DUBOWSKI, 1985).

Após a ingestão, a taxa de absorção alcoólica é fortemente influenciada pela natureza, volume e concentração da bebida alcoólica, bem como depende do alimento ingerido (DUBOWSKI, 1985). A absorção do etanol é menor na cerveja e no vinho, que

apresentam concentrações alcoólicas mais baixas (5% e 14%, respectivamente) que em bebidas destiladas, cujo teor alcoólico é maior (aproximadamente 40%) (IARC, 1988). O acúmulo de álcool nos tecidos e no sangue se dá quando as taxas consumidas e absorvidas excedem as taxas de eliminação de etanol (DUBOWSKI, 1985).

A absorção é, também, maior durante o jejum do que quando há ingestão de alimentos simultaneamente. HOLT (1981), estudando a relação entre a absorção alcoólica e o esvaziamento gástrico, observou que o etanol é absorvido lentamente pelo estômago e rapidamente pelo intestino, concluindo que a sua absorção está relacionada ao esvaziamento gástrico. Concluiu, então, que o tempo de esvaziamento gástrico e o início da absorção intestinal podem ser considerados os principais fatores determinantes das taxas variáveis de absorção de álcool encontradas em diferentes indivíduos.

MITCHELL JR *et al.* (2014) realizaram estudo para avaliar a cinética da absorção, eliminação e pico de concentração alcoólica durante o jejum para quantidades iguais de cerveja, vinho branco de mesa e vodka diluída em tônica, com teor alcoólico de 5%, 12,5% e 20%, respectivamente. Em amostra composta por 15 homens saudáveis, não fumantes e com idade entre 25 e 65 anos, observaram que a cerveja e o vinho foram absorvidos mais lentamente que a vodka misturada à tônica. Concluíram, assim, que a concentração de etanol e o tipo de bebida alcoólica podem determinar o padrão de esvaziamento gástrico e a absorção de etanol pelo intestino.

No metabolismo do etanol, a principal via de biotransformação é a hepática, pela qual 80% do etanol é eliminado pelo processo de oxidação, com a participação das enzimas álcool desidrogenases (ADH), que participam na formação de acetaldeído a partir do etanol, e das enzimas do grupo aldeído desidrogenase (ALDH) que atuam na fase subsequente da oxidação, na transformação de acetaldeído para acetato.

Ainda no fígado, a biotransformação alcoólica ocorre, também, via Citocromo P4502E1 (CYP2E1). Esta enzima, encontrada no fígado e na mucosa do trato gastrointestinal, apresenta atividade intensificada diante do consumo crônico de álcool (BOFFETTA e HASHIBE, 2006; SEITZ e BECKER, 2007). Durante o metabolismo do álcool pela CYP2E1, espécies reativas de oxigênio são geradas. Estas moléculas reativas podem formar ligações covalentes com DNA da célula, gerando adutos de DNA com potencial mutagênico (SEITZ e BECKER, 2007).

O pico de concentração alcoólica de etanol no sangue permanecerá alto por longo período de tempo após a ingestão de bebida alcoólica até que a taxa de eliminação se sobreponha à taxa de absorção (MITCHELL JR, 2014).

Evidências a partir de estudos epidemiológicos mostraram que o acetaldeído associado ao consumo de bebidas alcoólicas é carcinogênico para humanos, pois indivíduos que apresentaram deficiências enzimáticas na oxidação de acetaldeído para acetato apresentaram risco aumentado para desenvolver câncer de esôfago e do trato aerodigestivo superior (HOMANN *et al.* 2000; IARC, 2003).

As bebidas alcoólicas sejam destiladas (uísque, conhaque, rum, tequila, cachaça) ou não destiladas (cerveja, vinho), apresentam em sua composição outros componentes, além do etanol e a água.

O malte⁸, a cevada, o lúpulo e o fermento integram a composição da cerveja. A cevada é a matéria-prima e é transformada em malte; as folhas do lúpulo dão o aroma e o sabor; o levedo induz a fermentação. Seu teor alcoólico é entre 3-5% (IARC, 1988).

⁸O malte forma-se a partir de sementes de cereal que são colocadas de molho, em uma grande tina cheia de água fria, a uma temperatura de aproximadamente 10 °C. Quando o grão absorve o máximo possível de água (teor de umidade de aproximadamente 45%), dá-se a germinação. O resultado do processo é chamado de malte verde. (Wikipédia, Disponível: <https://www.wikipedia.org/> Acesso: 31/01/17).

Os vinhos são produzidos pela fermentação em tonéis de madeira, a partir de variedades de uva. Apresentam teor alcoólico entre 10-14% e fazem parte de sua constituição os carboidratos, minerais, polifenóis, vitaminas, ácidos orgânicos. Os polifenóis são substâncias fitoquímicas e dividem-se em flavonóides, estilbenos e taninos (VARONI *et al.*, 2015). O resveratrol, representante dos estilbenos, é um polifenol encontrado nas cascas e sementes da uva e apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antineoplásicas.

Em particular, sua atividade antiproliferativa, diz respeito à síntese de DNA (VARONI *et al.*, 2015). Os destilados são produzidos a partir de cereais (milho, trigo), cana de açúcar, mandioca ou batatas (PETTI, 2009). Destilados, como cachaça, uísque ou vodca, a concentração alcoólica é 40% (IARC, 2012).

Outra categoria de componentes que podem estar presentes nas bebidas alcoólicas são os contaminantes: substâncias que não são adicionadas, mas que estão presentes nas bebidas alcoólicas em decorrências dos mecanismos de fabricação e manutenção (IARC, 2012). São exemplos de contaminantes e toxinas: nitrosaminas, micotoxinas, pesticidas, benzeno, etil carbamato.

O etil carbamato (EC) foi reconhecido pela IARC como uma substância com evidências limitadas de carcinogenicidade para humanos e com comprovada carcinogenicidade em animais (Grupo 2A).

Comumente, é encontrado em alimentos fermentados e em bebidas, tais como vinhos e destilados (IARC, 2010). A atenção sobre o EC em termos de saúde pública ocorreu em 1985, no Canadá, quando autoridades locais detectaram altos níveis desta substância em bebidas alcoólicas, especialmente, destilados importados da Alemanha (IARC, 2010). A partir de então, o Canadá estabeleceu um limite máximo de 0,15 mg/l de EC para bebidas destiladas e muitos países adotaram esta conduta, dentre eles o

Brasil (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 2005). Porém, pesquisas constataram que a maioria das cachaças e aguardentes de cana comercializadas no Brasil apresentavam concentrações de EC bem acima de 0,15 mg/l (De ANDRADE- SOBRINHO *et al*, 2002; MIRANDA *et al* , 2007).

A exemplo do contaminante EC, outros aditivos tóxicos são, ocasionalmente, identificados nas bebidas, como o metanol e o ácido salicílico (IARC, 2012).

A qualidade do álcool consumido, o volume e o padrão de consumo constituem três aspectos relevantes e determinantes relacionados aos danos à saúde relacionados ao consumo de álcool (OMS, 2014).

Muitas pesquisas foram realizadas com o objetivo de verificar o impacto consumo de bebidas alcoólicas, em seus diferentes aspectos, no CCP.

LA VECCHIA *et al.* (2008), pesquisando o consumo de álcool e câncer de laringe, relataram que o álcool é um fator independente para este tipo de câncer e que o risco aumenta com a quantidade de álcool consumida.

Em estudo multicêntrico (América Latina, América do Norte e Europa), incluindo 9.107 casos e 14.219 controles, para verificar o risco de CCP de acordo com o tipo de bebida alcoólica consumida, os autores observaram associação similar para consumidores de cerveja (OR= 1,6; 1,9; 2,2 e 5,4) e licor (OR= 1,6; 1,5; 2,3 e 3,6), respectivamente, para ≤ 5 , 6-15, 16-30 e >30 doses por semana. Entretanto, nos indivíduos que consumiram vinho, associações próximas da nulidade foram verificadas no padrão de consumo moderado, tornado-se comparáveis aos demais tipos de bebida apenas para o consumo > 30 doses por semana (OR= 1,1; 1,2; 1,9 e 6,3). Os autores consideraram que essas diferenças observadas na associação do vinho poderiam ser atribuídas ao efeito de outras variáveis, como dieta e estilo de vida (PURDUE *et al*, 2009).

SZYMANSKA *et al.* (2011), analisaram dados de estudo caso-controle realizado na América Latina e notaram que consumidores de bebidas destiladas apresentaram associações mais elevadas (OR= 12,8 (IC95% 5,4 - 30,3) para CCP e esôfago em comparação com os efeitos conferidos pelo consumo de cerveja ou vinho.

Em estudo de metanálise realizado no período de 1957- 2013 observou-se correlação positiva para níveis gradativos de consumo de álcool e riscos mais elevados para CCP. Os autores verificaram OR= 1,3 (IC95% 1,1 - 1,6) para o consumo de 12,5 g/dia de etanol, OR= 2,7 (IC95% 2,0 - 3,5) para 12,6 a 49,9 g/dia e OR= 6,8 (IC95% 4,8 - 9,5) para um consumo de 50 g/dia de etanol (ZHANG *et al.*, 2015)

O efeito da interrupção no consumo de álcool sobre a redução do risco para CCP foi analisado em estudo caso-controle e os autores verificaram que os benefícios foram atingidos em níveis compatíveis aos dos que nunca beberam, apenas em 20 anos ou mais de abstinência (MARRON *et al.*, 2010).

Em estudo caso-controle de base hospitalar conduzido no Brasil, com 203.506 indivíduos com média de idade de 59 anos, foram detectados alto risco do consumo de álcool nos tumores da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, esôfago e fígado com OR variando de 2,5 a 3,9. Risco moderado foi observado para laringe, cavidade nasal, nasofaringe, estômago e mama (OR variando de 1,5 a 2,5), com baixo risco (OR entre 1,1 e 1,5) para os tumores de pulmão e brônquios, pâncreas, colon retal, ânus, próstata, pênis e testículo (MENEZES *et al.*, 2015).

Apesar da legislação brasileira proibir a venda de bebidas alcoólicas a menores de 18 anos, 24,1% dos adolescentes entre 12-17 anos que participaram de um estudo sobre padrões de consumo de bebidas alcoólicas, disseram ter bebido pela primeira vez antes dos 12 anos. Os drinques preferidos por esta população continham vodka, rum ou tequila e cerveja (COUTINHO *et al.*, 2016).

O tabaco e o álcool são fatores de risco independentes para CCP, porém, autores como ALMEIDA e COUTINHO (1990), PRIMO e STEIN (2004), COSTA *et al.*, (2004) e HASHIBE *et al.*, (2007) assinalaram que o uso conjunto do tabaco e álcool induzem um efeito multiplicativo do risco.

2.2.2. Outros Fatores de Risco

2.2.2.1 Estrato Socioeconômico

De acordo com a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), o tema dos Determinantes Sociais em Saúde (DSS) diz respeito aos “fatores sociais, econômicos, culturais, étnico/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população” (BUSS e PELLEGRINI FILHO, 2007).

Diferenças sociais e econômicas refletem-se na ocorrência de câncer, pois podem influenciar fortemente fatores comportamentais e de estilos de vida, como tabagismo e consumo de álcool (BUSS e PELEGRINI FILHO, 2007; WÜNSCH FILHO *et al.*, 2008). No que diz respeito ao CCP, alguns fatores modulam esta influência evidenciada em estudos epidemiológicos.

BOSETTI *et al.* (2001) observaram que pessoas com menos de sete anos de estudo apresentaram maior chance de câncer de boca e de faringe quando comparadas com aquelas que possuíam doze anos ou mais de escolaridade. DIETZ *et al.* (2004), em estudo para investigar risco de câncer de laringe, encontraram associações com algumas exposições ocupacionais como amianto, cimento, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos prevalentes em classes socioeconômicas mais baixas.

BERNARD *et al.* (2008), examinando associação do status socioeconômico e HPV relacionados a tumores de modo geral, encontraram associação positiva do HPV com câncer da cavidade oral e orofaringe, em pessoas de ambos os sexos, com alto nível de escolaridade. CONWAY *et al.* (2008), em estudo de metanálise, observaram associação significativa para condição socioeconômica e risco de câncer oral (OR=1,8 (IC95% 1,6-2,1) para baixo nível educacional e OR= 1,8 (IC95% 1,5-2,3) para ocupações pouco qualificadas. BOING e ANTUNES (2011) em revisão sistemática de literatura mostraram a associação entre piores condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço relatada na maioria das pesquisas.

2.2.2.2 Atividade Ocupacional

Estima-se que de 80-90 % de todos os cânceres humanos sejam determinados por fatores presentes no meio ambiente (ARMSTRONG e BOFFETTA, 1998). A primeira evidência da relação câncer/atividade ocupacional data de 1775, quando Percival Pott, em observação clínica em seres humanos, descreveu um tipo de câncer na bolsa escrotal em pacientes com histórico ocupacional na atividade de limpadores de chaminés na juventude (ANDROUTSOS, 2006). Embasado neste fato, concluiu, então, que a fuligem era o fator relacionado à neoplasia detectada. Somente na década de 1940, o benzopireno, um hidrocarboneto policíclico aromático presente no tabaco e em diversas atividades ocupacionais, foi isolado e identificado como sendo a substância carcinogênica responsável pelos tumores que Percival Pott havia referido (SIMONATO e SARACCI, 1983; PITOT 1996; PEARCE *et al.*, 1998).

Arsênio, amianto, benzeno, cádmio, cromo, níquel e cloreto de vinila são algumas de muitas substâncias carcinogênicas presentes em ambientes de trabalho e que

foram identificadas no decorrer do século XX (KOIFMAN *et al.*, 2013). A associação entre atividade ocupacional e câncer em localizações topográficas de cabeça e pescoço é tema de diversos estudos epidemiológicos.

Em estudo caso-controle de base populacional realizado na Suécia sobre fatores etiológicos para câncer do trato aerodigestivo superior, os autores encontraram risco de câncer de laringe associado à exposição ao amianto (RR= 1,8 (IC95% 1,1 - 3,0), com evidência de relação dose-resposta (GUSTAVSSON *et al.*, 1998). No mesmo estudo, relataram aumento de risco de câncer de faringe (RR= 2,3 (IC95% 1,1 - 4,7) e câncer de laringe (RR= 2,0 (IC95% 1,0 - 3,7) no grupo com oito anos ou mais de exposição a fumos de solda, sendo que o estudo mostrou o efeito dose-resposta para duração de exposição. LANGEVIN *et al.* (2013), em estudo caso-controle de base populacional realizado nos Estados Unidos para investigar a relação da exposição à poeiras e risco de câncer de cabeça e pescoço, referiram aumento de risco de câncer de laringe para cada 10 anos de exposição à poeira de madeira (OR= 1,2 (IC95% 1,0 - 1,3) e metal (OR=1,2 (IC95% 1,0 - 1,4). No Brasil, são poucos os estudos epidemiológicos realizados com objetivo de examinar a associação de fatores de risco ocupacionais e câncer (KOIFMAN *et al.*, 2013).

SARTOR *et al.* (2007) mencionaram quatro exposições ocupacionais que se mostraram significativamente associadas ao câncer de laringe: sílica cristalina livre respirável, fuligem (de carvão mineral, coque, madeira, óleo combustível), fumos em geral e contato com animais vivos. ANDREOTTI *et al.* (2006), investigando a associação entre câncer de boca e orofaringe e ocupação, encontraram risco aumentado na atividade de oficina mecânica OR=2,4 (IC95% 1,2 - 5,3), ajustado por idade, tabaco e álcool.

2.2.2.3 Papilomavírus Humano

O HPV pode ser classificado, segundo sua capacidade de transformação maligna, em baixo risco ou alto risco.

A infecção pelos tipos virais de alto risco do HPV (16, 18, 31, 45) pode causar câncer de colo uterino, ânus, vagina, vulva, pênis e, recentemente, têm sido uma constante na literatura pertinente, a associação do HPV com CCP (IARC, 2007). De modo geral, o vírus HPV acomete cerca de 30-65% dos CCP e 50-80% nos tumores com origem na orofaringe, especificamente, base da língua e amígdalas (CHATURVEDI *et al.*, 2008; ANG *et al.*, 2010). A infecção por HPV relacionada ao CCP, frequentemente, se dá pelo HPV16 (KERO *et al.*, 2012) e acomete a população jovem que faz menos uso do tabagismo e que, embora clinicamente apresentem estádios III e IV da doença ao diagnóstico, têm uma menor chance de recorrência tumoral, configurando melhor prognóstico em termos de sobrevida global (ANG *et al.*, 2010; BLITZER *et al.*, 2013; LOPEZ *et al.*, 2014).

Por outro lado, MAXWELL *et al.* (2010), relataram em estudo realizado com pacientes com câncer de orofaringe que, dentre os CCP relacionados à infecção por HPV, 68% eram tabagistas e apresentaram cinco vezes mais risco de recorrência tumoral quando comparados aos não fumantes, HPV positivos, com câncer de orofaringe.

Corroborando estes resultados, O'SULLIVAN *et al.* (2013) referiram que o uso acima de 10 maços-ano diminui a sobrevida livre de doença em pacientes CCP/HPV+, sugerindo uma interação destes dois fatores, infecção e tabagismo.

SMITH *et al* (2011) observaram que HPV, tabaco e álcool representam fatores de risco independentes para CCP, seja de cavidade oral ou orofaringe.

Uma distribuição bimodal na prevalência do HPV oral foi observada por alguns autores em estudos realizados. Esta ocorrência do HPV oral apresentou-se em duas faixas etárias distintas: de 55-64, em homens e mulheres, com a população masculina apresentando risco duas a três vezes mais elevado de infecção por HPV oral quando comparados às mulheres; e segundo pico de prevalência na faixa etária de 30-34 anos (GILLISON *et al.*, 2012; SANDERS *et al.*, 2012).

3 JUSTIFICATIVA

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, sendo as principais causas de morbidade, mortalidade e mortes prematuras na população mundial (PAHO, 2016). Significante proporção destas mortes poderia ser evitada com a prevenção de quatro principais fatores de risco comuns a estas doenças: uso de tabaco, consumo abusivo de álcool, dieta inadequada e inatividade física (WHO, 2014).

O desenvolvimento econômico, o processo de urbanização, as transições demográfica e epidemiológica, dinamizam o cotidiano e impactam nestes quatro fatores de risco comuns às DCNT (BEAGLEHOLE, 2011).

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), em especial, afeta órgãos dos sentidos, acarreta limitações importantes e, conseqüentemente, colabora no impacto econômico, tanto no âmbito familiar quanto no social. Dois de seus principais fatores de risco são o uso de tabaco e consumo abusivo de álcool. O tabaco continua sendo a principal causa de morte prevenível (WHO, 2014). Como a indústria do tabaco está perdendo mercado graças às campanhas governamentais antitabagistas, tem apelado para outras formas de apresentação do tabaco, como por exemplo, o e-cigarro (eletrônico) (GONIEWICZ *et*

al, 2014). Por outro lado, dados de formas específicas de tabaco não são ainda disponíveis globalmente (WHO, 2014).

Conhecer as distintas formas de apresentação do tabaco e seu impacto no CCP é relevante, pois estas podem apresentar níveis, qualitativamente, equivalentes de substâncias com evidências suficientes de carcinogenicidade, porém, quantitativamente, distintos. Por exemplo, o nível de N-nitrosamina, substância carcinogênica, depende do tipo de tabaco (IARC, 2004a). De forma análoga, o mesmo ocorre com as bebidas alcoólicas: algumas substâncias, como acetaldeído, benzeno, formaldeído, aflatoxinas, arsênico, cádmio, com evidências suficientes para carcinogenicidade em humanos (IARC, 2010), não estão presentes, homogeneamente, em todos os tipos de bebidas alcoólicas (PFLAUM *et al*, 2016). Em geral, a presença destas substâncias depende de aspectos como a matéria-prima, tipo de produto e cuidado na forma de produção (LACHENMEIER *et al.*, 2012). Poucos estudos, no Brasil, investigaram o efeito carcinogênico por tipos de tabaco e bebida alcoólicas na etiologia do CCP. Com a oportunidade de utilizar dados de três grandes estudos multicêntricos no Estado de São Paulo, o presente estudo permitirá estabelecer associações mais precisas, devido ao grande tamanho da amostra.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Estimar o efeito dos tipos de tabaco e bebidas alcoólicas em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, no conjunto e por localizações anatômicas específicas.

4.2 ESPECÍFICOS

- Apresentar a evolução anual da frequência do tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, entre casos e controles, segundo a variável “status” (Nunca fumaram, ex-fumantes, fumantes; Nunca beberam, bebiam , bebem) no período de 1999-2015.

- Examinar a distribuição de frequência das variáveis indicadoras do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas, segundo o padrão de consumo exclusivo (uso de apenas um tipo de tabaco ou bebida alcoólica) ou não exclusivo (uso de diferentes formas de tabaco ou diferentes bebidas).

- Analisar a razão probabilística de risco de CCP, em conjunto e por localizações anatômicas específicas, por diferentes formas de consumo de tabaco: cigarro, charuto, cachimbo e cigarro enrolado, segundo o padrão de consumo (exclusivo ou não exclusivo).

- Analisar a razão probabilística de risco de CCP, em conjunto e por localizações anatômicas específicas, pelas diferentes formas de consumo de bebidas alcoólicas: vinho, cerveja e destilado, segundo o padrão de consumo (exclusivo ou não exclusivo).

- Examinar o efeito conjunto entre tabaco e consumo de bebidas alcoólicas para o conjunto do CCP e para localizações anatômicas específicas.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO E FONTE DOS DADOS

Estudo caso-controle de base hospitalar, com dados originados de três estudos multicêntricos:

- “*Estudo Multicêntrico Latino-Americano de Fatores Ambientais, Vírus e Câncer da Cavidade Oral e Laringe*”, coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/OMS), financiado pela Comissão Européia. Pacientes foram recrutados em seis hospitais da cidade de São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Câncer A.C.Camargo, Hospital Heliópolis, Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho e Santa Casa de São Paulo, no período de 03/1999 a 12/ 2001.

- Projeto Genoma Clínico do Câncer, financiado pela FAPESP, iniciado em 07/2000 e concluído 08/2011. Participaram do estudo cinco centros clínicos do Estado de São Paulo: Hospital das Clínicas da FMUSP, Hospital Heliópolis e Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Hospital das Clínicas da FMRP e Hospital da Universidade do Vale do Paraíba.

- Projeto Temático FAPESP - (FAPESP 2010- 511680) Marcadores de agressividade em tumores de cabeça e pescoço (GENCAPO) conduzido de 07/2011 a 06/2015. Cinco centros clínicos do Estado de São Paulo participaram do estudo, três na capital (Hospital das Clínicas da FMUSP, Hospital Heliópolis e Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho) e dois no interior (Hospital de Câncer de Barretos

[Fundação PIO XII] em Barretos e Hospital de Ensino Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André).

5.2 DEFINIÇÃO DE CASOS

Casos são pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, com diagnóstico recente de câncer primário invasivo, confirmados por histologia, sem tratamento prévio (casos incidentes), de ambos os sexos e residentes nas cidades do estudo há pelo menos um ano da data da entrevista.

5.3 DEFINIÇÃO DE CONTROLES

Pacientes internados, acompanhantes de pacientes ou pacientes em acompanhamento ambulatorial nos mesmos hospitais de recrutamento dos casos ou em outros hospitais da mesma cidade com doenças que não câncer e de ambos os sexos. Os controles foram selecionados por frequência com os casos por sexo, faixa etária (em quinquênios) e centro.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE CASOS E CONTROLES

Os casos incluídos no estudo foram classificados de acordo com a localização topográfica do tumor com base na 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (OMS, 1995), compreendendo os códigos C00 a C14. Foram excluídos os tumores de lábio externo (códigos C00.0, C00.1 e C00.2), os tumores da glândula parótida (C07), das glândulas salivares maiores (C08) e da nasofaringe (C11), por apresentarem etiologia distinta das demais neoplasias de cabeça e pescoço (BLOT *et al.*, 1996). Na análise foram incluídos somente casos com diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular e classificados de acordo com a topografia anatômica do tumor utilizada pelo consórcio de pesquisa INHANCE – *International head and Neck Cancer Epidemiology* (HASHIBE *et al.*, 2007) **Anexo 1**.

Foram excluídos controles admitidos por doenças relacionadas aos principais fatores de risco examinados no estudo, tabaco e álcool, e também aqueles que apresentaram história clínica suspeita, recente ou pregressa, de câncer de cabeça e pescoço. A lista das condições que permitiam a inclusão de indivíduos como controles no estudo está no **Anexo 2**. Na seleção de controles dos estudos Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO foram considerados, também, controles visitantes de pacientes dos hospitais do estudo, porém, com a ressalva de não serem visitantes de pacientes com tumores de cabeça e pescoço.

Da base inicial composta por 3210 controles e 4390 casos, após as exclusões restaram 7061 participantes, sendo 3097 controles e 3964 casos, conforme apresentado no quadro abaixo:

Quadro 2- Exclusões de casos e controles segundo critérios de seleção (dos estudos multicêntricos), Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variáveis	Controles (N=3210)	Casos (N=4390)
Idade < 20 anos	26	2
Tipos histológicos ≠ de carcinoma espinocelular (CEC)	0	82
Idade final < idade inicial (Tabaco)	0	5
Início de tabagismo com < 5 anos de idade	7	32
Idade final < idade inicial (Álcool)	8	3
Início de consumo de bebida alcoólica < 5 anos de idade	12	11
Atualização do banco de dados (critérios de inclusão não preenchidos) *	60	291
Total	3097	3964

Notas:

* **Casos:** 31 outra localização; 45 casos não-câncer; 2 sem especificação; 171 casos sem localização primária; 4 casos repetidos; 4 carcinoma *in situ*; 10 histologia não CEC; 7 câncer sincrônico; 12 sem AP; 4 com tratamento prévio em outro hospital; 1 caso com CCP anterior.

Controles: 56 controles com diagnóstico de câncer; 4 controles repetidos.

5.5 COLETA DOS DADOS

5.5.1 Estudo Latino-Americano

As informações de casos e controles foram obtidas em entrevistas realizadas face-a-face por entrevistadores previamente treinados em cada centro de pesquisa. Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 3**). Ao início da entrevista, o entrevistado era informado da sua duração, em média 45 minutos, e que ao participante era facultado fazer interrupções a qualquer momento. Ainda foi informado ao paciente que sua adesão ao estudo era voluntária e que todas as informações prestadas seriam anônimas e tratadas na análise de forma conjunta.

Para as entrevistas de casos e controles foi utilizado o mesmo questionário, no qual eram solicitadas informações sociodemográficas sobre hábitos e estilo de vida (**Anexo 4**).

5.5.2 Estudo Genoma Clínico do Câncer e estudo GENCAPO

Dados sociodemográficos, hábitos e estilo de vida foram obtidos com recrutamento contínuo e constantemente atualizado pelos centros integrantes. Formulários eletrônicos foram preenchidos e os dados enviados para o Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer (GPEC) no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública (USP), onde as informações foram centralizadas, gerenciadas e monitoradas de forma a manter a qualidade do banco de dados. O termo de consentimento do projeto GENCAPO é apresentado no **Anexo 5**. Neste projeto de pesquisa foram utilizados os questionários sobre hábitos e estilos de vida dos dois estudos, Genoma Clínico do Câncer (**Anexo 6**) e GENCAPO (**Anexo 7**). As questões nos questionários referentes às variáveis de interesse, tabaco e álcool, foram similares nos estudos.

5.6 TAMANHO DA AMOSTRA

Para estabelecer o tamanho de amostra de estudos caso-controle quatro elementos são necessários e foram considerados: a taxa de exposição na população de origem da amostra; estimativa da associação (*OR*) entre tabagismo ou consumo de bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço; nível de significância (5%); e o poder estatístico do teste desejados (80%).

Para estimar a taxa de exposição entre os controles, utilizaram-se dados divulgados pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel 2016). Os dados referem-se à frequência de adultos com 18 anos ou mais de idade que informaram serem fumantes na população adulta de São Paulo (capital): 13,2%. Para a mesma população, o consumo de bebidas alcoólicas foi de 22,7%.

Considerando-se estes dados e utilizando-se a prevalência de tabagismo (13,2%) identificou-se para *OR* de 1,5 ou acima, a necessidade de amostras com pelo menos 713 casos e 713 controles (SCHLESSELMAN, 1982).

5.7. VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.7.1 Variáveis Independentes Principais

Nos estudos multicêntrico Latino-Americano, Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO, foram considerados tabagistas todos que informaram fumar, em média, um cigarro, charuto ou cachimbo diariamente por pelo menos um ano. Assim, o status do paciente foi classificado em: “nunca fumaram”, “ex-fumante” (interrompeu o hábito de fumar há mais de um ano da data da entrevista) e “fumante” (fumante atual e também os que informaram terem interrompido o hábito há menos de 12 meses).

Adicionalmente, foram criadas as variáveis frequência diária de consumo (número de tabaco fumado por dia) e duração da exposição (o tempo de exposição, em anos) para cada tipo de uso (exclusivo e não exclusivo) de tabaco analisado (cigarro, charuto, cachimbo e cigarro enrolado).

A exposição cumulativa para cigarro foi calculada em “maços-ano”, ou seja, a frequência diária de consumo de cigarros (traduzida em maços com vinte cigarros) multiplicada pelo tempo de exposição (anos) e apresentada como variável categórica: nunca fumaram; menos de 20 maços-ano; de 20 até 40 maços-ano e 40 ou mais maços-ano. Da mesma forma, na exposição acumulada para cigarro enrolado, cachimbo e charuto, multiplicou-se a frequência diária consumida pelo tempo de exposição (WYSS *et al*, 2013). A categorização das variáveis frequências, duração e consumo acumulado foi embasada em estudos anteriores (WYSS *et al*, 2013; HASHIBE *et al*, 2007).

No consumo de bebidas alcoólicas foram considerados consumidores todos que informaram consumir bebidas alcoólicas pelo menos uma vez por mês. O consumo de bebidas alcoólicas pelos indivíduos foi categorizado como “nunca consumiu bebidas alcoólicas”, “consumiu bebidas alcoólicas no passado” (interrompeu o consumo de álcool há pelo menos 12 meses antes da data da entrevista) e “consome bebidas alcoólicas” (consumidor atual e também os que interromperam o consumo de álcool há menos de 12 meses).

As padronizações das concentrações de etanol por bebida foram: cerveja 5%, vinho 12%, licores 35% e aperitivos 40% (cachaça, uísque, vodca, rum). Para estimar a frequência diária de consumo para cada tipo de bebida, o volume de bebida alcoólica especificado no questionário foi convertido em mL. Em seguida, este volume de bebida consumido foi transformado em gramas de puro álcool, através de sua multiplicação pelo teor alcoólico e pela densidade do etanol ($d=0,80$ g/L) (WHO, 2000). Para o cálculo do consumo acumulado de etanol foi considerada a frequência diária de consumo (consumo diário em gramas por litros por dia (g/L/dia) multiplicada pela duração da exposição (em anos) para cada tipo de bebida (destilados, cerveja e vinho) (SZYMANSKA, *et al*, 2011). O consumo acumulado foi expresso em kg/ano.

5.7.2 Variável Dependente

A variável dependente de interesse foi a presença de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, confirmado por exame histopatológico, considerada no conjunto e por localizações anatômicas.

5.7.3 Variáveis de Confusão

A variável *sexo* foi categorizada em feminino e masculino. A *idade*, em anos completos até o momento da pesquisa, foi estratificada nos seguintes intervalos de classe: menores de 50 anos, 50-59 anos e com 60 anos ou mais. A *escolaridade* foi apresentada em três níveis: superior/médio/técnico, fundamental e não estudaram. A variável maços-ano total, com quatro categorias: nunca fumaram, até 20 maços-ano, ≥ 20 e < 40 , ≥ 40 maços-ano. A variável etanol total, apresentada com quatro categorias: nunca beberam, ≤ 100 kg, > 100 e ≤ 900 , > 900 kg. A variável estudos multicêntricos, com três categorias: Latino-Americano, Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO.

A variável *ocupacional* foi criada a partir da descrição ocupacional obtida nas entrevistas e que constavam nos bancos de dados. A descrição dos títulos laborais dos questionários foi feita segundo os critérios da Classificação Brasileira de Ocupação (CBO). A CBO foi instituída por portaria ministerial nº 397, de 9 de outubro de 2002, e tem por objetivo a identificação das ocupações no mercado de trabalho (IBGE, 2014), tomando como referência a última versão da *International Statistical Classification of Occupations 88 (ISCO)* (ILO, 1981). Esta versão da CBO contém as ocupações do mercado brasileiro e apresenta a descrição e ordenação das ocupações dentro de uma

estrutura hierarquizada: 10 grandes grupos, 47 subgrupos principais, 192 subgrupos e 596 grupos de base ou famílias ocupacionais.

Das 7061 ocupações do banco de dados deste estudo, algumas apresentaram apenas os códigos ocupacionais sem a descrição da ocupação. Nestes casos, considerando apenas dois ou três dígitos do código, pois estes expressam a categoria geral e a atividade específica de cada segmento produtivo (grandes grupos e subgrupos principais), os títulos ocupacionais faltantes foram identificados na base da CBO e preenchidos no banco de dados (IBGE, 2014).

Para simplificação, a versão colapsada do esquema de ERIKSON e GOLDTHORPE (1992), adotada em diversos estudos europeus sobre iniquidades socioeconômicas em saúde (MENVIELLE *et al.*, 2004) serviu de base para a categorização dos títulos laborais do banco de dados (**Anexo 8**). Após a distribuição dos títulos laborais em categorias, a variável ocupacional ficou estratificada em: manual qualificado, manual não qualificado e outros.

5.8 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tanto para o tabagismo quanto para o consumo de bebidas alcoólicas foram analisados, de forma independente, dois perfis de consumidores: exclusivos (aqueles que, durante a vida, fizeram uso de apenas um tipo de tabaco ou bebida alcoólica) e os não exclusivos. Os resultados, destes dois perfis, foram comparados.

Inicialmente foi feita a análise descritiva com a apresentação da evolução anual da frequência, de casos e controles, segundo a variável “status” para tabagismo (Nunca fumaram, fumavam no passado, fumam) e consumo de bebidas alcoólicas (Nunca beberam, bebiam no passado, bebem) e, também, a apresentação da distribuição de

frequência das características socioeconômicas e demográficas, de casos e controles, para CCP e para cada localização anatômica específica.

Foi realizada a análise univariada por meio do teste de qui-quadrado de Pearson para examinar a associação entre cada variável independente e CCP (SIEGEL e CASTELLAN, 1998).

Os modelos de regressão logística não condicional foram realizados de forma independente, tendo como variável de saída CCP, no conjunto e por localização anatômica.

A partir da análise univariada foram selecionadas para o modelo de regressão logística não condicional (HOSMER e LEMESHOW, 1989) as variáveis que apresentaram o valor de “p” do qui-quadrado igual ou menor que 0,20. Para a ordenação das variáveis para entrada no modelo múltiplo, paralelamente ao “p” do qui-quadrado, foi considerada a relevância biológica das variáveis, segundo a literatura pertinente.

Como estratégia de modelagem, foi utilizado o modelo passo a passo (*stepwise*) com seleção *forward* na regressão logística não condicional para determinar a associação decorrente de diferentes formas de consumo de tabaco e de álcool e cada localização anatômica (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe) (HOSMER e LEMESHOW, 1989). Foram mantidas no modelo apenas as variáveis com $p \leq 0,05$.

A medida utilizada para examinar a associação entre a presença de câncer de cabeça e pescoço e cada variável independente foi a OR e respectivo intervalo de 95% de confiança (IC95%).

O ajuste do modelo foi feito pelas variáveis idade, sexo, escolaridade, ocupação, estudos de origem dos dados e consumo de álcool (apenas quando examinado o efeito do tabaco) e consumo de tabaco (apenas quando examinado o efeito do álcool).

A cada passo na modelagem, foram observadas as alterações no valor da OR (bruto e ajustado) e a precisão via intervalo de 95% de confiança (IC95%).

Para a análise do efeito conjunto do consumo de tabaco e álcool, foram criadas as variáveis status com duas categorias (Nunca fumaram e fuma; nunca beberam e bebe) a partir das quais, foi montada a variável de efeito conjunto, com quatro categorias: não fuma e não bebe, não fuma e bebe; fuma e não bebe; fuma e bebe.

O pacote estatístico Stata versão 9.1 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos) foi utilizado para a análise estatística.

6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto fonte desta tese intitulado “*Estudo Internacional sobre Fatores Ambientais, Vírus e Câncer da Cavidade Oral e Laringe*” foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública, em 1998 e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), em cumprimento a Resolução CNS – MS 196/1996 (**Anexo 9**).

A aprovação dos projetos Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO pelo CONEP estão nos **Anexos 10 e 11**, respectivamente. O presente projeto de tese foi apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública para a obtenção do título de Doutor em Ciências, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, via Plataforma Brasil, com protocolo de pesquisa (CAAE) nº 451 99315.3.1001.5421, em 2015 (**Anexo12**).

7 RESULTADOS

7.1. ANÁLISE DESCRITIVA

A maioria dos casos e controles (58,2%) incluídos na análise deriva do estudo Genoma Clínico do Câncer, conforme mostra o **Quadro 3** abaixo:

Quadro 3 – Casos e controles, segundo os estudos multicêntricos, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Estudos	Casos/Controles	Total N (%)
Latino-Americano	500/419	919 (13,0)
Genoma Clínico do Câncer	2533/1575	4108 (58,2)
Gencapo	931/1103	2034 (28,8)
Total	3964/3097	7061 (100,0)

Os hospitais participantes desta pesquisa estão apresentados no **Quadro 4**.
Observa-se que 69,5% do total de indivíduos da amostra foram oriundos de hospitais comuns aos três estudos multicêntricos.

Quadro 4 - Distribuição de casos e controles segundo os hospitais participantes, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Hospitais	Casos/Controles	Total N (%)
ACCamargo	89/-	89 (1,3)
Barretos	337/484	821 (11,6)
Clínicas (Ribeirão Preto/USP)	389/414	803 (11,4)
Clínicas (USP)*	1249/1243	2492 (35,3)
Heliópolis*	1022/615	1637 (23,2)
IAVC*	712/68	780 (11,0)
IAMSPE	12/32	44 (0,6)
Padre Anchieta (Santo André)	63/31	94 (1,3)
Santa Casa	3/43	46 (0,6)
São Paulo	51/137	188 (2,7)
Univap (São José dos Campos)	37/30	67 (0,9)
Total	3964/3097	7061 (100,0)

Nota:

* Estes hospitais integraram os três estudos multicêntricos

Do total de 3097 controles que participaram do estudo, 985 (31,8%) foram controles hospitalares, constituídos por pacientes internados ou em atendimento ambulatorial. Os 2112 (68,2%) controles restantes foram visitantes.

Na distribuição do diagnóstico dos controles de acordo com os capítulos da CID-10, as maiores frequências foram de doenças do aparelho geniturinário (22,2%), aparelho digestivo (17,5 %) e aparelho circulatório (10,9%).

7.1.1 Evolução anual da frequência do tabagismo, entre casos e controles, segundo a variável “status”, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

As descrições da evolução anual da frequência, de casos e controles, segundo o “Status” para tabagismo estão apresentadas, respectivamente, nas **Figuras 1 e 2** para não consumidores de tabaco; **Figuras 3 e 4** consumidores de tabaco no passado e nas **Figuras 5 e 6** Consumidores de tabaco.

Foram observadas que as reduções na frequência de consumidores de tabaco entre os casos, ao longo do período analisado, mostraram-se discretas, quando comparadas aos controles, que por sua vez, apresentaram um declínio acentuado (**Figuras 5 e 6**).

Figura 1 – Evolução anual da frequência de casos não consumidores de tabaco, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 2 – Evolução anual da frequência de controles não consumidores de tabaco, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 3 – Evolução anual da frequência de casos consumidores de tabaco no passado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 4 – Evolução anual da frequência de controles consumidores de tabaco no passado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 5 – Evolução anual da frequência de casos consumidores de tabaco, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 6 – Evolução anual da frequência de controles consumidores de tabaco, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

7.1.2 Evolução anual da frequência do consumo de bebidas alcoólicas, entre casos e controles, segundo a variável “status”, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

As descrições da evolução anual da frequência, de casos e controles, segundo o “Status” para o consumo de bebidas alcoólicas estão apresentadas, respectivamente, nas **Figuras 7 e 8** para não consumidores; **Figuras 9 e 10** consumidores no passado e nas **Figuras 11 e 12** consumidores de bebidas alcoólicas atuais.

Foram observadas que as frequências de consumidores de bebidas alcoólicas entre os casos, ao longo do período analisado, mostraram-se constantes e elevadas, quando comparadas aos controles (**Figuras 11 e 12**).

Por outro lado, as frequências de consumidores de bebidas alcoólicas entre os controles, ao longo do período, mostraram-se em crescente evolução (**Figuras 11 e 12**).

Figura 7 – Evolução anual da frequência de casos não consumidores de bebidas alcoólicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 8 – Evolução anual da frequência de controles não consumidores de bebidas alcoólicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 9 – Evolução anual da frequência de casos consumidores de bebidas alcoólicas no passado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 10 – Evolução anual da frequência de controles consumidores de bebidas alcoólicas no passado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 11 – Evolução anual da frequência de casos consumidores de bebidas alcoólicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Figura 12 – Evolução anual da frequência de controles consumidores de bebidas alcoólicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

A distribuição de casos e controles, segundo características demográficas, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas, no conjunto dos tumores de cabeça e pescoço e por localizações específicas, é apresentada na **Tabela 7.1**.

Considerando-se as localizações anatômicas estudadas, a cavidade oral (35,6 %) foi a mais frequente, seguida da laringe (27,4 %).

A proporção de casos homens (85,6%) foi maior que a proporção de casos mulheres (14,4%). As razões de ocorrência dos tumores entre os sexos, de acordo com as localizações anatômicas, foram 4,2 para cavidade oral, 6,8 para orofaringe, 12,2 para hipofaringe e 10,0 para laringe. Aproximadamente a metade dos casos (41,4%) apresentou idade igual ou superior a 60 anos.

Na variável educacional, categorizada por meio do “grau” de escolaridade, as maiores proporções de casos (66,8%) e controles (55,6%) foram para ensino “Fundamental” em comparação com os outros níveis de escolaridade.

Profissões menos qualificadas, como frentistas, gari, manobristas, pedreiro, foram mais prevalentes entre os participantes deste estudo (72,4%).

Na distribuição dos indivíduos de acordo com tabagismo, a proporção de fumantes atuais (68,3%) nos casos foi maior que nos controles (23,9%). Esta observação foi verificada em todas as localizações anatômicas. Da mesma forma, no consumo de bebidas alcoólicas, as maiores proporções para o consumo atual foram verificadas entre os casos (49,8%) quando comparadas aos controles (35,8%) (**Tabela 7.1**).

Tabela 7.1 – Características demográficas, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas de casos e controles, segundo localizações anatômicas específicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Topografia Variável	Cavidade oral (n= 1300; 35,6%)	Orofaringe (n= 844; 23,1%)	Hipofaringe (n= 303; 8,3%)	Laringe (n= 1003; 27,4%)	Cabeça e pescoço (n = 3653; 51,7%) ^e	Controles (n= 3097; 43,9%)	Total (n= 7061; 100,0%)
Estudos ^a							
Latino-Americano	105 (8,1)	115 (13,6)	46 (15,2)	123 (12,3)	500 (12,6)	419 (13,5)	907 (12,8)
Genoma Clínico do Câncer	876 (67,4)	466 (55,2)	221 (72,9)	687 (68,5)	2533 (63,9)	1575 (50,9)	3906 (55,3)
GENCAPO	319 (24,5)	263 (31,2)	36 (11,9)	193 (19,2)	931 (23,5)	1103 (35,6)	1937 (27,4)
Sexo							
Feminino	247 (19,0)	107 (12,7)	23 (7,6)	91 (9,1)	569 (14,4)	1048 (33,8)	1617 (22,9)
Masculino	1052 (81,0)	734 (87,3)	280 (92,4)	912 (90,9)	3390 (85,6)	2049 (66,2)	5439 (77,1)
Idade							
< 50 anos	296 (22,8)	209 (24,8)	57 (18,8)	147 (14,6)	827 (20,9)	979 (31,6)	1806 (25,6)
50 a 59 anos	468 (36,0)	341 (40,4)	130 (42,9)	364 (36,3)	1456 (36,7)	909 (29,4)	2365 (33,5)
≥ 60 anos	536 (41,2)	294 (34,8)	116 (38,3)	492 (49,1)	1681 (42,4)	1207 (39,0)	2888 (40,9)
Escolaridade							
Superior/médio/técnico	112 (9,4)	87 (11,0)	18 (6,4)	53 (6,0)	313 (8,7)	619 (20,6)	907 (12,8)
Fundamental	745 (62,4)	538 (67,9)	189 (67,7)	620 (70,4)	2408 (66,8)	1670 (55,6)	3889 (55,1)
Analfabeto/sem estudo	336 (28,2)	167 (21,1)	72 (25,8)	207 (23,5)	884 (24,5)	714 (23,8)	1538 (21,8)
Ocupação							
Manual qualificado ^b	279 (22,7)	182 (22,8)	67 (23,1)	209 (21,9)	843 (22,4)	896 (30,6)	1739 (24,6)
Manual não qualificado ^c	906 (73,8)	585 (73,1)	199 (68,6)	668 (69,9)	2731 (72,4)	1838 (62,9)	4569 (64,7)
Outros ^d	43 (3,5)	33 (4,1)	24 (8,3)	78 (8,2)	196 (5,2)	190 (6,5)	386 (5,5)
Tabagismo							
Não fuma	136 (10,5)	34 (4,1)	5 (1,7)	47 (4,8)	286 (7,3)	1359 (43,9)	1600 (22,6)
Ex-fumante	266 (20,7)	177 (21,3)	78 (27,1)	295 (30,0)	949 (24,4)	995 (32,2)	1848 (26,1)
Fumante	885 (68,8)	620 (74,6)	205 (71,2)	642 (65,2)	2663 (68,3)	740 (23,9)	3236 (45,8)
Bebida alcoólica							
Não bebe	193 (15,0)	48 (5,8)	17 (5,9)	130 (13,2)	483 (12,4)	1230 (39,8)	1638 (23,2)
Bebeu passado	410 (31,9)	352 (42,3)	135 (47,2)	385 (39,2)	1474 (37,8)	755 (24,4)	2115 (29,9)
Bebe atualmente	682 (53,1)	432 (51,9)	134 (46,8)	467 (47,6)	1938 (49,8)	1106 (35,8)	2925 (41,4)

Notas:

^aFonte de dados originais: Latino-Americano, Genoma Clínico do Câncer e GENCAPO.^bAutônomos, supervisores, administrativos, executivos, etc.^cFrentista, manobrista, carpinteiro, pedreiro, gari, servente, etc.^dAposentados, estudantes^eSem informação: **Casos** : sexo: 5 ; escolaridade: 395; ocupação: 194; tabagismo: 66; bebida alcoólicas.: 69,**Controles**: idade: 2; escolaridade: 94; ocupação: 173; ; tabagismo: 3; bebida alcoólicas: 6.

7.2 ANÁLISE UNIVARIADA

7.2.1 Características sociodemográficas

A análise univariada para dados sociodemográficos e CCP, no conjunto e por localizações anatômicas, está apresentada na **Tabela 7.2**. Como critério, a categoria referência foi aquela com a qual se comparou os demais níveis e foi a que, segundo a literatura, tem risco menor para CCP.

O risco para tumores de cabeça e pescoço foi maior nos homens em comparação às mulheres, no conjunto e para todas as localizações anatômicas estudadas. Para o câncer da hipofaringe, os homens apresentaram seis vezes mais risco quando comparados às mulheres OR=6,2 (IC95% 4,0 - 9,6).

Em relação à idade, riscos maiores foram observados para pacientes no intervalo de classe dos 50 aos 59 anos.

De modo geral, na escolaridade, os indivíduos com ensino fundamental apresentaram riscos maiores de câncer de cabeça e pescoço quando comparados com aqueles com grau técnico ou superior. A maior magnitude foi encontrada para câncer da laringe OR=4,3 (IC95% 3,2 - 5,8).

Na variável ocupacional, profissões não qualificadas foram as que mais se associaram com CCP (OR= 1,6 (IC95% 1,4 – 1,7).

Tabela 7.2 – Odds ratio bruta (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre características sociodemográficas e risco de câncer de cabeça e pescoço, geral e por localizações anatômicas específicas, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles	Cabeça e pescoço		Cavidade oral		Orofaringe		Hipofaringe		Laringe		<i>p</i> valor ^f
		OR ^d bruta	IC 95% ^e	OR bruta	IC 95%	OR bruta	IC 95%	OR bruta	IC 95%	OR bruta	IC 95%	
Sexo												
Feminino	569/1048	1		1		1		1		1		
Masculino	3390/2049	3,0	(2,7-3,4)	2,2	(1,9-2,5)	3,5	(2,8-4,4)	6,2	(4,0-9,6)	5,1	(4,1-6,4)	< 0,0001
Sem informação	5/0											
Idade												
< 50 anos	827/979	1		1		1		1		1		
50 a 59 anos	1456/909	1,9	(1,7-2,1)	1,7	(1,4-2,0)	1,7	(1,4-2,1)	2,4	(1,8-3,4)	2,7	(2,1-3,1)	< 0,0001
≥ 60 anos	1681/1207	1,6	(1,5-1,8)	1,5	(1,2-1,7)	1,1	(1,0-1,4)	1,6	(1,2-2,3)	2,7	(2,2-3,3)	
Sem informação	0/2											
Escolaridade												
Superior/médio/técnico	313/619	1		1		1		1		1		
Fundamental	2408/1670	2,8	(2,4-3,3)	2,5	(2,0-3,1)	2,3	(1,8-2,9)	3,9	(2,4-6,4)	4,3	(3,2-5,8)	< 0,0001
Analfabeto/sem estudo	884/714	2,4	(2,1-2,9)	2,6	(2,0-3,3)	1,7	(1,2-2,2)	3,5	(2,0-5,9)	3,4	(2,4-4,6)	
Sem informação	359/94											
Ocupação												
Manual qualificado ^a	843/896	1		1		1		1		1		
Manual não qualificado ^b	2731/1838	1,6	(1,4-1,7)	1,6	(1,3-1,8)	1,6	(1,3-1,9)	1,4	(1,1-1,9)	1,5	(1,3-1,8)	< 0,0001
Outros ^c	196/190	1,1	(1,0-1,4)	1,0	(0,5-1,0)	0,9	(0,6-1,3)	1,7	(1,0-2,8)	1,7	(1,3-2,4)	
Sem informação	194/173											

Notas:

^aAutônomos, supervisores, administrativos, executivos, etc.

^bFrentista, manobrista, carpinteiro, pedreiro, gari, servente, etc.

^cAposentados, estudantes

^dOdds ratio

^eIntervalo com 95% de confiança

^fp do teste qui-quadrado

7.2.2 Tabagismo

Resultados da análise isolada de cada variável independente com tumores de cabeça e pescoço estão apresentados nas **Tabelas 7.3, 7.4, 7.5 e 7.6**, para indicadores de tabagismo exclusivos (consumidores exclusivos consumiram apenas um tipo de tabaco) e nas **Tabelas 7.7, 7.8, 7.9 e 7.10**, para indicadores de tabagismo não exclusivos.

De maneira geral, todos os indicadores para tabagismo (status, frequência diária de consumo, tempo de exposição e consumo acumulado), mostraram forte associação para CCP, em todas às formas de consumo. Na análise por tipo de tabaco fumado, os mais consumidos foram: cigarro industrializado, cigarro enrolado, cachimbo e charuto, tanto nos casos quanto nos controles. A elevação do número de unidades fumadas por dia apresentou correlação positiva com CCP. Na exposição cumulativa para tabagismo, em geral, foram verificados riscos progressivos para CCP, mostrando relação dose-resposta evidente.

7.2.2.1 Consumidores exclusivos de determinados usos de tabaco

Na abordagem por tipos de tabaco fumado, fumantes exclusivos de cachimbo (OR=21,6 (IC95% 10,1 - 46,4) e charuto (OR=26,1 (IC95% 8,7 - 78,4) apresentaram as maiores magnitudes nos riscos em comparação aos não fumantes.

Na variável “Frequência diária”, o consumo exclusivo de cigarro enrolado apresentou resultados mais intensos que o consumo de cigarro industrializado (**Tabela 7.3 e Tabela 7.4**). Foram observados, também, que fumantes exclusivos de cigarros (industrializados) com frequência de consumo de até 10 cigarros por dia, apresentaram OR=5,2 (IC95% 4,3 - 6,3). Essas diferenças observadas na frequência diária ficaram

mais expressivas de acordo com a forma de apresentação, se cigarro enrolado, cachimbo ou charuto.

O consumo exclusivo de cachimbo e charuto foi menos frequente entre controles (18,0%, 15,4%) quando comparados aos casos (82,0%, 84,6%). Na categoria ≥ 20 maços-ano da variável acumulada, tanto para cachimbo quanto para charuto, os riscos foram mais intensos quando comparados aos não fumantes.

Tabela 7.3 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de cigarro (industrializado), Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cigarro				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	2792/1431	9,3	(7,9-10,9)	< 0,001
Sem informação	886/307			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 0,5 maços	539/491	5,2	(4,3-6,3)	
≥ 0,5 e < 1	1332/596	10,6	(8,8-12,8)	< 0,001
≥ 1 maço por dia	886/338	12,4	(10,0-15,4)	
Sem informação	921/313			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 anos	188/397	2,3	(1,8-2,8)	
≥ 20 e < 40	1262/631	9,5	(7,9-11,4)	< 0,001
≥ 40 anos	1086/301	17,1	(13,6-21,5)	
Sem informação	1142/409			
Acumulada (maços-ano) ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20	425/609	3,3	(2,7-4,0)	
≥ 20 e < 40	822/357	10,9	(8,9-13,5)	< 0,001
≥ 40	1244/349	16,9	(13,6-21,1)	
Sem informação	1187/423			

Notas:

^a Odds ratio

^b Intervalo de confiança

^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.

^d Número de cigarros fumados/dia

^e Maço de cigarros (equivalente 20 cigarros) fumados/dia multiplicado pela duração da exposição (anos)(WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.4 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de cigarro enrolado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cigarro (enrolado)				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	193/71	12,9	(9,2-18,1)	< 0,001
Sem informação	3485/1667			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 4 por dia	47/31	7,2	(4,4-11,7)	
≥ 4 e < 7	68/19	17,0	(9,7-29,6)	< 0,001
≥ 7 por dia	76/20	18,0	(10,5-31,1)	
Sem informação	3487/1668			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 anos	13/23	2,7	(1,3-5,4)	
≥ 20 e < 40	39/18	10,3	(5,7- 18,6)	< 0,001
≥ 40 anos	108/28	18,3	(11,4- 29,4)	
Sem informação	3518/1669			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços- ano	5/11	2,1	(0,7-6,3)	
≥ 20 maços-ano	152/56	12,9	(8,9-18,6)	< 0,001
Sem informação	3521/1671			

Notas:

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de cigarros (enrolado) fumados/dia^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.5 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de cachimbo, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cachimbo				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	41/9	21,6	(10,1-46,4)	< 0,001
Sem informação	3637/1729			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 5 cachimbos/dia	20/8	11,9	(5,1-27,6)	< 0,001
≥ 5 cachimbos/dia	21/1	99,8	(12,6-787,7)	
Sem informação	3637/1729			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
≤ 35 anos	6/6	4,7	(1,5-14,9)	< 0,001
> 35 anos	31/3	49,1	(14,3-169,1)	
Sem informação	3641/1729			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços-ano	2/2	4,7	(0,7-33,9)	
≥ 20 maços-ano	35/7	23,7	(10,1-55,7)	< 0,001
Sem informação	3641/1729			

Notas:

^a Odds ratio^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de cachimbos (fornilho) fumados/dia^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.6 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de charuto, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Charuto				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	22/4	26,1	(8,7-78,4)	< 0,001
Sem informação	3656/1734			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 5 charutos/dia	4/1	19,0	(2,1-172,3)	< 0,001
≥ 5 charutos/dia	18/3	28,5	(8,1- 99,9)	
Sem informação	3656/1734			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
≤ 35 anos	10/1	47,5	(5,9-382,5)	< 0,001
> 35 anos	12/2	28,5	(6,2-130,8)	
Sem informação	3656/1735			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços-ano	-	-	-	
≥ 20 maços-ano	22/3	34,8	(10,0-120,9)	< 0,001
Sem informação	3656/1735			

Notas:

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de charutos fumados/dia^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

7.2.2.2 Consumidores não exclusivos para tabagismo

Nas **Tabelas 7.7, 7.8, 7.9 e 7.10** são apresentados os resultados da análise univariada para a associação de CCP com cada indicador de tabagismo em fumantes não exclusivos.

Nos fumantes não exclusivos, os resultados das associações para CCP foram mais intensos para os indicadores de cigarro industrializado, quando comparados ao perfil de fumantes exclusivos, conforme **Tabela 7.7**.

Tabela 7.7 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de cigarro (industrializado), Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cigarro				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	3350/1654	9,6	(8,2-11,2)	< 0,001
Sem informação	328/84			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 0,5 maços	703/586	5,7	(4,7-6,8)	
≥ 0,5 e < 1	1577/674	11,1	(9,2-13,3)	< 0,001
≥ 1 maço por dia	1009/370	12,9	(10,5-16,0)	
Sem informação	389/108			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 anos	219/436	2,4	(1,9-2,9)	
≥ 20 e < 40	1425/727	9,3	(7,8-11,1)	< 0,001
≥ 40 anos	1412/382	17,6	(14,1-21,8)	
Sem informação	622/193			
Acumulada (maços-ano) ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20	561/702	3,8	(3,2-4,5)	
≥ 20 e < 40	967/416	11,0	(9,0-13,5)	< 0,001
≥ 40 maços-ano	1441/391	17,5	(14,1-21,7)	
Sem informação	709/229			

Notas:

^a Odds ratio

^b Intervalo de confiança

^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.

^d Número de cigarros fumados/dia

^e Maço de cigarros (equivalente 20 cigarros) fumados/dia multiplicado pela duração da exposição (anos)(WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.8 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de cigarro enrolado, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cigarro (enrolado)				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	708/265	12,7	(10,1-15,9)	< 0,001
Sem informação	2970/1473			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 4 por dia	259/113	10,9	(8,2-14,5)	
≥ 4 e < 7	199/77	12,3	(8,8-17,0)	< 0,001
≥ 7 por dia	190/52	17,4	(11,9-25,3)	
Sem informação	3030/1496			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 anos	43/57	3,6	(2,3-5,5)	
≥ 20 e < 40	183/102	8,5	(6,3- 11,5)	< 0,001
≥ 40 anos	411/98	19,9	(14,6- 27,2)	
Sem informação	3041/1481			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços- ano	130/62	10,0	(7,0-14,2)	
≥ 20 maços-ano	465/183	12,1	(9,4-15,5)	< 0,001
Sem informação	3083/1493			

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo de confiança

^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.

^d Número de cigarros (enrolado) fumados/dia

^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.9 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de cachimbo, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cachimbo				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	105/32	15,6	(9,9-24,4)	< 0,001
Sem informação	3573/1706			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 5 cachimbos/dia	55/20	13,1	(7,5-22,7)	< 0,001
≥ 5 cachimbos/dia	34/6	26,9	(10,8-66,8)	
Sem informação	3589/1712			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
≤ 35 anos	6/6	4,7	(1,5-14,9)	< 0,001
> 35 anos	31/3	49,1	(14,3-169,1)	
Sem informação	3641/1729			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços-ano	16/11	6,9	(3,1-15,2)	
≥ 20 maços-ano	60/13	21,9	(11,5-41,9)	< 0,001
Sem informação	3602/1714			

Notas:

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de cachimbos (fornilho) fumados/dia^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

Tabela 7.10 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de charuto, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Charuto				
Não fuma	286/1359	1		
Fumante	48/15	15,2	(8,2-28,2)	< 0,001
Sem informação	3630/1723			
Frequência diária ^d				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 5 charutos/dia	20/4	23,7	(7,9-71,7)	< 0,001
≥ 5 charutos/dia	21/3	33,3	(9,6- 115,6)	
Sem informação	3637/1731			
Duração da exposição				
Nunca fumou	286/1359	1		
≤ 35 anos	10/1	47,5	(5,9-382,5)	< 0,001
> 35 anos	12/2	28,5	(6,2-130,8)	
Sem informação	3656/1735			
Acumulada ^e				
Nunca fumou	286/1359	1		
< 20 maços-ano	10/0	-	-	
≥ 20 maços-ano	31/5	29,5	(10,1-78,9)	< 0,001
Sem informação	3637/1733			

Notas:

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de charutos fumados/dia^e Frequência diária multiplicada pela duração da exposição (anos) (WYSS *et al*, 2013).

7.2.3 Consumo de bebidas alcoólicas

Resultados da análise isolada de cada variável do tipo de bebida alcoólica com tumores de cabeça e pescoço estão apresentados nas **Tabelas 7.11, 7.12 e 7.13** para indicadores de bebida alcoólica exclusiva (consumidores exclusivos consumiram apenas um tipo de bebida) e nas **Tabelas 7.14, 7.15 e 7.16**, para indicadores de bebida alcoólica não exclusiva.

De maneira geral, todos os indicadores para bebidas alcoólicas (status, frequência diária de consumo, tempo de exposição e consumo acumulado), mostraram forte associação para CCP, em todas às formas de consumo. Na análise por tipo de bebida alcoólica, as mais consumidas foram: destiladas, cerveja e vinho, entre os casos, e cerveja, destiladas e vinho, entre os controles. A elevação do número de doses (14g de puro álcool) consumidas por dia apresentou correlação positiva com CCP. Na exposição cumulativa para consumo de bebidas alcoólicas, em geral, foram verificados riscos progressivos para CCP, mostrando relação dose-resposta evidente.

7.2.3.1 Consumidores exclusivos para bebidas alcoólicas

Na abordagem por tipo de bebida consumida, os riscos mais intensos na variável “Status”, foram: (OR=11, 2 (IC95% 9,3 - 13,6) para destiladas, (OR=3,5 (IC95% 2,7 - 4,6) para vinho e (OR= 1,9 (IC95% 1,6 – 2,2) para cerveja, quando comparadas com não consumidores de bebidas alcoólicas.

Consumidores exclusivos de cerveja e consumidores de vinho, com frequência de consumo diário de < 14g, apresentaram resultados próximos: OR=1,3 (IC95% 1,0 - 1,5) e OR= 1,0 (IC95% 0,6 – 1,5), respectivamente. Essas diferenças observadas na

frequência diária ficaram mais expressivas a partir ≥ 14 g dia e de acordo com o tipo de bebida, se destiladas, vinho ou cerveja.

Tabela 7.11 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores ara consumo exclusivo de destilados, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Destilados				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	1419/322	11,2	(9,3-13,6)	< 0,001
Sem informação	2062/1545			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g/dia	130/60	5,5	(3,9-7,7)	
≥ 14 e < 42 g/dia	173/64	6,9	(5,0-9,5)	< 0,001
≥ 42 g/dia	978/170	14,6	(11,6-18,5)	
Sem informação	2200/1573			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	283/87	8,3	(6,2-11,0)	
≥ 20 e < 40 anos	414/81	13,0	(9,7-17,5)	< 0,001
≥ 40 anos	400/70	14,5	(10,6-19,9)	
Sem informação	700/462			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 400 kg	317/108	7,5	(5,7-9,7)	
≥ 400 e < 2000 kg	409/82	12,7	(9,5-17,0)	< 0,001
≥ 2000 kg	339/45	19,2	(13,2-27,9)	
Sem informação	2416/1632			

Notas:

^a Odds ratio

^b Intervalo de confiança

^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.

^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).

^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

Tabela 7.12 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de cerveja, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cerveja				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	499/667	1,9	(1,6-2,2)	< 0,001
Sem informação	2982/1200			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g /dia	198/397	1,3	(1,0-1,5)	
≥ 14 g/dia	173/229	1,9	(1,5-2,4)	< 0,001
Sem informação	3110/1241			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	93/177	1,3	(1,0-1,7)	
≥ 20 e < 40 anos	98/173	1,4	(1,1-1,9)	< 0,001
≥40 anos	135/114	3,0	(2,3-4,0)	
Sem informação	3155/1403			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 51 kg	301/277	2,8	(2,3-3,4)	
≥ 51 e < 251 kg	93/157	1,5	(1,1-2,0)	< 0,001
≥ 251 kg	99/108	2,3	(1,7-3,1)	
Sem informação	2988/1325			

Notas::

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

Tabela 7.13 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo exclusivo de vinho, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Vinho				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	164/118	3,5	(2,7-4,6)	< 0,001
Sem informação	3317/1749			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g/dia	31/80	1,0	(0,6-1,5)	< 0,001
≥ 14g/dia	23/8	7,3	(3,2-16,6)	
Sem informação	3427/1779			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	22/24	2,3	(1,3-4,2)	
≥ 20 e < 40 anos	9/13	1,8	(0,7-4,1)	< 0,001
≥ 40 anos	27/23	3,0	(1,7-5,3)	
Sem informação	3423/1807			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 101 kg	26/47	1,4	(0,9-2,3)	< 0,001
≥ 101 kg	19/10	4,8	(2,2-10,5)	
Sem informação	3436/1810			

Notas:

^a Odds ratio^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

7.2.3.2 Consumidores não exclusivos para consumo de bebidas alcoólicas

Nas **Tabelas 7.14, 7.15 e 7.16** são apresentados os resultados da análise univariada para a associação de CCP com cada indicador de bebida alcoólica para consumidores não exclusivos.

Os resultados mostraram associações menos intensas para CCP no consumo não exclusivo de bebidas destiladas. No entanto, para consumidores de cerveja ou consumidores de vinho, verificou-se que os riscos para CCP foram mais evidentes quando estas bebidas foram consumidas de forma não isolada (**Tabela 7.15 e Tabela 7.16**).

Tabela 7.14 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de destilados, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Destilados				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	2850/991	7,2	(6,3-8,4)	< 0,001
Sem informação	631/876			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g/dia	655/732	2,3	(1,9-2,6)	
≥ 14 e < 42 g/dia	359/156	5,9	(4,6-7,4)	< 0,001
≥ 42 g/dia	1767/517	8,7	(7,4-10,3)	
Sem informação	700/462			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	688/511	3,4	(2,9-4,0)	
≥ 20 e < 40 anos	1052/500	5,3	(4,5-6,3)	< 0,001
≥ 40 anos	1041/394	6,7	(5,6-8,0)	
Sem informação	700/462			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 400 kg	1149/943	3,1	(2,7-3,6)	
≥ 400 e < 2000 kg	830/274	7,7	(6,3-9,4)	< 0,001
≥ 2000 kg	802/188	10,9	(8,7-13,5)	
Sem informação	700/462			

Notas:

^a Odds ratio

^b Intervalo de confiança

^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.

^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).

^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

Tabela 7.15 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de cerveja, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Cerveja				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	2028/1434	3,6	(3,2-4,1)	< 0,001
Sem informação	1453/433			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g /dia	833/869	2,4	(2,1-2,8)	
≥ 14 g/dia	1013/505	5,1	(4,3-6,0)	< 0,001
Sem informação	1635/493			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	365/385	2,4	(2,0-2,9)	
≥ 20 e < 40 anos	600/393	3,9	(3,3-4,6)	< 0,001
≥40 anos	604/295	5,2	(4,3-6,3)	
Sem informação	1912/794			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 51 kg	471/449	2,7	(2,2-3,2)	
≥ 51 e < 251 kg	508/360	3,6	(3,0-4,3)	< 0,001
≥ 251 kg	573/260	5,6	(4,6-6,8)	
Sem informação	1929/798			

Notas:

^a *Odds ratio*^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

Tabela 7.16 – Análise univariada de câncer de cabeça e pescoço, segundo indicadores para consumo não exclusivo de vinho, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	<i>p</i> valor ^c
Vinho				
Não bebe	483/1230	1		
Bebe	609/432	3,6	(3,0-4,2)	< 0,001
Sem informação	2872/1435			
Frequência diária ^d				
Não bebe	483/1230	1		
< 14g/dia	175/255	1,7	(1,4-2,2)	< 0,001
≥ 14g/dia	311/137	5,8	(4,5-7,4)	
Sem informação	2995/1475			
Duração da exposição				
Não bebe	483/1230	1		
< 20 anos	102/111	2,3	(1,7-3,1)	
≥ 20 e < 40 anos	163/103	4,0	(3,1-5,3)	< 0,001
≥ 40 anos	151/91	4,2	(3,2-5,6)	
Sem informação	3065/1562			
Acumulada ^e				
Não bebe	483/1230	1		
< 101 kg	118/163	1,8	(1,4-2,4)	< 0,001
≥ 101 kg	284/130	5,6	(4,3-7,1)	
Sem informação	3079/1574			

Notas:

^a Odds ratio^b Intervalo de confiança^c Teste qui-quadrado para ocorrência de câncer de cabeça e pescoço.^d Número de doses por dia (dose: equivalente a 14 g de puro álcool).^e Gramas etanol/dia multiplicada pelo tempo de exposição/1000 (SZYMANSKA *et al.*, 2011)

7.3. ANÁLISE MÚLTIPLA

7.3.1 Tabagismo

A análise bruta e ajustada da associação entre a variável cumulativa para tipos de tabaco e câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localizações anatômicas, ajustados por consumo de bebidas alcoólicas, sexo, idade, escolaridade, ocupação e estudos de origem dos dados, estão apresentadas nas **Tabelas 7.17 e 7.18** para consumidores exclusivos e, nas **Tabelas 7.19 a 7.20**, para consumidores não exclusivos.

De modo geral, a variável acumulada para tabagismo mostrou forte associação com CCP, com relação dose-resposta evidente. Riscos mais expressivos foram observados para o câncer da hipofaringe quando comparado com demais localizações. Para consumidores não exclusivos, as associações com CCP foram, em geral, mais expressivas quando comparada com fumantes exclusivos.

7.3.1.1 Tabagismo e Câncer da Cavidade oral

As análises, bruta e ajustada, para tabagismo exclusivo e câncer da cavidade oral, estão nas **Tabelas 7.17 e 7.18**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para tabagismo não exclusivo e câncer da cavidade oral, estão nas **Tabelas 7.19 e 7.20**, respectivamente.

Foram observados riscos progressivos de acordo com o aumento do número de unidades de tabaco fumadas por dia e tempo de exposição. Após o ajuste para consumo de álcool, a relação dose-resposta apresentou valores menos expressivos.

7.3.1.2 Tabagismo e Câncer da Orofaringe

As análises, bruta e ajustada, para tabagismo exclusivo e câncer da orofaringe, estão nas **Tabelas 7.17 e 7.18**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para tabagismo não exclusivo e câncer da orofaringe, estão nas **Tabelas 7.19 e 7.20**, respectivamente.

Os riscos para tumores de orofaringe foram mais intensos, em ordem crescente das formas de apresentação do tabaco: cigarro industrializado, cigarro enrolado, cachimbo e charuto.

7.3.1.3 Tabagismo e Câncer da hipofaringe

As análises, bruta e ajustada, para tabagismo exclusivo e câncer da hipofaringe, estão nas **Tabelas 7.17 e 7.18**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para tabagismo não exclusivo e câncer da hipofaringe, estão nas **Tabelas 7.19 e 7.20**, respectivamente.

Os riscos para tumores de hipofaringe foram os mais intensos em todas as formas de apresentação para tabagismo. Estas associações mais intensas, em ordem crescente das formas de apresentação do tabaco, foram: cigarro industrializado, cigarro enrolado, cachimbo e charuto.

7.3.1.4 Tabagismo e Câncer da Laringe

As análises, bruta e ajustada, para tabagismo exclusivo e câncer da laringe, estão nas **Tabelas 7.17 e 7.18**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para tabagismo não exclusivo e câncer da laringe, estão nas **Tabelas 7.19 e 7.20**, respectivamente.

Assim como a orofaringe e hipofaringe, a laringe foi a localização anatômica que apresentou resultados expressivos para tabagismo. Em especial para fumantes não exclusivos de cigarro enrolado, os riscos para a laringe mostraram maiores intensidades.

7.3.2 Consumo de bebidas alcoólicas

A análise bruta e ajustada da associação entre a variável cumulativa para tipos de bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localizações anatômicas, ajustados por consumo de bebidas alcoólicas, sexo, idade, escolaridade, ocupação e estudos de origem dos dados, estão apresentadas nas **Tabelas 7.21 e 7.22** para consumidores exclusivos e, nas **Tabelas 7.23 e 7.24**, para consumidores não exclusivos.

De modo geral, a variável acumulada para consumo de bebidas alcoólicas mostrou associação com CCP, com relação dose-resposta evidente. Dentre os tipos de bebidas analisados, o consumo de bebidas destiladas apresentou associações com maiores magnitudes. Riscos mais expressivos foram observados para câncer da orofaringe, em todas as formas de bebidas consumidas, quando comparado com as demais localizações.

7.3.2.1 Consumo de bebidas alcoólicas e Câncer da Cavidade oral

As análises, bruta e ajustada, para o consumo exclusivo para bebidas alcoólicas e câncer da cavidade oral, estão nas **Tabelas 7.21 e 7.22**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para o consumo não exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da cavidade oral, estão nas **Tabelas 7.23 e 7.24**, respectivamente.

Na análise ajustada, o consumo de bebidas destiladas mostrou riscos com maiores magnitudes, independente de ser exclusivo ou não no consumo. Para o vinho, na categoria de menor consumo da variável acumulada, os resultados ficaram próximos da nulidade. No consumo de cerveja, os resultados foram mais marcantes no consumo exclusivo variável acumulada.

7.3.2.2 Consumo de bebidas alcoólicas e Câncer da Orofaringe

As análises, bruta e ajustada, para consumo exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da orofaringe, estão nas **Tabelas 7.21 e 7.22**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para consumo não exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da orofaringe, estão nas **Tabelas 7.23 e 7.24**, respectivamente.

De modo geral, os riscos para câncer de orofaringe foram mais intensos no consumo exclusivo para bebidas destiladas.

7.3.2.3 Consumo de bebidas alcoólicas e Câncer da hipofaringe

As análises, bruta e ajustada, para consumo exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da hipofaringe, estão nas **Tabelas 7.21 e 7.22**, respectivamente. As análises,

bruta e ajustada, para consumo não exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da hipofaringe, estão nas **Tabelas 7.23 e 7.24**, respectivamente.

Para consumidores de bebidas destiladas, assim como o câncer da orofaringe, o câncer da hipofaringe apresentou maiores intensidades nas associações com CCP, após o ajuste para tabagismo.

7.3.2.4 Consumo de bebidas alcoólicas e Câncer da Laringe

As análises, bruta e ajustada, para consumo exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da laringe, estão nas **Tabelas 7.21 e 7.22**, respectivamente. As análises, bruta e ajustada, para consumo não exclusivo de bebidas alcoólicas e câncer da laringe, estão nas **Tabelas 7.23 e 7.24**, respectivamente.

Os riscos para o consumo exclusivo de destilados foram expressivos para câncer da laringe. Porém, após o ajuste para tabagismo, os mesmos tornaram-se menos evidentes. Para consumidores não exclusivos de cerveja ou de vinho, as magnitudes dos riscos ficaram bem próximas após a realização do ajuste para tabagismo.

Tabela 7.17 – *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumo exclusivo para tabagismo e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%
Acumulada (cigarro industrializado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20	425/609	3,3	(2,7-4,0)	2,4	(1,8-3,1)	6,1	(4,0-9,2)	8,0	(2,9-21,9)	4,5	(3,1-6,6)
≥ 20 e < 40	822/357	10,9	(8,9-13,5)	8,0	(6,2-10,4)	20,3	(13,2-31,1)	57,1	(21,5-151,4)	15,1	(10,3-21,9)
≥ 40 maços-ano	1244/349	16,9	(13,6-21,1)	11,6	(8,9-15,0)	31,4	(20,1-48,9)	72,4	(27,0-194,3)	29,7	(20,0-44,2)
Acumulada (cigarro enrolado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços- ano	5/11	2,1	(0,7-6,3)	1,8	(0,4-8,3)	-	-	24,7	(2,6-232,7)	2,6	(0,3-20,8)
≥ 20 maços-ano	152/56	12,9	(8,9-18,6)	7,3	(4,6-11,5)	20,0	(10,9-36,7)	72,8	(23,4-226,3)	20,1	(11,6-34,7)
Acumulada (cachimbo)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	2/2	4,7	(0,7-33,9)	-	-	20,0	(1,7-228,3)	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	35/7	23,7	(10,1-55,7)	30,0	(12,0-74,7)	17,1	(4,2-70,2)	116,50	(21,1- 643,8)	20,6	(6,2-68,9)
Acumulada (charuto)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	22/3	34,8	(10,0-120,9)	33,3	(8,8-126,3)	53,3	(11,0-259,0)	90,6	(7,6-1,08e+03)	57,8	(13,3-251,3)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 1187 (cigarro industrializado); 3521 (cigarro enrolado); 3641 (cachimbo); 3656 (charuto)

controles: 423 (cigarro industrializado); 1671 (cigarro enrolado); 1729 (cachimbo); 1735 (charuto)

Tabela 7.18 – *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumo exclusivo para tabagismo e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>ajustada</i>	IC 95%	OR <i>ajustada</i>	IC 95%	OR <i>ajustada</i>	IC 95%	OR <i>ajustada</i>	IC 95%
Acumulada (cigarro industrializado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20	425/609	2,4	(2,0-3,0)	1,9	(1,4-2,6)	3,2	(2,0-5,1)	7,4	(2,1-25,8)	3,4	(2,2-5,2)
≥ 20 e < 40	822/357	6,6	(5,3-8,3)	5,3	(4,0-7,3)	9,6	(6,1-15,0)	31,8	(9,7-104,2)	8,0	(5,3-12,2)
≥ 40 maços-ano	1244/349	9,3	(7,4-11,6)	7,1	(5,3-9,6)	15,4	(9,9-24,0)	31,9	(9,7-104,3)	13,1	(8,8-19,5)
Acumulada (cigarro enrolado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços- ano	5/11	3,0	(0,8-11,3)	4,4	(0,7-26,8)	-	-	85,8	(3,8-1912,9)	6,6	(0,6-67,3)
≥ 20 maços-ano	152/56	11,3	(7,1-17,9)	10,7	(5,6-20,5)	22,5	(9,1-55,5)	37,2	(7,4-186,1)	9,6	(4,4-21,0)
Acumulada (cachimbo)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	2/2	1,7	(0,1- 28,3)	-	-	17,0	(0,9-302,3)	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	35/7	34,5	(7,2-164,7)	37,2	(6,1-227,3)	105,5	(7,5-1475,5)	1,18e	(354-3,92e+o9)	31,8	(3,3-308,2)
Acumulada (charuto)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	22/3	32,2	(8,9-115,7)	62,1	(13,3-289,9)	161,1	(19,2-1352,7)	12.694	(.44167-364.8761)	48,8	(29,1-261,3)

Notas :

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 1187 (cigarro industrializado); 3521 (cigarro enrolado); 3641 (cachimbo); 3656 (charuto)

controles: 423 (cigarro industrializado); 1671 (cigarro enrolado); 1729 (cachimbo); 1735 (charuto)

Tabela 7.19 – *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumo não exclusivo para tabagismo e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%
Acumulada (cigarro industrializado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20	561/702	3,8	(3,2-4,5)	2,6	(2,0-3,3)	6,7	(4,4-10,0)	11,2	(4,3-29,4)	5,6	(3,9-7,9)
≥ 20 e < 40	967/416	11,0	(9,0-13,5)	7,7	(6,0-9,9)	20,6	(13,5-31,4)	56,8	(21,6-149,7)	15,7	(10,8-22,7)
≥ 40 maços-ano	1441/391	17,5	(14,1-21,7)	11,6	(9,0-15,0)	32,5	(20,9-50,5)	77,2	(28,8-206,7)	30,3	(20,5-44,8)
Acumulada (cigarro enrolado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços- ano	130/62	10,0	(7,0-14,2)	6,0	(3,8-9,4)	16,8	(9,2-30,6)	26,3	(7,6-90,9)	17,7	(10,4-30,3)
≥ 20 maços-ano	465/183	12,1	(9,4-15,5)	6,9	(5,1-9,4)	20,3	(12,7-32,5)	63,9	(23,1-176,3)	18,3	(12,0-27,9)
Acumulada (cachimbo)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	16/11	6,9	(3,1-15,2)	4,5	(1,5-13,3)	18,2	(5,9-56,3)	24,7	(2,6-232,7)	7,9	(2,1-29,4)
≥ 20 maços-ano	60/13	21,9	(11,5-41,9)	25,4	(12,5-51,5)	21,5	(7,9-58,9)	83,6	(18,6-375,5)	15,6	(5,8-41,6)
Acumulada (charuto)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	10/0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	31/5	29,5	(10,1-78,9)	24,0	(8,1-70,9)	48,0	(13,3-173,4)	54,4	(5,2-571,1)	52,0	(15,8-171,1)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:**709 (cigarro industrializado); 3083 (cigarro enrolado); 3602 (cachimbo); 3637 (charuto)

controles: 229 (cigarro industrializado); 1493 (cigarro enrolado); 1714 (cachimbo); 1733 (charuto)

Tabela 7.20 – *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumo não exclusivo para tabagismo e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%
Acumulada (cigarro industrializado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20	561/702	2,8	(2,3-3,5)	2,1	(1,6-2,9)	3,6	(2,3-5,7)	10,1	(3,0-34,1)	4,0	(2,7-6,1)
≥ 20 e < 40	967/416	6,9	(5,5-8,6)	5,3	(4,0-7,1)	9,9	(6,4-15,5)	32,3	(9,9-105,4)	8,9	(6,0-13,4)
≥ 40 maços-ano	1441/391	9,9	(9,9-12,3)	7,4	(5,6-10,0)	16,1	(10,4-24,9)	36,1	(11,1-117,6)	14,2	(9,6-21,0)
Acumulada (cigarro enrolado)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços- ano	130/62	13,1	(8,5-20,4)	14,0	(7,3-26,9)	20,4	(9,1-45,5)	63,4	(11,7-342,4)	18,0	(8,7-36,9)
≥ 20 maços-ano	465/183	12,0	(8,7-16,6)	11,6	(7,2-18,7)	20,1	(10,8-37,7)	81,0	(19,1-343,6)	12,0	(6,8-21,3)
Acumulada (cachimbo)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	16/11	7,3	(2,7-19,6)	11,6	(2,4-55,0)	11,4	(2,4-52,7)	2,6	(0,1-87,5)	6,1	(1,3-28,5)
≥ 20 maços-ano	60/13	27,1	(10,5-70,4)	31,2	(10,3-94,4)	49,4	(10,2-239,2)	122,3	(4,2-3596,8)	32,8	(6,3-171,6)
Acumulada (charuto)											
Nunca fumou	286/1359	1		1		1		1		1	
< 20 maços-ano	10/0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 20 maços-ano	31/5	31,5	(10,3-96,6)	64,0	(15,5-264,5)	175,3	(25,1-1224,6)	12,7	(0,4-364,9)	42,2	(9,3-191,8)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 709 (cigarro industrializado); 3083 (cigarro enrolado); 3602 (cachimbo); 3637 (charuto)

controles: 229 (cigarro industrializado); 1493 (cigarro enrolado); 1714 (cachimbo); 1733 (charuto)

Tabela 7.21 – *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumidores exclusivos para bebidas alcoólicas e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%
Acumulada destilados (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 400 kg	317/108	7,5	(5,7-9,7)	6,1	(4,4-8,5)	16,4	(10,3-26,0)	16,1	(8,1-31,8)	8,0	(5,6-11,5)
≥ 400 e < 2000 kg	409/82	12,7	(9,5-17,0)	10,6	(7,5-14,9)	31,2	(19,0-51,3)	30,9	(15,6-61,2)	10,7	(7,3-15,6)
≥ 2000 kg	339/45	19,2	(13,2-27,9)	15,0	(9,9-22,8)	56,9	(31,1-102,2)	54,7	(25,5-117,1)	13,0	(8,2-20,6)
Acumulada cerveja (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 51 kg	301/277	2,8	(2,3-3,4)	2,4	(1,8-3,1)	6,7	(4,5-10,1)	4,2	(2,1-8,4)	2,1	(1,5-3,0)
≥ 51 e < 251 kg	93/157	1,5	(1,1-2,0)	1,5	(1,0-2,2)	1,9	(1,0-3,8)	1,8	(0,6-5,5)	1,6	(1,0-2,5)
≥ 251 kg	99/108	2,3	(1,7-3,1)	1,9	(1,2-2,9)	3,3	(1,8-6,2)	3,3	(1,2-9,3)	3,1	(2,0-4,7)
Acumulada vinho (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 101 kg	26/47	1,4	(0,9-2,3)	1,1	(0,5-2,3)	2,2	(0,7-6,3)	1,5	(0,2-11,8)	2,4	(1,2-4,7)
≥ 101 kg	19/10	4,8	(2,2-10,5)	5,1	(2,0-13,1)	15,4	(5,3-44,9)	-	-	2,8	(1,0-10,5)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 2416 (destiladas); 2988 (cerveja); 3436 (vinho)

controles: 1632 (destiladas); 1325 (cerveja); 1810 (vinho)

Tabela 7.22 – *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumidores exclusivos de bebidas alcoólicas e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%
Acumulada destilados (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 400 kg	317/108	4,5	(2,7-7,5)	4,2	(2,1-8,3)	10,9	(4,3-27,3)	7,1	(1,4-36,8)	2,6	(1,1-5,7)
≥ 400 e < 2000 kg	409/82	7,1	(4,1-12,2)	8,9	(4,4-17,9)	20,3	(7,5-55,0)	9,4	(1,8-49,9)	4,1	(1,8-9,4)
≥ 2000 kg	339/45	9,1	(4,6-17,9)	7,8	(3,3-18,9)	39,1	(12,7-121,8)	23,2	(4,2-127,4)	5,9	(2,2-15,9)
Acumulada cerveja (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 51 kg	301/277	2,0	(1,6-2,5)	2,2	(1,6-3,0)	4,8	(2,4-9,6)	7,6	(1,4-42,1)	1,8	(0,9-3,5)
≥ 51 e < 251 kg	93/157	2,5	(1,9-3,1)	2,8	(2,1-3,9)	1,5	(0,5-4,4)	-	-	0,7	(0,3-2,2)
≥ 251 kg	99/108	3,1	(2,4-3,9)	3,3	(2,4-4,7)	0,9	(0,2-4,8)	1,0	(0,04-21,3)	1,8	(0,7-5,0)
Acumulada vinho (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 101 kg	26/47	1,9	(1,4-2,6)	0,5	(0,1-2,3)	1,5	(0,3-8,1)	1,83e+08	-	2,0	(0,4-9,4)
≥ 101 kg	19/10	3,6	(2,7-4,9)	2,9	(0,3-29,8)	4,6	(0,1-337,3)	-	-	2,8	(0,1-59,9)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 2416 (destiladas); 2988 (cerveja); 3436 (vinho)

controles: 1632 (destiladas); 1325 (cerveja); 1810 (vinho)

Tabela 7.23 – *Odds ratio* (OR) bruta e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumidores não exclusivos para bebidas alcoólicas e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>bruta</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%	OR <i>bruta</i>	IC 95%
Acumulada destilados (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 400 kg	1149/943	3,1	(2,7-3,6)	2,6	(2,1-3,1)	6,1	(4,4-8,6)	5,1	(3,0-8,8)	3,3	(2,6-4,1)
≥ 400 e < 2000 kg	830/274	7,7	(6,3-9,4)	6,4	(5,0-8,1)	17,6	(11,9-26,0)	19,8	(11,1-35,4)	6,9	(5,3-9,1)
≥ 2000 kg	802/188	10,9	(8,7-13,5)	8,5	(6,5-11,1)	30,8	(20,0-47,4)	26,9	(14,7-49,4)	7,7	(5,7-10,5)
Acumulada cerveja (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 51 kg	471/449	2,7	(2,2-3,2)	2,2	(1,7-2,8)	5,3	(3,6-7,7)	3,2	(1,7-6,2)	2,8	(2,1-3,6)
≥ 51 e < 251 kg	508/360	3,6	(3,0-4,3)	3,1	(2,4-3,9)	7,3	(5,0-10,6)	8,4	(4,9-15,9)	3,2	(2,4-4,2)
≥ 251 kg	573/260	5,6	(4,6-6,8)	4,4	(3,4-5,7)	14,2	(9,6-20,9)	11,7	(6,4-21,3)	4,8	(3,6-6,4)
Acumulada vinho (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 101 kg	118/163	1,8	(1,4-2,4)	1,5	(1,0-2,2)	4,4	(2,7-7,3)	1,8	(2,3-5,9)	1,9	(1,3-2,9)
≥ 101 kg	284/130	5,6	(4,3-7,1)	4,0	(2,9-5,5)	13,6	(8,7-21,2)	16,7	(8,7-32,1)	5,2	(3,7-7,4)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:** 700 (destiladas); 1929 (cerveja); 3079 (vinho)

controles: 462 (destiladas); 798 (cerveja); 1574 (vinho)

Tabela 7.24 – *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para a associação entre consumidores não exclusivos de bebidas alcoólicas e risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Casos/controles (3964/3097)	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)		Cavidade oral 1300 (35,6%)		Orofaringe 844 (23,1%)		Hipofaringe 303 (8,3%)		Laringe 1003 (27,4%)	
		OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95% ^b	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%	OR <i>ajustada</i> ^a	IC 95%
Acumulada destilados (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 400 kg	1149/943	1,7	(1,3-2,2)	1,3	(0,9-1,9)	3,0	(1,7-5,2)	3,5	(1,0-11,9)	1,6	(1,0-2,7)
≥ 400 e < 2000 kg	830/274	3,1	(2,2-4,4)	3,4	(2,1-5,4)	5,2	(2,7-9,8)	6,7	(1,8-24,0)	2,5	(1,4-4,4)
≥ 2000 kg	802/188	3,5	(2,4-5,2)	3,0	(1,8-5,1)	8,9	(4,6-17,0)	10,8	(3,0-38,8)	3,2	(1,7-5,8)
Acumulada cerveja (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 51 kg	471/449	1,7	(1,2-2,4)	1,3	(0,8-2,1)	3,1	(1,6-5,8)	2,5	(0,6-10,0)	1,5	(0,8-2,7)
≥ 51 e < 251 kg	508/360	1,9	(1,3-2,7)	1,8	(1,1-3,0)	2,9	(1,4-5,7)	3,6	(0,9-14,4)	1,3	(0,7-2,4)
≥ 251 kg	573/260	2,9	(2,0-4,2)	2,6	(1,5-4,4)	5,9	(3,0-11,8)	7,1	(1,8-27,6)	2,6	(1,4-4,8)
Acumulada vinho (Kg)											
Não bebe	483/1230	1		1		1		1		1	
< 101 kg	118/163	1,5	(0,9-2,3)	1,0	(0,5-2,1)	3,7	(1,7-7,8)	4,3	(0,5-37,7)	1,2	(0,5-3,0)
≥ 101 kg	284/130	2,6	(1,6-4,1)	2,1	(1,1-4,2)	3,6	(1,6-8,3)	10,1	(2,0-53,6)	2,6	(1,3-5,4)

Notas:

^a *Odds ratio*

^b Intervalo com 95% de confiança

Sem informação: **casos:**700 (destiladas); 1929 (cerveja); 3079 (vinho)

controles: 462 (destiladas); 798 (cerveja); 1574 (vinho)

7.4 Efeito conjunto do tabaco e álcool e CCP

Para a verificação do efeito conjunto do consumo de tabaco e álcool no risco de CCP, OR e respectivo IC95% foram estimados por regressão logística não condicional ajustado para sexo, idade, escolaridade, ocupação e estudos de dados originais e está apresentado na **Tabela – 7.25**. Na variável criada, com base no status para tabagismo (Não fuma e fuma) e status para consumo de bebida alcoólica (Não bebe e bebe), o risco aumentou na exposição a ambos os fatores, tabaco e álcool.

Tabela 7.25 – *Odds ratio* (OR) ajustada e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para o efeito conjunto do tabaco e álcool no risco de câncer de cabeça e pescoço, no conjunto e por localização anatômica específica, Estado de São Paulo, Brasil, 1999-2015.

Variável	Cabeça e pescoço 3653 (51,7%)				Cavidade oral 1300 (35,6%)				Orofaringe 844 (23,1%)				Hipofaringe 303 (8,3%)				Laringe 1003 (27,4%)			
	casos	controles	OR ^a	IC 95% ^b	casos	controles	OR ^a	IC 95% ^b	casos	controles	OR ^a	IC 95% ^b	casos	controles	OR ^a	IC 95% ^b	casos	controles	OR ^a	IC 95% ^b
Status																				
Não fuma/ não bebe	183	806	1		99	806	1		19	806	1		1	806			20	806	1	
Não fuma/ bebe	102	552	0,8	(0,6-1,1)	36	552	0,6	(0,3-0,9)	15	552	0,9	(0,4-2,0)	4	552	5294414	(1723-1,62e+07)	27	552	1,7	(0,9-3,2)
Fuma/ não bebe	299	424	2,6	(2,1-3,4)	94	424	1,5	(1,1-2,1)	28	424	2,2	(1,2-4,2)	16	424	2,12e+07	-	110	424	7,0	(4,1-12,0)
Fuma/ bebe	3305	1309	10,5	(8,5-13,0)	1056	1309	6,9	(5,2-9,1)	769	1309	19,6	(11,8-32,6)	265	1309	1,03e+08	(5,88e+07-1,79e+0,8)	822	1309	16,5	(10,1-27,1)
Sem informação	75	6			15	6			13	6			17	6			24	6		

Notas:

^a Odds ratio ajustada (sexo, idade, escolaridade, ocupação e estudos de dados originais)

^b Intervalo com 95% de confiança

8 DISCUSSÃO

A análise do efeito de diferentes tipos de tabaco e de bebidas alcoólicas no câncer de cabeça e pescoço neste estudo sugere que a associação com CCP se apresenta, distintamente, de acordo com o perfil de consumo.

Considerando-se as localizações anatômicas estudadas, a cavidade oral (35,5%) foi a mais frequente, seguida da laringe (27,4%). Segundo a literatura, a ocorrência dos CCP por localização anatômica é, aproximadamente, 40% na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe e o restante em outras localizações (glândulas salivares e tireoide) (DOBROSSY, 2005). Portanto, os dados deste estudo estão de acordo com as proporções encontradas de CCP por localizações anatômicas específicas em outras regiões do mundo.

Nos indivíduos participantes a proporção de fumantes atuais foi maior entre os casos (68,3%) do que nos controles (23,9%). Também foram verificadas maiores proporções no consumo de bebidas alcoólicas entre os casos (49,8%) que nos controles (35,7%). MEHANNA *et al.* (2011) relataram que o tabagismo apresenta associação mais intensa com câncer de laringe e o consumo de álcool, por sua vez, associa-se mais aos tumores da cavidade oral e orofaringe. Estas foram as localizações anatômicas mais frequentes nesta pesquisa.

Os casos de CCP da amostra caracterizaram-se por serem, predominantemente, do sexo masculino (85,6%), da faixa etária acima dos 50 anos de idade (78,9%), com baixo nível educacional e exercendo profissões pouco qualificadas. Características semelhantes foram encontradas em pacientes com CCP e relatadas em outros estudos (WARNAKULASURIYA, 2009; CURADO e HASHIBE, 2009; CAMPANA e GOIATO, 2013).

Na descrição da evolução anual da frequência do tabagismo entre os participantes do estudo, no período de 1999-2015, foram observadas que as reduções na frequência de consumidores de tabaco entre os casos foram discretas, quando comparadas aos controles. Por outro lado, no mesmo período, mas considerando o consumo de bebidas alcoólicas, a frequência anual de consumo entre os casos, mostrou-se constante e elevada. Em primeiro lugar, estes dados mostram a importância do estilo de vida no desenvolvimento do câncer. No CCP, particularmente, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas mostram-se presentes na maioria dos casos (KIM *et al.*, 2010). Entretanto, estudos recentes têm evidenciado o papel do HPV na etiologia dos tumores de cavidade oral e orofaringe (CHATURVEDI *et al.*, 2008; ANG *et al.*, 2010).

8.1 TABAGISMO

De maneira geral, todos os indicadores para tabagismo (status, frequência diária de consumo, tempo de exposição e consumo acumulado), mostraram forte associação para CCP, em todas as formas de consumo e localizações anatômicas, fato continuamente observado em diferentes estudos. Existem evidências suficientes do mecanismo da carcinogênese do tabaco na etiologia do câncer de pulmão, de cabeça e pescoço, esôfago, estômago, pâncreas, fígado, ureter, rim (corpo e pélvis), bexiga urinária, colo do útero e leucemia mieloide (IARC, 2012).

Neste estudo, as formas de tabaco mais consumidas por ordem de prevalência foram: cigarro industrializado, cigarro enrolado, cachimbo e charuto, tanto nos casos quanto nos controles. Mundialmente, o cigarro industrializado é o tipo de tabaco mais consumido (IARC, 2004a). A baixa frequência para o consumo de cachimbo e charuto também foi encontrada em outros estudos (FRANCO *et al.*, 1989; WYSS *et al.* 2013).

A elevação do número de unidades de cigarro fumadas por dia apresentou correlação positiva com CCP. Achados similares foram encontrados por outros autores (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; HASHIBE *et al.*, 2007 e WYSS *et al.*, 2013).

Na exposição cumulativa para tabagismo, em geral, foram verificados riscos progressivos para CCP, mostrando relação dose-resposta evidente. Esta observação foi verificada, também, em outros estudos (FRANCO *et al.*, 1989; CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; HASHIBE *et al.*, 2007).

8.1.1 Consumidores exclusivos de determinado tipo de uso de tabaco

Na análise univariada por tipos de tabaco fumado, fumantes exclusivos de cachimbo (OR=21,6 (IC95% 10,1 - 46,4) e charuto (OR=26,1 (IC95% 8,7 - 78,4), apresentaram as maiores magnitudes nos riscos em comparação aos não fumantes. Comparado ao cigarro industrializado, o charuto apresenta muito mais nicotina em sua composição (1-2 mg e 100-400 mg, respectivamente), além de sua fumaça exibir quantidades de alcatrão, monóxido de carbono e amônia maiores que na fumaça do cigarro (VIEGAS, 2008). Fumantes de cachimbo, por sua vez, apresentam riscos elevados para localizações anatômicas em que mantém contato direto com o epitélio, como cavidade oral (RANDI *et al.*, 2007). Estes aspectos ajudam a explicar os riscos mais elevados para estas formas de apresentação do tabaco. Por outro lado, segundo dados do *American Cancer Society Cancer Prevention Study I* (CPS-I) que incluiu mais de 1 milhão de participantes, seguidos por doze anos (1960-1972), as razões de mortalidade para fumantes diários de 5 charutos ou mais foram 15,94 (IC95% 8,71-26,75) para câncer da cavidade oral/faringe e 26,03 (IC95% 8,39- 60,74) para câncer da laringe. No mesmo estudo, porém, considerando o grau de inalação entre os fumantes de

charuto (moderado ou profundo), as razões de mortalidade foram 27, 88 (IC95% 5,6-81,46) para câncer da cavidade oral/faringe e 53,26 (IC95% 0,70- 296,32) para câncer da laringe (BURNS, 1998).

FRANCO *et al.* (1989), em estudo caso-controle conduzido no Brasil (São Paulo, Curitiba e Goiânia) para verificar fatores de risco para câncer da cavidade oral, encontraram RR de 19,4 (IC95% 1,5- 249) para câncer de língua entre fumantes de charuto e RR de 27,5 (IC95% 3,0-256) para fumantes de cachimbo, após ajuste para consumo de álcool. Os fumantes de cigarro, de modo geral, o fazem diariamente. Em contraste, os fumantes de charuto fumam ocasionalmente e, muitos, apenas fumam poucos charutos por ano (BURNS, 1998). Uma explicação para as diferenças encontradas entre os resultados do presente estudo e do estudo de FRANCO *et al* (1989) pode ter sido distinções na frequência de consumo anual de charuto e cachimbo entre os participantes dos estudos, assim como o tempo de observação deste estudo ser mais extenso (1999-2015), o que possibilitou uma maior observação dos dados. Do ponto de vista da forma de apresentação, charuto e cachimbo por serem constituídos pelo tabaco em sua forma alcalina, facilitam a dissolução da fumaça na saliva e a absorção da nicotina pela mucosa oral, sem a necessidade de tragar (VIEGAS, 2008; OBID, 2017). Entretanto, as pessoas podem alterar seus padrões de consumo diário ou passarem a fazer uso da técnica de inalação e, conseqüentemente, apresentarem riscos distintos (TVERDAL e BJARTVEIT, 2011). Embora não tenha sido analisada interação, diferenças encontradas entre os fumantes de cachimbo podem ser devido ao efeito combinado com o consumo de álcool. Estudo caso-controle para avaliar risco de câncer do trato aéreo digestivo superior e consumo de cachimbo, RANDI *et al.* (2007) verificaram OR de 38,8 (IC95% 13,6 – 110,9) para consumidores abusivos de álcool que também fumavam cachimbos.

Os resultados da análise univariada sugerem que fumantes exclusivos de cigarros industrializados com frequência de consumo de até 10 cigarros por dia, apresentaram OR de 5,2 (IC95% 4,3 - 6,3). BERTHILLER *et al* (2016), avaliaram a associação da baixa frequência do consumo de cigarro (< 10 cigarros/dia) e CCP em um amplo estudo caso-controle com 4.093 casos e 13.416 controles. Na análise ajustada (idade, raça, educação, centros e consumo de álcool), para o equivalente a >5-10 cigarros fumados/dia, riscos mais intensos foram observados para hipofaringe (OR= 4,38 (IC95% 2,82- 6,82) e laringe (OR=5,21 (IC95% 4,07-6,68). O resultado que apresentamos para baixa frequência diária de cigarro foi compatível com o observado no estudo de BERTHILLER *et al.* (2016).

As diferenças na frequência diária (consumo médio diário na vida) ficaram mais expressivas de acordo com a forma de apresentação, se cigarro enrolado, cachimbo ou charuto. O cigarro enrolado, por não possuir filtros, é considerado mais nocivo que o cigarro industrializado, em especial os “enrolados” de palha, uma vez que, dada às características do próprio material, a passagem do ar de dentro para fora do cigarro não ocorre, tornando as tragadas mais intensas e concentradas (INCA, 2010). Isto, talvez, justifique as diferenças entre os resultados da baixa frequência diária (< 4 por dia) para cigarro enrolado (OR de 7,2 (IC95% 4,4-11,7) e cigarro industrializado (< 0,5 maço por dia; OR de 5,2 (IC95% 4,3- 6,3) quando comparados aos não fumantes. Resultados mais expressivos na medida de associação de acordo com a forma de apresentação, se cigarro enrolado, cachimbo ou charuto, também foram observados por outros autores. FRANCO *et al.* (1989), em estudo caso-controle, observaram aumento de risco de 6,3 para cigarro industrializado; 7,0 para cigarro enrolado e 13,9 para cachimbo, comparados com não fumantes. Em estudo caso-controle realizado em Montevideu, envolvendo 249 pacientes com CCP e 273 controles, STEFANI *et al.* (1991) mostraram

aumento de risco para câncer da cavidade oral/ faringe (OR= 2,5 (IC95% 1,2 – 5.2) para fumantes de cigarro enrolado quando comparados com cigarro industrializado.

8.1.2 Consumidores não exclusivos de determinado tipo de uso de tabaco

Dentre os fumantes não exclusivos, os fumantes de cigarro industrializado apresentaram resultados com associações mais intensas para CCP, em todos os indicadores para tabagismo, quando comparado ao uso exclusivo. Entretanto, esta modalidade de tabaco fumado foi a mais frequente entre os indivíduos da amostra analisada, o que influencia, em parte, nestes resultados.

8.1.3 Análise múltipla para Tabagismo

As diferenças no risco de CCP, por localização anatômica específica, foram avaliadas por meio da variável acumulada. De modo geral, a relação dose-resposta foi observada em todas as modalidades de tabaco, com intensidade menor, após os ajustes para consumo de álcool, sexo, idade, escolaridade, ocupação e centro.

Na categoria de exposição ≥ 20 e < 40 maços-ano, neste estudo, a associação de câncer da cavidade oral com consumo não exclusivo para cigarro industrializado foi OR= 5,3 (IC95% 4,0-7,1) e OR= 8,9 (IC95% 6,0 - 13,4) para o câncer da laringe. WYSS *et al.* (2013), quando consideraram a associação de CCP por localizações específicas e fumantes de cigarro, maiores magnitudes foram observadas para câncer da laringe e hipofaringe (8,33 e 6,48, respectivamente). HASHIBE *et al.* (2007), na avaliação de CCP por localizações específicas, a associação de cigarro com câncer de laringe foi OR de 6,84 (IC95% 4,25- 11,01), porém, comparados com não consumidores

de bebidas alcoólicas. SZYMANSKA *et al.* (2011) identificaram, para o intervalo 27,1 - 44,5 maços-ano, OR de 7,78 (5,52-10,96) para cavidade oral/orofaringe e OR de 8,83 (6,08 - 12,81) para hipofaringe/laringe. Embora a literatura científica pertinente disponha de diversos estudos com evidências da relação dose-resposta para tabagismo, a comparabilidade torna-se complexa frente à diversidade de metodologia adotada. SZYMANSKA *et al.* (2011), diferentemente deste estudo, analisaram cavidade oral/orofaringe e hipofaringe/laringe e não especificaram para qual tipo de tabaco. Talvez, aspectos metodológicos tenham influenciado nas diferenças encontradas nestes resultados apresentados.

A associação dos tumores de orofaringe e hipofaringe com tabagismo foram mais intensas quando comparadas com as demais localizações anatômicas. FRANCESCHI *et al.* (1990) encontraram magnitudes maiores na associação de câncer de faringe para fumantes atuais de cigarro (OR= 12,9 (IC95% 3,1-52,9), quando comparada com outras localizações anatômicas.

Assim como a orofaringe e a hipofaringe, a laringe foi a localização anatômica que apresentou resultados mais expressivos para tabagismo. A laringe é dividida em supraglote e epilaringe, que fazem limite com a hipofaringe; glote e subglote que ficam dentro do sistema respiratório. A glote e subglote são mais afetadas por agentes inalantes. A supraglote, às substâncias que são ingeridas, enquanto a porção da laringe próxima a hipofaringe é exposta tanto às substâncias inaladas quanto às ingeridas. Devido a estas subdivisões, a laringe fica exposta a níveis diferenciados de substâncias carcinogênicas (ALTIERI *et al.*, 2005), assim como uma possível interação entre estas substâncias. Provavelmente, estes aspectos relativos às localizações anatômicas agregados a fatores de risco ambientais, como os ocupacionais, estejam influenciando nestes resultados maiores encontrados para laringe. Por outro lado, São Paulo é uma

cidade que apresenta uma das mais altas incidências de câncer da laringe no mundo, assim como, na comparação com outros países da América Latina (WÜNSCH FILHO, 2004). A amostra analisada, nesta pesquisa, foi constituída por participantes de hospitais do município de São Paulo, em especial.

8.2 CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS

De maneira geral, todos os indicadores para bebidas alcoólicas (status, frequência diária de consumo, tempo de exposição e consumo acumulado), mostraram associação para CCP, com relação dose-resposta em todas as formas de consumo.

Na análise por tipo de bebida alcoólica, as mais consumidas foram: destiladas, cerveja e vinho, entre os casos, e cerveja, destiladas e vinho, entre os controles. A cachaça é uma aguardente produzida, exclusivamente, no Brasil. Seu teor alcoólico varia de 38 % a 48% a 20°C (vinte graus Celsius) e é obtida pela destilação do mosto fermentado do caldo de cana-de-açúcar, podendo ser adicionada de açúcares até 6g/L (seis gramas por litro), expressos em sacarose (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 2005). O Estado de São Paulo é o maior produtor brasileiro da cachaça industrial, enquanto o Estado de Minas Gerais é o maior produtor da cachaça artesanal (RIACHI *et al.*, 2014). A amostra deste estudo foi constituída por indivíduos da população do Estado de São Paulo. Talvez, esta facilidade de oferta da cachaça no mercado brasileiro e, conseqüentemente, no preço desta aguardente, favoreça o seu consumo na região estudada. Embora no questionário das pesquisas que deram origem a este estudo não tenham sido especificadas questões sobre o consumo de cachaça, talvez este aspecto sobre a produção local justifique o maior consumo de destilados entre os casos. Esta hipótese que sugerimos sobre a possível predominância do consumo da cachaça na

amostra estudada, foi verificada por SCHLECHT *et al.* (2001), em estudo caso-controle, conduzido em três áreas metropolitanas do Brasil (São Paulo, Curitiba e Goiânia), para avaliar o efeito de tipos de bebidas alcoólicas no risco de câncer do trato aerodigestivo superior. Na região sudeste, os autores observaram que a cachaça foi a escolha preferida, com 12% dos casos apresentando consumo na vida superior a 4000 kg para consumo desta aguardente. As diferenças também ocorrem no tipo de bebida mais consumido em cada região. De acordo com estudo sobre padrões de consumo de álcool na população brasileira, a cerveja e o vinho foram as bebidas mais consumidas. Entretanto, houve uma variação em seus padrões de consumo. Baixo consumo de cerveja foi observado em indivíduos com mais alto nível de escolaridade; o vinho, por sua vez, apresentou maior percentual de consumo entre as mulheres e em habitantes de áreas urbanas (LARANJEIRA *et al.*, 2010). A cerveja foi a bebida alcoólica mais prevalente entre os controles da amostra. A preferência por cerveja foi encontrada na população geral nos estudos de LARANJEIRA *et al.* (2010).

A elevação do número de doses (14g de puro álcool) consumidas por dia apresentou correlação positiva com CCP. Observações semelhantes foram verificadas por outros autores (CASTELLSAGUÉ *et al.*, 2004; HASHIBE *et al.*, 2007; PURDUE *et al.*, 2009). Na exposição cumulativa para consumo de bebidas alcoólicas, em geral, foram verificados riscos progressivos para CCP, mostrando relação dose-resposta evidente.

8.2.1 Consumidores exclusivos de bebidas alcoólicas específicas

Na análise univariada por tipo de bebida consumida, os riscos mais intensos para consumidores exclusivos foram para bebidas destiladas (OR=11, 2 (IC95% 9,3 -

13,6), vinho (OR=3,5 (IC95% 2,7 - 4,6) e cerveja (OR= 1,9 (IC95% 1,6 – 2,2), quando comparadas com não consumidores de bebidas alcoólicas. O etanol é o álcool comumente encontrado nas bebidas alcoólicas. As bebidas destiladas, como cachaça, uísque ou vodca, apresentam, geralmente, 40% de concentração alcoólica, teor alcoólico mais elevado que o vinho (10-14%) e a cerveja (3-5%). O consumo de bebida com mais alto teor alcoólico pode estar contribuindo, em parte, nos resultados encontrados de risco elevado para bebidas destiladas. Pesquisas que avaliaram o desenvolvimento de câncer do trato aerodigestivo superior no consumo de distintos tipos de bebidas alcoólicas, mostraram resultados controversos. Riscos mais expressivos no consumo de vinho foram observados por FRANCESCHI *et al*, 1990, para bebidas destiladas (SCHLECHT *et al.*, 2001; SZYMANSKA *et al*, 2011) e para o consumo de cerveja (MARRON *et al.*, 2012). PURDUE *et al.* (2009) encontraram similaridades na associação de CCP e consumo de cerveja e destilados. Entretanto, LA VECCHIA *et al.* (2008), ressaltaram que a bebida alcoólica mais consumida em cada população tende a conferir riscos mais expressivos. Por outro lado, as bebidas alcoólicas apresentam em sua composição outros componentes, além do etanol e a água, como carboidratos, minerais, polifenóis, vitaminas, ácidos orgânicos. Os polifenóis, por exemplo, são substâncias fitoquímicas encontradas nas cascas e sementes da uva e possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antineoplásicas (VARONI *et al.*, 2015). Os polifenóis também são encontrados na cerveja (DE KEUKELEIRE *et al*, 1999). Estas distinções nos resultados entre as bebidas alcoólicas estudadas podem ser devidas a outras substâncias que fazem parte da composição que não o etanol, e que acarretam diferenças na qualidade das mesmas. Adicionalmente, consumidores de álcool podem diferir, entre si, em relação a outros hábitos de vida, além do padrão de consumo de

bebida. A dieta consumida pode estar, também, influenciando nas distinções encontradas nos riscos entre destiladas, vinho e cerveja.

Consumidores exclusivos de cerveja e consumidores de vinho, com frequência de consumo diário de $< 14\text{g}$, apresentaram resultados similares: $\text{OR}=1,3$ ($\text{IC}_{95\%}$ 1,0 - 1,5) e $\text{OR}= 1,0$ ($\text{IC}_{95\%}$ 0,6 - 1,5), respectivamente. A cerveja é uma das bebidas mais consumidas no mundo. Um de seus constituintes, que é importante fonte de componentes fenólicos, é o *Humulus lupulus* L (ARRANZ *et al*, 2012). Aproximadamente, 30% dos polifenóis da cerveja são originados do *H. lupulus* e 70 a 80% do malte (DE KEUKELEIRE *et al*, 1999). Os polifenóis, também são encontrados nas cascas e sementes da uva. Este efeito diferencial do vinho e da cerveja comparado aos destilados, talvez justifiquem, em parte, os resultados próximos encontrados para consumo diário de $< 14\text{g}$ em consumidores exclusivos de cerveja e consumidores de vinho. Outro aspecto que deve ser mencionado é que, embora o vinho apresente o dobro de teor alcoólico da cerveja, de modo geral, ele é consumido durante as refeições e está associado com dietas mais saudáveis. JOHANSEN *et al* (2006) realizaram um estudo transversal para verificar se, pessoas que consumiam vinho, também compravam alimentos saudáveis e compararam com aqueles que preferiam a cerveja. Alimentos como azeite, aves, frutas e verduras, queijo com baixo teor de gordura compuseram a lista de compras de consumidores de vinho, enquanto que pratos prontos, batatas fritas, carne de porco e margarina, foram os itens alimentícios preferidos pelos consumidores de cerveja. Provavelmente, os polifenóis e a dieta possam estar influenciando nestes resultados observados na frequência diária $< 14\text{g}$ de bebida para cerveja e vinho, aproximando os riscos para tais consumidores quando comparados aos encontrados para os indivíduos que não consomem bebidas alcoólicas. As diferenças relacionadas à

frequência diária ficaram mais expressivas de acordo com o tipo de bebida, se destiladas, vinho ou cerveja, em doses maiores.

8.2.2 Consumidores não exclusivos no consumo de bebidas alcoólicas específicas

Algumas diferenças foram observadas no consumo não exclusivo de bebidas alcoólicas quando comparados com o perfil de consumidores de uso exclusivo. No consumo de destilados, os riscos foram mais intensos quando consumidos de forma isolada que quando consumidos não exclusivamente. O teor alcoólico mais alto (40%) e a intensidade de consumo numa mesma ocasião, favorecendo uma concentração sanguínea alcoólica maior e maior absorção destas bebidas, podem ser os responsáveis pela diferença encontrada nos dois perfis de consumo. Particularmente, os destilados, e em especial as cachaças do Brasil, apresentam uma concentração de etil carbamato mais alta que o valor 0,15 mg/L estabelecido (0,44 mg/L (Ceará), 1,00 mg/L (Minas Gerais), 0,87 mg/L (São Paulo) e 0,83 mg/L (Pernambuco) (DE ANDRADE-SOBRINHO *et al.*, 2002). Isso prejudica a qualidade da bebida e, talvez, estes aspectos justifiquem estes resultados.

8.2.3 Análise múltipla para consumo de bebidas alcoólicas

Na análise múltipla para consumo acumulado de bebidas alcoólicas, bebidas destiladas apresentaram riscos mais evidentes que cerveja e vinho quando comparadas com não consumidores. Estes resultados foram observados por outros autores (SCHLECHT *et al.*, 2001; SZYMANSKA *et al.*, 2011). O contato da bebida, em

especial aquelas com teor alcoólico acima de 20%, como é o caso das destiladas, pode ocasionar danos à mucosa oral. Estas lesões induzem as células aos processos de divisão e regeneração acelerados e, conseqüentemente, a susceptibilidade a erros durante a síntese de DNA (SALASPURO *et al.*, 2003). O consumo abusivo de álcool aumenta o nível de acetaldeído na saliva numa relação dose-resposta (SEITZ e BECKER, 2007). Talvez estes aspectos justifiquem a associação mais expressiva com CCP para bebidas destiladas.

Os riscos para tumores de orofaringe foram os mais intensos no consumo de bebidas alcoólicas quando comparados com as demais localizações anatômicas. Provavelmente, a localização anatômica favoreça a intensidade de exposição pela interação de substâncias carcinogênicas (inalantes ou ingeridas) com os componentes carcinogênicos do tabaco e álcool conferindo riscos maiores para esta localização. Por outro lado, o Papilomavírus humano (HPV) está relacionado com câncer de orofaringe, especificamente, base da língua e amígdalas (CHATURVERDI *et al.*, 2008). Resultados encontrados na pesquisa desenvolvida por SCHLECHT *et al.*, 2001, corroboram a intensidade maior para os efeitos do álcool na faringe. Para o consumo > 2000 Kg de cachaça, os autores observaram OR de 9,9 para câncer da boca, OR de 12,5 para faringe e OR de 9,9 para câncer da laringe.

Para o câncer da laringe, os resultados mostraram relação dose-resposta e, em especial, no consumo de bebidas destiladas eles foram mais evidentes. A relação dose-resposta foi, também, verificada por alguns autores. ISLAMI *et al.* (2010) reportaram riscos progressivos para câncer da laringe e consumo de bebidas alcoólicas em revisão de literatura e metanálise: RR=0,88 (IC95% 0,71- 1,08) para consumo $\leq$ 1dose/dia (“Light”); RR=1,47 (IC95% 1,25- 1,72) para o consumo > 1 e < 4 doses/dia (“Moderado”) e RR= 2,62 (IC95% 2,13- 3,23) para o consumo $\geq$ 4 doses/dia

(“Pesado”). Os valores encontrados para consumo moderado e pesado do estudo de ISLAMI *et al.* (2010) estão próximos aos resultados observados na análise acumulada para consumidores não exclusivos de cerveja e câncer da laringe (OR= 1,3 (IC95% 0,7-2,4) e OR= 2,6 (IC95% 1,4-4,8). LA VECCHIA *et al.* (2008) em estudo de atualização sobre consumo de álcool e câncer da laringe relataram riscos progressivos de acordo com o aumento no consumo ingerido: RR= 2 para 50g (aproximadamente, 4 doses/dia) e RR= 4 para 100g/dia comparados aos não consumidores de bebida alcoólica. Maiores riscos de câncer de laringe no consumo de destilados foram verificados em pesquisa conduzida por SCHLECHT *et al* (2001), realizada no Brasil. O consumo > 100 Kg de cerveja conferiu RR de 1,8 (IC95% 0,6-5,7), RR de 1,5 (IC95% 0,6- 4,0) no consumo de vinho e RR de 4,0 (IC95% 1,7- 9,3) no consumo de cachaça e câncer de laringe. Talvez este fato justifique os valores mais expressivos encontrados, neste estudo, para o consumo acumulado exclusivo de bebida destilada e câncer da laringe.

8.3 EFEITO CONJUNTO DO TABACO E CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS

O efeito conjunto, com base no status para tabagismo (Não fuma e fuma) e status para consumo de bebida alcoólica (Não bebe e bebe), o risco aumentou com a exposição a ambos os fatores, tabaco e álcool, e foram mais expressivos para câncer da orofaringe que para câncer da cavidade laringe e câncer da cavidade oral (OR= 19,6 (IC95% 11,8-32,6), OR=16,5 (IC95% (10,1-27,1), OR= 6,9 (5,2-9,1), respectivamente). O efeito conjunto da exposição ao tabaco e consumo de bebida alcoólica na etiologia do CCP tem sido extensivamente investigado em diferentes populações e áreas geográficas (CASTELLSAGUÉ *et al*, 2004; LA VECCHIA *et al*, 2008; SZYMANSKA *et al*,

2011). CASTELLSAGUÉ *et al*, 2004, em estudo caso-controle conduzido na Espanha para investigar o consumo de tabaco e álcool na carcinogênese do câncer da cavidade oral observaram OR de 1,66 para não fumantes que bebiam, OR de 1,57 entre os participantes que não bebiam, mas fumavam e OR de 13,0 na exposição simultânea ao tabaco e álcool comparado aos não expostos a estes dois fatores. Neste estudo, para a cavidade oral foram observados OR de 0,6; OR= 1,5 e OR de 6,9 nas mesmas categorias de consumo verificadas no estudo de CASTELLSAGUÉ *et al*, 2004. Entretanto, diferentemente, estes pesquisadores utilizaram o número de doses/dia e número de cigarros fumado/dia na construção da variável de efeito conjunto. SZYMANSKA *et al*. (2011), mostraram o efeito conjunto entre tabaco e álcool em estudo multicêntrico Latino-Americano. Para a cavidade oral/ orofaringe, o consumo conjunto de tabaco e álcool apresentou OR= 9,88 (IC95% 6,47-15,07), quando comparado com não consumidores. Diferenças na metodologia podem justificar a distinção nos resultados encontrados para câncer da cavidade oral e este estudo, uma vez que, SZYMANSKA *et al*. (2011) agregaram cavidade oral com orofaringe.

Este estudo teve algumas limitações. Primeiro, estudos caso-controle apresentam importante limitação no que se refere a viés de informação. Segundo, apesar do grande número de participantes da amostra, a avaliação da associação de cachimbo e charuto e CCP apresentou baixa frequência de usuários, comprometendo a precisão dos resultados. Terceiro, embora para o ajuste do modelo tenham sido consideradas importantes variáveis, como sexo, idade, escolaridade, ocupação e centros, não utilizamos outras variáveis igualmente relevantes e que poderiam influenciar no risco de CCP.

Por outro lado, aspectos positivos foram considerados. Controles hospitalares tendem a apresentar maior consumo de tabaco ou álcool que a população em geral e a

exclusão dos controles com doenças relacionadas aos principais fatores de risco de interesse minimiza a ocorrência deste viés na magnitude da medida de associação. Para controlar o confundimento pelo uso de outro consumo que não daquele especificamente analisado, a análise foi conduzida com padrões de uso exclusivo e não exclusivo, separados e comparados. Da mesma forma, foram considerados na categoria referência, não consumidores em geral.

Em conclusão, neste estudo foram observadas que, durante o período de 1999-2015, entre os pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, as frequências para o tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas mantiveram-se altas e apresentaram padrões de consumo peculiares. Levando em conta essa observação, sugere-se que em subgrupos populacionais, como os pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, as estratégias de prevenção em saúde pública devem ser consideradas à parte.

9 CONCLUSÕES

- As associações para tabagismo foram mais expressivas para a localização anatômica hipofaringe em relação às demais localizações anatômicas. O consumo exclusivo de bebidas alcoólicas sugere causar associações mais intensas na orofaringe.
- No consumo de bebidas alcoólicas, bebidas destiladas foram mais prevalentes e conferiram maiores riscos. Para o tabagismo, embora o cigarro industrializado tenha sido o tipo mais frequente de uso do tabaco entre os indivíduos do estudo, os responsáveis por maiores riscos para CCP foram cigarro enrolado, cachimbo e charuto.
- Bebida destilada, independente do padrão de consumo ser exclusivo ou não, conferiu associação mais expressiva para CCP. No consumo de cerveja e vinho, as diferenças na intensidade das associações com CCP ficaram mais nítidas nas categorias de maior consumo.
- O efeito conjunto do tabaco e do álcool aumentou o risco em todas às localizações anatômicas, mas foi particularmente expressivo para orofaringe.

10 REFERÊNCIAS

Altieri A, Garavello W, Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncology*, 2005; 41: 956-65.

Almeida LM, Coutinho ESSE. O alcoolismo e o hospital geral: estudo de prevalência. *J.Bras.Psiq.* 1990; 39:27-31.

Andreotti M., Rodrigues AN, Cardoso LMN, Figueiredo RAO, Eluf-Neto J, Wunsch-Filho W. Ocupação e Câncer da Cavidade Oral e Orofaringe. *Cad. Saúde Pública. RJ.* 2006, 22(3): 543-52.

Androutsos G. The outstanding British surgeon Percival Pott (1714-1789) and the first description of an occupational cancer. *Journal of Balkan Union of Oncology*, 2006; 11 (4): 533-9.

Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nour-Tân PF et al. Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363 (1): 24- 35.

Armstrong BK, Boffetta P. Cancer. Environmental cancer. In: Stellman JM (ed.), *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. Geneva: International Labour Office, 1998; p. 2.8-2.14.

Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, Medina- Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 2012; 4: 759-81.

Bagnardi V., Rota M, Botteri E, Tramacere L, Islami F, Fedirko V et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Ann.Oncol.*, 2013; 24: 301-308.

Barreto SM, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Malta DC. Experimentação e uso atual de cigarro e outros produtos do tabaco entre escolares nas capitais brasileiras (PenSE 2012). *Rev.Bras. Epidemiol.*, 2014; 17:

Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. 2011; *The Lancet* 377(9775):1438–1447.

Beer C, Chavel-Chapelon F, Dally S, Daval JL, Fumeron F, Girre C et al. Alcool- Effets sur La Santé. Institut National de La Santé et de La Recherche Médicale (INSERM).

Bernard VB, Johnson CJ, Thompson TD, Roland KB, Lai SM, Cokkinides V, Tangka F, Hawkins NA, Lawson H, Weir HK. Examining the Association between Socioeconomic Status and potential Human Papillomavirus associated cancers. *Cancer suppl.*2008; 113 (10): 2910-18.

Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Santos AB, Castellsagué X et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE Consortium pooled analysis. *Int. J. of Epidemiology*, 2016; 45(3): 835-845.

Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, Kimple RJ. Review of the clinical and biologic aspects of Human Papillomavirus-Positive Squamous cell Carcinomas of Head and Neck. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013; 88(4): 761-70

Bloomfield K, Stockwell T, Gmel G, Rehn N. International Comparisons of alcohol consumption. *Alcohol Res. Health.*, 2003; 27 (1):95-109.

Boffetta P, Brennan P, Herrero R, coordinators. International study of environment, viruses and cancer of the oral cavity and larynx: study protocol. Jun 1998. 55p.

Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and Cancer. *Oncology the Lancet*, 2006; (7): 149-56

Boing AF, Antunes JLF. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática de literatura. *Cien Saude Colet* 2011; 16: 615-22.

Bosch FX , Cardis E. Black Tobacco and cancer: Introducing an Epidemiological Review. *Eur.J.Cancer*, 1991; 27 (11): 1345-48.

Bosetti C, Franceschi S, Negri E, Talamani R, Tomei F, La Vecchia C. Changing socioeconomic correlates for cancers of the upper digestive tract. *Ann Oncol*, 2001; 12(3): 327-30.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel 2016) Acesso: 21/07/2017. Disponível em:
portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/07/vigitel_2016_jun17.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. RJaneiro: INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. INCA. Falando sobre o Câncer de Boca. Rio de Janeiro. INCA. 2002 52 págs.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Comissão Nacional de Classificação (Concla). Classificação Brasileira de Ocupações. [acesso em 29/10/2014]. Disponível em:

<http://concla.ibge.gov.br/classificacoes/por-tema/ocupacao/classificacao-brasileira-de-ocupacoes>

Burns DM, Cigar Smoking: overview and current state of the Science. In: Burns DM, Cummings KM, Hoffman D, editors. Cigars: health, effects and trends. Bethesda: NIH; 1998. [Acesso em 01/10/17].p 1-20.(Smoking and tobacco Control Monograph, nº 9), Disponível: https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/9/m9_1.pdf

Buss PM, Pellegrini Filho A. A saúde e seus determinantes sociais. Physis: Rev Saúde Coletiva, RJ. 2007; 17(1): 77-93.

Campana IG, Goiato MC. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. Rev Odontológica de Araçatuba, 2013; 1,34: 20-6.

Carlini-Cotrim B. Country Profile on alcohol in Brazil. In: Riley L & Marschall M. (eds). Alcohol and Public Health in 8 Developing Countries. Geneva: Substance Abuse Department, Social Change and Mental Health, World Health Organization WHO, 1999;

Castellsagué X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, Juan A *et al.* The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer, 2004; 108(5): 741-49.

Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for Human Papillomavirus related and unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26: 612-619.

Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Int J Cancer 2008; 122 (12): 2811-19.

Costa JSD, Silveira MF, Gazalle FK, Oliveira SS, Heavy alcohol consumption And associated factors: a population-based study. Rev. S.Publ. 2004; 38:284-91.

Coutinho ESF, França-Santos D, Magliano ES, Block KV, Barufaldi A, Cunha CF. ERICA: padrões de consumo de bebidas alcoólicas em adolescentes brasileiros. *Rev.Saúde Publ.*, 2016.

Curado MP, Hashibe M. Recent Changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21:194-200.

Ar-Odeh NS, Abu-Hammad OA. Narghile smoking and its adverse health consequences: a literature review. *Bristish Dental Journal*, 2009; 206 (11): 571-73.

De Andrade-Sobrinho LG, Boscolo M, Lima-Neto BD, Franco DW: Ethyl carbamate in alcoholic beverages (cachaca, tiquira, whisky and grape). *Quim Nova* 2002, 25:1074-1077.

De Keukeleire D, de Cooman L, Rong H, Heyerick A, Kalita J, Milligan SR. Functional properties of hop polyphenols. *Basic Life Sci*, 1999; 66: 739-60.

De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Fierro L. Hand-rolled cigarette smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx and larynx. *Cancer*, 1992; 70(3): 679-82.

Dietz A, Ramroth H, Urbant T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer*, 2004; 108 (6): 907-11.

Dobrossy I. Epidemiology of HNC: magnitude of problem. *Cancer and metastasis Rev.*, 2005; 24: 9-17.

Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: a preliminary report. *BMJ*, 1950; 2 (4682): 739-48.

DOU: Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento, instrução normativa N° 13 de 29 de junho de 2005. *Diário Oficial da União* 2005, 124:3-4.

Dubowski KM. Absorption, distribution and elimination of alcohol: highway safety aspects. *Journal of studies on alcohol. Supl.n°10*, 1985; 98-108.

Erikson E, Goldthorpe J. *The Constant Flux*. Oxford: Clarendon Press. 1992.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010; 127: 2893- 2917.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer Incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int J Cancer*, 2015; 136:359-86.

Ferner RE, Chambers J. Alcohol intake: measure for measure. *BMJ*, 2001; 323: 1439-40.

Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, eds. Cancer Incidence in Five Continents- volume X. IARC Scientific Publications n°164. Lyon: IARC Press: 2014.

Franceschi S., Talamini R., Barra S, Barón A E, Negri E, Bidoli E, Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, Larynx, and Esophagus in Northern Italy. *Cancer Research*.1990; 50:6502-6507.

Franco EL, Kowalsk LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*, 1989; 43:992-1000.

Gillison ML, Broutian T, Pichard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States 2009-2010. *JAMA*. 2012; 307: 693-703.

Glynn T, Seffrin JR, Brawley OW, Grey N, Ross H. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21 st century. *CA Cancer J Clin*, 2010; 60: 50-61.

Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang ZF. Alcohol consumption and cancer of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev*, 2010; 19(6): 431-65.

Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J et al. levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob. Control*, 2014; 23: 133-39.

Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*, 2001; 14:611-50. PMID: 11409933.

Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE

Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus: a case-control study in Sweden *Occup. Environ. Med.* 1998; 55(6):393-400.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the head and neck cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 777-89.

Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of HNC: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (2): 541-50.

Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. Smoking and Tobacco Control. Monograph No. 10. NIH Pub. No. 99-4645, August 1999.

Holt S. Observations on the relation between alcohol absorption and the rate of gastric emptying. *CMA Journal*, 1981; 124:267-97.

Homann N, Tillonen J, Meurman JI. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21: 663-68.

Hosmer DM, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley & Sons; 1989.

[IARC] Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004a; 83:1- 1438. PMID: 15285078.

[IARC] International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. 2003 <http://www.monographs.iarc.fr>

IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007; 90: 1- 636.

IARC. Alcohol drinking. Monographs on the carcinogenic risk of chemical to humans. v.44. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1998.

IARC. Alcohol drinking. Monographs on the carcinogenic risk of chemical to humans. v.44. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1988.

IARC. A review of human carcinogens. Vol 100 E: Personal habits and indoor combustions/ IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, 2012.

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 96, Alcoholic Beverage Consumption and Ethyl Carbamate (Urethane). Lyon, France, 2010.

Instituto Nacional do Câncer (INCA) Global Adult Tobacco Survey. Brasil. 2008/Instituto Nacional do Câncer – RJ: INCA, 2010; 208p.

[ISCO] International Standart Classification of Occupations. Revised edition 1968. Geneva: International Labor Office (ILO); 1981.

Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation – A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology*, 2010; 46: 802-10.

Jalas MG, Hecht SS, Murphy SE. Cytochrome P450 enzymes as catalysts of metabolism of 4 (methylnitrosamino) -1- (3-pyridyl)-1- butanone, a tobacco specific carcinogen. *Chem Res Toxicol*, 2005; 18: 95-100; PMID: 157 20112.

Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Gronbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ*, 2006; 1-4.

Kero K, Rautava J, Syrjanen K, Grenman S, Syrjanen S. Oral Human Papillomavirus infection: point prevalence, genotype distribution and incident infections among males in a 7 year prospective study. *Eur Urol*. 2012; 62: 1063-70.

Kim L, King T, Agulnik M. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implication. *Oncol* 2010; 24: 915-9.

Koifman S, Wünsch Filho V, Koifman RL, Lorenzi RL, Silva IF, Santos SS. Tumores Malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R.(organizador). *Patologia do Trabalho*. S. Paulo: Ed. Atheneu; 2013; 29: 917-988.

Lacko M, Ophuis MBO, Peters WHM, Manni JJ. Genetic Polymorphisms of smoking-related carcinogen Detoxifying Enzymes and Head and Neck Cancer susceptibility. *Anticancer Research*, 2009; 2009; 29: 753-62.

Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Medicine*, 2013; 2 (6): 978-86.

Laranjeira R, Pinsky I, Sanches M, Zaleski M, Caetano R. Alcohol use patterns among brazilian adults. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2010; 32 (3): 231-41.

La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and Prevention of Oral Cancer. *Oral Oncology* 1997; 33(5):302-12.

La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and Laryngeal cancer: an update. *Eur. J. Cancer Prev.* 2008; 17(2): 116-24.

López RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP et al. Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. *Cancer Causes Control*, 2014; 25 (4): 461-71.

Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, Talamini R et al.. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of HNC: pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2009; 170 (8): 937-47.

Marques LA. Saúde bucal e o câncer oral [dissertação de mestrado], São Paulo, Faculdade de Saúde Pública- Universidade de São Paulo, 2005.

Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch Filho V, Winn DM. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int.J.of Epidemiology*, 2010; 39: 182-196.

Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, Worden FP, Lee JS, Eisbruch A *et al.* Tobacco use in Human Papillomavirus-Positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res*, 2010; 16(4): 1226-35.

Medeiros D. Tabagismo e Transtorno Mental comum na população de São Paulo (SP): um estudo a partir do Inquérito de saúde no município de SP (ISA- capital). [mestrado]. São Paulo. FSP (USP). 2010.

Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Clinical Review: Head and Neck cancer – Part 1: epidemiology presentation and prevention. *Clinical Otolaryngology*. 2011; 36:65–68.

Menezes RF, Bergmann A, de Aguiar SS, Thuler LCS. Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil: a study involving 203.506 cancer patients. *Alcohol J*, 2015; 1-5.

Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *International Journal of Epidemiology*, 2004; 33: 799-806.

Miranda MB, Martins NGS, Belluco AES, Horii J, Alcarde AR. Qualidade química de cachaças e de aguardentes brasileiras. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. Campinas, 2007; 27 (4): 897-901.

Mitchell Jr MC, Teigan EL, Ramchandani VA. Absorption and peak blood alcohol concentration after drinking beer, wine and spirits. *Alcoholism, clinical and experimental Research*, 2014; 38 (5): 1200-1204.

Moura EC, Malta DC. Consumo de bebidas alcoólicas na população adulta brasileira: características sociodemográficas e tendências. *Rev.Bras.Epidemiol.*2011; 14(1) Supl: 61-70.

Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: A nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* 2008; 44(5): 446-54.

National Cancer Institute. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999. Smoking and Tobacco Control Monograph 10.

National Research Council. *Environmental tobacco smoke: Measuring exposures and assessing health effects*. Committee on Passive Smoking, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, D.C.: National Academy Press, 1986.

Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP. Family history of cancer: pooled analysis in the International HNC Epidemiology Consortium. *Int. J.Cancer* 2009; 124(2): 394-404.

Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas (OBID). Informações sobre drogas. Tipos de drogas. Tabaco. Acesso: 13/02/17 Disponível em: <http://obid.senad.gov.br/obid/drogas-a-a-z/tabaco-tranquilizantes-ou-ansioliticos-benzodiazepinicos>

Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas (OBID). Informações sobre drogas. Tipos de drogas. Álcool. Acesso: 13/02/17 Disponível em: <http://obid.senad.gov.br/obid/drogas-a-a-z/anfetaminas-anticolinergicos-e-alcool>

O' Connor RJ. Non-cigarette tobacco products: what have we learned and where are we headed? *Tob Control*, 2012; 21 (2): 181-190.

Pan American Health Organization. *Health situation in the Americas: core indicators 2016*. Washington, D.C.: PAHO; 2016. Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31289?locale-attribute=en>

Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima Revisão*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1995.

Organização Mundial da Saúde. *Global Status Report on Alcohol and Health 2014*. 1. Alcohol and Public health. 2. Alcohol Consumption. Luxembourg, 2014; 2- 43.

O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordóñez B et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol*. 2013; 31(5):543-50.

Pearce N, Boffetta P, Kogevinas M. Cancer. Introduction. In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. 4 ed. Geneva: International Labour Office, 1998; vol 1.

Pednekar MS, Gupta PC, Yeole BB, Hébert JR. Association of tobacco habits, including bidi smoking, with overall and site-specific cancer incidence: results from the Mumbai cohort study. *Cancer Causes Control*, 2011; 22(6): 859-68.

Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology*, 2009; 45:340-50.

Pitot HC. Stages in neoplastic development. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF. (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996; p.65-79.

Pontes RMF. Perfil de usuários do fumo na Universidade de Brasília. [Dissertação de mestrado] Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

Priante AVM, Carvalho AL, Kowalski LP. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, São Paulo, 2010; 2, 76:

Primo NLM, Stein AT Prevalência do abuso e da dependência de álcool em Rio Grande (RS): um estudo transversal de base- populacional. *Rev. Psiqu. Rio Grande Sul*. 2004; 26: 280-6.

Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, la Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer – a pooled analysis within the Inhance Consortium. *Am J Epidemiol*, 2009; 169: 132-42.

Ray CS, Gupta P. Bidis and smokeless tobacco. *Current Science*, 96: 1324-34.
Randi G, Scotti L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Levi F et al, Pipe smoking and cancers of the upper digestive tract. *Int J Cancer*, 2007; 121: 2049-51.

Riachi LG, Santos Â, Moreira RFA, De Maria CAB. A review of ethyl carbamate and polycyclic aromatic hydrocarbon contamination risk in cachaça and other Brazilian sugarcane spirits. *Food Chemistry*, 2014; 149: 159-69.

Saffioti W; *Fundamentos de Química*; Companhia Editora Nacional; São Paulo, Brasil; 1968.

Salaspuro MP. Alcohol consumption and cancer of gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2003; 17 (4): 679-94.

Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the US adult population. *Oral Dis* 2012; 18: 430-41.

Sartor SG, Eluf-Neto E, Travier N, Wünsch Filho V, Arcuri ASA, Kowalschi LP, Boffetta P. Riscos Ocupacionais para o Câncer de Laringe: um estudo de caso-controle. *Cad. Saúde Pública*. RJ. 2007; 23(6): 1473-1481

Schlecht NF, Pintos J, Kowalski LP, Franco EL..Effect of type of alcoholic beverage on the risks of upper aerodigestive tract cancers in Brazil. *Cancer Causes and Control* 2001; 12: 579-87.

Schlesselman JJ. *Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis*. New York, Oxford University Press, 1982.

Seitz HK, Becker P. Alcohol Metabolism and Cancer risk. *Alcohol Reserch & Health*, 2007; 30(1): 38-47.

Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric Statistics*. Segunda Edição. New York: McGraw-Hill; 1998.

Simonato L, Saracci R. Cancer occupational. In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. 3 ed. Geneva: International Labour Office, 1983; 1: 369-75.

Sccoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C et al. Europe Code Against Cancer 4th Edition: Alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiology*, 2015; 67-74.

Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Paulita M, Turek LP. Complex Etiology underlies risk and survival in HNC- HPV, tobacco and alcohol: a case for multifactor disease. *Journal of Oncology*. 2012; 1- 9.

Sobus SL, Warren GW. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer*, 2014; 3617-26.

Song BJ, Cederbaum AI, Ethanol-inducible Cytochrome P450 (CYP2E1): Biochemistry, molecular biology and clinical relevance: 1996 update, 1996; 20 (1): 138A-145A.

Szklo AS, Sampaio MMA, Fernandes EM, Almeida LM. Perfil de consumo de outros produtos de tabaco fumado entre estudantes de três cidades brasileiras: há motivo de preocupação? *Cad.Saúde Pública*, 2011; 27 (11):2271-75.

Szklo AS, Almeida LM, Figueiredo VC, Autran M, Malta B, Caixeta R, Szklo M. A snapshot of the striking decrease in cigarette smoking prevalence in Brazil between 1989 and 2008. *Preventive Medicine*, 2012; 54: 162-67.

Szymanska K, Hung RJ, Wunsch Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S et al Alcohol and tobacco and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin American: a case-control study 2011; 22: 1037-46.

Tverdal A., Bjartveit. Health consequences of pipe versus cigarette. *Tobacco Control*, 2011; 20: 123- 30.

Xue J, Yang S, Seng S. Mechanisms of cancer Induction by tobacco-specific NNK and NNN. *Cancers*, 2014; (6): 1138-56.

Zakhari S. Overview: How is alcohol is metabolized by the body? *Alcohol Resarch & Health*, 2006; 29 (4): 245-54.

Zhang Y, Wang R, Miao L, Zhu L, Jiang H, Yuan H. Different levels in alcohol and tobacco consumption in head and neck cancer patients from 1957 a 2013. *Plos One*, 2015; 13 págs.

Varoni EM, Lodi G, Iriti M. Ethanol versus Phytochemicals in Wine: Oral cancer risk in a light drinking perspective. *Int J Mol Sci*, 2015; 16: 17029-47.

Viegas CAA. Formas não habituais de uso de tabaco. *J Bras Pneumol.*, 2008; 34(12): 1069-73.

Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer, *oral Oncology*, 2009; 309-16.

WHO. World Health Organization International Guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva, 2000.

Wikipédia, a enciclopédia livre online. Etanol. Acesso: 11/01/2017. Disponível: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Etanol#Hist.C3.B3ria>

Wikipédia, a enciclopédia livre online. Alcatrão. Acesso: 11/01/2017. Disponível: https://pt.wikipedia.org/wiki/Alcatr%C3%A3o#cite_note-2

Wilkinson PK. Pharmacokinetics of ethanol: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1980, 4: 6-21.

Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YCA, Zhang ZF, Yu GP et al. Cigarette, cigar and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International HNC Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*, 2013; 178(5): 679-90.

World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases, 2014*. Geneva: WHO; 2014. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf.

Wünsch Filho V, Camargo EA. The burden of mouth cancer in Latin America and the Caribbean: epidemiologic Issues. *Seminars in Oncology*, 2001; 2, 28: 158-68.

Wünsch Filho V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *São Paulo med J.*, 2004; 122(5): 188-94.

Wünsch Filho V, Eluf-Neto J, Lotufo PA, Silva WA, Zago MA. Epidemiological studies in the information and genomics era: experience of Clinical Genome of Cancer Project in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*, 2006; 39(4): 545-53.

Wünsch Filho V, Antunes JLF, Boing AF, Lorenzi RL, Perspectivas da Investigação sobre determinantes sociais em câncer. *Physis RJ*. 2008; 18: 427-50.

Wünsch Filho V, Mirra AP, Lopez RVM, Antunes LF. Tabagismo e o Câncer no Brasil: Evidências e Perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* São Paulo. 2010; 13(2): 175-87.

11 ANEXOS

Anexo 1 Localizações topográficas segundo critérios do INHANCE e respectiva abrangência.

Anexo 2 Relação de diagnósticos clínicos e cirúrgicos que podiam ser incluídos como controles hospitalares ou ambulatoriais.

Anexo 3 Termo de consentimento pós-informação do Estudo Latino-Americano

Anexo 4 QHV: Questionário sobre hábitos de vida Estudo Latino-Americano

Anexo 5 Termo de consentimento pós-informação do Estudo GENCAPO

Anexo 6 Questionário sobre hábitos de vida Estudo GENCAPO

Anexo 7 Questionário sobre hábitos de vida Estudo Genoma Clínico do Câncer

Anexo 8 Esquema de classes de GOLDTHORPE
(2010)

Anexo 9 Parecer do Ministério da Saúde para o Estudo Multicêntrico sobre Câncer da Cavidade Oral e Laringe e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para o Estudo Multicêntrico sobre Câncer da Cavidade Oral e Laringe.

Anexo10 Aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) para o Estudo Genoma Clínico

Anexo 11 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para o Estudo GENCAPO

Anexo 12 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para a pesquisa intitulada “Tipos de uso de tabaco e de bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço”

11.1 ANEXO 1

Localizações topográficas segundo critérios do INHANCE e respectiva abrangência

Grupo	Localização topográfica	Códigos correspondentes de inclusão, CID-10
1	Cavidade Oral <i>Inclui:</i> lábio, língua, gengiva, assoalho da boca, palato duro	C00.3 a C00.9; C02.0 a C02.3; C03.0; C03.1, C03.9; C04.0; C04.8; C04.9; C05.0; C06.0 a C06.2; C06.8; C06.9
2	Orofaringe <i>Inclui:</i> base da língua, amígdala lingual, palato mole, úvula, amídalas e orofaringe	C01.9; C02.4; C05.1; C05.2; C09.0; C09.1; C09.8 e C09.9; C10.0 a C10.4; C10.8 e C10.9
3	Hipofaringe <i>Inclui:</i> seio piriforme e hipofaringe	C12.9; C13.0 a C13.2; C13.8 e C13.9
4	Cavidade oral e faringe mal-definidas ou sobrepostas <i>Inclui:</i> língua com lesão invasiva, língua SOE*, palato invasivo, palato SOE	C02.8; C02.9; C05.8; C05.9; C14.0; C14.2 C14.8
5	Laringe <i>Inclui:</i> glote, supragote e subglote	C32.0 a C32.3; C32.8 a C32.9
6	Cabeça e Pescoço S.O.E <i>Inclui:</i> lesões sobrepostas, quando + de 1 código topográfico tiver sido assinalado para cada indivíduo e as localizações múltiplas não se encaixarem em nenhuma das categorias anteriores	Combinações das anteriores

Fonte: Hashibe *et al.* (2007)

* Sem outra especificação

11.2 ANEXO 2

Relação de diagnósticos clínicos e cirúrgicos que podiam ser incluídos como controles hospitalares ou ambulatoriais.

Cirurgia plástica: Hemangioma, Higroma, Quelóide, Escaras, Contraturas, Malformações.

Endocrinopatias: Distúrbios da glândula tireóide, Gota, Tireoidite, Distúrbios da glândula paratireóide.

Doenças do trato urogenital: Glomerulonefrite, Cálculo renal, Hipertrofia benigna da próstata.

Doenças do trato gastrointestinal: Apendicite aguda, Colecistite aguda, Pancreatite.

Doenças da pele: Celulite e abscesso, Psoríase, Acanthoma, Cisto pilonial.

Doenças vasculares: Hemorróidas, Veias varicosas.

Tumores benignos: Neurofibromas, Lipoma.

Acidentes: Perfurocortantes e fraturas, Acidentes automobilísticos, Hérnia de disco.

Doenças infecciosas e parasitárias: Micoses (histoplasmose), Infecções intestinais (salmonelose, shigelose), infestações por parasitas (amebíase, helmintíase).

Doenças do sangue: Anemias, Púrpura.

Doenças do sistema músculo-esqueléticas: Artropatias, Doenças sistêmicas do tecido conjuntivo.

Outros diagnósticos: Hérnia inguinal, umbelical,escrotal e de hiato, Afecções oftalmológicas, Hidrocele, Varicocele.

11.3 ANEXO 3

Termo de consentimento pós-informação do Estudo

Latino-Americano

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE AMBIENTE, VÍRUS E DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL E LARINGE

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. Nome do paciente:
Documento de identidade: Sexo: M.... F....
Data de nascimento:/...../.....
Endereço:
Bairro: Cidade: Estado:
CEP: Telefone: (.....)
2. Responsável legal:
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):
Documento de identidade: Sexo M.... F....
Data de nascimento:/...../.....
Endereço:
Bairro: Cidade: Estado:
CEP: Telefone: (.....)

II. DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do protocolo de pesquisa: "Estudo internacional sobre ambiente, vírus e doenças da cavidade oral e laringe".

Pesquisadores responsáveis:
José Eluf Neto, CREMESP: 22183, Professor Doutor, Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP.
Victor Wünsch Filho, CREMESP: 28777, Professor Doutor, Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP.
2. Avaliação do risco da pesquisa:
Os procedimentos da pesquisa apresentam risco mínimo de ocorrência de algum dano imediato ou tardio para o participante.
3. Duração da pesquisa: agosto de 1998 a julho de 2001.

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

Nós estamos conduzindo um estudo no Brasil e em outros países para investigar se certas características e hábitos dos homens e das mulheres estão relacionados com algumas doenças. Para isso, estamos solicitando aos pacientes neste e em outros hospitais para participarem da pesquisa.

A sua participação na pesquisa inclui: a) responder a perguntas de um questionário; b) o exame da boca e coleta de algumas células com uma escova de dentes e c) a coleta de uma amostra de sangue de 15 ml por punção venosa. Esclarecemos que estes procedimentos podem lhe trazer algum desconforto.

Dependendo da sua doença e, somente se isto fizer parte dos procedimentos habituais e necessários de diagnóstico ou de tratamento de sua doença, serão coletadas pelo seu médico assistente amostras de tecido da parte doente e isto fará parte dos dados da pesquisa.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Todas as informações prestadas durante a entrevista serão de caráter confidencial e as informações colhidas serão utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem-estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o (a) Sr.(a) não entender alguma das questões, por favor solicite todos os esclarecimentos que julgar necessário sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa ou qualquer outra dúvida.

O(A) Sr.(a) tem a liberdade de não participar do estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento deixando de participar do estudo, sem que isto traga qualquer prejuízo à continuidade de sua assistência.

Para quaisquer danos à saúde decorrentes dos procedimentos necessários para a pesquisa o (coleta de sangue e de células da mucosa oral) o(a) Sr.(a) será ressarcido pela pesquisa em compensação pelas despesas exclusivas decorrentes destes danos.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:

Esther M. O. A. de Camargo Andrade. End.: Rua Vito Bovino, 477
Fone/fax: (011) 5632-0675

Sérgio Guerra Sartor. End.: Av. Caminho do Mar, 2131, apt. 36
Fone: (011) 7764-2020

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,/...../.....

(assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal)

(assinatura do pesquisador)

11.4 ANEXO 4

QHV: Questionário sobre hábitos de vida Estudo

Latino-Americano

ID Nº 083 - |_|_|_|_|

QHV 1

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CAVIDADE ORAL E LARINGE

QUESTIONÁRIO SOBRE HÁBITOS DE VIDA

1. Número de identificação

083 - |_|_|_|_|

Nº do participante

Nome do paciente.....

Endereço.....

.....

.....

Telefone.....

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CAVIDADE ORAL E LARINGE

Número de identificação: 083 -
País/Centro N° de participante

A1 Estado: (1) Caso (2) Controle | |

N° do registro médico ou prontuário:

A2 Iniciais (sobrenome-nome) | | |

A3 Hospital (CL) | | |

A4 Departamento | |

(1) Clínica médica

(8) Odontologia

(2) Cirurgia

(9) Radioterapia

(3) Gin/Obst

(10) Oncologia

(4) Ortopedia

(11) Ambulatório

(5) Otorrinol.

(12) Outro: _____

(6) Dermatologia

(especificar)

(7) Oftalmologia

A5 Diagnóstico principal da baixa hospitalar | | | - | |

(em caso de pacientes ambulatoriais apenas com suspeita de câncer = 8888)

(CID – 10)

A6 Data de admissão hospitalar (ou consulta) | | | - | | - | | |
Dia / mês / ano

A7 Entrevistador (CL) | |

Bom dia Sr. (a)

Meu nome é

Nós estamos realizando um estudo para saber se certos hábitos das pessoas estão relacionados com algumas doenças.

Vou lhe fazer algumas perguntas e anotar as respostas neste questionário.

Tudo que for dito será confidencial.

Se o (a) Sr. (a) não entender qualquer uma das questões, peça para eu lhe explicar.

Além desse questionário, vamos passar uma escova de dentes na sua boca para coletar células e retirar uma amostra de sangue (alguém do laboratório fará a coleta do sangue).

Podemos começar?

Será que o (a) Sr. (a) poderia assinar essa folha de consentimento?

INFORMAÇÕES GERAIS

B1 Data da entrevista | | | - | | | - | | |
Dia / mês / ano

B2 Início da entrevista | | | | |
Hora / min

B3 Sexo: (1) Masculino (2) Feminino | |

B4 Qual é a sua idade (anos completos)? | | |

B5 Data de nascimento | | | - | | | - | | |
Dia / mês / ano

B5a Raça | |

(1) Branco (2) Mulato (3) Negro (4) Índio (5) Oriental

*O Sr. (a) já fez algum tratamento para esta doença atual? (A doença que o (a) trouxe ao hospital agora)

| | Não | | Sim

Se *sim*, qual?

B6 Qual a cidade onde o (a) Sr. (a) mora (CL) | | | | |

B7 Há quanto tempo o (a) Sr. (a) mora nessa cidade? | | |
(Se **menos de um ano**, codifique como 00)

B8 Se o (a) Sr. (a) está vivendo há menos de 1 ano nessa cidade, onde o Sr. (a) morava antes? (CL) | | | | | | |

B9 Em que cidade o (a) Sr. (a) nasceu (CL)? | | | | | | |

B10 O (a) Sr. (a) frequentou a escola? (1) sim (2) não | |
Se *não* vá para **C1**

B11 Qual o último ano (série) completo que o (a) Sr. (a) terminou na escola?
..... ano | | |

B12 Até que grau o (a) Sr. (a) estudou? (CL) grau

HÁBITO DE FUMAR

C1 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou em média 1 cigarro ou charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

(Se *parou nos últimos 12 meses*, assinalar (1) | |

(1) sim, ainda fuma (2) nunca fumou (3) somente no passado

(Se *nunca fumou*, vá para C5)

Por favor, descreva os períodos de sua vida em que o (a) Sr. (a) fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes sobre o fumo. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cada cigarro. Ignore mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: evite superposição de anos para o mesmo tipo de cigarro, por exemplo: 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

C2 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou "cigarro"? (Se *não*, vá para C3)

Cigarro (a)	Idade de início	Idade que parou	Tipo tabaco (b)	Tipo de cigarro (c)	Marca	Nº por dia
			9		_____	
			9		_____	
			9		_____	
			9			
			9			
			9			
			9			
			9		_____	
			9		_____	

(a) (1) sim (2) não

(b) Perguntando somente na Argentina

(c) (1) manufaturado, com filtro (2) manufaturado, sem filtro
(3) enroladinho de papel (4) enroladinho de palha (9) não sabe

C3 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou charuto? (Se *não*, vá para C4)

Charuto (a)	Idade de início	Idade que parou	Marca (c)	Nº por dia

(a) (1) sim (2) não

C4 O(a) Sr. (a) fuma ou já fumou cachimbo? (Se **não**, vá para **C5**)

Cachimbo (a)	Idade de início	Idade que parou	Marca (c)	N° de vezes que enche cachimbo por dia

(a) (1) sim (2) não

C5 O (a) Sr. (a) fuma ou já fumou maconha (marijuana), pelo menos uma vez por semana e pelo menos por 6 meses? (Se **não**, vá para **C6**)

Maconha (a)	Idade de Início	Idade que parou	N° de vezes por semana

(a) (1) sim (2) não

AS QUESTÕES C6 – C9 SÃO SOMENTE PARA NÃO FUMANTES

C6 O (a) Sr. (a) esteve casado (ou vivendo junto) com um(a) fumante? | |
(1) sim (2) não (Se **não**, vá pra **C8**)

C7 Descreva o hábito do fumo de seu (sua) esposo(a) na sua presença:

Sua idade quando esposo(a) iniciou	Sua idade quando esposo(a) parou	N° de horas/dia que estava exposto	N° de horas que fumava em sua presença	
			Durante a semana	Fim de semana

C8 O (a) Sr. (a) trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumassem? | |
(1) sim (2) não (Se **não**, vá para **D1**)

C9 Descreva os períodos durante os quais o (a) Sr. (a) trabalhou com fumantes:

Sua idade quando iniciou	Sua idade quando parou	N° de horas/dia que estava exposto	Nível de fumaça*

* (1) muita (2) pouca (9) não lembra

II ÁBITOS ALIMENTARES

Antes do(a) Sr. (a) ficar doente, qual era a frequência com que o (a) Sr. (a) comia os seguintes alimentos e bebidas? Alguns alimentos apenas da época de colheita serão especificados.

Menos de 1 vez/sem = 98 não consome = 00

	Porção	Alimento	Vezez/sem
D1	1 copo (200ml)	Leite	
D2	1 pote (125g)	Iogurte	
D3	1 c. chá	Manteiga	
D4	50g ou 1 pãozinho	Pão	
D5	4 c. de sopa cheias	Macarrão ou arroz	
D6	100g ou 1 prato fundo cheio	Pratos a base de milho (polenta, creme de milho...)	
D7	1 pedaço médio	Mandioca, Aipim	
D8	40g ou 4 c. sopa cheias	Farinha de mandioca	
D9	80g ou 1 pedaço médio	Carne de boi	
D10	100g ou 1 pedaço médio	Carne de porco	
D11	160g ou 1 pedaço médio	Galinha ou frango	
D12	80g ou 1 pedaço médio	Outras carnes (carneiro, etc.)	
D13	150g ou 1 pedaço médio	Peixe	
D14	2 fatias presunto; 4 de salame 2 salsichas	Presunto, salame, salsicha	
D15	1 unidade	Ovo	
D16	50g ou 2 fatias médias	Queijo	
D17	1 unidade média	Batata	
D18	50g ou 1 prato de sobremesa	Vegetais crus e salada	
D19	50g ou 1 prato de sobremesa	Brócolis, repolho, couve de Bruxelas	
D20	1 média	Cenoura	
D21	1 pequeno	Tomate	
D22	4 c. sopa cheias	Grãos: feijão, lentilha, ervilha	
D23	50g ou 1 prato de sobremesa	Em resumo, quantas vezes come uma porção de qualquer tipo de vegetal por semana, exceto batata?	
D24	1 copo ou 200ml	Suco de frutas	
D25	1 média	Maça ou pêra	
D26	1 média	Frutas cítricas (laranja, lima...)	
D27	1 média	Banana	
D28	1 média	Em resumo, quantas vezes come qualquer fruta fresca por semana?	
D29	1 fatia ou taça	Bolo ou doces (sobremesas)	

Qual o tipo de gordura que o(a) Sr(a) "**mais usa**":

D30 Para temperar os vegetais? | | |

D31 Para cozinhar? | | |

(1) azeite de oliva	(5) margarina	(9) girassol	(12) banha de porco
(2) azeite dendê	(6) não usa gordura	(10) óleo de soja	(13) outra gordura
(3) azeite de côco	(7) óleo de uva	(11) outro óleo de semente	(99) não sabe
(4) manteiga	(8) óleo milho		

D32 Com que frequência o (a) Sr. (a) come carne?

Tipo de Carne	N° de vezes por semana	
	Antes de adoecer	Aos 30 anos
Carne salgada (sal grosso)		
Carne seca ou charque		
Outras carnes		
Churrasco		

D33 Nos últimos dois anos o Sr. (a) tem tomado vitaminas (remédios)? | |

(1) Sim (2) Não (9) Não sabe

Se **não**, pule para o D36

D34 Com que frequência o (a) Sr. (a) toma estas vitaminas? | |

- (1) Diariamente (3) Uma vez por mês
- (2) Uma vez por semana (4) Ocasionalmente
- (5) Nunca

D35 Quando adulto (≥ 18 anos), com que idade o (a) Sr. (a) começou a tomar vitaminas? | | |

anos

D36 Qual seu peso há dois anos? _____ kg | | | |

D37 Qual era seu peso aos 30 anos? _____ kg | | | |

D38 O Sr(a) usa fogão de lenha para cozinhar alimentos atualmente?

Sim | | Não | | Anos de uso _____

D39 No passado (durante a infância, adolescência e adulto jovem), usava-se fogão de lenha para cozinhar alimentos na sua casa?

Sim | | Não | | Anos de uso _____

HÁBITOS DE BEBIDA

E1 O (a) Sr. (a) já bebeu bebidas de álcool pelo menos 1 vez por mês?

Se parou nos últimos 12 meses, a resposta é (1) sim, ainda bebe.

(1) sim, ainda bebe (2) nunca (3) só no passado

Se *nunca*, pule para E7.

E2 Quando é que o (a) Sr. (a) bebe (bebia)?

(1) nas refeições (2) entre as refeições (3) ambos

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o (a) Sr. (a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

Atenção: Evite sobrepor aos anos de consumo de uma mesma bebida. Por exemplo, escreva 30-40 e 41-45, e não 30-40 e 40-45. Perguntar separadamente sobre cada bebida.

Unidade (a)

- (1) Copo pequeno – 50 ml
- (2) Copo médio – 100 ml
- (3) Copo grande – 250 ml
- (4) ½ ou pequena garrafa – 330 ml
- (5) Garrafa 700 750 ml
- (6) Garrafa 1 L.

Por (b)

- (1) Dia
- (2) Semana
- (3) Mês

E3 Cerveja	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades consome	Por (b)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

E4 Vinho	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades consome	Por (b)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

E5	Aperitivo (cachaça, uísque, vodka, rum, etc.) (>35°)	Idade início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas consome	Por (b)

E6	Licores (<35°)	Idade início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas consome	Por (b)

CHIMARRÃO

- E7 O (a) Sr. (a) tomava ou toma chimarrão habitualmente? |_|
 Se **parou nos últimos 12 meses**, a resposta é (1) sim, ainda toma.
 (1) sim, ainda (2) nunca (3) só no passado
 Se **nunca**, pule para a F1

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o (a) Sr. (a) consumia mate. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano).

Atenção: evite sobrepor os anos. Por exemplo, escreva 30-40 e 41-45, e não 30-40 e 40-45.

E8	Idade de início	Idade que parou	Quantidade de água por dia (mililitros)
	_	_	_ _ _
	_	_	_ _ _
	_	_	_ _ _
	_	_	_ _ _
	_	_	_ _ _

- E9 A que temperatura o(a) Sr(a) costuma ou costumava tomar o mate? |_|
 (1) frio (2) morno (3) quente (4) muito quente

IIÁBITOS SEXUAIS

- F1** O (a) Sr. (a) já esteve casado(a) ou vivendo junto com alguém? | |
(1) sim (2) não
Se *não*, pule para **F7**
- F2** O (a) Sr. (a) ainda é casado(a) ou vive como se fosse casado? | |
(1) sim (2) separado ou divorciado (3) viúvo
- F3** Quantas vezes o (a) Sr. (a) já esteve casado(a) ou vivendo como casado? | | |
- F4** Quantos anos o (a) Sr. (a) tinha pela primeira vez que casou ou viveu como casado?
..... | | |
- F5** Até que ano sua(seu) última(o) esposa(o) freqüentou a escola?
ano grau | | | |
- F6** Qual é ou foi o trabalho mais longo da(o) sua(seu) última(o) esposa(o)? .. | | |
Especificar:
- F7** No total, quantos filhos o (a) Sr. (a) teve? | | |
- F8** No total, quantos parceiros sexuais o (a) Sr. (a) já teve? | | | |
(regulares e casuais)
- F9** Se difícil de responder | |
(1) 2-5 (4) 21-50
(2) 6-10 (5) 51-100
(3) 11-20 (6) Mais de 100

PERGUNTAR F10 E F11 SÓ PARA HOMENS

- F10** Destas parceiras, quantas eram prostitutas? | | | |
- F11** Se difícil de responder | |
(1) 2-5 (4) 21-50
(2) 6-10 (5) 51-100
(3) 11-20 (6) Mais de 100

PERGUNTAR PARA TODOS

- F12** O (a) Sr. (a) já fez sexo colocando sua boca nos genitais do(a) parceira(a)? | |
(1) sim (2) não
- F13** Com que freqüência? | |
(1) ocasionalmente (2) freqüentemente (3) quase sempre

HISTÓRIA DE DOENÇAS

G1 O (a) Sr. (a) já teve verrugas na pele? | |
(1) sim (2) não (9) não sei Se **não**, pule para **G6**

Se a resposta for **sim**, onde? (1) sim (2) não

G2 Mãos | |

G3 Pés | |

G4 Cabeça e pescoço | |

G5 Outros lugares? (especifique) | |

G6 O (a) Sr. (a) já teve sapinho (Monília, Candida Albicans)? | |
1) sim (2) não (9) não sei Se **não**, pule para **G10**

Se a resposta for **sim**, onde? (1) sim (2) não

G7 Genital (nas partes) | |

G8 Boca | |

G9 Outros lugares? (especifique) | |

G10 O (a) Sr. (a) já teve lesões de herpes (boqueira)? | |
(1) sim (2) não (9) não sei

Se **não**, pule para **G14**

Se a resposta for **sim**, onde? (1) sim (2) não

G11 Lábio | |

G12 Genital (nas partes) | |

G13 Outros lugares? (especifique) | |

G14 O (a) Sr. (a) já teve alguma doença venérea (pegada, sexualmente transmissível)? | |
(1) sim (2) não (9) não sei

Se **não**, pule para **G19**

Se a resposta for **sim**, onde? (1) sim (2) não (9) não sei

G15 Sífilis-cancro | |

G16 Gonorréia-corrimento | |

G17 Condiloma-verrugas | |

G18 HIV-AIDS | |

O (a) Sr. (a) já teve algum problema com a voz (rouquidão, por exemplo) que tenha feito o
(a) Sr. (a) procurar o médico? ☐

(1) sim (2) não

Se **não**, pule para a **H1**

Se **sim**, quais?

- G19** Laringite aguda obstrutiva (crupe) ☐ ☐
- G20** Laringite crônica ☐ ☐
- G21** Pólipo de corda vocal ou de laringe ☐ ☐
- G22** Nódulo de corda vocal ☐ ☐
- G23** Edema ou estenose de laringe ☐
- G24** Abscesso ou granuloma de cordas ☐ ☐
- G25** Abscesso de retrofaringe ou parafaringe ☐
- G26** Outras: ☐

HISTÓRIA DE CÂNCER NA FAMÍLIA

Eu agora vou perguntar sobre seus familiares em 1° grau e esposo(a) ou companheiro(a).

- H1** Quantos irmãos o (a) Sr. (a) teve? ☐ ☐ ☐
- H2** Quantas irmãs o (a) Sr. (a) teve? ☐ ☐ ☐
- II3** Quantas filhas o (a) Sr. (a) teve? ☐ ☐ ☐
- II4** Quantos filhos o (a) Sr. (a) teve? ☐ ☐ ☐
- II5** Quantas(os) companheiras(os) o (a) Sr. (a) teve? ☐ ☐ ☐

Vamos falar sobre sua mãe/pai/irmã/irmão/filha/filho/esposa(o) ou companheira(o)

RESponder AS PRÓXIMAS PERGUNTAS NA PRÓXIMA PÁGINA!

H6 Ele (ela) ainda vive?

Se **sim**, quantos anos ele(ela) tem?

Se **não**, quantos anos ele(ela) tinha quando faleceu?

II7 Ele(ela) teve algum tumor maligno?

Se **sim**, qual? Com que idade ele(ela) estava?

Tipo de familiar: (um familiar por linha)

(1) Mãe

(3) irmã

(5) filha

(7) companheiro(a)

(2) pai

(4) irmão

(6) filho

(8) próprio(a) paciente

	Tipo de familiar	Vivo (1) Morto (2)	Idade morte Idade atual (se vivo)	Tumor	(1) Sim (2) Não (9) IGN	Tipo do tumor	Idade ao diagn.
0 1				-----		CID	
0 2				-----		CID	
0 3				-----		CID	
0 4				-----		CID	
0 5				-----		CID	
0 6				-----		CID	
0 7				-----		CID	
0 8				-----		CID	
0 9				-----		CID	
1 0				-----		CID	
1 1				-----		CID	
1 2				-----		CID	
1 3				-----		CID	
1 4				-----		CID	
1 5				-----		CID	
1 6				-----		CID	
1 7				-----		CID	
1 8				-----		CID	
1 9				-----		CID	
2 0				-----		CID	
2 1				-----		CID	
2 2				-----		CID	
2 3				-----		CID	
2 4				-----		CID	
2 5				-----		CID	
2 6				-----		CID	
2 7				-----		CID	
2 8				-----		CID	

SAÚDE DA BOCA

- I1** Com que frequência o (a) Sr. (a) escova seus dentes?
(0) nunca (5) 2 vezes ao dia
(1) < uma vez por semana (6) 3 vezes ao dia
(2) 1-2 vezes por semana (7) > 3 vezes ao dia
(3) um dia sim, outro não (8) não se aplica (**ir para I5**)
(4) uma vez ao dia
- I2** O que o (a) Sr. (a) usa para limpar seus dentes?
(1) escova dental (6) mais de uma resposta
(2) dedo
(3) palito
(4) fio dental
(5) outros (especifique)
- I3** O que o (a) Sr. (a) usa junto com a escova dental?
(1) nada
(2) pasta dental
(3) outros (especifique)
- I4** Suas gengivas sangram quando o (a) Sr. (a) escova os dentes?
(1) não (2) às vezes (3) sempre ou quase sempre
- I5** Com que frequência o (a) Sr. (a) faz bochechos com antisépticos?
(0) nunca (5) 2 vezes ao dia
(1) < uma vez por semana (6) 3 vezes ao dia
(2) 1-2 vezes por semana (7) > 3 vezes ao dia
(3) um dia sim, outro não
(4) uma vez ao dia
- I6** O (a) Sr. (a) usa dentadura ou ponte?
(1) sim (2) não Se **não**, pule para **I9**
- I7** É dentadura total (superior ou inferior)?
(1) sim (2) não
- I8** Com que idade o (a) Sr. (a) começou a usar dentadura?
- I9** Durante os últimos 20 anos, com que frequência o (a) Sr. (a) tem ido ao dentista?
.....
(1) todo ano (3) > cada 5 anos
(2) a cada 2-5 anos (4) nunca
- I10** Antes da doença atual, o (a) Sr. (a) já fez alguma biópsia na sua boca ou laringe?
.....
(1) sim (2) não Se **não**, pule para **J11**
- I11** De que tipo?
(1) Boca (oral) (2) Laringe
- I12** Com que idade?
- I13** O que mostrou? (1) normal (2) anormal (3) câncer (4) não sabe

III HISTÓRIA OCUPACIONAL

Por favor, relate todos os trabalhos que o (a) Sr. (a) já teve. Pense nas principais mudanças no seu trabalho, dentro da mesma companhia, como trabalhos separados. Ignore trabalhos que o (a) Sr. (a) teve por menos de 12 meses. Inclua todos os períodos de desemprego se eles duraram pelo menos 12 meses. Inclua trabalhos informais.

J1 TRABALHO Nº1 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 2, anote a razão:

.....
.....

J2 TRABALHO Nº2 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 3, anote a razão:

.....
.....

J3 TRABALHO Nº3 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 4, anote a razão:

.....
.....

J4 TRABALHO Nº4 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 5, anote a razão:.....
.....

J5 TRABALHO Nº5 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 6, anote a razão:.....
.....

J6 TRABALHO Nº6 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 7, anote a razão:.....
.....

J7 TRABALHO Nº7 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Se há um período sem ocupação antes do trabalho 8, anote a razão:.....
.....

J8 TRABALHO Nº8 do: ano 19| | | ao: ano 19| | |

dos: idade | | | aos: idade | | |

Ocupação / Cargo | | | | |

Companhia / Nome do empregador

Endereço ou Cidade:

Atividade / Produção | | | | |

Atenção: Se houver mais que 8 trabalhos use mais folhas. (Folha complementar)

O entrevistador deve checar se algum dos trabalhos acima relatados necessita o questionário especializado.

Preencher o questionário ocupacional geral para cada um dos trabalhos listados acima.

Preencher o questionário especializado sempre que necessário.

Durante qualquer trabalho que o (a) Sr. (a) tenha tido, necessitou parar de trabalhar por um período maior do que 1 ano por motivo de doença?

Sim | | | Não | | |

Se *sim*, em qual trabalho?

Trabalho nº | | |

Quando? do ano 19| | | ao ano | | | | |

TRABALHOS EXTRAORDINÁRIOS

Nota para o entrevistador: Após obter a história ocupacional completa, pergunte ao entrevistado se teve e quando trabalhos extra ou não oficiais pelos quais recebia pagamento e que envolviam alguma das seguintes tarefas. Se possível complete o questionário geral para estes trabalhos (mas não o questionário especializado).

	Sim	Não	de 19	até 19	h/sem
CONSTRUÇÃO	☐	☐	☐	☐	☐

O que fazia? _____

PINTURA	☐	☐	☐	☐	☐
---------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

SOLDA	☐	☐	☐	☐	☐
-------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

TRABALHO COM MADEIRA	☐	☐	☐	☐	☐
----------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

AGRICULTURA	☐	☐	☐	☐	☐
-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

CRIAÇÃO DE ANIMAIS	☐	☐	☐	☐	☐
--------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

COZINHA VA	☐	☐	☐	☐	☐
------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

O que fazia? _____

LISTA DE TRABALHOS QUE REQUEREM QUESTIONÁRIO ESPECIALIZADO

		Questionário especializado	Número do trabalho
SQ. 1	Trabalhador na Indústria de Produção de Metais		
SQ. 2	Trabalhador na Produção de Coque		
SQ. 3	Trabalhador de Fundição		
SQ. 4	Trabalhador da Indústria e Vidro		
SQ. 5	Mecânico de Veículos a Motor		
SQ. 6	Trabalhador com Madeira		
SQ. 7	Pintor		
SQ. 8	Soldador		
SQ. 9	Trabalhador na Indústria Química		
SQ. 10	Trabalhador com Couro, Curtume		
SQ. 11	Trabalhador da Indústria Metalúrgica (Ferramenteiro, Torneiro, frezador e outros)		
SQ. 12	Trabalhador de Mineração		
SQ. 13	Trabalhador com Isolamento Térmico		
SQ. 14	Trabalhador em Gráfica, Tipografia, Serigrafia e outros afins		
SQ. 15	Trabalhador em Matadouro, Açougueiro e outros afins		
SQ. 16	Trabalhador na Agricultura		
SQ. 17	Trabalhador na Indústria de Borracha		
SQ. 18	Trabalhador em Galvanoplastia		
SQ. 19	Trabalhador na Indústria Textil		

Obrigado por ter respondido esse questionário.

Término da entrevista

[][] - [][]

hora minuto

Qualidade da entrevista (a ser estabelecida pelo entrevistador) []

(1) Insatisfatória

(3) Digna de confiança

(2) Questionável

(4) Alta qualidade

Comentários

.....

.....

.....

.....

INSTRUÇÕES PARA COLETA DE CÉLULAS ESFOLIADAS DA BOCA

1. Instruir o entrevistado a lavar a boca com água
2. Remover a dentadura, se for o caso.
3. Realizar o escovado com uma escova suave.

Nos casos de CA de laringe e em todos controles: 5 a 10 escovadas suaves feitas em cada um dos seguintes locais:

- Mucosa do lado direito da boca (de cima para baixo).
- Mucosa do lado esquerdo da boca (de cima para baixo).
- Lado direito da língua.
- Lado dorsal da língua.
- Lado esquerdo da língua.
- Lado interno do lábio superior e inferior.

Nos casos de CA da boca: após o escavado descrito acima, a lesão visível será escovada com 5 a 10 suaves escovadas tentando evitar as áreas necróticas.

4. Imediatamente após o escovado, preparar um esfregaço em uma lâmina com o nome do paciente e o número do estudo. Fixar a lâmina imediatamente com 90% de álcool e posteriormente lavar com Papanicolau e cobrir com uma lamínula. Conforme o centro, poderá ser decidido ser feita a lâmina para todos os casos (laringe e boca) e controles.
5. Depois de preparar a lâmina, introduzir a escova em um tubo plástico de 50 ml contendo 20 ml de PBS (solução tampão de fosfato). Sacudir para que todas as células desprendam-se da escova.
6. Pedir ao paciente para lavar a boca energicamente, incluindo a garganta, com gargarejos de 10 ml de solução salina, que serão despejados no mesmo tubo cônico.
7. Processar a amostra conforme protocolo.

EXAME REALIZADO PELO ENTREVISTADOR**MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS**K1 Peso (kg) K2 Altura (cm) **EXAME DA BOCA PARA TODOS OS CASOS E CONTROLES (a ser realizado antes da coleta de células)**K3 Exame: (1) aceito (2) recusado K4 Quem realizou o exame?

(1) entrevistador (2) outro, especifique _____

K5 Data do exame oral - -

Dia Mês Ano

K6 Higiene oral em geral (tártaro, sangramento gengival, etc.)

(1) boa (2) média (3) pobre

K7 Perda de dentes:

(1) menos de 5 (2) 6-15 (3) 16 ou mais

K8 Há alguma lesão visível?

(1) não (2) sim (3) incerto

Se **sim**, descreva:

.....

.....

.....

Se suspeitar de lesão tumoral, favor falar para o investigador principal

COLETA DA AMOSTRA

- Células esfoliadas da boca são obtidas de acordo com as instruções da pagina anterior.
- 10ml de sangue serão colocados em tubo heparinizado para processamento posterior, conforme protocolo.

K9 Células esfoliadas obtidas

(1) sim (2) somente lavado bucal (3) não

K10 Amostra sanguínea obtida

(1) sim (2) não

K11 Data da coleta de célula - -

Dia Mês ano

K12 Data de coleta de sangue - -

Dia Mês ano

K13 Esfregaço de células da boca - -

Dia Mês ano

K14 Data da Biópsia - -

Dia Mês ano

SOMENTE PARA CASOS

- L1** Descrever o aspecto macroscópico do tumor(es)
 (1) Exofítico (3) Verrucoso ou vegetante
 (2) Ulcerativo (4) Outros
- L2** Topografia, de acordo com CID-10, 1990 | | | |
 (preencher mais que um se o câncer ocupar 2 ou mais regiões) | | | |
 | | | |
- L3** Morfologia, de acordo com CID-10, 1990 | | | |
- L4** Número da lâmina do diagnóstico histológico (numeração do laboratório de patologia;
 não codificar)

- L5** Data da cirurgia, se realizada --
 Dia Mês ano
- L6** Usando a tabela seguinte, classifique o tumor pelo estadiamento TNM

CÂNCER ORAL

UICC	Extensão do tumor
(1) TIS	Carcinoma in situ
(2) T1	Tumor ≤ 2 cm
(3) T2	Tumor $> 2 < 4$ cm
(4) T3	Tumor > 4 cm
(5) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
<input type="text"/> <input type="text"/>	

(1) N0	Sem metástases em linfonodos
(2) N1	Metástases em linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
(3) N2	Metástases maiores ou em linfonodos bilaterais
<input type="text"/>	

(1) M0	Sem metástases à distância
(2) M1	Metástases à distância
<input type="text"/>	

CÂNCER DE LARINGE

UICC	Extensão do tumor
(1) TIS	Carcinoma in situ
GLOTE	
(2) T1a	Tumor limitado/móvel, uma corda
(3) T1b	Tumor limitado/móvel, duas cordas
(4) T2	Tumor extensivo à supra ou subglote, mobilidade diminuída
(5) T3	Fixação das cordas
(6) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
SUPRAGLOTE	
(7) T1	Tumor móvel/um sítio
(8) T2	Tumor móvel/mais que um sítio/extensivo à glote
(9) T3	Fixação das cordas
(10) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
SUBGLOTE	
(11) T1	Tumor limitado à subglote/móvel
(12) T2	Tumor extensivo à corda vocal/móvel
(13) T3	Fixação das cordas
(14) T4	Tumor invadindo estruturas adjacentes
☐ ☐ ☐	
(1) N0	Sem metástases
(2) N1	Metástases em linfonodo ipsilateral ≤ 3 cm
(3) N2	Metástases únicas do mesmo lado 3-6 cm, ou múltiplas, contralateral, ou em linfonodos bilaterais ≤ 6 cm
(4) N3	> 6 cm
☐	
(1) M0	Sem metástases à distância
(2) M1	Metástases à distância
☐	

11.5 ANEXO 5

Termo de consentimento pós-informação do Estudo

GENCAPO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA CASOS E CONTROLES

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA OS CASOS

INTRODUÇÃO

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo para investigar fatores ambientais e seus efeitos sobre a saúde das pessoas. O estudo está sendo conduzido pelo [Nome do Local, Centro Colaborador]. Seu médico nos forneceu seu nome e nos concedeu autorização para convidá-lo a participar deste estudo. Sua participação neste estudo é voluntária. O(A) Sr.(a) pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso afete de forma alguma o tratamento médico que o(a) Sr.(a) está recebendo. Por favor, leia cuidadosamente este formulário de consentimento e esclareça com o coordenador da pesquisa no hospital quaisquer dúvidas que você possa ter sobre o estudo antes de assinar este termo.

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que o(a) Sr.(a) participe de uma entrevista e forneça amostras de sangue e de tecido (tumor). Além disso, nós pediremos sua permissão para coletar informações relevantes do seu prontuário médico. Se o(a) Sr.(a) decidir não responder, seja a uma questão específica ou a todas as informações, não sofrerá nenhuma penalidade. Você pode participar da entrevista, mas se recusar a fornecer as amostras biológicas (sangue e tumor), que serão coletadas e armazenadas para finalidades de pesquisa.

Questionário:

Um entrevistador virá aplicar o questionário enquanto o(a) Sr.(a) estiver no hospital. A entrevista tem a duração de aproximadamente uma hora e consiste de questões relacionadas a hábitos, estilo de vida, ambiente e saúde.

Coleta de sangue e amostras biológicas:

Será solicitado que o(a) Sr.(a) doe uma única amostra de sangue enquanto estiver no hospital. Uma enfermeira treinada retirará aproximadamente 10 ml de sangue de uma veia do seu braço, da maneira habitual. Se disponível, nós solicitaremos ao Departamento de Patologia do hospital uma pequena amostra do seu tumor.

ANÁLISE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

O sangue e as amostras de tumor serão enviados a laboratórios para análise. Essas amostras serão testadas para as características genéticas e celulares que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da doença. Suas amostras serão armazenadas por até 30 anos, para serem utilizadas em investigações genéticas e bioquímicas no presente estudo. Ao concordar em participar da parte de coleta de amostras biológicas deste estudo, o(a) Sr.(a) concede agora a autorização para usos futuros dessas amostras que se relacionam com o objetivo do presente estudo. Nenhuma destas amostras será testada para detectar o uso de drogas ilegais. Qualquer uso futuro das amostras ou estudo de acompanhamento será aprovado por um comitê de ética.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado continuará a ser armazenado para ser utilizado no futuro para ajudar os cientistas a aprender mais sobre as relações entre meio ambiente, alterações genéticas e saúde. Os resultados da pesquisa não são adequados para uso em testes clínicos, como parte de seu atendimento médico. Portanto, os resultados desses estudos não estarão disponíveis para o(a) Sr.(a). Não haverá nenhum custo financeiro para o(a) Sr.(a) participar neste estudo e não há nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário e fornecimento das amostras biológicas.

DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS

Durante a coleta do sangue, o(a) Sr.(a) pode sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for inserida a agulha. É possível, mas não provável, que você apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal-estar relacionado a agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue. Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Não haverá benefícios diretos para o(a) Sr.(a) que não a satisfação de participar desta pesquisa para o possível benefício das gerações futuras. Sua participação é muito importante para o sucesso desta pesquisa científica.

GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE

As informações relativas à sua participação no estudo serão mantidas confidenciais e serão usadas apenas para fins científicos, em conformidade com a legislação aplicável do Brasil. Ninguém, exceto os membros da equipe de pesquisa terão acesso às suas respostas e aos resultados de testes. Seu empregador (patrão) não terá acesso a quaisquer resultados ou informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer. As amostras biológicas não serão etiquetadas com o seu nome. Seu nome não será usado em nenhum relatório e nem divulgado de forma alguma.

DIREITO A SE RETIRAR DO ESTUDO

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e o(a) Sr.(a) pode se recusar a participar e/ou retirar o seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento, sem nenhuma penalização ou perda de algum benefício que tenha recebido anteriormente. Se o(a) Sr.(a) inicialmente decidir dar seu consentimento para o armazenamento das amostras biológicas para pesquisas futuras, mas depois mudar de idéia e enviar notificação por escrito para (Nome e endereço do Pesquisador Responsável no Local), todos os remanescentes das suas amostras biológicas serão então destruídos. A sua decisão sobre esse assunto não afetará o seu tratamento médico ou seu emprego.

CERTIFICAÇÃO

Eu li a explicação sobre o estudo e tive a oportunidade de discutir e esclarecer minhas dúvidas. Ao concordar em participar deste estudo, eu não renuncio a nenhum direito que possa ser relativo ao acesso e divulgação dos meus dados. Eu concordo em participar das partes do estudo onde está assinalado "sim" e recuso-me a participar das partes do estudo onde está assinalado "não". Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

SIM	NÃO	Parte do estudo
☐	☐	Entrevista
☐	☐	Coleta e teste do sangue
☐	☐	Coleta de amostras de tumor e testes relacionados
☐	☐	Acesso aos prontuários médicos

_____	_____	_____	_____
Assinatura do participante	Data	Assinatura da testemunha	Data
_____		_____	
Nome		Nome da testemunha	

Nós agradecemos a sua colaboração nesse importante projeto de pesquisa. Se o(a) Sr.(a) tiver dúvidas sobre este estudo, você pode telefonar para o Dr. (Nome do Coordenador Local), no telefone... ou o(a) Sr.(a) pode escrever-lhe, no seguinte endereço:

Nome e endereço do Centro Colaborador Local

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA OS CONTROLES

INTRODUÇÃO

O(A) Sr.(a) está sendo convidado a participar de um estudo para investigar fatores ambientais e seus efeitos sobre a saúde das pessoas. O estudo está sendo conduzido pelo [Nome do Centro Colaborador Local]. Sua participação neste estudo é voluntária. O(A) Sr.(a) pode se recusar a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso afete de forma alguma o tratamento médico que o(a) Sr.(a) está recebendo. Por favor, leia cuidadosamente este formulário de consentimento e esclareça com o coordenador da pesquisa no hospital quaisquer dúvidas que o(a) Sr.(a) possa ter sobre o estudo antes de assinar este termo.

EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

Se o(a) Sr.(a) concordar em participar deste estudo, será solicitado que o(a) Sr.(a) participe de uma entrevista e forneça amostras de sangue. Além disso, nós pediremos sua permissão para coletar informações relevantes do seu prontuário médico. Se o(a) Sr.(a) decidir não responder, seja a uma questão específica ou a todas as informações, não sofrerá nenhuma penalidade. O(A) Sr.(a) pode participar da entrevista, mas se recusar a fornecer a amostra de sangue que será coletada e armazenada para finalidades de pesquisa.

Questionário:

Um entrevistador virá aplicar o questionário enquanto o(a) Sr.(a) estiver no hospital. A entrevista tem a duração de aproximadamente uma hora e consiste de questões relacionadas a hábitos, estilo de vida, ambiente e saúde.

Coleta de sangue e amostras biológicas:

Será solicitado que o(a) Sr.(a) doe uma única amostra de sangue. Uma enfermeira treinada retirará aproximadamente 10 ml de sangue de uma veia do seu braço, da maneira habitual.

ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de sangue serão enviadas a um laboratório para análise. Essas amostras serão testadas para as características genéticas e celulares que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da doença. Suas amostras serão armazenadas por até 30 anos, para serem utilizadas em investigações genéticas e bioquímicas no presente estudo. Ao concordar em participar da parte de coleta de amostras biológicas deste estudo, o(a) Sr.(a) concede agora a autorização para usos futuros dessas amostras que se relacionam com o objetivo do presente estudo. Nenhuma destas amostras será testada para detectar o uso de drogas ilegais. Qualquer uso futuro das amostras ou estudo de acompanhamento será aprovado por um comitê de ética.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado continuará a ser armazenado para ser utilizado no futuro para ajudar os cientistas a aprender mais sobre as relações entre meio ambiente, alterações genéticas e saúde. Os resultados da pesquisa não são adequados para uso em testes clínicos, como parte de seu atendimento médico. Portanto, os resultados desses estudos não estarão disponíveis para o(a) Sr.(a). Não haverá nenhum custo financeiro para o(a) Sr.(a) participar neste estudo e não há nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário e fornecimento das amostras biológicas.

DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS

Durante a coleta do sangue, o(a) Sr.(a) pode sentir um pouco de dor ou apresentar um hematoma (mancha roxa) no braço, no local onde for inserida a agulha. É possível, mas não provável, que o(a) Sr.(a) apresente inchaço ou sangramento no local da punção. Pode também ocorrer um mal-estar relacionado a agulhas. É improvável que ocorram danos físicos a partir da coleta de sangue. Se estes danos ocorrerem, o(a) Sr.(a) será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Não haverá benefícios diretos para o(a) Sr.(a) que não a satisfação de participar desta pesquisa para o possível benefício das gerações futuras. Sua participação é muito importante para o sucesso desta pesquisa científica.

GARANTIA DA CONFIDENCIALIDADE

As informações relativas à sua participação no estudo serão mantidas confidenciais e serão usadas apenas para fins científicos, em conformidade com a legislação aplicável do Brasil. Ninguém, exceto os membros da equipe de pesquisa terão acesso às suas respostas e aos resultados de testes. Seu empregador (patrão) não terá acesso a quaisquer resultados ou informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer. As amostras biológicas não serão etiquetadas com o seu nome. Seu nome não será usado em nenhum relatório e nem divulgado de forma alguma.

DIREITO A SE RETIRAR DO ESTUDO

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e o(a) Sr.(a) pode se recusar a participar e/ou retirar o seu consentimento e interromper a participação a qualquer momento, sem nenhuma penalização ou perda de algum benefício que tenha recebido anteriormente. Se o(a) Sr.(a) inicialmente decidir dar seu consentimento para o armazenamento das amostras biológicas para pesquisas futuras, mas depois mudar de idéia e enviar notificação por escrito para (Nome e endereço do Pesquisador Responsável no Local), todos os remanescentes das suas amostras biológicas serão então destruídos. A sua decisão sobre esse assunto não afetará o seu tratamento médico ou seu emprego.

CERTIFICAÇÃO

Eu li a explicação sobre o estudo e tive a oportunidade de discutir e esclarecer minhas dúvidas. Ao concordar em participar deste estudo, eu não renuncio a nenhum direito que possa ser relativo ao acesso e divulgação dos meus dados. Eu concordo em participar das partes do estudo onde está assinalado "sim" e recuso-me a participar das partes do estudo onde está assinalado "não". Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento.

SIM	NÃO	Parte do estudo
☐	☐	Entrevista
☐	☐	Coleta e testes em amostras de sangue
☐	☐	Acesso aos prontuários médicos

Assinatura do Participante Data

Assinatura da testemunha Data

Nome do Participante

Nome da testemunha

Nós agradecemos a sua colaboração nesse importante projeto de pesquisa. Se o(a) Sr.(a) tiver dúvidas sobre este estudo, você pode telefonar para o Dr. (Nome do Coordenador Local), no telefone... ou o(a) Sr.(a) pode escrever-lhe, no seguinte endereço:

Nome e endereço do Centro Colaborador Local

11.6 ANEXO 6

Questionário sobre hábitos de vida Estudo

GENCAPO

Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida

BR País Centro Número do indivíduo

- As colunas devem ser preenchidas com justificação à direita (exemplos: válido

1	2
---	---

; inválido

1	2	
---	---	--

)
- Evitar os códigos “não sei/ignorado”; insistir para obter uma resposta, mesmo se for somente uma estimativa (resposta aproximada).
- Se você não obtiver uma resposta ou estimativa, as colunas deverão ser preenchidas com o número 9.
- Quando estiver escrito “por favor, especifique”, anotar a resposta na linha pontilhada.
- O número de identificação deve ser usado no questionário e nas amostras biológicas e deve ser escrito, juntamente com as iniciais do indivíduo em cada amostra biológica.

Nome do paciente.....

Endereço de contato:.....

.....

.....

Telefone.....

E-mail:

Endereço de algum parente ou amigo para
contato:.....

.....

Telefone:.....

Pré-entrevista

1. Paciente realizou tratamento prévio para o câncer em outro centro?
(1) Sim (2) Não

(1)Sim (2)Não

L

2. Se sim, qual tratamento foi realizado?

(1) cirurgia

(2) radioterapia

(3) quimioterapia

(4) traqueostomia

(5) outro- especifico.....

L W L L

ATENÇÃO: Caso o paciente já tenha realizado qualquer tratamento (exceto traqueostomia) em outro centro, ele não deverá obter ID e nem participar do estudo. Seu nome e idade deverão constar apenas na folha de casos não-participantes. Caso o paciente não tenha realizado tratamento prévio em outro centro ou tenha realizado apenas traqueostomia, continue a entrevista.

Informações gerais

Página 3: status, hospital, diagnóstico

Página 4: instruções iniciais

Página 5: idade, sexo, local de residência e escolaridade

Hábito de fumar

Página 6-7: tabaco: cigarro, charuto, cachimbo

Página 8: maconha

Hábitos alimentares e medidas antropométricas

Página 8: hábitos alimentares

Página 9: café e medidas antropométricas

Consumo de bebidas

Página 10: álcool

Página 11: mate

Saúde bucal

Página 11

Histórico de câncer na família

Página 12

Exame realizado pelo entrevistador e diabetes Mellitus

Página 13: medidas antropométricas, exame oral

Material biológico

Página 14

ID No. BR-|_|_|_|/|_|_|_|_|

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE

Número de identificação
(a ser utilizado nos espécimes biológicos)

BRI-|_|_|-|_|_|_|_|
Centro No. do indivíduo

País: Centro:

- BRI - Brasil
1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
 2. Hospital Heliópolis
 3. Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho
 4. Hospital de Ensino Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC
 5. Hospital do Câncer de Barretos (Fundação Pio XI)

Número do indivíduo = número consecutivo, por centro

A1 Status ☐
(1) Caso; (2) Controle Hospitalar (Enfermaria); (3) Controle Visitante; (4) Controle populacional

Prontuário médico No.

A2 Nome:

A3 Nome da mãe:

A4 Hospital

|_|

A5 Principal razão para a admissão no hospital (diagnóstico principal)

|_|_|-|_|_|
CID-10

(para pacientes admitidos em ambulatório, somente com suspeita de câncer = 8888)

A6 Data da admissão no hospital (ou visita)

|_|_|-|_|-|_|_|
Dia Mês Ano

A7 Entrevistador

.....

Bom dia.

Meu nome é e em primeiro lugar, em gostaria de agradecê-lo (a) por ter aceitado participar do estudo. Nós estamos realizando este estudo para tentar descobrir se certas características e hábitos de homens e mulheres estão relacionados a certas doenças. Com este propósito, nós entrevistaremos muitos pacientes atendidos neste e também em outros hospitais.

Se o(a) Sr.(a) concordar, eu farei várias perguntas e as respostas serão registradas neste formulário.

Eu gostaria de reafirmar que tudo o que for dito durante esta entrevista é estritamente confidencial e que as informações coletadas de centenas de pessoas serão utilizadas somente em relatórios científicos sem menção a nenhum nome ou algum outro identificador.

Quaisquer prováveis benefícios do estudo para o bem-estar da população dependem da precisão das suas respostas. Portanto, se o(a) Sr.(a) não entender o significado de alguma das questões, por favor não tenha medo de perguntar.

A qualquer momento o(a) Sr.(a) pode se recusar a continuar ou a responder questões específicas. Além da entrevista, este estudo inclui um exame da sua boca, a coleta de algumas células (explicar) e a coleta de uma amostra de sangue.

Antes de começar, eu peço que o(a) Sr.(a) leia cuidadosamente o termo de consentimento em anexo e assine-o. Eu terei prazer em lhe explicar qualquer detalhe relativo ao estudo antes de o(a) Sr.(a) decidir assinar ou não o termo de consentimento. Assinando o termo de consentimento, o(a) Sr.(a) aceita participar nesta pesquisa. No entanto, a aceitação ou a recusa não terá nenhuma consequência sobre os atos médicos relacionados a sua doença atual.

Podemos começar agora?

Parte B – INFORMAÇÕES GERAIS

- B1 Data da entrevista [][][]-[][][]-[][][][]
Dia Mês Ano
- B2 Início da entrevista [][][]h [][][]min
- B4 Sexo []
(1) Masculino (2) Feminino
- B5 Qual a sua idade? [][]
- B6 Qual a sua data de nascimento? [][][]-[][][]-[][][][]
Dia Mês Ano
- B6.1 Você nasceu de parto natural ou de parto cesárea?
(1) Natural (2) Cesárea (9) Não sei []
- B7 Em que cidade ou distrito você mora? [usar os primeiros dígitos do CEP] [][][][][]
.....
- B8 Há quantos anos você vive nesse lugar?
(se há menos de um ano, codifique como 00) [][]
- B9 Se você mora nesse lugar há menos de um ano, onde você morava antes?
[usar os primeiros 5 dígitos do CEP] [][][][][]
.....
- B10 Você já frequentou a escola?
(1) Sim (2) Não []
- B11 Qual o seu grau de escolaridade? []
(0) Analfabeto
(1) Alfabetizado sem frequentar escola
(2) Ensino Fundamental Incompleto
(3) Ensino Fundamental Completo (terminou a 8ª série)
(4) Ensino Médio Completo (terminou o 3º colegial)
(5) Ensino Superior Completo
- B12 Qual a sua raça (cor da pele)? []
(1) Branco (2) Negro (3) Pardo ou Mulato (4) Amarelo (Asiático) (5) Indígena
- B13 Qual a sua profissão? (aquela que o(a) sr.(a) exerceu por mais tempo)
- B13.1 Se aposentado, qual a sua profissão antes de se aposentar?
- B13.2 Se dona de casa ou "do lar", qual a profissão do chefe da família?

Parte C – HÁBITO DE FUMAR

C1 Você fuma ou já fumou em média um cigarro, um charuto ou um cachimbo regularmente, durante pelo menos 1 ano?

(1) Sim, ainda (2) Somente no passado (3) Não, nunca
[se 'Não, nunca', vá para a questão C4]

Se Sim ou somente no passado, verificar no manual do entrevistador como preencher o quadro abaixo.

Gostaríamos que o(a) sr.(a) descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Seguem as opções de preenchimento :

Tipo de Tabaco : 1- Cigarro; 2- Charuto; 3- Cachimbo; 4- Cigarro de palha

QUADRO T1

Tipo de Tabaco	Idade de Início	Idade que Parou	Nº por Dia

Somente para ex-fumantes

C2 Idade em que parou de fumar

C3 Você parou de fumar porque estava doente?
(1) Sim (2) Não

AS QUESTÕES C4 A C8 SÃO APENAS PARA NÃO FUMANTES

- C4 Você esteve casado(a) (ou vivendo junto) com um(a) fumante?
[Se 'Não' vá para C6]
(1) Sim (2) Não

☐

- C5 Descreva o hábito do fumo de seu(sua) esposo(a) na sua presença:

Quadro T2

Sua idade quando esposo(a) iniciou	Sua idade quando esposo(a) parou	Número de horas/dia que estava exposto	Número de horas que fumava em sua presença	
			Durante a semana	Fim de semana

- C6 Você trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumassem?
[Se 'Não' vá para C8]
(1) Sim (2) Não

☐

- C7 Descreva os períodos durante os quais você trabalhou com fumantes:

Quadro T3

Sua idade quando iniciou o trabalho com fumantes	Sua idade quando parou de trabalhar com fumantes	Número de horas/dia que estava exposto	Número de horas que fumava em sua presença

- C8 Quando criança, seu pai ou sua mãe fumavam?
(1) Sim (2) Não (9) Não lembra

☐

Maconha

- C9 Você fuma ou já fumou maconha regularmente durante pelo menos 6 meses?
[Se 'Não' vá para a parte D]
(1) Sim (2) Não
- C10 Quantos cigarros de maconha você fuma(fumava) por semana?
- C11 Idade em que começou a fumar maconha
- C12 Idade em que parou de fumar maconha

Parte D – HÁBITOS ALIMENTARES E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

D. Antes de você ficar doente, com qual frequência você consumia os seguintes alimentos e bebidas?

- 1=nunca
2=menos que uma vez por mês
3=1-3 vezes por mês
4=uma ou duas vezes por semana
5=na maioria dos dias, mas não todos os dias
6=todos os dias

- D1 De maneira geral, com qual frequência você come legumes e verduras
(excluindo batatas)?
- D2 Folhas verdes cruas e vegetais
- D3 Brócolis, Repolho, Couve
- D4 Cenoura
- D5 De maneira geral, com qual frequência você come frutas frescas?
(incluindo salada de frutas e suco de frutas [natural])
- D6 Suco de frutas (natural)
- D7 Maças ou peras
- D8 Frutas cítricas (laranja, limão, mexerica)
- D9 Tomates frescos
- D10 Bananas
- D11 Carne Vermelha

D12 Você ingere ou já ingeriu café?

(1) Sim (2) Somente no passado (3) Não, nunca
(Se "Não, nunca", ir para D13)

Para pessoas que consomem café atualmente ou já consumiram no passado

Descreva os períodos de sua vida durante os quais tomou (toma) café. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de café. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano).

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40,41-45 ao invés de 30-40,40-45. Perguntar separadamente para cada bebida.

OBS: Segue as opções de preenchimento :

Café : 1- Coado; 2- Expresso; 3- Descafeinado.

Unidade: 1- Copo pequeno -50ml; 2- Copo médio -100ml; 3- Copo grande -250ml;
4- 1/2 garrafa - 330ml; 5- Garrafa 700-750ml; 6- Garrafa - 1L

Por : 1- Dia; 2- Semana; 3- Mês.

Quadro T4

Café	Idade de Início	Idade que Parou	Unidade	Unidades Consumidas	Por

D13 Se você se lembra, pode por favor me dizer qual era o seu peso dois anos atrás?

kg

D14 Qual era o seu peso quando você tinha 30 anos?

kg

D15 Qual é o seu peso atual?

Kg

D16 Qual é a sua altura?

cm

Parte E – CONSUMO DE BEBIDAS (ÁLCOOL E CHIMARRÃO)

- E1 Você ingere ou já ingeriu bebidas alcoólicas? [se 'Não, nunca', vá para a questão E7] ☐
 (1) Sim (2) Somente no passado (3) Não, nunca
- E2 Quantas vezes por semana você consome ou consumia bebidas alcoólicas? ☐
 0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)
- E3 Quantas vezes por semana você consumiu bebidas alcoólicas antes do meio-dia? ☐
 0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)

Para pessoas que consomem bebidas alcoólicas atualmente ou já consumiram no passado

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o(a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano). ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45. Perguntar separadamente para cada bebida.

OBS. Destilados: uísque, conhaque, cachaça e vodca.

OBS: Segue as opções de preenchimento :

Bebida : 1- Vinho; 2- Cerveja; 3- Destilados

Unidade: 1- Copo pequeno -50ml; 2- Copo médio -100ml; 3- Copo grande -250ml
4- 1/2 garrafa pequena ou lata - 330ml; 5-Garrafa 700-750ml; 6-Garrafa - 1L

Por : 1- Dia; 2-Semana; 3- Mês

Quadro T5

Bebida	Idade de Início	Idade que Parou	Unidade	Unidades Consumidas	Por

- E4 Qual foi a maior quantidade de cachaça que você já bebeu em um único dia?

☐
 garrafas

Se você somente consumia bebidas alcoólicas no passado:

- E5 Há quantos anos parou de beber?

☐ ☐

E6 Você parou de beber porque estava doente?
(1) Sim (2) Não

E7 Mate (Chimarrão)

Você bebe ou já bebeu chimarrão?
(1) Sim, ainda bebe (2) Somente no passado (3) Nunca
[se 'Nunca' vá para a questão F1]

E8 Qual é o seu consumo médio diário de chimarrão?

mililitros

E9 Em qual temperatura você normalmente bebe ou bebia o chimarrão?
(1) Frio (2) Morno (3) Quente (4) Muito quente

Parte F - SAÚDE BUCAL

F1 Com qual frequência você escova seus dentes?
(0) Nunca
(1) < uma vez por semana (5) 2 vezes/dia
(2) 1-2 vezes por semana (6) 3 vezes/dia
(3) Dia sim, dia não (7) > 3 vezes/dia
(4) Uma vez por dia (8) Edêntulo (não tem dentes) [vá para a questão F5]

F2 Você usa fio ou fita dental?
(1) Não (2) Sim, às vezes (3) Sim, sempre

F3 Que material você usa para escovar os dentes?
(1) Nenhum
(2) Creme dental ("pasta de dentes")
(3) Outro (especificar)

F4 Suas gengivas sangram quando você escova os dentes?
(1) Não (2) Às vezes (3) Sempre ou quase sempre

F5 Com qual frequência você usa enxaguatórios bucais?
(exemplo: Cepacol, Listerine, Plax, etc)
(0) Nunca (4) Uma vez por dia
(1) < uma vez por semana (5) 2 vezes/dia
(2) 1-2 vezes por semana (6) 3 vezes/dia
(3) Dia sim, dia não (7) > 3 vezes/dia

F6 Você usa próteses removíveis ("dentadura", "ponte móvel")?
(1) Sim (2) Não [se 'Não' vá para a questão F9]

F7 É uma prótese total (dentadura)?
(1) Sim (2) Não

F8 Com qual idade você começou a usar dentaduras?

L

Parte G- HISTÓRICO DE CÂNCER NA FAMÍLIA

4

14

G3 Por favor, o senhor poderia me passar alguns dados de seus familiares (pai, mãe e irmãos) **que tiveram ou têm câncer?** (deixar o quadro em branco caso não haja história de câncer nos familiares do paciente)

Obs: Segue as opções de preenchimento : Coloque os números e letras em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo :

Tipo de familiar: 1- Próprio(a) Paciente; 2- Mãe; 3- Pai; 4- Irmão; 5- Irmã; 6- Filho; 7- Filha

Tabagismo : S- Sim; N- Não; I- IGN

Quadro T6

[illegible]

Parte H- DIABETES MELLITUS

H1 Alguma vez você já foi diagnosticado com diabetes?
(1) Sim (2) Não [Se 'Não' vá para a questão I1]

H2 Lembra qual foi o mês e ano de diagnóstico? _ _ _ - _ _ _
Mês Ano

H3 Sabe qual o tipo de diabetes (1 ou 2)?

(1) Tipo 1 (2) Tipo 2 (3) Não sabe

H4 Você utiliza medicamento(s) para controlar o diabetes? []
(1) Sim (2) Não [Se 'Não' vá para a questão I1]

Qual (is)?

H5 Hipoglicemiantes orais

(1) Sim (2) Não (3) Não sabe

H6 Insulina (1) Sim (2) Não (3) Não sabe

Parte I – EXAME REALIZADO PELO ENTREVISTADOR

Medidas Antropométricas

I1 **Peso (kg)** L L L L

12 Altura (cm) | | |

Exame oral

13 Condição geral de higiene bucal
(exemplo: tártaro, placa bacteriana, sangramento gengival, etc.)

(1) Boa (2) Razoável (3) Ruim/Péssima

I4 Dentes ausentes
(1) Menos do que 5 (2) 6-15 (3) 16 ou mais

Parte J – MATERIAL BIOLÓGICO

- J1 Há quando tempo você fez sua última refeição? _____h-____min
- J2 Foi coletado sangue? _____
(1) Sim (2) Não
- J3 Foi coletado um espécime de tumor fresco? _____
(1) Sim (2) Não

ATENÇÃO: As próximas perguntas versam sobre assuntos íntimos do paciente. Sendo assim, a entrevista deverá continuar **APENAS** se:

- O paciente estiver sozinho com o entrevistador ou, estando acompanhado de familiar, amigo, ou profissional de saúde, este puder se retirar do local da entrevista durante as próximas perguntas;
- O paciente estiver apto a responder às perguntas sem auxílio de acompanhante.

Parte K – HISTÓRICO DE HÁBITOS SEXUAIS

As próximas perguntas são íntimas e referem-se a doenças sexualmente transmissíveis e hábitos sexuais. Essas informações importantes para o estudo de alguns eventos em saúde. Lembre-se, suas respostas são confidenciais e usadas apenas para fins de pesquisa.

- K1 Você já teve alguma doença sexualmente transmissível, diagnosticada por um médico ou profissional de saúde? _____
(1) Sim (2) Não (8) Não sei (9) Não quero responder
- K1.1 Se sim, qual(is)? (para cada doença, utilizar o código: (1) Sim (2) Não (3) Não sei)
- (1)Verrugas genitais _____
 - (2)Herpes genital _____
 - (3)Clamídia _____
 - (4)Gonorréia _____
 - (5)Sífilis _____
 - (6)NGu- Uretrite não gonocócica _____
 - (7)Hepatite B _____
 - (8)Hepatite C _____
 - (9)HIV _____
 - (10)HPV _____

K2 Em toda sua vida, você já teve relação sexual (vaginal, ou oral, ou anal) com alguém?
(1) Sim (2) Não (9) Não quer responder

K3 Em toda sua vida, com quantas pessoas você teve relação sexual?

K3.1 Se difícil de responder

- (1) 2-5
- (2) 6-10
- (3) 11-20
- (4) 21-50
- (5) 51-100
- (6) mais de 100
- (9) não quer responder

K4 Você tem um(a) parceiro(a) sexual regular, ou seja, com quem mantenha relações sexuais regularmente?

(1) Sim (2) Não (9) Não quer responder

K5 No total, quantos parceiros(as) sexuais regulares você já teve?

K5.1 Se difícil de responder

- (1) 2-5
- (2) 6-10
- (3) 11-20
- (4) 21-50
- (5) 51-100
- (6) mais de 100
- (9) não quer responder

K6 No total, quantos parceiros(as) sexuais casuais você já teve?

K6.1 Se difícil de responder

- (1) 2-5
- (2) 6-10
- (3) 11-20
- (4) 21-50
- (5) 51-100
- (6) mais de 100
- (9) não quer responder

K7 Destes(as) parceiros(as) sexuais, quantos você pagou ou recebeu dinheiro ou droga para fazer sexo?
(caso a resposta seja "nenhum", preencha com "0")

K7.1 Se difícil de responder

- (1) 2-5
- (2) 6-10
- (3) 11-20
- (4) 21-50
- (5) 51-100
- (6) mais de 100
- (9) não quer responder

- K8 Você já fez sexo colocando sua boca nos genitais do(a) parceiro(a) (sexo oral ativo)? []
(1) Sim (2) Não (9) Não quer responder [Se 'Não' ou 'Não quer responder', vá pra K13]
- K9 Quantos anos você tinha quando fez sexo oral em alguém pela primeira vez? [] [] anos
[Anotar "99" caso o paciente não queira ou não saiba responder]
- K10 Há quanto tempo você fez sexo oral em alguém pela última vez? [] [] anos
[Anotar "0" caso o paciente tenha feito sexo oral há menos de um ano; Anotar "99" caso o paciente não queira ou não saiba responder]
- K11 Com que frequência você faz ou fazia sexo oral no(a) parceiro(a)? (preencher uma das três linhas abaixo com um número, de acordo com a frequência que o paciente responder, ex: 1 vez por mês)
.....vezes por semana ou
.....vezes por mês ou
.....vezes por ano
(8) Menos de uma vez por ano
(9) Não quer responder
- K12 Qual era o sexo das pessoas em quem você fez sexo oral? []
(1) mulheres (2) homens (3) homens e mulheres (9) Não quer responder
- K13 Você já fez sexo colocando sua boca no ânus do(a) parceiro(a)? []
(1) Sim (2) Não (9) Não quer responder
- K14 Você já fez sexo colocando seus genitais na boca do(a) parceiro(a) (sexo oral passivo)? []
(1) Sim (2) Não (9) Não quer responder
- B3 Término da entrevista [] []h [] []min

Sua contribuição foi muito importante para o nosso estudo. Você está ajudando a planejar melhor o cuidado à saúde da comunidade. Muito obrigado(a) por sua cooperação!

11.7 ANEXO 7

Questionário sobre hábitos de vida Estudo Genoma

Clínico do Câncer

FORMULÁRIO DE CADASTRO DOS PACIENTES

::Dados de identificação

Q1- Nº de Identificação:

Q2- Nome do Paciente:

Q3- Número do prontuário no hospital:

Q4- Hospital:

Q5- Paciente:

☐ Internado ☐ Ambulatorial

Q6- Diagnóstico principal:

☐ Controle ☐ Câncer

Q7- CID-10(código):

Q8- CID-10(Descrição da doença):

Q9- Entrevistador:

::Informações Gerais

Q10- Data da

Entrevista:

dd/mm/aaaa

Q11- Início da

entrevista:

hh:mm

Q12- Coleta de

Sangue:

☐ Sim ☐ Não

Q13- Data:

dd/mm/aaaa

Q14- Sexo:

☐ Feminino ☐ Masculino

Meu nome é De início eu quero agradecer o(a) senhor(a) por participar nesse estudo. Nós estamos conduzindo um estudo com a finalidade de esclarecer se determinadas características e hábitos de homens e mulheres podem ter relação com algumas doenças. Eu farei várias perguntas cujas respostas serão registradas neste caderno. Devo dizer que tudo que o(a) senhor(a) responder na entrevista será estritamente confidencial e as informações colhidas das inúmeras pessoas que irão participar do estudo serão usadas apenas em relatos científicos, sem nenhuma identificação pessoal.

Os possíveis benefícios desse estudo dependem de que as respostas sejam as mais reais (verdadeiras, sinceras) possíveis. Por favor pergunte se não entender o significado de alguma questão. A qualquer momento o(a) senhor(a) pode se recusar a continuar ou a responder perguntas específicas. Além do questionário o estudo inclui a coleta de uma amostra de sangue.

Se houver necessidade de entrar em contato com o(a) senhor(a), poderia fornecer seu endereço e telefone?

Q15- Endereço:

Q16- Bairro:

Q17- Cidade:

Q18- UF da cidade:

Q19- descrição da cidade:

Q20- Cep:

00000-000

Q21- Telefone:

(DDD)- 0000-0000

Podemos começar? O(A) Sr(a) poderia assinar essa folha de consentimento?

Q22- Data de

Nascimento:

dd/mm/aaaa

Q23- Qual é a sua idade?

Qual a sua profissão? (aquela que o(a) sr(a) exerceu por mais tempo): Q24-

Q25- Descrição:

Q26- Por quanto tempo o(a) sr(a) exerceu esta profissão?

anos

Pergunte ao entrevistado como ele/ela se classifica racialmente. Pergunte sobre a raça/origem dos avós. O entrevistador decide sobre a classificação racial.

Q27- Raça:

☐ Branco ☐ Mulato ☐ Negro ☐ Oriental ☐ Índio Q28- (outrora) ☐ Outra:Q29- O(A) Sr(a) já fez algum tratamento para a doença atual? (A doença que o(a) trouxe ao hospital agora?) ☐ Sim ☐ Não

Q30- Se "Sim", então qual tratamento?

Q31- Qual a cidade onde o(a) Sr. (a) mora?

Q32- UF da cidade:

Q33- descrição da cidade:

Q34- Há quanto tempo o(a) Sr.(a) mora nessa cidade?(anos)

Se menos de 1 ano codifique como 00

Se o(a) Sr.(a) está morando há menos de 1 ano nessa cidade, onde o(a) Sr.(a) morava antes?

Q35 - Q36 - UF da cidade: Q37 - descrição da cidade:

Em que cidade/estado/país o(a) sr.(a) nasceu?

Q38 (nacionalidade) - ☐ Brasileiro ☐ Estrangeiro Q39(onde nasceu) - cidade:

Q40 - UF da cidade:

Q41 - descrição da

Q42(onde nasceu) - País:

Q43 - O(A) sr.(a) estudou em escola? ☐ Sim ☐ Não

Q44 - Selecione a opção mais elevada quanto ao grau de instrução: ☐ Alfabetizado ☐ Primário Completo

☐ Primário Incompleto ☐ Secundário Completo ☐ Secundário Incompleto ☐ Técnico ☐ Universitário

..História de Câncer no Entrevistado e na Família

Quantos irmãos o(a) Sr(a) teve? : Q45 -

Quantos irmãs o(a) Sr(a) teve? : Q46 -

Quantos filhos o(a) Sr(a) teve? : Q47 -

Quantas filhas o(a) Sr(a) teve? : Q48 -

OBS: Segue as opções de preenchimento: Coloque os números e letras em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo:

Tipo de familiar: Próprio(a) Paciente: 01 Mãe: 02 Pai: 03 Irmão: 04 Irmã: 05 Filho: 06 Filha: 07

Vivo/Morto: Vivo: V Morto: M

Tumor: Sim: S Não: N IGN: !

Tabagismo: Sim: S Não: N IGN: !

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
T1	Tipo de familiar	Vivo/Morto	Idade atual ou da morte	Tumor	Tipo de tumor (CID-10)	Idade no diagnóstico	Tabagista
L1							
L2							
L3							
L4							
L5							
L6							
L7							
L8							
L9							
L10							
L11							
L12							
L13							
L14							
L15							
L16							
L17							
L18							
L19							
L20							
Ln	T1_LnC1	T1_LnC2	T1_LnC3	T1_LnC4	T1_LnC5	T1_LnC6	T1_LnC7

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde Tx, Ly e Cz representam, respectivamente, o número da tabela, Ly o número das novas informações incluídas e Cz o número do campo de informações (tipo de familiar, vivo/morto, idade atual ou da morte, tipo do tumor, idade no diagnóstico ou tabagista). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T1_L3C2 - Tabela 1 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de história familiar, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de Vivo/Morto.

..História de Tabagismo

Q49 - O(A) Sr.(a) fuma ou já fumou em média 1 cigarro, charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos por 1 ano?

☐ Sim, ainda fuma ☐ Nunca fumou ☐ Somente no passado
(se parou de fumar há menos de 12 meses assinalar(sim, ainda fuma))

Gostamos que o(a) sr.(a) descrevesse os períodos de sua vida em que fumou cigarro, charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cigarro. Ignore as mudanças que ocorreram por períodos curtos(menos de 1 ano).

Nota para o entrevistador: Evite a superposição de anos para consumo do mesmo tipo de cigarro, por exemplo: utilize 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45.

OBS: Segue as opções de preenchimento: Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo: Tipo de Tabaco: Cigarro: 01 Charuto: 02 Cachimbo: 03 Cigarro de palha: 04

Que tipo de tabaco o(a) sr.(a) fuma ou já fumou?

	C1	C2	C3	C4
T2	Tipo de Tabaco	Idade de início	Idade que Parou	Nº por Dia
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
Ln	T2_LnC1	T2_LnC2	T2_LnC3	T2_LnC4

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde Tx, Ly e Cz representam, respectivamente, Tx o número da tabela, Ly o número das novas informações incluídas e Cz o número do campo de informações (tipo de tabaco, idade de início, idade que parou, nº por dia). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T2_L3C2 - Tabela2 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de tabaco, e da 2ª coluna (C2), que representa o campo com informações de idade de início.

:: Hábitos de Bebida

Q50 - O(A) Sr(a) já tomou (ingeriu) bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?

☐ Sim, ainda bebe ☐ Nunca ☐ Só no passado

(se parou nos últimos 12 meses, a resposta é (sim ainda bebe))

Q51 - Quando o(a) Sr(a) costuma beber(ou bebia)?

☐ Nas refeições ☐ Entre as refeições ☐ Aos finais de semana ☐ Ambos

Descreva os períodos de sua vida durante os quais o(a) tomou bebidas alcoólicas. Por favor, tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida. Ignore quaisquer mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo(menos de 1 ano), ou bebidas consumidas ocasionalmente.

NOTA PARA O ENTREVISTADOR: Evite a superposição de anos de consumo de uma mesma bebida, por exemplo: utilize 30-40,41-45 ao invés de 30-40,40-45. perguntar separadamente para cada bebida.

OBS. Destilados: uísque, conhaque, cachaca e vodca.

OBS: Segue as opções de preenchimento: Coloque os números em vermelho correspondentes aos campos nos quadros em branco da tabela anexada abaixo:

Bebida: Vinho: 01 Cerveja: 02 Destilados: 03

Unidade: Copo pequeno-50ml: 01 Copo médio-100ml: 02 Copo grande-250ml: 03 1/2 garrafa pequena ou lata - 330ml: 04

Garrafa 700-750ml: 05 Garrafa - 1L: 06

Por: Dia: 01 Semana: 02 Mês: 03

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
T3	Bebida	Idade de início	Idade que Parou	Unidade	Unidade Consumidas	Por
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
Ln	T3_LnC1	T3_LnC2	T3_LnC3	T3_LnC4	T3_LnC5	T3_LnC6

OBS: No banco de dados esta tabela acima está codificada da seguinte forma: Tx_LyCz, onde Tx, Ly e Cz representam, respectivamente, Tx o número da tabela, Ly o número das novas informações incluídas e Cz o número do campo de informações (tipo de bebida, idade de início, idade que parou, unidade, unidade consumida e por). Desta forma, o Ly é a localização de uma nova linha e o Cz é a localização da coluna na tabela. Ex: T3_L3C4 - Tabela3 apresentando informações da linha 3 (y=3) da tabela de bebida, e da 4ª coluna (C4) que representa o campo com informações de unidade.

11.8 ANEXO 8

Esquema de Goldthorpe (2010) adaptado pela Sociedade

Espanhola de Epidemiologia

I – Executivos da administração pública ou de empresas com 10 ou mais empregados e profissionais com titulação superior ou pós-graduada;

II – Executivos de empresas com menos de 10 empregados, profissionais com titulação superior, técnicos de nível superior, artistas e desportistas;

III – a) empregados administrativos e de apoio à gestão administrativa ou financeira, trabalhadores no ramo de serviços pessoais ou segurança; b) autônomos; c) supervisores;

IV – a) trabalhadores manuais qualificados; b) trabalhadores manuais semiquualificados;

V – Trabalhadores não qualificados

Fonte: Rev Saúde Pública 2013; 47 (4): 647-55.

11.9 ANEXO 9

Parecer do Ministério da Saúde para o Estudo Multicêntrico sobre Câncer da Cavidade Oral e Laringe e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para o Estudo Multicêntrico sobre Câncer da Cavidade Oral e Laringe.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 004/99

Processos: 25000.031124/98-08

Projeto de Pesquisa: *"Estudo internacional sobre ambiente, vírus e câncer de cavidade oral e de laringe".*

Pesquisador responsável: Dr. Victor Wünsch Filho

Instituição: Faculdade de Saúde Pública/USP

Área temática especial: Projeto com cooperação estrangeira

Ao se proceder à análise do projeto acima, cabem as seguintes considerações:

1 – Foram atendidas as principais pendências do parecer anterior (257/98).

2 – O projeto foi aprovado pelo CEP local.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, manifesta-se pela aprovação do mesmo, com a seguinte recomendação, a ser acompanhada pelo CEP-FSP-USP:

⇒ Complementação da Folha de Rosto quanto a:

- assinatura do termo de compromisso da instituição (após campo 27) pela diretoria, com conhecimento do protocolo.

- preenchimento do campo 47 com as datas de apresentação dos relatórios final e parcial, dando ciência do pesquisador.

Brasília, 11 de janeiro de 1999

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/MS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FSP/USP - COEP
Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP 01246-904 - São Paulo - Brasil
Telefones: (55-11) 3066 7742 - fax (55-11) 3064 7314

Of.COEP/128/98

04 de Janeiro de 1999

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa, **aprovou**, em sua 10.ª/98 Sessão Ordinária, realizada em 14.12.98, de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96, e atendendo o solicitado pela CONEP do parecer n.º 245/98, o Projeto de Pesquisa "ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE AMBIENTE, VÍRUS E DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL E LARINGE", apresentado pelo pesquisador Victor Wünsch Filho.

Atenciosamente,

Prof.Dr. Paulo Antonio de Carvalho Fortes
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP

Ilm.ª Sr.ª

Dr.ª Corina Bontempo Duca de Freitas

Secretária Executiva do CONEP

11.10 ANEXO 10

Aprovação da Comissão Nacional de Ética em
Pesquisa (CONEP) para o Estudo Genoma Clínico do Câncer

PARECER Nº 1763/2005

Registro CONEP: 12380 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 022/05

Processo nº 25000.152864/2005-50

Projeto de Pesquisa: "Marcadores de agressividade em tumores de cabeça e pescoço".

Pesquisador Responsável: Dr. Francisco Gorgonio da Nóbrega

Instituição: Universidade do Vale do Paraíba – São José dos Campos –SP
Laboratório de Genética Molecular e Genomas

Área Temática Especial: Genética Humana

RESUMO:

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço é uma das neoplasias mais frequentes no Brasil. Os pacientes com tumores estáticos precoces geralmente exibem poucos sintomas, o que resulta em atraso no diagnóstico e diminuição de sobrevida. Além disso, lesões histologicamente semelhantes podem apresentar diferentes comportamentos clínicos e respostas ao tratamento. Infelizmente, apesar dos esforços realizados em pesquisa sobre esses tumores e do progresso nas estratégias de detecção precoce e terapia, o seu prognóstico é ainda limitado e a taxa de sobrevida em 5 anos é baixa.

O presente estudo tem como objetivo geral investigar, em carcinoma de cabeça e pescoço, marcadores moleculares de agressividade que possam ser relevantes para prognóstico e terapia. Os objetivos específicos incluem: (1) investigar por técnicas de genômica e proteômica diferenças nos perfis de expressão gênica e proteica entre carcinomas de cabeça e pescoço e tecidos mais correspondentes, e suas relações com parâmetros clínicos e laboratoriais (estágio da doença e evolução); investigar polimorfismos genéticos associados com padrões metabólicos envolvidos na progressão do tumor; validar os marcadores moleculares identificados por meio de PCR quantitativos, imuno-histoquímica e genotipagem em um grande número de amostras.

Para atingir esses objetivos, será analisado o material coletado na fase piloto do Projeto Genoma Clínico que compreende, até o momento, 295 amostras de tumores e de 239 de margens cirúrgicas procedentes de pacientes bem caracterizados do ponto de vista clínico e de seguimento, além de 460 amostras de sangue de pacientes e 345 de controles.

Os resultados poderão contribuir para o esclarecimento dos mecanismos responsáveis pelas alterações genéticas que ocorrem durante a progressão tumoral e suas relações com a constituição genética do tecido. Poderão também auxiliar na identificação de padrões metabólicos e de sinalização anormais com potencial para alvos terapêuticos.

O estudo será desenvolvido em três centros, sendo 1500 participantes. Será financiado pela FAPESP e terá a duração de quatro anos.

Cont. Parecer CONEP nº 1763/2005

COMENTÁRIOS:

Este é um projeto de extensão do projeto "Investigação de Biomarcadores em tumores de Cabeça e Pescoço" submetido e aprovado pela Conep (Processo nº 25000.018584.98-13). Faz parte juntamente com outro projeto também aprovado pela Conep (Processo nº 25000.000713/00-46) de um projeto maior denominado "Projeto Genoma Clínico". O projeto de extensão foi enviado a Conep porque acrescentou ao projeto anterior, novos objetivos e outras modalidades de processamento das amostras de tumores (a exemplo SAGE e Microarray). A priori esse projeto não teria necessidade de vir para a Conep, o CEP a que ele foi submetido, juntamente com os projetos anteriores, poderia ter dado o parecer final.

Os TCLEs apresentados, um para sujeitos de pesquisa e outro para o grupo controle, foram adequados os novos objetivos e metodologia, e contemplam os requisitos éticos exigidos na Resolução CNS 196/96.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

OBS: Conforme informação no protocolo, além da Universidade do Vale do Paraíba, o estudo será conduzido nos seguintes centros: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Hospital Heliópolis, Faculdade de Medicina da USP e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

Caso ocorra modificação nessa informação, deve ser comunicada a CONEP.

Ressalte-se que os centros que não possuem Comitês de Ética em Pesquisa - CEP, devem solicitar a CONEP a indicação de um CEP para a análise do projeto em questão.

Brasília, 05 de dezembro de 2005.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

11.11 ANEXO 11

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
para o Estudo GENCAPO

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/145/12

04 de julho de 2012.

Prezado pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua **6.ª/12 Sessão Ordinária**, realizada em **22/06/2012**, analisou de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º **2345**, intitulado "**FATORES AMBIENTAIS, CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E MOLECULARES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO E AO PROGNÓSTICO DE CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE CABEÇA E PESÇOÇO (GENCAPO FASE II)**", sob responsabilidade do pesquisador **Victor Wunsch Filho**, tomando ciência do referido estudo e concordando com a aprovação.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Claudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - FSP/USP

Ilm.º Sr.
Prof. Tit. **Victor Wunsch Filho**
Departamento de Epidemiologia
Faculdade de Saúde Pública/USP

11.12 ANEXO 12

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
para a pesquisa intitulada “Tipos de uso de tabaco e de
bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço”

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e câncer de cabeça e pescoço: análise epidemiológica

Pesquisador: Suely Aparecida Kfoury Sakaguti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45199315.3.1001.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.133.047

Data da Relatoria: 31/07/2015

Apresentação do Projeto:

A mesma.

A proponente explica que o presente estudo é um sub-projeto do estudo matriz já aprovado por este CEP. Está sendo conduzido sobre o banco de dados previamente constituído, tendo os sujeitos da pesquisa já assinado o TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Mantidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proponente havia apresentado um TCLE incompleto e este relator entendeu que este seria usado na etapa atual desta pesquisa. Esclareceu que os sujeitos já assinaram o TCLE no estudo matriz, concordando com a participação em geral.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem pendências.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 1.133.047

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Pela aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer da relatoria pela aprovação.

SAO PAULO, 01 de Julho de 2015

Assinado por:

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Suely Aparecida Kfourir Sakaguti

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4119464636840273>
Última atualização do currículo em 15/10/2017

Suely Aparecida Kfourir possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São Carlos (1984), Especialização em Saúde da Mulher no Climatério pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2008); Mestre em Ciências, área de concentração em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública (USP) (2013). É membro da Comissão de Prevenção e Controle do Tabagismo na Faculdade de Saúde Pública (USP) desde Janeiro/2015. Em termos de Gestão Educacional, participou, em 2015, como representante discente em dois colegiados (FSP): a Congregação (2015-2016) e o Conselho do Departamento de Epidemiologia (2015-2017). No ano 2016, participou como membro da Comissão de Seleção do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior da CAPES (Edital nº 19), no processo seletivo realizado na Faculdade de Saúde Pública (USP). **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Suely Aparecida Kfourir Sakaguti
Nome em citações bibliográficas	KFOURI, S. A.

Endereço

Formação acadêmica/titulação

2014	Doutorado em andamento em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública (USP), FSP (USP), Brasil. Orientador: Prof.Dr.Victor Wünsch Filho. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
2011 - 2013	Mestrado em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Tabagismo, consumo de álcool e câncer de cabeça e pescoço nas regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste do Brasil, Ano de Obtenção: 2013. Orientador: Profº Dr. Victor Wünsch Filho. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Grande área: Ciências da Saúde
2008 - 2008	Especialização em Saúde da Mulher no Climatério. (Carga Horária: 400h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Climatério e Câncer de Mama. Orientador: Dra. Marilene Alicia de Souza.
2006 - 2006	Especialização em Saúde da Mulher no Climatério. (Carga Horária: 400h). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Câncer de Mama e o Climatério : Possíveis mudanças no perfil da afecção e o quadro epidemiológico. Orientador: Prof. Paulo Fernando Constâncio de Souza.
1979 - 1984	Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal de São Carlos, UFSCAR, Brasil.

Victor Wünsch Filho

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8636440578129089>
Última atualização do currículo em 15/11/2017

Professor Titular do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
(Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Victor Wünsch Filho
Nome em citações bibliográficas	Wünsch Filho V;Wünsch-Filho V;Wunsch Filho V;Wunsch-Filho, V;Wünsch, V;Wunsch, V;Filho, VW;Victor Wünsch-Filho;Wunsch-Filho V.;Wünsch-Filho, Victor;Filho, Victor Wunsch;Wünsch Filho, Victor;WUNSCH FILHO, VICTOR;WÜNSCH-FILHO, V.;WUNSCH-FILHO, VICTOR;FILHO, V. W.

Endereço

Endereço Profissional	FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30667764 Fax: (11) 30812108 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

1987 - 1992	Doutorado em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP/USP, Brasil. Título: Riscos ocupacionais e câncer de pulmão, Ano de obtenção: 1992. Orientador: Cecília Magaldi. Palavras-chave: Epidemiologia câncer de pulmão; Fatores de risco ocupacionais e câncer de pulmão; Estudos caso-controle. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia. Mestrado em Medicina Preventiva. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FM/USP, Brasil. Título: Os estudos caso-controle na avaliação da eficácia de vacinas: eficácia da vacina BCG, Ano de Obtenção: 1985. Orientador: Guilherme Rodrigues da Silva. Palavras-chave: Estudo caso-controle; Avaliação da eficácia de vacina BCG; Avaliação da efetividade da vacina BCG; Avaliacao de Vacinas.
1981 - 1985	Grande área: Ciências Agrárias
1977 - 1979	Especialização - Residência médica. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Residência médica em: Medicina Preventiva Número do registro: .
1978 - 1978	Grande área: Ciências da Saúde Especialização em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP/USP, Brasil. Título: Sem monografia.
1968 - 1976	Graduação em Medicina. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, Brasil.

Pós-doutorado e Livre-docência

2000	Livre-docência. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Interação dos efeitos de consumo de tabaco e câncer na família no risco de câncer de pulmão, Ano de obtenção: 2000. Palavras-chave: Câncer de pulmã; Câncer na família; Tabagismo; Interação.
1995 - 1996	Grande área: Ciências da Saúde Pós-Doutorado. International Agency for Research on Cancer, IARC/OMS, França. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Clínica Médica / Especialidade: Oncologia.