Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço

Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo

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

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo
2016

Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço

Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo

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 Doutor em Ciências

Área de Concentração: Epidemiologia
Orientador: Prof. Dr. Victor Wünsch Filho

São Paulo

2016

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/dissertação.

Agradecimentos

Ao meu amor maior, Júlia, por tudo...

Ao meu marido, Babel, pelo amor, carinho e paciência durante toda a minha jornada.

À minha mãe Izabel, que foi a base para eu alcançar mais esta etapa.

Aos meus irmãos Patrícia, Hermelindo e Vivianne pelo amor e por estar sempre ao meu lado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, pela orientação, pela amizade, por acreditar em mim. Agradeço por todo aprendizado que eu tive neste período de convivência, aprendizado pessoal e profissional.

À minha supervisora no Instituto Karolinska, Profa. Dra. Elisabete Weiderpass, pela orientação, pelo aprendizado que tive, pela disponibilidade e por todas as oportunidades que me ofereceu, além da participação na banca examinadora desta tese.

Aos demais membros participantes da minha banca examinadora, pela participação e importantes contribuições: Profa. Dra. Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo, Prof. Dr. José Eluf Neto, Prof. Dr. Luis Eduardo Coelho Andrade.

À minha amiga Aparecida Natalia Rodrigues, também pelo apoio no projeto, mas principalmente pela amizade, carinho e o ombro amigo.

À minha amiga Rossana Verônica Mendoza Lopez, pela amizade, paciência, pela troca de conhecimento, pelas discussões e ajudas neste estudo.

À amiga e Profa. Dra Tatiana Toporcov pelas conversas, pelas trocas e grande apoio neste período.

Às pessoas que me ajudaram nas coletas das informações para o meu estudo Daniela Corrêa, Catarine Mota, Júlio César de Souza, Mariana Barbosa, Viviane Garla Roupá, Rafael Souza, Hélio Rabelo, Aline Oliveira, Jéssica Boscariol da Silva.

À Bianca por toda a sua ajuda, paciência e todo conhecimento fornecido sobre Diabetes Mellitus.

À Josiane Steluti pela ajuda na elaboração dos meus projetos.

Aos amigos do departamento e da “salinha” pelo apoio, pelas trocas e conversas: Dalva, Anderson, Agda e Suely.

Aos participantes do Gencapo 2 que, de alguma forma, contribuíram para este estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de pesquisa no país, bolsa de pesquisa no exterior e pelo auxílio regular que permitiu a realização desta pesquisa.

Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), nos processos 2013/21702-3 e 2014/18893-4.

Financiamento da Pesquisa “Diabetes Mellitus e o câncer de cabeça e pescoço” pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo 2013/20548-0.

Resumo

Figueiredo RAO. Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2016.

O diabetes mellitus (DM) está associado com alguns tipos de câncer. No entanto, estudos realizados sobre a associação entre DM e câncer de cabeça e pescoço (CCP) apresentaram resultados controversos. Na avaliação da associação entre DM e câncer, destaque deve ser dado à metformina, medicamento utilizado no DM tipo 2, que se mostra inversamente associado a alguns tumores. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre DM e CCP, bem como o impacto do uso de metformina no risco de CCP.

Este estudo caso-controle incluiu 1021 casos de CCP com confirmação histológica de carcinoma espinho celular selecionados em cinco hospitais de grande porte no estado de São Paulo entre 2011 e 2014. Os 1063 controles foram recrutados nos mesmos hospitais, pareados por frequência com os casos por sexo e idade (em grupos de 5 anos). Para avaliar o risco de CCP associado ao DM, odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) foram estimados por meio de regressão logística não condicional.

Os participantes diabéticos tiveram associação inversa com o CCP (OR = 0,68; IC 95%: 0,49-0,95), e a proteção foi maior entre diabéticos usuários metformina (OR = 0,54; IC 95%: 0,29-0,99). Diabéticos usuários de metformina que eram fumantes (OR = 0,13; IC 95%: 0,04-0,44), ou consumidores de álcool acima de 40 g/ dia (OR = 0,31; IC 95%: 0,11-0,88) apresentaram proteção ainda maior com relação ao CCP, comparado aos não diabéticos.

Em conclusão, os indivíduos diabéticos apresentaram risco inverso de CCP e o uso de metformina pode explicar, ao menos parcialmente, esta associação.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço; diabetes mellitus; metformina; estudos caso-controle.

Abstract

Figueiredo RAO. Diabetes mellitus and head and neck cancer [Doctoral thesis]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2016.

Diabetes mellitus (DM) is directly associated with some cancers. However, studies on the association between DM and head and neck cancer (HNC) have rendered controversial results. Assessing DM and cancer, emphasis should be given to metformin, a medication used for DM type 2, which is shown to be inversely associated with some cancers. The objective of this study was to evaluate the association between DM and HNC, as well as the impact of metformin use on the risk of HNC.

This case-control study included 1021 HNC cases with squamous cell carcinoma, histologically confirmed, and admitted in five large hospitals in the state of São Paulo, from 2011 to 2014. A total of 1063 controls were selected in the same hospitals and were frequency-matched to cases by sex and age (in 5-year groups). In order to assess the risk of CCP associated with DM, odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI 95%) were estimated using unconditional logistic regression.

Diabetic participants had an inverse risk of HNC (OR=0.68; 95% CI: 0.49-0.95), and this inverse association was more intense among diabetic metformin users (OR=0.54; 95% CI: 0.29-0.99). Diabetic metformin users that were current smokers (OR=0.13; 95% CI: 0.04-0.44) or had an alcohol consumption of >40 g/day (OR=0.31; 95% CI: 0.11-0.88) had lower risk of HNC than non-diabetic participants.

In conclusion, DM patients have an inverse risk of HNC and the use of metformin may at least partially explain this association.

Keywords: Head and neck cancer; diabetes mellitus; metformin; case-control studies.

Índice

Descrição	Página
1. Introdução.....	17
1.1. Diabetes mellitus.....	17
1.1.1. Características do diabetes mellitus.....	20
1.2. Câncer de cabeça e pescoço.....	23
1.2.1. Características do câncer de cabeça e pescoço.....	25
1.3. Diabetes e o câncer.....	27
1.3.1. O mecanismo do diabetes mellitus associado ao câncer.....	29
2. Justificativa do estudo.....	31
3 Objetivos do estudo.....	31
4. Material e métodos.....	32
4.1. Tipo de estudo e população do estudo.....	32
4.1.1. Definição de casos.....	33
4.1.2. Definição de controles.....	35
4.2. Aspectos éticos	36
4.3. Coleta de informações.....	36
4.4. Variáveis do estudo.....	37
4.4.1. Presença de diabetes.....	37
4.4.2. Câncer de cabeça e pescoço.....	40
4.4.3. Variáveis de confusão.....	40
4.5. Coleta e processamento das amostras biológicas.....	42
4.6. Tamanho da amostra	43
4.6.1. Casos e controles inseridos no estudo.....	44
4.7. Análise estatística.....	46
5. Resultados.....	49
5.1. Características gerais dos casos e controles.....	49
5.2. Avaliação dos controles.....	53
5.2.1. Comparação entre controles hospitalares e visitantes.....	54
5.2.2. Comparação entre controles recrutados nos cinco centros do estudo.....	57

Descrição	Página
5.2.2. Comparação entre casos recrutados nos cinco centros do estudo.....	62
5.3. Associação de DM e CCP.....	66
5.4. Análise da ocorrência ou não de DM e uso de metformina	71
6. Discussão.....	77
7. Conclusões.....	85
8. Referências bibliográficas.....	86
8. Anexos	101
Anexo 1- Questionário inicial sobre hábitos e estilo de vida	102
Anexo 2- Formulário de informações clínicas.....	120
Anexo 3 - Formulário com informações sobre coleta, transporte, armazenamento e extração de material biológico	130
Anexo 4 – Questionário sobre informações de Diabetes.....	134
Anexo 5 – Aprovação pelo CONEP.....	138
Anexo 6 – Aprovação pelo CEP da FSP.....	150

Lista de Tabelas

Tabela	Descrição	Página
Tabela 4.1.1	Localização anatômica dos tumores de cabeça e pescoço e os respectivos códigos da Classificação Internacional de Doenças para oncologia	34
Tabela 4.6.1	Distribuição dos casos e controles selecionados por centro.	44
Tabela 4.6.2	Descrição dos casos e controles excluídos e incluídos no estudo	45
Tabela 4.6.3	Distribuição dos casos e controles finais do estudo por centro	45
Tabela 5.1.1	Características gerais dos casos e controles do estudo	51
Tabela 5.1.2	Distribuição do <i>status</i> e consumo de tabaco e álcool para os casos e para os controles	52
Tabela 5.1.3	Distribuição dos resultados de DM para os casos e para os controles	53
Tabela 5.2.1.1	Comparação das características gerais entre controle hospitalares e controles visitantes	55
Tabela 5.2.1.2	Comparação <i>status</i> e quantidade de consumo de tabaco e álcool entre controle hospitalares e controles visitantes	56
Tabela 5.2.2.1	Comparação das características gerais dos controles entre os centros	58
Tabela 5.2.2.2	Comparação de <i>status</i> e quantidade de consumo de tabaco e álcool dos controles entre os centros	60
Tabela 5.2.2.3	Comparação de idade dos controles entre os centros	61

Tabela	Descrição	Página
Tabela 5.2.3.1	Comparação das características gerais dos casos entre os centros	63
Tabela 5.2.3.2	Comparação de <i>status</i> e quantidade de consumo de tabaco e álcool dos casos entre os centros	64
Tabela 5.2.3.3	Comparação de idade dos casos entre os centros	65
Tabela 5.3.1	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) para todos os participantes e estratificada por sexo	67
Tabela 5.3.2	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por localização de tumor	68
Tabela 5.3.3	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por <i>status</i> de tabaco e álcool	69
Tabela 5.3.4	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por consumo de tabaco e álcool	70
Tabela 5.4.1	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina para todos os participantes e estratificada por sexo	72

Tabela	Descrição	Página
Tabela 5.4.2	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por localização do tumor	73
Tabela 5.4.3	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por <i>status</i> de tabaco e álcool	75
Tabela 5.4.4	<i>Odds ratios (OR)</i> e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por consumo de tabaco e álcool	76

Lista de siglas

A1C - Exame de hemoglobina glicada

ABC - Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC

AKT – Serine/threonine protein kinase or protein kinase B (proteína serina/treonina quinase)

AMPK - Adenosine monophosphate-activated protein kinase (adenosina-monofosfato-ativado proteína quinase)

CID - Classificação Internacional de Doenças

CCP – Câncer de cabeça e pescoço

CEC - Carcinoma espinocelular

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

DM – Diabetes Mellitus

DP – Desvio padrão

FSP – Faculdade de Saúde Pública da USP

GENCAPO 2 – Estudo temático financiado pela FAPESP: “Fatores Ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço”

GPEC - Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer

HB – Hospital de Câncer de Barretos

HC - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

HDL – High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)

HH - Hospital Heliópolis

HPV – Human papillomavirus (papilloma vírus humano)

HR - hazard ratio

IARC – International Agency for Research of Cancer (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IC 95% - Intervalo com 95% de confiança

ICAVC - Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho

IDF - International Diabetes Federation

IGF-I - Insulin-like growth factor 1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IMC – Índice de Massa Corpórea

mTOR - Mammalian Target of Rapamycin protein (proteína alvo da rapamicina em mamíferos)

NGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program

NNK - Nicotine-derived nitrosamine ketone (nitrosaminas derivadas da nicotina)

OR – Odds ratio

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SHBG - Sex hormone-binding globulin (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais)

TGA - teste de glicemia aleatório

TGJ- teste de glicemia em jejum

TNF- α - Tumor necrosis factor alpha (fator de necrose tumoral alfa)

TOTG - teste oral de tolerância à glicose

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) está associado com alguns tipos de câncer, mas poucos estudos avaliaram a associação entre DM e câncer de cabeça e pescoço (CCP) e os resultados encontrados foram antagônicos. O presente estudo tem interesse em avaliar a associação entre DM e o CCP, considerando alguns aspectos que não foram contemplados em alguns estudos até aqui realizados. Nesta introdução são descritos aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos sobre o DM, bem como, os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos do CCP.

1.1. Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças crônicas caracterizadas por distúrbios metabólicos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). O DM clínico é dividido em quatro subclasses: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos (INZUCCHI e SHERWIN, 2014a). Os principais tipos da doença são o DM tipo 1 e tipo 2. O DM tipo 1 acomete principalmente crianças e adolescentes e caracteriza-se pelo processo de destruição autoimune das células beta (β), produtoras de insulina no pâncreas. O DM de tipo 2 é o mais comum, representando 90% dos casos mundiais, caracterizado pela resistência à insulina

e/ ou à insuficiência da secreção de insulina. Os principais fatores de risco do DM tipo 2 são idade acima de 45 anos, histórico familiar de DM, excesso de peso, sedentarismo, baixa lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides elevado, hipertensão arterial e uso de drogas hiperglicemiantes (SCHNEIDER et al., 2003; GALINDO et al., 2009). O DM gestacional ocorre em aproximadamente 4% das gestações e merece destaque por ser um fator de risco para o DM tipo 2 (GALINDO et al., 2009).

O número de pacientes com DM vem aumentando mundialmente. Estima-se para 2035 que o maior aumento na prevalência ocorrerá nos países da América do Norte e Caribe. Atualmente a maior prevalência de DM, ajustada por idade, encontra-se nos países do Oriente Médio e norte da África (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013). As principais causas do aumento de DM, especialmente em países desenvolvidos, são as modificações nos hábitos alimentares, aumento do sobrepeso, obesidade, falta de atividade física, urbanização e envelhecimento da população (WILD et al., 2004; GUARIGUATA et al., 2014). Pessoas com DM em países de alta renda têm predominantemente idade acima de 50 anos, enquanto nos países de baixa renda têm, na maioria, são indivíduos com idades abaixo de 50 anos (GUARIGUATA et al., 2014). Estima-se que 50% das pessoas com DM no mundo não têm conhecimento da doença. O percentual de DM não diagnosticado varia por região, sendo que em regiões de baixa renda da África o percentual chega a 75%, enquanto que em países de alta renda da América do Norte o percentual é de 28% (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013).

A *International Diabetes Federation* (IDF) estimou para 2013 que a população mundial adulta (entre 20 e 79 anos) com DM seria da ordem de 382 milhões de pessoas (prevalência de 8,3%), e 5,1 milhões de mortes seriam decorrentes da doença. Estima-se que 175 milhões de indivíduos não têm a doença diagnosticada. A projeção apresentada pela IDF aponta que em 2035 serão 592 milhões de indivíduos com DM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013). A prevalência mundial de DM estimada pelo IDF para 2013 (8,3%) representa aumento importante comparada à prevalência de 2,8% em 2000 (WILD et al., 2004).

O diagnóstico do DM requer exame de sangue, o que limita a estimativa de prevalência baseada em inquéritos e faz com que a grande maioria de estudos relacionados ao DM seja auto-referido. Os exames para diagnóstico de DM são o teste de glicemia em jejum (TGJ), teste de glicemia aleatório (TGA), teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que mede o nível de glicemia plasmática no sangue (em mg/dL), e o exame de hemoglobina glicada (A1C) que mede o percentual da hemoglobina que está ligada à glicose (NETTO et al., 2009; INZUCCHI e SHERWIN, 2014b). Os critérios diagnósticos para o DM são: TGJ $\geq$ 126 mg/dL, TGA $\geq$ 200 mg/dL, TTO $\geq$ 200 mg/dL e A1C $\geq$ 6,5% (INZUCCHI e SHERWIN, 2014b). O último censo com base em resultados do TOTG, realizado pelo Ministério da Saúde em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes, foi conduzido no ano de 1989 em nove capitais brasileiras e identificou prevalência de 7,6% de DM na população com idade entre 30 e 69 anos (MALERBI e FRANCO, 1992; SCHMIDT et al., 2009). Quando a presença de DM foi auto-referida, a prevalência caiu para 4,1%, portanto, 46% da população com DM era não

diagnosticada. Em estudo mais recente, em uma grande coorte em seis capitais brasileiras, o percentual de pacientes com DM não diagnosticado foi de 50,6% (SCHMIDT et al., 2014). O IDF estima aproximadamente 11,9 milhões de indivíduos com DM no Brasil em 2013, correspondendo a uma prevalência de 9,2%. Estudos mostram que há variação na prevalência de DM entre as diferentes regiões do país, apontando maior prevalência na capital e no interior de São Paulo (SCHMIDT et al., 2009; ALMEIDA-PITITTO et al., 2015). A projeção para 2035 indica um aumento para 19,2 milhões de indivíduos com DM com prevalência de 11,7% (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013). Ainda segundo o IDF, o Brasil ocupa a 4ª posição entre os países com maior número de pessoas com DM.

1.1.1. Características do diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pela hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção e/ ou ação insulínica, apresentando distúrbios do metabolismo das gorduras, carboidratos e proteínas. A doença causa vários danos e falhas nos sistemas do organismo, determinando complicações cardíacas, oculares, renais, vasculares, neurológicas, dentre outras (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). O distúrbio metabólico que

determina o DM pode ter múltiplas etiologias que se inicia por problemas relacionados à insulina. A insulina é um hormônio sintetizado e secretado pelas células beta (β) das ilhotas de Langerhans, localizadas no pâncreas. Este hormônio tem a função de transportar a glicose do sangue para as células e, assim, diminuir o nível glicêmico sanguíneo. As células utilizam a glicose como fonte de energia. Vários fatores estimulam a secreção da insulina, porém o maior estímulo ocorre após a ingestão de alimentos, quando há um considerável aumento dos níveis glicêmicos no sangue (LIMA et al., 2009). Quando há desequilíbrio da ação da insulina durante a absorção da glicose pelas células, ou deficiência na secreção da insulina, pode-se aumentar a quantidade de glicose no sangue, caracterizando o DM. Portanto, o DM caracteriza-se por uma homeostase anormal da glicose resultando em grande quantidade desta substância no sangue. A maioria dos casos de DM encaixa-se em dois grandes grupos: o DM tipo 1 que resulta da falha da produção de insulina e o DM tipo 2 que é resultante da combinação entre resistência à insulina e insuficiência deste hormônio (AGUIAR et al., 2009).

No DM tipo 1 as células beta (β) no pâncreas são destruídas causando deficiência na produção e secreção da insulina levando à hiperglicemia permanente, havendo necessidade de reposição insulínica exógena. O processo destrutivo ocorre em pessoas com predisposição genética, mas é desencadeado pela exposição a outros fatores ambientais ainda pouco definidos, mas pode-se citar a presença de vírus, fatores alimentares e estresse. A doença subdivide-se em dois grupos: indivíduos com ausência de anticorpos, neste caso é denominada idiopática, e o grupo de indivíduos com presença de anticorpos que é o tipo mais

frequente (cerca de 90% dos casos). Os anticorpos são os responsáveis pela autodestruição das células betas (β). Essa destruição das células pode levar anos e é bastante variável entre os indivíduos com DM tipo 1, podendo ser mais rápida entre os mais jovens e mais lenta nos adultos (HISSA e BARROS, 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

O DM tipo 2 caracteriza-se pela ação e/ou secreção desordenada da insulina que ocorre pela combinação de resistência à insulina, disfunção das células β do pâncreas e aumento da produção endógena da glicose (ZECCHIN e SAAD, 2002). A condição em que a ação da insulina é deficiente denomina-se resistência insulínica e refere-se às situações em que a célula não recebe a glicose por estímulo da insulina. Devido a esta resistência em tecidos periféricos, que não permite a entrada da glicose na célula, há aumento da produção da insulina (ARCIDIACONO et al., 2012). A resistência à insulina, em geral, ocorre em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e, também, naqueles com elevada gordura abdominal, o que faz com que a obesidade esteja associada ao DM. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999; GALINDO et al., 2009). A resistência à insulina está presente na grande maioria dos indivíduos com DM, mas ela por si só não explica a hiperglicemia (REAVEN, 2011). No DM tipo 2, embora sem destruição autoimune das células beta (β), há disfunção das mesmas. Não ocorre a liberação de insulina frente ao alto nível de glicose, e há deficiências das células alfa (α), sem supressão do glucagon, piorando a hiperglicemia no sangue. A oscilação da liberação da insulina, provavelmente de origem genética, prejudica o equilíbrio da quantidade do hormônio que é necessário após a refeição para a utilização da glicose e, também, para sinalizar ao fígado a necessidade da inibição da produção

endógena de glicose (LEITE, 2009). Esse tipo de DM demora anos para ser diagnosticada, uma vez que há demora em surgir a hiperglicemia, e, em estagios iniciais, a doença não apresenta sintomas. Ainda assim, mesmo sem a presença de sintomas, estes pacientes têm risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares. O risco de desenvolver DM tipo 2 aumenta com a idade, a obesidade e a inatividade física (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

1.2. Câncer de cabeça e pescoço

O termo genérico câncer de cabeça e pescoço (CCP) inclui os tumores da cavidade oral (boca), orofaringe, hipofaringe e laringe. O câncer de nasofaringe é também uma sub-localização do CCP, mas é usualmente considerado uma doença distinta por suas características particulares e fatores de riscos específicos (PEZZUTO et al., 2015). Mundialmente, cerca de 600.000 casos de CCP são diagnosticados a cada ano, ocupando a sexta posição entre os vários tipos de tumores, e é responsável por 4% da mortalidade por câncer no mundo (FERLAY et al., 2015). A incidência de CCP é maior em países em desenvolvimento. Estudos recentes mostram uma diminuição da incidência de câncer de cavidade oral, especialmente em países desenvolvidos, e assinalam aumento da incidência de câncer de orofaringe, notadamente relacionado à infecção por HPV (CHATURVEDI

et al., 2013; CHI et al., 2015). No Brasil, os tipos mais frequentes entre os tumores de cabeça e pescoço são os de cavidade oral e laringe (BRASIL, 2014). A estimativa de casos novos de câncer de cavidade oral e câncer de laringe em 2014 no Brasil foi de 22.930 indivíduos, sendo 15.290 casos de cavidade oral e 7.640 de laringe (BRASIL, 2014). A grande maioria dos casos de CCP, cerca de 75%, acomete homens (FERLAY et al., 2015). Mais de 90% dos tumores malignos de cabeça e pescoço apresentam histologia de carcinoma espinocelular (CEC) (GAO et al., 2012).

Os principais fatores de risco associados aos CCP são o consumo de tabaco e álcool (BOFFETTA e HASHIBE, 2006; HASHIBE et al., 2007), e a interação entre estes fatores aumenta o risco de CCP (HASHIBE et al., 2009). Neste último estudo, o risco atribuível de CCP devido ao consumo de álcool e/ou tabaco foi 72%, sendo apenas 4% atribuível ao álcool, 33% apenas ao tabaco e 35% devido à combinação dos dois fatores. Outros fatores são também associados a estes tumores: radiação ionizante, baixo consumo de frutas e verduras, baixo índice de massa corpórea (IMC), alto consumo de carne vermelha, exposição a agentes ocupacionais, precária higiene bucal, infecção pelo HPV, predisposição genética (GAUDET et al., 2010; LUBIN et al., 2010; RAUTAVA e SYRJÄNEN, 2012; CHUANG et al., 2013; AHRENS et al., 2014; CONWAY et al., 2015; DELAHAYE-SOURDEIX et al., 2015; RETTIG e D'SOUZA, 2015).

Recentemente, tem sido estudada a associação do diabetes mellitus com o CCP (STOTT-MILLER et al., 2012; STOTT-MILLER et al., 2013; TSENG et al., 2014).

1.2.1. Características do câncer de cabeça e pescoço

O mecanismo de desenvolvimento do câncer é descrito em três fases: 1) a iniciação, fase em que há a exposição ao cancerígeno causando lesão definitiva do DNA; 2) a promoção que, com a exposição a agentes promotores por longos períodos de tempo, provoca a malignidade da célula; 3) a fase de progressão, na qual as células se multiplicam de forma descontrolada e aparecem os sintomas da doença (LEITE e LOPES, 2000). O desenvolvimento de CEC, histologia mais comum no CCP, ocorre devido a uma série de fatores ambientais e genéticos, sendo este carcinoma uma doença multifatorial (GALBIATTI et al., 2013). A intensa exposição a cancerígenos, tais como tabaco, álcool, vírus oncogénico e inflamação podem danificar um gene e até mesmo uma parte mais extensa do material genético (CHOI e MYERS, 2007). O tabaco, principal fator de risco para o CCP, contém mais de 4500 substâncias químicas, sendo que mais de 50 são comprovadamente carcinogênicas, como, por exemplo, as nitrosaminas e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (LEITE e LOPES, 2000; GALBIATTI et al., 2013). O principal carcinógeno do tabaco é a NNK (*Nicotine-derived nitrosamine ketone*), uma nitrosamina derivada da nicotina (WEBER et al., 2011). O tabaco é capaz de participar desde a primeira fase do desenvolvimento do câncer, uma vez que o NNK tem o potencial de danificar definitivamente o DNA das células (WEBER et al., 2011). O álcool atua como solvente aumentando a exposição da mucosa a outros agentes carcinogênicos, facilitando a absorção celular e

potencializando a ação dos agentes cancerígenos do tabaco (LEITE e LOPES, 2000; GALBIATTI et al., 2013). O tabaco e o álcool são os principais fatores de risco, no entanto, outros fatores têm algum papel em um das fases do desenvolvimento do câncer, estimulando a proliferação celular.

O acúmulo de alterações genéticas que promovem a proliferação celular pode contribuir para o desenvolvimento de lesões pré-malignas na região da boca, com potencial para desencadear um carcinoma invasivo (CHOI e MYERS, 2007). As principais lesões pré-malignas são: leucoplasia, tipo mais frequente com coloração branca; eritroplasia, com coloração vermelha e maior potencial de malignidade; e queilite actínica, assintomática podendo ter coloração branca ou vermelha (SILVEIRA et al., 2009).

O CCP impacta no funcionamento do trato aerodigestivo superior e afeta a qualidade de vida dos pacientes (GALBIATTI et al., 2013). O prognóstico dos pacientes com CCP tem melhorado nos últimos anos. Considerando-se todas as localizações de CCP, estudos mostram resultados atingindo taxas de sobrevida em torno de 50% no período de cinco anos após o diagnóstico. O melhor prognóstico da doença depende primeiramente da localização anatômica, seguido de fatores como o estágio do tumor, *status* de HPV e outros fatores clínicos e patológicos (RETTIG e D'SOUZA, 2015).

1.3. Diabetes e câncer

Diversos estudos têm mostrado que pacientes com DM apresentam excesso de risco por alguns tipos de câncer, tais como fígado, pâncreas, colorretal, rim, bexiga, endométrio, câncer de mama e linfomas Não-Hodgkin (BARONE et al., 2008; VIGNERI et al., 2009; ATCHISON et al., 2011; BOSETTI et al., 2012). Além de aumento do risco, a presença de DM tem impacto no prognóstico de câncer (NICOLUCCI, 2010), elevando a chance de óbito. A presença de DM pode piorar o prognóstico para pacientes com câncer de pâncreas aumentando a chance de óbito em 9% comparados aos pacientes sem DM. Nas pacientes com câncer no endométrio o prognóstico para pacientes diabéticos é ainda pior (BARONE et al., 2008).

Com relação ao CCP, alguns estudos assinalaram que a anormalidade no metabolismo da glicose e o DM estão associados a um maior risco de câncer de cabeça e pescoço ou de lesões orais que podem levar ao câncer (DIKSHIT et al., 2006; TSENG et al., 2014). No entanto, outros estudos mostraram resultados controversos. Um estudo caso-controle nos Estados Unidos mostrou associação inversa entre DM e CCP (*odds ratio* [OR] = 0,92; intervalo de confiança de 95% [I.C.95%]: 0,88-0,96) (STOTT-MILLER et al., 2013). Em uma análise agrupada de doze estudos caso-controle (*pooled analysis*), os autores identificam uma tênue associação entre de DM e CCP (OR = 1,09; I.C.95%: 0,95-1,24), porém o resultado não foi estatisticamente significativo (STOTT-MILLER et al., 2012).

Além de fatores inerentes ao DM, estudos estimaram que alguns medicamentos antidiabéticos estavam associados a risco elevado de câncer, enquanto outros revelaram associação inversa com câncer (VIGNERI et al., 2009; GIOVANNUCCI et al., 2010). Os medicamentos mais utilizados por diabéticos com diferentes mecanismos de ação são: metformina, tiazolidinedionas, sulfoniluréias, meglinitidas e inibidores da alfa-glicosidase. A utilização de cada um ou combinação deles depende do estágio da doença, tipo de diabetes, presença de outras comorbidades e avaliação da relação risco/ benefício. Estudos laboratoriais reportaram que a metformina, medicação utilizada em pacientes com DM tipo 2 no início da doença ou combinada com outros tratamentos, pode inibir a proliferação de células, fato que parece inversamente associado ao risco de câncer e melhor prognóstico para a doença (EVANS et al., 2005; GIOVANNUCCI et al., 2010). Estudos mostraram que usuários de metformina têm proteção para os seguintes cânceres: colorretal, fígado, pulmão, e câncer de próstata (ZHANG et al., 2011; NOTO et al., 2012; TSENG, 2014a). Estudos com as demais medicações apresentaram resultados contraditórios, o que pode ser explicado por uma série de fatores, entre os quais o uso prolongado e a constante alteração de drogas e dosagem durante o curso da doença (VIGNERI et al., 2009)

Estudos sobre a associação entre o DM e CCP que levam em conta o uso de metformina também têm reportado resultados conflitantes. Dois estudos relataram associação inversa entre uso de metformina e CCP (hazard ratio (HR)= 0,66; IC 95%: 0.55-0.79 e HR= 0,66; IC 95%: 0.55-0.79, respectivamente) (TSENG, 2014b; YEN et al., 2014). Entretanto, estudo no Reino Unido não apresentou nenhuma associação (BECKER et al., 2014).

1.3.1.O mecanismo do diabetes mellitus associado ao câncer

Os mecanismos biológicos da associação entre DM e câncer ainda não são completamente compreendidos, no entanto, sabe-se que há vários fatores de risco comuns às duas doenças. Ambas são complexas e com muitos subtipos, cujas bases fisiopatológicas não são completamente conhecidas. As neoplasias são classificadas pela sua origem anatômica, com diferentes etiologias, tornando mais difícil o entendimento da sua associação com o DM (GIOVANNUCCI et al., 2010). Há estudos avaliando a associação entre câncer e DM desde 1959 (JOSLIN et al., 1959), mas apenas recentemente ampliou-se o interesse nesta área. Apesar da quantidade de estudos e das diferenças clínicas e patogênicas dos tipos de DM, muitos estudos continuam avaliando os tipos de DM conjuntamente devido à dificuldade de separar esta informação (VIGNERI et al., 2009; GIOVANNUCCI et al., 2010), sendo mais um obstáculo para a compreensão da associação entre as doenças.

Entre as possíveis explicações para o excesso de risco de câncer em pacientes com DM consideram-se: os níveis excessivos de insulina circulante no sangue; a presença de obesidade, principalmente em pacientes com DM tipo 2; a hiperglicemia; o aumento de ácidos graxos livres; e presença de estado pré-inflamatório que reduz a capacidade antioxidante celular (VIGNERI et al., 2009).

O DM pode influenciar o processo de malignização por vários mecanismos e nas diversas fases do surgimento do câncer. A hiperinsulinemia e a resistência à

insulina podem promover a oncogênese pelas anormalidades na via de sinalização celular, aumentando a proliferação celular. A insulina aumenta a bioatividade do fator de crescimento IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1). O IGF-I aumenta a captação de glicose nas células, além de ter função no crescimento celular, proliferação celular e apoptose (NAKAE et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2009). Vários estudos identificaram que aumentos dos níveis séricos do IGF estão associados à malignidade das células (MOSCHOS e MANTZOROS, 2002; ARCIDIACONO et al., 2012). A insulina pode, também, reduzir os níveis de SHBG (Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais), o que pode indicar um aumento no risco de câncer de mama, pois já é estabelecida a associação do câncer de mama e o baixo nível de SHGB, especialmente em mulheres na pós-menopausa (FORTUNATI et al., 2010; ARCIDIACONO et al., 2012).

A obesidade, causa mais comum da resistência à insulina, está frequentemente associada a alterações metabólicas que podem contribuir para o câncer. A obesidade é reconhecida como um estado inflamatório de baixo grau, possibilitando a elevada produção de algumas substâncias como: ácidos graxos livres, interleucina-6 (IL-6), adiponectina, leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Cada um destes fatores pode desempenhar papel na formação maligna e/ou na progressão do câncer (GIOVANNUCCI et al., 2010; ARCIDIACONO et al., 2012; GALLAGHER e LEROITH, 2015). Apenas a obesidade não justifica a relação entre as duas doenças, entretanto, sua presença está associada aos mecanismos do câncer e do DM, podendo, assim, explicar a associação entre as duas doenças.

2. Justificativa do estudo

O número de indivíduos com DM, principalmente o tipo 2, vêm aumentando no Brasil. Havendo associação entre DM e CCP, provavelmente haverá influencia na incidência deste câncer. Portanto, é necessário aprofundar o conhecimento da relação entre as duas doenças.

Os maiores estudos que avaliaram a associação entre DM e CCP consideraram apenas a presença de DM referida pelo próprio entrevistado. Como há evidências de que o DM auto-referido, tanto no Brasil quanto em outros países, refletem prevalência inferior à prevalência real detectada por exame laboratorial adequado, o presente estudo, utilizando mensurações biológicas, representa um avanço metodológico em relação aos estudos etiológicos realizados sobre este tema.

3. Objetivos do estudo

Os objetivos deste estudo foram avaliar a associação entre DM e CCP e, também, avaliar o impacto do uso de metformina no risco de CCP.

4. Material e Métodos

4.1. Tipo de estudo e população do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle de base hospitalar. O estudo foi conduzido em cinco centros clínicos do Estado de São Paulo, três na capital (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Hospital Heliópolis e Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho), um na região metropolitana de São Paulo (Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC, em Santo André) e outro no interior (Hospital de Câncer de Barretos). Este estudo é parte do projeto temático “Fatores Ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço”, denominado GENCAPO 2 (Genoma do Câncer de Cabeça e Pescoço – fase 2), cuja coleta de dados iniciou-se em 2011 (FAPESP 2010-511680). O GENCAPO 2 é integrante de um estudo de CCP em países da América Latina denominado InterChange, coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) na França.

4.1.1. Definição de casos

Os casos do estudo foram pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço nos centros participantes do estudo e confirmados por exame histopatológico no período de dezembro de 2011 a novembro de 2014. Os pacientes admitidos para o estudo tinham diagnóstico de CCP com as seguintes localizações anatômicas: cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e CCP não especificado. A descrição de cada uma das localizações de CCP pela Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O: FRITZ et al., 2000; HASHIBE et al., 2007) está especificada na Tabela 4.1, excluindo as localizações de glândulas salivares e nasofaringe (respectivamente C07-08 e C11).

Tabela 4.1.1 - Localização anatômica dos tumores de cabeça e pescoço e os respectivos códigos da Classificação Internacional de Doenças para oncologia

Localização	Descrição do CID-O
Cavidade oral	C00.3-00.9, C02.0-C02.3, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C05.8, C05.9, C06.0-C06.2, C06.8, C06.9
Orofaringe	C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0-C10.4, C10.8, C10.9
Hipofaringe	C12.9, C13.0-C13.2, C13.8 C13.9), larynx (C32.0-C32.3, C32.8, C32.9
Laringe	C32.0-C32.3, C32.8, C32.9
Cabeça e pescoço não especificado	C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2, C14.8

4.1.2. Definição de controles

Os controles foram selecionados nos hospitais participantes do estudo, podendo ser: hospitalares (pacientes internados/ ambulatoriais) ou visitantes de pacientes. Foram pareados com os casos por frequência de sexo e faixa etária (estratos de 5 anos).

Na seleção de controles hospitalares foram excluídos indivíduos com diagnósticos relacionados aos principais fatores de risco do estudo (tabaco e álcool). Assim, foram incluídos para o estudo apenas pacientes que estavam acometidos por doença de alguns grupos de diagnósticos, tais como:

- doenças do aparelho gênito-urinário;
- doenças da pele, tecido subcutâneo e musculoesqueléticas;
- trauma;
- doenças gastrointestinais;
- distúrbios circulatórios;
- doenças dos olhos, ouvidos e mastóide;
- pacientes submetidos à cirurgia plástica;
- doenças do sistema nervoso;
- pacientes submetidos a pequenas cirurgias;
- dor lombar.

A proporção de controles hospitalares para um mesmo grupo específico de diagnóstico, conforme detalhado acima, não poderia ultrapassar 33%.

Na seleção de controles visitantes nos hospitais do estudo foram excluídos os visitantes de pacientes com tumores de cabeça e pescoço.

4.2. Aspectos éticos

Para todos os casos e controles do estudo foi solicitado por escrito o consentimento de participação.

O projeto GENCAPO 2 foi aprovado pelo CONEP (**Anexo 5**) e o presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da USP em 18/10/2013 (**Anexo 6**).

4.3. Coleta de informações

No estudo foram coletados dados sociodemográficos, hábitos e estilo de vida, histórico de câncer na família em parentes de primeiro grau, além de amostra de sangue. Os centros participantes tinham acesso aos questionários do estudo na página eletrônica do GENCAPO 2. Os questionários foram preenchidos e os dados enviados *online* para o Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer (GPEC) no Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP).

O GPEC centralizava as informações e foi, também, o grupo responsável pelo gerenciamento e qualidade do banco de dados. Para o estudo foram utilizados os seguintes questionários:

- Questionário inicial sobre hábitos e estilo de vida (**Anexo 1**);
- Formulário de informações clínicas (**Anexo 2**);
- Formulário com informações sobre coleta, transporte, armazenamento e extração de material biológico (**Anexo 3**).
- Questionário sobre informações de DM (**Anexo 4**)

4.4. Variáveis do estudo

4.4.1. Presença de diabetes

A variável independente principal do estudo é a presença de DM, avaliada de três formas: resposta auto-referida de DM; diagnóstico de DM por meio do exame de hemoglobina glicada (A1C); e busca de relato de DM nos prontuários médicos de casos e controles.

A informação de ter ou não DM referida pelo paciente foi utilizada como primeira abordagem de análise para avaliação do risco de CCP frente à presença de DM. Esta informação encontra-se na parte H do questionário geral do projeto GENCAPO2 (Anexo1).

O exame A1C fornece a avaliação média do controle glicêmico por um período de 60 a 90 dias que antecedem a coleta de sangue para o exame (SUMITA e ANDRIOLO, 2008). A partir de 1997 passou-se a considerar o uso da A1C também como critério para diagnóstico de DM. São vantagens principais deste teste em relação aos demais: a) capacidade de oferecer melhor índice de exposição glicêmica, menor variabilidade biológica e maior estabilidade pré-analítica; b) pouco afetado frente às alterações agudas de glicemia; c) não requer preparação prévia do paciente como os testes de glicemia de jejum e de tolerância oral à glicose, fator importante para sua utilização neste estudo, principalmente em controles visitantes, que não estavam em jejum no momento da entrevista (MAGALHÃES et al., 2012). Como limitações assinalam-se algumas condições clínicas que podem interferir no valor de A1C, tais como anemia hemolítica, deficiência de ferro, talassemia e algumas doenças hepáticas e renais, além do alto custo do exame (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS; AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, 2010).

Os principais estudos que consolidaram a relevância do exame A1C foram o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL, 1993) e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP, 1998) relativos, respectivamente, ao DM tipo 1 e tipo 2. Estes estudos assinalaram a

importância em manter o nível A1C abaixo de 7% para não aumentar o risco de complicações crônicas nos portadores de DM. Em 2009, o Comitê Internacional de Especialistas em Diabetes (NATHAN et al., 2009) considerou a possibilidade do uso do A1C para o diagnóstico de DM, considerando o paciente como diabético quando o exame identificar valor igual ou acima de 6,5%. No mesmo período, a *American Diabetes Association* confirmou esta decisão (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). Sugere-se, também, considerar com alto risco de diabetes indivíduos com valores de A1C de 5,7% até 6,4%.

Os resultados dos exames em pacientes com DM controlado, em geral, apresentam valores de A1C abaixo de 7% (NETTO et al., 2009). Assim, no presente estudo, nas situações em que o paciente referiu ter DM, mesmo com valores de A1C abaixo de 7%, foi considerado diabético.

Finalmente, completando os procedimentos de avaliação da presença de DM, os prontuários de casos e controles hospitalares internados ou ambulatoriais foram consultados. No período de maio a dezembro de 2014, nos centros participantes do estudo, os prontuários médicos foram avaliados com a finalidade de buscar as informações sobre DM. Foram verificadas as informações de exames para diagnóstico e controle do DM, data do diagnóstico, qual o tipo de DM e se o paciente fazia uso de metformina ou algum outro medicamento hipoglicemiante, ou insulina. Para a busca padronizada destas informações de DM foi elaborado um formulário para ser utilizado na busca de informações nos prontuários (**Anexo 4**).

O intuito de utilizar as três formas apresentadas para a identificação da presença de DM (auto-referida, exame A1C, e busca em prontuários) foi garantir a melhor caracterização da variável explanatória principal do estudo, evitando a

subestimação de DM. Assim, os participantes que relataram que eram diabéticos no momento da entrevista, ou tiveram resultado positivo A1C, ou ainda tiveram diagnóstico de DM identificado nos prontuários médicos foram classificados como diabéticos.

4.4.2. Câncer de cabeça e pescoço

A variável dependente de interesse do estudo foi a presença de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço diagnosticado e confirmado por exame histopatológico.

4.4.3. Variáveis de confusão

As seguintes variáveis foram avaliadas e tratadas como possivelmente de confusão: idade, sexo, IMC, nível de escolaridade, tabagismo e consumo de álcool. Estas informações foram obtidas por meio do “questionário inicial sobre hábitos e estilo de vida” do projeto temático (**Anexo1**).

A idade foi calculada pela diferença entre a data da entrevista e a data de nascimento. Nas situações em que não havia informação da data de nascimento, foi utilizada a idade informada pelo paciente. Idade foi utilizada em valores absolutos, sem categorização.

O IMC em kg/m^2 foi baseado na altura e no peso dos pacientes dois anos antes da entrevista. As classificações utilizadas para IMC foram: menos de $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$, de $18,5$ a menos de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, de 25 a menos de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ e valores iguais ou superiores a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Escolaridade foi avaliada em cinco categorias: sem educação formal, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio completo e ensino superior completo.

O consumo de tabaco foi avaliado em maço-anos, calculado multiplicando-se o número médio de maços de cigarro fumados por dia pelo número de anos como fumante. Um cigarro, um cachimbo e um charuto foram equivalentes a 1 grama, 3,5 gramas e 4 gramas de tabaco, respectivamente.

O consumo de álcool foi avaliado em gramas por dia. Um litro das diferentes bebidas alcoólicas foi convertido em 5%, 12% e 40% de álcool para cerveja, vinho e destilados, respectivamente. Em seguida o consumo foi convertido para gramas de álcool (um litro é equivalente a 798 gramas de álcool) e a ingestão média diária de álcool durante o período de consumo foi calculada, baseada no tempo de consumo.

4.5. Coleta e processamento das amostras biológicas

Conforme protocolo do GENCAPO 2, foram coletados 10 ml de sangue de casos e controles, extraídos no momento da entrevista. O sangue foi coletado com anticoagulante para a obtenção de leucócitos, hemácias e plasma. O tempo entre a coleta da amostra de sangue e seu processamento não deveria exceder duas horas. Todas as amostras resultantes do processamento foram armazenadas à temperatura de, pelo menos, -70°C (dependendo do tipo de freezer disponível) ou em nitrogênio líquido. As amostras biológicas foram armazenadas no centro clínico responsável por sua coleta.

Para o exame A1C, de cada paciente, foi utilizado 1 ml do sangue total com anticoagulante EDTA potássico. O processamento da amostra foi realizado pelo Laboratório Fleury, cujos procedimentos para a realização do exame se enquadravam nas exigências da *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e, também, por ter sido o único laboratório que realizava os testes A1C utilizando amostras de sangue congeladas. O NGSP é um grupo criado em 1996 com o propósito de padronizar os resultados e interpretações dos testes A1C baseado nos estudos DCCT e UKPDS, citados no tópico 4.3.1 (NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM, 2015). O grupo avalia os métodos disponíveis no mercado visando verificar se resultados produzidos são compatíveis com a metodologia utilizada pelo DCCT e, assim, recomenda-se que os laboratórios que realizam o exame A1C utilizem métodos de ensaio certificado pelo NGSP (SUMITA e ANDRIOLO, 2008; NETTO et al., 2009).

No período de maio a dezembro de 2014, em cada centro do estudo, foram retiradas as amostras de sangue para realização do exame A1C e, na sequência, encaminhadas ao laboratório designado para realização do exame. Semanalmente, foram enviadas amostras de sangue de aproximadamente 100 pacientes ao laboratório. Em cada centro do estudo um profissional ficou responsável pela separação das amostras armazenadas pelo GENCAPO 2 e, por conseguinte, ficou responsável pela entrega da amostra ao Laboratório Fleury.

4.6. Tamanho da amostra

Inicialmente, a amostra deste estudo foi calculada considerando-se a prevalência de DM de 10,3% entre os controles, de acordo com as estimativas de DM para a população brasileira em 2012 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011). Com base nos estudos preliminares, considerou-se detectar um OR de pelo menos 1,5 da relação entre DM e CCP. Para o cálculo foi considerado um nível de significância de 5% e um poder de 80%. Assumindo-se a proporção de 1:1 entre casos e controles, estimou-se uma amostra mínima de 713 casos e 713 controles.

4.6.1. Casos e controles inseridos no estudo

No período de dezembro de 2011 a novembro de 2014 foram recrutados 1291 casos e 1115 controles nos cinco centros do estudo (Tabela 4.5.1). No entanto, 270 casos e 52 controles foram excluídos por diversos motivos (Tabela 4.5.2). Após exclusões, a amostra do estudo final foi composta por 1021 casos e 1063 controles (Tabela 4.5.3). O poder do estudo para o total de casos e controles selecionados para a análise, de acordo com os parâmetros estabelecidos, foi de 85,9%.

Tabela 4.6.1 – Distribuição dos casos e controles selecionados por centro.

	casos	controles
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC)	376	545
Hospital Heliópolis (HH)	152	59
Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC)*	189	37
Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (ABC)	114	33
Hospital de Câncer de Barretos (HB)*	460	441
Total	1291	1115

* controles visitantes

Tabela 4.6.2 – Descrição dos casos e controles excluídos e incluídos no estudo.

Descrição	Indivíduos
Casos incluídos	1021
Casos excluídos	270
Sem localização anatômica do tumor	126
Sem informação de morfologia	50
Diagnóstico de câncer não confirmado	34
Câncer de outras localizações (não CCP)	21
Outras histologias (não CEC)	12
Carcinoma in situ	9
Câncer sincrônico	7
Tratamento prévio para câncer	4
Tratamento prévio para CCP	3
Caso repetido	3
Sem informação de DM	1
Total de casos	1291
Controles incluídos	1063
Controles excluídos	52
Não encaixava nos critérios de inclusão	36
Com diagnóstico de câncer	13
Controle repetido	3
Total de controles	1115

Tabela 4.6.3 – Distribuição dos casos e controles finais do estudo por centro.

	Casos	Controles
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC)	233	505
Hospital Heliópolis (HH)	135	50
Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC)*	183	36
Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (ABC)	61	32
Hospital de Câncer de Barretos (HB)*	409	440
Total	1021	1063

* controles visitantes

4.7. Análise Estatística

Para as variáveis qualitativas foram apresentadas as frequências absolutas (n) e as frequências relativas (%). Para idade, foi apresentada a média como medida resumo e desvio-padrão como medida de variabilidade dos dados (BUSSAB e MORETTIN, 2013; MAGALHÃES e LIMA, 2013).

Na comparação das variáveis qualitativas entre os casos e controles, entre os controles visitantes e hospitalares e, também, entre os controles e casos dos cinco diferentes centros do estudo o teste estatístico utilizado foi o Qui-Quadrado. Para identificação das categorias que se diferenciavam entre os centros foi utilizada a análise de resíduos para tabelas de contingência, indicando diferença na categoria quando o valor do resíduo padronizado fosse maior que 1,96 (SHARPE, 2015). A comparação da idade entre casos e controles e entre controles visitantes e hospitalares foi realizada pelo teste t-Student (BUSSAB e MORETTIN, 2013). A comparação da idade dos controles e dos casos de diferentes centros foi realizada pelo teste de Análise de Variância e a identificação de quais centros se diferenciavam entre si foi conduzida por comparações múltiplas, utilizando o teste de Bonferroni (KUTNER et al., 2004).

Os *odds ratios* (OR) e os intervalos com 95% de confiança (IC95%) foram calculados para estimar o risco de CCP associado ao DM por meio de regressão logística não condicional (HOSMER e LEMESHOW, 2005). As análises que compararam os indivíduos com e sem DM foram ajustados por sexo, idade, escolaridade, IMC, consumo de tabaco e consumo de álcool. Os modelos também

foram ajustados para o hospital de recrutamento (centro), uma vez que a heterogeneidade entre os centros foi detectada pelo teste de razão de máxima verossimilhança (BEWICK et al., 2005).

Nas análises para avaliação do uso de metformina, os indivíduos diabéticos usuários ou não de metformina foram comparados com o grupo de indivíduos sem DM. No entanto, estas análises não incluíram controles que eram visitantes em hospitais de câncer, pois não sendo pacientes, não tinham registros médicos disponíveis para verificar o uso de metformina. Consequentemente as análises de metformina não foram ajustadas por centro.

As análises foram estratificadas por sexo, localizações de CCP, *status* de tabaco e de álcool, consumo de tabaco (não-fumantes, >0-40, >40 maços-ano) e consumo de álcool (não-bebedores, >0-40 g/ dia, >40 g/ dia). Nestas análises estratificadas, exceto para as sub-localizações de CCP, por terem sido avaliadas com mesmo número de controles, foram calculados testes para avaliar a interação. Neste estudo, o efeito de interação pode evidenciar que a associação entre DM e CCP não foi semelhante em todos os estratos das variáveis estratificadas. Para avaliar a existência de interação, foi utilizado o teste de razão de máxima verossimilhança que comparou os modelos com e sem o respectivo termo de interação. As diferenças encontradas nos estratos das variáveis analisadas só puderam ser confirmadas, após a existência de efeito de interação.

Houve dados faltantes (*missing data*) nas seguintes variáveis: escolaridade (dezoito casos e dois controles), peso (quarenta e um casos e cinco controles), IMC (oitenta e seis casos e dezoito controles), o consumo de álcool (cinquenta casos e vinte controles), e consumo de tabaco (sete casos e seis controles). Para

solucionar o problema de dados faltantes, foi aplicado o método de imputação múltipla com o procedimento PROC MI na versão 9.4 do software estatístico SAS (SAS Institute, Inc., Cary, Carolina do Norte), a fim de incluir os participantes com dados perdidos nas análises de regressão logística. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando a versão 9.4 do software estatístico SAS e foi adotado um nível de significância estatística de 5%.

5. Resultados

5.1. Características gerais dos casos e controles

As características dos 1021 casos e 1063 controles do estudo estão na Tabela 5.1.1. O sexo masculino foi predominante entre casos (86,6%) e controles (65,2%). A idade média foi de 59,0 anos ($\pm 10,2$) para casos e 56,3 anos ($\pm 12,9$) para controles. Entre os controles o peso médio foi de 75,2 kg ($\pm 14,1$), enquanto que entre os casos foi 68,7 kg ($\pm 16,6$). A maioria dos casos apresentava escolaridade até o ensino fundamental incompleto (71,5%). Entre os controles este percentual foi menor (51,6%), apontando maior escolaridade. Considerando dois anos antes da entrevista, nota-se um maior percentual de pacientes com IMC menor do que 25 kg/m² entre os casos (62,4%), comparado aos controles (38,7%). Entre os controles há uma proporção de obesos (25,5%) maior do que entre os casos (10,6%).

Câncer de cavidade oral foi a localização anatômica mais comum no estudo (34,2%), seguido por orofaringe, laringe e hipofaringe. Além disso, 3,9% dos casos não possuíam especificação da localização e 2,7% eram pacientes com câncer em várias localizações.

Os resultados para consumo de álcool e tabaco são mostrados na Tabela 5.1.2. Observa-se um maior percentual de fumantes atuais entre os casos (68,0%) do que entre os controles (16,3%). Por outro lado, foi observado maior proporção

de não fumantes entre os controles (49,7% em comparação com apenas 7,5% dos casos). Havia um maior percentual de bebedores, atuais ou ex-bebedores, entre os casos (91,4%) do que entre os controles (66,1%). O percentual de consumidores de elevada quantidade de tabaco, acima de 50 maços-ano, foi muito maior entre os casos (44,6%) do que entre os controles (10,0%). Para o consumo de álcool, a diferença do percentual de indivíduos que consumiam quantidade elevada foi ainda maior entre os grupos, 62,3% nos casos e 13,5% nos controles.

Na Tabela 5.1.3 estão retratados os resultados de DM final e DM auto-referido. Considerando-se apenas a informação de DM auto-referida, a prevalência entre os casos seria de 10,2%, percentual 30,6% inferior à prevalência obtida considerando, conjuntamente, as três formas de detecção de DM. Neste estudo, o resultado de presença de DM através três abordagens para detecção de DM, denominado DM final, foi considerado o padrão ouro para a definição da prevalência de DM. Entre os controles a prevalência de DM auto-referida foi 14,2%, resultado 27,9% inferior ao obtido através as três formas de detecção de DM. No estudo foram identificados 359 indivíduos com DM, 150 (14,7%) entre casos e 209 (19,7%) entre controles. Os percentuais de DM detectados de acordo com diferentes critérios do estudo também aparecem na Tabela 5.1.3. Parte de indivíduos com DM (18,7%) foi identificada apenas por meio do teste de A1C. Elevado percentual de pacientes não tinham especificação do tipo de diabetes, 33,3% entre casos e 25,8% entre controles.

Tabela 5.1.1 – Características gerais dos casos e controles do estudo

		Casos		Controles		Valor de p
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	884	86,6%	693	65,2%	<0,001
	Feminino	137	13,4%	370	34,8%	
Escolaridade						
	Sem educação formal	136	13,6%	74	7,0%	<0,001
	Fundamental incompleto	581	57,9%	473	44,6%	
	Fundamental completo	137	13,7%	162	15,3%	
	Médio completo	119	11,9%	239	22,5%	
	Superior completo	30	3,0%	113	10,7%	
IMC ^a						
	<18,5 kg/ m ²	48	5,1%	25	2,4%	<0,001
	18,5 <25 kg/ m ²	536	57,3%	379	36,3%	
	25 <30 kg/ m ²	252	27,0%	375	35,9%	
	≥30 kg/ m ²	99	10,6%	266	25,5%	
Tipo de hospital						
	Hospital geral	429	42,0%	587	55,2%	<0,001
	Hospital de câncer	592	57,9%	476	44,8%	
Parente com câncer						
	Não	579	59,4%	590	56,5%	0,192
	Sim	396	40,6%	454	43,5%	
Localização de câncer de cabeça e pescoço						
	Cavidade oral	349	34,2%			
	Orofaringe	298	29,2%			
	Hipofaringe	92	9,0%			
	Laringe	214	21,0%			
	CCP sem especificação	40	3,9%			
	Múltiplas localizações	28	2,7%			
		n	Media (DP)	n	Media (DP)	
Idade		1021	59,0 (10,2)	1063	56,3 (12,9)	<0,001

^a IMC: índice de massa corpórea

Tabela 5.1.2 – Distribuição do *status* e consumo de tabaco e de álcool para os casos e os controles

		Casos (n=1021)		Controles (n=1063)		Valor de p
		n	%	n	%	
<i>Status de tabaco</i>						
	Não fumante	76	7,5%	525	49,7%	<0,001
	Ex-fumante	249	24,5%	360	34,1%	
	Fumante atual	690	68,0%	172	16,3%	
<i>Consumo de tabaco (maços-ano)</i>						
	Não fumante	76	7,5%	525	49,7%	<0,001
	>0-10	61	6,0%	196	18,5%	
	11-20	65	6,4%	95	9,0%	
	21-30	104	10,2%	63	6,0%	
	31-40	128	12,6%	57	5,4%	
	41-50	135	13,3%	44	4,2%	
	>50	453	44,6%	106	10,0%	
<i>Status de álcool</i>						
	Não bebedor	84	8,7%	353	33,8%	<0,001
	Ex-bebedor	367	37,8%	236	22,6%	
	Bebedor atual	520	53,6%	454	43,5%	
<i>Consumo de álcool (g/dia)</i>						
	Não bebedor	84	8,7%	353	33,8%	<0,001
	>0-10	87	9,0%	291	27,9%	
	>10-20	52	5,4%	121	11,6%	
	>20-30	46	4,7%	63	6,0%	
	>30-40	51	5,3%	45	4,3%	
	>40-50	46	4,7%	29	2,8%	
	>50	605	62,3%	141	13,5%	

Tabela 5.1.3 – Distribuição dos resultados de DM para os casos e para os controles

		Casos (n=1021)		Controles (n=1063)		Valor de p
		n	%	n	%	
DM final						
	Sem DM	871	85,3%	854	80,3%	0,003
	Com DM	150	14,7%	209	19,7%	
DM auto-referido						
	Sem DM	871	89,8%	903	85,8%	0,070
	Com DM	99	10,2%	149	14,2%	
Critério para DM ^a						
	Apenas auto-referido	20	13,3%	32	15,3%	<0,001
	Apenas informação de prontuário	18	12,0%	17	8,1%	
	Apenas A1C	27	18,0%	40	19,1%	
	Auto-referido + prontuário	33	22,0%	29	13,9%	
	Auto-referido + A1C	8	5,3%	48	23,0%	
	Prontuários + A1C	6	4,0%	3	1,4%	
	Auto-referido + prontuário + A1C	38	25,3%	40	19,1%	
Tipo de DM						
	Tipo 1	3	2,0%	15	7,2%	0,040
	Tipo 2	97	64,7%	140	67,0%	
	Sem especificação	50	33,3%	54	25,8%	

^a A1C: exame de hemoglobina glicada

5.2. Avaliação dos controles

Considerando-se os dois tipos de controles do estudo: hospitalares (hospitais gerais) e visitantes (hospitais de câncer), buscou-se investigar se os dois grupos apresentavam perfis distintos com relação às principais variáveis de interesse do estudo. Os resultados são apresentados no tópico 5.2.1. Complementando a análise de controles foi realizada a comparação de controles entre os diferentes centros (tópico 5.2.2) e, também, a comparação de casos entre os diferentes centros (tópico 5.2.3).

5.2.1. Comparação entre controles hospitalares e visitantes

Há diferenças, estatisticamente significantes, entre os dois grupos de controles com relação a sexo, escolaridade, câncer na família e idade (Tabela 5.2.1.1). Comparados aos controles visitantes, os hospitalares apresentam maior proporção de mulheres e indivíduos sem educação formal. O percentual de câncer na família é maior entre os controles visitantes (56,1%) do que entre os controles hospitalares (33,2%). Os resultados das comparações relacionadas a tabaco e álcool estão mostrados na Tabela 5.2.1.2. Foram evidenciadas diferenças entre os grupos de controles com relação a *status* e consumo de álcool e tabaco. A proporção de não fumantes entre os controles hospitalares (52,7%) foi mais alta que entre os controles visitantes (45,9%). Para consumo de álcool, 41,8% dos

controles hospitalares referiram não consumir bebidas alcoólicas comparado a 24,3% dos controles visitantes.

Tabela 5.2.1.1 – Comparação das características gerais entre controles hospitalares e controles visitantes

		Controle hospitalar (n=587)		Controle visitante (n=476)		Valor de p
		n	%	n	%	
DM final						
	Sem DM	470	80,1%	384	80,7%	0,805
	Com DM	117	19,9%	92	19,3%	
Sexo						
	Masculino	322	54,9%	371	77,9%	<0,001
	Feminino	265	45,1%	105	22,1%	
Escolaridade						
	Sem educação formal	51	8,7%	21	4,5%	<0,001
	Fundamental incompleto	251	43,0%	222	46,7%	
	Fundamental completo	110	18,8%	52	10,9%	
	Médio completo	124	21,2%	115	24,2%	
	Superior completo	48	8,2%	65	13,7%	
IMC ^a						
	<18,5 kg/m ²	13	2,3%	12	2,5%	0,445
	18,5 <25 kg/m ²	219	38,3%	160	33,8%	
	25 <30 kg/m ²	203	35,5%	172	36,4%	
	≥30 kg/m ²	137	24,0%	129	27,3%	
Parente com câncer						
	Não	383	66,8%	207	43,9%	<0,001
	Sim	190	33,2%	264	56,1%	
		n	Media (DP)	n	Media (DP)	
Idade		587	54,3 (14,4)	476	58,8 (10,4)	<0,001

^a IMC: índice de massa corpórea

Tabela 5.2.1.2 – Comparação *status* e quantidade de consumo de tabaco e álcool entre controle hospitalares e controles visitantes

		Controle hospitalar (n=587)		Controle visitante (n=476)		Valor de p
		n	%	n	%	
<i>Status de tabaco</i>						
	Não fumante	307	52,7%	218	45,9%	0,027
	Ex-fumante	178	30,6%	182	38,3%	
	Fumante atual	97	16,7%	75	15,8%	
<i>Tabaco (maços-ano)</i>						
	Não fumante	307	52,7%	218	45,9%	0,036
	>0 a 10	92	15,8%	75	15,8%	
	>11 a 20	55	9,5%	40	8,4%	
	>21 a 30	37	6,4%	26	5,5%	
	>31 a 40	25	4,3%	32	6,7%	
	>41 a 50	19	3,3%	25	5,3%	
	>50	47	8,1%	59	12,4%	
<i>Status de álcool</i>						
	Não bebedor	238	41,8%	115	24,3%	<0,001
	Ex-bebedor	143	25,1%	93	19,7%	
	Bebedor atual	189	33,2%	265	56,0%	
<i>Álcool (gr/dia)</i>						
	Não bebedor	238	41,8%	115	24,3%	<0,001
	>0 até10	149	26,1%	142	30,0%	
	>10 a 20	62	10,9%	59	12,5%	
	>20 a 30	19	3,3%	44	9,3%	
	>30 a 40	18	3,2%	27	5,7%	
	>40 a 50	11	1,9%	18	3,8%	
	>50	73	12,8%	68	14,4%	

5.2.2. Comparação entre controles recrutados nos cinco centros do estudo

Foram realizadas comparações dos controles selecionados nos cinco hospitais do estudo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC), Hospital Heliópolis (HH), Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC), Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (ABC) e Hospital de Câncer de Barretos (HB).

Os controles tiveram diferenças, estatisticamente significantes, entre centros com relação a sexo, escolaridade, parente com câncer (Tabela 5.2.2.1). Por meio da análise de resíduos notou-se maior percentual de controles do sexo masculino nos hospitais ABC (81,3%) e HB (82,5%), e maior percentual de controles do sexo feminino nos hospitais HC (48,5%) e ICAVC (77,8%). Com relação à escolaridade, há maior percentual de controles sem educação formal no HH e no ABC e o grupo de controles com maior escolaridade foi observado no ICAVC. Nos hospitais ICAVC e HB identificou-se maior proporção de controles com parentes com câncer, 62,9% e 55,5%, respectivamente.

Tabela 5.2.2.1 – Comparação das características gerais dos controles entre os centros

	Centro ^c										valor de p
	HC		HH		ICAVC		ABC		HB		
	(n=505)		(n=50)		(n=36)		(n=32)		(n=440)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico de DM											
Sem DM	404	80,0%	39	78,0%	34	94,4%	27	84,4%	350	79,5%	0,263
Com DM	101	20,0%	11	22,0%	2	5,6%	5	15,6%	90	20,5%	
Sexo											
Masculino	260	51,5%	36	72,0%	8	22,2%	26	81,3% ^a	363	82,5% ^a	<0,001
Feminino	245	48,5% ^a	14	28,0%	28	77,8% ^a	6	18,8%	77	17,5%	
Escolaridade											
Sem educação formal	36	7,1%	12	24,0% ^a	3	8,3%	5	15,6% ^a	18	4,1%	<0,001
Fundamental incompleto	222	44,0%	16	32,0%	5	13,9%	13	40,6%	217	49,4% ^a	
Fundamental completo	93	18,5% ^a	13	26,0% ^a	5	13,9%	4	12,5%	47	10,7%	
Ensino médio completo	110	21,8%	6	12,0%	15	41,7% ^a	8	25,0%	100	22,8%	
Superior completo	43	8,5%	3	6,0%	8	22,2% ^a	2	6,3%	57	13,0%	
IMC ^b											
<18,5 kg/m ²	10	2,0%	3	6,4%	1	3,0%	0	0,0%	11	2,5%	0,094
18,5 <25 kg/m ²	187	37,9%	15	31,9%	18	54,5%	17	54,8%	142	32,3%	
25 <30 kg/m ²	179	36,2%	15	31,9%	9	27,3%	9	29,0%	163	37,0%	
≥30 kg/m ²	118	23,9%	14	29,8%	5	15,2%	5	16,1%	124	28,2%	
Parentes com câncer											
Não	321	65,4%	39	78,0%	13	37,1%	23	71,9%	194	44,5%	<0,001
Sim	170	34,6%	11	22,0%	22	62,9% ^a	9	28,1%	242	55,5% ^a	

^a categoria com resíduos padronizados > 1,96

^b IMC: índice de massa corpórea

^c HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

Na tabela 5.2.2.2 encontram-se os resultados das comparações de consumo de tabaco e álcool entre os controles dos diferentes centros. Para todas as variáveis foram evidenciadas diferenças, estatisticamente significantes, entre centros. Pela análise de resíduos notou-se maior percentual de controles não fumantes no HC (56,7%) e maior percentual de fumantes atuais no HH e no ABC (46,9% e 37,5%, respectivamente).

Com relação ao consumo de bebidas alcoólicas, o HC e o ICAVC apresentaram os maiores percentuais de controles não bebedores, respectivamente 45% e 63,9%. No HB observou-se o grupo de controles com maior proporção de consumidores atuais de álcool (57,9%) comparado aos demais hospitais.

Na tabela 5.2.2.3 encontram-se os resultados da comparação da média de idade entre os controles dos diferentes centros. Pelo teste de análise de variância, observou-se diferença de idades entre os centros. Para identificação de quais centros se diferenciaram entre si foram realizadas as comparações múltiplas. Os controles do HB apresentaram média de idade maior do que os demais centros ($59,8 \pm 9,7$ anos), exceto com relação aos controles do ABC.

Tabela 5.2.2.2 – Comparação de *status* e quantidade de consumo de tabaco e álcool dos controles entre os centros

		Centro ^b										valor de p
		HC		HH		ICAVC		ABC		HB		
		(n=505)		(n=50)		(n=36)		(n=32)		(n=440)		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Status de tabaco												
Não fumante	284	56,7% ^a	11	22,4%	20	57,1%	12	37,5%	198	45,0%	<0,001	
Ex-fumante	155	30,9%	15	30,6%	7	20,0%	8	25,0%	175	39,8% ^a		
Fumante atual	62	12,4%	23	46,9% ^a	8	22,9%	12	37,5% ^a	67	15,2%		
Tabaco (maços-ano)												
Não fumante	284	56,7%	11	22,4%	20	57,1%	12	37,5%	198	45,0%	<0,001	
>0 a 10	81	16,2%	10	20,4%	9	25,7%	1	3,1%	66	15,0%		
>11 a 20	40	8,0%	8	16,3%	3	8,6%	7	21,9% ^a	37	8,4%		
>21 a 30	28	5,6%	6	12,2%	1	2,9%	3	9,4%	25	5,7%		
>31 a 40	18	3,6%	5	10,2%	2	5,7%	2	6,3%	30	6,8%		
>41 a 50	16	3,2%	3	6,1%	0	0,0%	0	0,0%	25	5,7%		
>50	34	6,8%	6	12,2%	0	0,0%	7	21,9% ^a	59	13,4% ^a		
Status de álcool												
Não bebedor	220	45,0% ^a	10	20,0%	23	63,9% ^a	8	25,8%	92	21,1%	<0,001	
Ex-bebedor	122	24,9%	13	26,0%	1	2,8%	8	25,8%	92	21,1%		
Bebedor atual	147	30,1%	27	54,0%	12	33,3%	15	48,4%	253	57,9% ^a		
Álcool (g/ dia)												
Não bebedor	220	45,0%	10	20,0%	23	63,9%	8	25,8%	92	21,1%	<0,001	
>0 até10	133	27,2%	12	24,0%	7	19,4%	4	12,9%	135	30,9%		
>10 a 20	51	10,4%	7	14,0%	1	2,8%	4	12,9%	58	13,3%		
>20 a 30	18	3,7%	1	2,0%	1	2,8%	0	0,0%	43	9,8% ^a		
>30 a 40	13	2,7%	2	4,0%	1	2,8%	3	9,7%	26	5,9% ^a		
>40 a 50	5	1,0%	3	6,0%	1	2,8%	3	9,7% ^a	17	3,9%		
>50	49	10,0%	15	30,0% ^a	2	5,6%	9	29,0% ^a	66	15,1%		

^a categoria com resíduos padronizados > 1,96

^b HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

Tabela 5.2.2.3 – Comparação de idade entre os centros

		Centro ^a					Valor de p
		HC (n=505)	HH (n=50)	ICAVC (n=36)	ABC (n=32)	HB (n=440)	
Idade	média	54,7 ^b	51,2	47,1	53,5	59,8 ^{c d e}	<0,001
	desvio padrão	14,6	12,9	11,9	13,9	9,7	

^a HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

^b p= 0,005 (comparação múltipla: HC x ICAVC)

^c p<0,001 (comparação múltipla: HC x HB)

^d p<0,001 (comparação múltipla: HH x HB)

^e p <0,001 (comparação múltipla: ICAVC x HB)

5.2.3. Comparação entre casos recrutados nos cinco centros do estudo

Na comparação dos casos entre os cinco centros do estudo foram identificadas diferenças, estatisticamente significantes, entre centros com relação ao percentual de parentes de primeiro grau com câncer (Tabela 5.2.3.1). Por meio da análise de resíduos notou-se maior percentual de casos com parentes de primeiro grau com câncer no hospital HH (70,7%).

Na tabela 5.2.3.2 encontram-se os resultados das comparações de consumo de tabaco e álcool entre os casos dos diferentes centros. Apenas foram evidenciadas diferenças, estatisticamente significantes, entre centros com relação ao consumo de tabaco. Pela análise de resíduos notou-se maior percentual de casos com alto consumo de tabaco (50 maços-anos ou mais) no HB (56,7%).

Na tabela 5.2.3.3 encontram-se os resultados da comparação da média de idade dos casos entre os diferentes centros em que, pelo teste de análise de variância, observou-se diferença na média de idade entre os centros. Através das comparações múltiplas, notou-se que a média de idade dos casos do ICAVC ($61,3 \pm 10,1$ anos) foi maior do que a média de idade do hospital HB ($58,3 \pm 10,6$ anos).

Tabela 5.2.3.1 – Comparação das características gerais dos casos entre os centros

		Centro ^c										valor de p
		HC		HH		ICAVC		ABC		HB		
		(n=233)		(n=135)		(n=183)		(n=61)		(n=409)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico de DM												
Sem DM		191	82,0%	117	86,7%	153	83,6%	53	86,9%	357	87,3%	0,395
Com DM		42	18,0%	18	13,3%	30	16,4%	8	13,1%	52	12,7%	
Sexo												
Masculino		198	85,0%	115	85,2%	158	86,3%	58	95,1%	355	86,8%	0,335
Feminino		35	15,0%	20	14,8%	25	13,7%	3	4,9%	54	13,2%	
Escolaridade												
Sem educação formal		37	15,9%	17	12,6%	26	14,7%	7	11,5%	49	12,3%	0,158
Fundamental incompleto		118	50,6%	88	65,2%	98	55,4%	32	52,5%	245	61,7%	
Fundamental completo		40	17,2%	18	13,3%	29	16,4%	11	18,0%	39	9,8%	
Ensino médio completo		32	13,7%	9	6,7%	19	10,7%	10	16,4%	49	12,3%	
Superior completo		6	2,6%	3	2,2%	5	2,8%	1	1,6%	15	3,8%	
IMC ^b												
<18,5 kg/m ²		12	5,6%	12	9,2%	7	4,1%	2	3,6%	15	4,1%	0,080
18,5 <25 kg/m ²		136	63,6%	62	47,3%	98	57,0%	31	55,4%	209	57,7%	
25 <30 kg/m ²		49	22,9%	40	30,5%	48	27,9%	21	37,5%	94	26,0%	
≥30 kg/m ²		17	7,9%	17	13,0%	19	11,0%	2	3,6%	44	12,2%	
Parentes com câncer												
Não		84	38,7%	39	29,3%	72	41,4%	23	38,3%	178	45,5% ^a	0,022
Sim		133	61,3%	94	70,7% ^a	102	58,6%	37	61,7%	213	54,5%	

^a categoria com resíduos padronizados > 1,96

^b IMC: índice de massa corpórea

^c HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

Tabela 5.2.3.2 – Comparação de *status* e quantidade de consumo de tabaco e álcool dos casos entre os centros

		Centro ^b										valor de p
		HC		HH		ICAVC		ABC		HB		
		(n=233)		(n=135)		(n=183)		(n=61)		(n=409)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Status de tabaco												
Não fumante		12	5,2%	8	6,0%	17	9,4%	1	1,6%	37	9,1%	0,218
Ex-fumante		60	26,0%	34	25,4%	48	26,5%	11	18,0%	96	23,6%	
Fumante atual		159	68,8%	92	68,7%	116	64,1%	49	80,3%	274	67,3%	
Tabaco (maços-ano)												
Não fumante		12	5,2%	8	6,0%	17	9,4%	1	1,6%	37	9,1%	<0,001
>0 a 10		11	4,8%	6	4,5%	8	4,4%	6	9,8%	23	5,7%	
>11 a 20		19	8,2%	14	10,4% ^a	7	3,9%	8	13,1% ^a	17	4,2%	
>21 a 30		29	12,6%	16	11,9%	16	8,8%	12	19,7% ^a	31	7,6%	
>31 a 40		26	11,3%	29	21,6% ^a	27	14,9%	3	4,9%	43	10,6%	
>41 a 50		25	10,8%	20	14,9%	28	15,5%	13	21,3%	49	12,0%	
>50		109	47,2%	41	30,6%	78	43,1%	18	29,5%	207	50,9% ^a	
Status de álcool												
Não bebedor		22	9,6%	21	16,0%	12	6,9%	2	3,4%	27	7,1%	0,096
Ex-bebedor		88	38,4%	47	35,9%	65	37,4%	22	37,9%	145	38,3%	
Bebedor atual		119	52,0%	63	48,1%	97	55,7%	34	58,6%	207	54,6%	
Álcool (g/ dia)												
Não bebedor		22	9,6%	21	16,0%	12	6,9%	2	3,4%	27	7,1%	0,065
>0 até10		18	7,9%	7	5,3%	25	14,4%	4	6,9%	33	8,7%	
>10 a 20		13	5,7%	6	4,6%	8	4,6%	4	6,9%	21	5,5%	
>20 a 30		7	3,1%	5	3,8%	9	5,2%	2	3,4%	23	6,1%	
>30 a 40		12	5,2%	7	5,3%	14	8,0%	1	1,7%	17	4,5%	
>40 a 50		10	4,4%	8	6,1%	11	6,3%	1	1,7%	16	4,2%	
>50		147	64,2%	77	58,8%	95	54,6%	44	75,9%	242	63,9%	

^a categoria com resíduos padronizados > 1,96

^b HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

Tabela 5.2.3.3 – Comparação de idade dos casos entre os centros

		Centro ^a					Valor de p
		HC (n=233)	HH (n=135)	ICAVC (n=183)	ABC (n=61)	HB (n=409)	
Idade	média	59,1	58,2	61,3 ^b	59,0	58,3	0,013
	desvio padrão	10,0	9,1	10,1	9,4	10,6	

^a HC: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HH: Hospital Heliópolis; ICAVC: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; ABC: Hospital Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC; HB: Hospital de Câncer de Barretos

^b p= 0,007 (comparação múltipla: ICAVC x HB)

5.3. Associação de DM e CCP

Nas tabelas a seguir são mostrados os resultados das comparações de pacientes com e sem DM para toda a amostra do estudo e, também, segmentado por sexo, localização, *status* e consumo de álcool e tabaco. O DM teve um efeito protetor ao CCP (OR = 0,68; IC 95%: 0,49-0,95) (Tabela 5.3.1). Observou-se inversa associação entre DM e CCP para o sexo masculino (OR = 0,68; IC 95%: 0,47-0,99), no entanto, como não houve efeito de interação entre DM e sexo ($p=0,479$), esta associação não pode ser confirmada.

DM foi inversamente associado ao CCP em todas as sub-localizações anatômicas (Tabela 5.3.2). O efeito protetor do DM foi estatisticamente significativo apenas para o câncer de faringe (OR = 0,43; IC 95%: 0,27-0,68), sendo protetor tanto para orofaringe (OR= 0,43; IC 95%: 0,26-0,71), quanto para hipofaringe (OR = 0,34; IC 95%: 0,15-0,75).

Na Tabela 5.3.3 estão relatados os resultados das comparações segmentados por *status* de tabaco e álcool. Houve interação para status de tabaco e DM ($p=0,027$) e, assim, pelos resultados podemos afirmar que DM tem um efeito protetor ao CCP apenas entre os usuários atuais de tabaco (OR = 0,42; IC 95%: 0,24-0,74). A Tabela 5.3.4 refere-se às análises segmentadas por nível de consumo de álcool e de tabaco. Não houve efeito de interação entre DM e consumo de tabaco ($p=0,054$), sendo assim, os resultados apenas sugerem que,

entre os tabagistas, quanto maior a quantidade de consumo de tabaco maior o efeito protetor de DM para o CCP. Entre os consumidores de mais de 40g de álcool por dia também houve associação inversa entre DM e CCP (OR = 0,56; IC 95%: 0,33-0,94), no entanto não foi verificado efeito de interação entre DM e consumo de álcool (p=0,138) para confirmar esta associação.

Tabela 5.3.1. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) para todos os participantes e estratificada por sexo

	Casos		Controles		valor de p	OR	(IC 95%)
	n	%	n	%			
Todos os indivíduos ^a	(n=1021)		(n=1063)				
Sem DM	871	85,3%	854	80,3%	0,022	1	
Com DM	150	14,7%	209	19,7%		0,68	(0,49 - 0,95)
Por sexo ^{b,c}							
Masculino	(n=884)		(n=693)				
Sem DM	758	85,7%	554	79,9%	0,042	1	
Com DM	126	14,3%	139	20,1%		0,68	(0,47 - 0,99)
Feminino	(n=137)		(n=370)				
Sem DM	113	82,5%	300	81,1%	0,532	1	
Com DM	24	17,5%	70	18,9%		0,80	(0,39 - 1,63)

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco, álcool e centro.

^b OR ajustado por idade, IMC, tabaco, álcool e centro.

^c Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e sexo p=0,479.

Tabela 5.3.2. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por localização de tumor

		Casos		Controles		valor de p	OR ^a	(IC 95%)
		n	%	n	%			
Por localização do tumor								
Cavidade oral		(n=349)		(n=1063)		0,221	1	(0,48 – 1,19)
Sem DM		288	82,5%	854	80,3%			
Com DM		61	17,5%	209	19,7%			
Faringe (Orofaringe+Hipofaringe)		(n=390)		(n=1063)		<0,001	1	(0,27 – 0,68)
Sem DM		345	88,5%	854	80,3%			
Com DM		45	11,5%	209	19,7%			
Orofaringe		(n=298)		(n=1063)		0,001	1	(0,26 – 0,71)
Sem DM		265	88,9%	854	80,3%			
Com DM		33	11,1%	209	19,7%			
Hipofaringe		(n=92)		(n=1063)		0,007	1	(0,15 - 0,75)
Sem DM		80	87,0%	854	80,3%			
Com DM		12	13,0%	209	19,7%			
Laringe		(n=214)		(n=1063)		0,465	1	(0,51 – 1,37)
Sem DM		175	81,8%	854	80,3%			
Com DM		39	18,2%	209	19,7%			

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco, álcool e centro.

Tabela 5.3.3. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por *status* de tabaco e álcool

		Casos		Controles		valor de p	OR	(IC 95%)
		n	%	n	%			
<i>Status</i> de tabaco ^{a, b}								
Não fumante		(n=75)		(n=525)		0,926	1	(0,50 – 2,16)
	Sem DM	62	82,7%	433	82,5%			
	Com DM	13	17,3%	92	17,5%			
Ex-fumante		(n=249)		(n=360)		0,966	1	(0,63 – 1,62)
	Sem DM	187	75,1%	272	75,6%			
	Com DM	62	24,9%	88	24,4%			
Fumante atual		(n=690)		(n=172)		0,003	1	(0,24 – 0,74)
	Sem DM	619	89,7%	145	84,3%			
	Com DM	71	10,3%	27	15,7%			
<i>Status</i> de álcool ^{c, d}								
Não bebedor		(n=84)		(n=353)		0,086	1	(0,20 – 1,11)
	Sem DM	70	83,3%	278	78,8%			
	Com DM	14	16,7%	75	21,2%			
Ex-bebedor		(n=367)		(n=236)		0,927	1	(0,58 – 1,82)
	Sem DM	309	84,2%	185	78,4%			
	Com DM	58	15,8%	51	21,6%			
Bebedor atual		(n=520)		(n=454)		0,159	1	(0,45 – 1,14)
	Sem DM	448	86,2%	374	82,4%			
	Com DM	72	13,8%	80	17,6%			

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, álcool e centro.

^b Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e *status* de tabaco p=0,027.

^c OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco e centro.

^d Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e *status* de álcool p=0,751.

Tabela 5.3.4. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) por consumo de tabaco e álcool

		Casos		Controles		valor de	OR	(IC 95%)
		n	%	n	%	p		
Consumo de tabaco (em maços-ano) ^{a, b}								
Não fumante		(n=75)		(n=525)				
	Sem DM	62	82,7%	433	82,5%	0,926	1	
	Com DM	13	17,3%	92	17,5%		1,04	(0,50 – 2,16)
0-40		(n=351)		(n=382)				
	Sem DM	303	86,3%	306	80,1%	0,400	1	
	Com DM	48	13,7%	76	19,9%		0,81	(0,50 – 1,32)
>40		(n=588)		(n=150)				
	Sem DM	503	85,5%	111	74,0%	0,002	1	
	Com DM	85	14,5%	39	26,0%		0,44	(0,26 – 0,74)
Consumo de álcool (em g/ dia) ^{c, d}								
Não bebedor		(n=84)		(n=353)				
	Sem DM	70	83,3%	278	78,8%	0,086	1	
	Com DM	14	16,7%	75	21,2%		0,47	(0,20 – 1,11)
0-40		(n=236)		(n=520)				
	Sem DM	194	82,2%	427	82,1%	0,775	1	
	Com DM	42	17,8%	93	17,9%		0,93	(0,55 – 1,57)
>40		(n=651)		(n=170)				
	Sem DM	563	86,5%	132	77,6%	0,027	1	
	Com DM	88	13,5%	38	22,4%		0,56	(0,33 – 0,94)

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, álcool e centro.

^b Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e consumo de tabaco p=0,054

^c OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco e centro.

^d Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e consumo de álcool p=0,138.

5.4. Análise da ocorrência ou não de DM e uso de metformina

A seguir são mostrados os resultados das análises de pacientes com DM, usuários ou não de metformina, comparados aos pacientes sem DM em toda a amostra do estudo e, também, como no tópico anterior, segmentado por sexo, localização, *status* e consumo de tabaco e álcool. O uso de metformina entre os participantes com DM foi associado a um risco inverso para CCP (OR = 0,54; IC 95%: 0,29-0,99) (Tabela 5.4.1).

A Tabela 5.4.2 mostra os resultados segmentados por localização do tumor. Pacientes com DM e usuários de metformina apresentam risco inverso de CCP em todas as localizações anatômicas. No entanto, entre os pacientes com câncer de laringe, há evidência estatística que ser diabético usuário de metformina tem um efeito protetor ao CCP (OR = 0,28; IC 95%: 0,10-0,81). O risco de câncer de faringe foi inverso nos diabéticos em ambos os grupos, usuários ou não de metformina. Apesar da pequena quantidade de indivíduos com DM usuários de metformina, a análise estatística foi realizada de forma exploratória e indicou risco inverso para o câncer de hipofaringe em diabéticos usuários de metformina. O risco de câncer de orofaringe foi inverso em ambos os grupos de diabéticos, usuários ou não de metformina.

Tabela 5.4.1. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina para todos os participantes e estratificada por sexo

	Casos		Controles		valor de p	OR	(IC 95%)
	n	%	n	%			
Todos os indivíduos ^a	(n=1021)		(n=587)				
Sem DM	871	85,3%	470	80,1%		1	
DM e uso de metformina	40	3,9%	48	8,2%	0,049	0,54	(0,29 – 0,99)
DM sem uso de metformina	110	10,8%	69	11,8%	0,142	0,72	(0,46 – 1,12)
Por sexo ^{b, c}							
Masculino	(n=885)		(n=322)				
Sem DM	758	85,7%	257	79,8%		1	
DM e uso de metformina	33	3,7%	25	7,8%	0,073	0,51	(0,24 – 1,07)
DM sem uso de metformina	93	10,5%	40	12,4%	0,134	0,67	(0,39 – 1,13)
Feminino	(n=137)		(n=265)				
Sem DM	113	82,5%	213	80,4%		1	
DM e uso de metformina	7	5,1%	23	8,7%	0,577	0,74	(0,26 – 2,11)
DM sem uso de metformina	17	12,4%	29	10,9%	0,744	0,88	(0,40 – 1,91)

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco e álcool.

^b OR ajustado por idade, IMC, tabaco e álcool.

^c Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e sexo p=0,001.

Tabela 5.4.2. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por localização do tumor

	Casos		Controles		valor de p	OR ^a	(IC 95%)	
	n	%	n	%				
Localizações								
Cavidade oral	(n=349)		(n=587)					
Sem DM	288	82,5%	470	80,1%		1		
DM e uso de metformina	22	6,3%	48	8,2%	0,365	0,72	(0,36 – 1,46)	
DM sem uso de metformina	39	11,2%	69	11,8%	0,293	0,74	(0,42 – 1,30)	
Faringe (Orofaringe+Hipofaringe)	(n=390)		(n=587)					
Sem DM	345	88,5%	470	80,1%		1		
DM e uso de metformina	11	2,8%	48	8,2%	0,023	0,34	(0,13 – 0,86)	
DM sem uso de metformina	34	8,7%	69	11,8%	0,004	0,41	(0,22 – 0,75)	
Orofaringe	(n=298)		(n=587)					
Sem DM	265	88,9%	470	80,1%		1		
DM e uso de metformina	9	3%	48	8,2%	0,050	0,37	(0,14 - 1,0)	
DM sem uso de metformina	24	8,1%	69	11,8%	0,006	0,39	(0,20 - 0,77)	
Hipofaringe	(n=92)		(n=587)					
Sem DM	80	87,0%	470	80,1%		1		
DM e uso de metformina	2	2,2%	48	8,2%	0,009	0,11	(0,02 - 0,58)	
DM sem uso de metformina	10	10,9%	69	11,8%	0,140	0,49	(0,19 -1,56)	
Laringe	(n=214)		(n=587)					
Sem DM	175	81,8%	470	80,1%		1		
DM e uso de metformina	7	3,3%	48	8,2%	0,019	0,28	(0,10 – 0,81)	
DM sem uso de metformina	32	15,0%	69	11,8%	0,655	1,16	(0,60 – 2,26)	

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC, tabaco e álcool.

Na Tabela 5.4.3 são apresentados os resultados relativos às comparações de DM segmentados por *status* de tabaco e álcool. Houve efeito de interação apenas entre DM e *status* de tabaco ($p= 0,001$). Na análise estratificada por *status* de tabaco, apenas no grupo de tabagistas atuais evidenciou-se que o uso de metformina entre os participantes diabéticos foi associado inversamente ao CCP (OR = 0,13; IC 95%: 0,04-0,44).

A Tabela 5.4.4 refere-se aos resultados separados por níveis de consumo de tabaco e álcool. Houve efeito de interação tanto entre DM e consumo de tabaco ($p= 0,002$), quanto entre DM e consumo de álcool ($p= 0,006$). Na análise estratificada por consumo de tabaco, embora sem evidência estatística, os resultados indicam que entre os consumidores de tabaco, independente da quantidade consumida, ser diabético usuário de metformina é fator protetor para CCP. Na análise estratificada por consumo de álcool, nota-se que entre os consumidores de mais de 40 gr de álcool por dia, os resultados evidenciam associação inversa entre DM, usuários de metformina, e CCP (OR = 0,31; IC 95%: 0,11 -0,88).

Tabela 5.4.3. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por *status* de tabaco e álcool

	Casos		Controles		valor de p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%			
<i>Status</i> de tabaco ^{a, b}							
Não fumante	(n=75)		(n=307)				
Sem DM	62	82,7%	246	80,1%		1	
DM e uso de metformina	6	8,0%	29	9,4%	0,443	0,68	(0,25 – 1,83)
DM sem uso de metformina	7	9,3%	32	10,4%	0,250	0,57	(0,22 – 1,49)
Ex-fumante	(n=249)		(n=178)				
Sem DM	187	75,1%	138	77,5%		1	
DM e uso de metformina	20	8,0%	14	7,9%	0,854	0,92	(0,40 – 2,14)
DM sem uso de metformina	42	16,9%	26	14,6%	0,711	1,13	(0,59 – 2,15)
Fumante atual	(n=690)		(n=97)				
Sem DM	619	89,7%	83	85,6%		1	
DM e uso de metformina	13	1,9%	5	5,2%	0,001	0,13	(0,04 – 0,44)
DM sem uso de metformina	58	8,4%	9	9,3%	0,269	0,61	(0,26 – 1,46)
<i>Status</i> de álcool ^{c, d}							
Não bebedor	(n=84)		(n=238)				
Sem DM	70	83,3%	185	77,7%		1	
DM e uso de metformina	5	6,0%	25	10,5%	0,274	0,53	(0,17 – 1,66)
DM sem uso de metformina	9	10,7%	28	11,8%	0,061	0,39	(0,15 – 1,05)
Ex-bebedor	(n=367)		(n=143)				
Sem DM	309	84,2%	112	78,3%		1	
DM e uso de metformina	14	3,8%	11	7,7%	0,541	0,72	(0,26 – 2,05)
DM sem uso de metformina	44	12,0%	20	14,0%	0,934	1,03	(0,49 – 2,19)
Bebedor atual	(n=520)		(n=189)				
Sem DM	448	86,2%	159	84,1%		1	
DM e uso de metformina	21	4,0%	12	6,3%	0,572	0,74	(0,27 – 2,08)
DM sem uso de metformina	51	9,8%	18	9,5%	0,818	0,91	(0,41 – 2,02)

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC e álcool.

^b Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e *status* de tabaco p=0,001.

^c OR ajustado por idade, sexo, IMC e tabaco.

^d Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e *status* de álcool p=0,176.

Tabela 5.4.4. Odds ratios (OR) e intervalos com 95% de confiança (IC 95%) para câncer de cabeça e pescoço (CCP) de acordo com diabetes mellitus (DM) e uso de metformina por consumo de tabaco e álcool

		Casos		Controles		valor de p	OR	(IC 95%)
		n	%	n	%			
Consumo de Tabaco (maços ano) ^{a, b}								
Não fumante		(n=75)		(n=307)				
	Sem DM	62	82,7%	246	80,1%		1	
	DM e uso de metformina	6	8,0%	29	9,4%	0,443	0,68	(0,25 – 1,83)
	DM sem uso de metformina	7	9,3%	32	10,4%	0,250	0,57	(0,22 – 1,49)
0-40		(n=351)		(n=209)				
	Sem DM	303	86,3%	172	82,3%		1	
	DM e uso de metformina	13	3,7%	13	6,2%	0,065	0,42	(0,17 – 1,06)
	DM sem uso de metformina	35	10,0%	24	11,5%	0,816	1,08	(0,56 – 2,10)
>40		(n=588)		(n=66)				
	Sem DM	503	85,5%	49	74,2%		1	
	DM e uso de metformina	20	3,4%	6	9,1%	0,066	0,36	(0,12 – 1,07)
	DM sem uso de metformina	65	11,1%	11	16,7%	0,104	0,53	(0,25 – 1,14)
Consumo de álcool (em g/dia) ^{c, d}								
Não bebedor		(n=84)		(n=238)				
	Sem DM	70	83,3%	185	77,7%		1	
	DM e uso de metformina	5	6,0%	25	10,5%	0,274	0,53	(0,17 – 1,66)
	DM sem uso de metformina	9	10,7%	28	11,8%	0,061	0,39	(0,15 – 1,05)
0-40		(n=236)		(n=248)				
	Sem DM	194	82,2%	203	81,9%		1	
	DM e uso de metformina	15	6,4%	16	6,5%	0,704	1,21	(0,46 – 3,16)
	DM sem uso de metformina	27	11,4%	29	11,7%	0,958	0,98	(0,48 – 2,00)
>40		(n=651)		(n=84)				
	Sem DM	563	86,5%	68	81,0%		1	
	DM e uso de metformina	20	3,1%	7	8,3%	0,028	0,31	(0,11 0,88)
	DM sem uso de metformina	68	10,4%	9	10,7%	0,571	0,78	(0,34 – 1,83)

^a OR ajustado por idade, sexo, IMC e álcool.

^b Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e consumo de tabaco p=0,002.

^c OR ajustado por idade, sexo, IMC e tabaco.

^d Teste de razão de máxima verossimilhança: interação entre DM e consumo de álcool p=0,006.

6. Discussão

Neste estudo caso-controle foi identificada associação inversa entre DM e CCP. Esta associação também foi observada em subgrupos como fumantes atuais e participantes com câncer nas localizações de faringe e laringe. Uma possível explicação para este risco inverso pode ser o uso de metformina por indivíduos com DM. No estudo, os usuários de metformina tiveram risco inverso de CCP. A associação inversa de DM e CCP também foi observada entre diabéticos usuários de metformina que eram fumantes atuais ou fortes consumidores de álcool.

A disponibilidade de resultados de A1C para a maioria dos participantes (76,6%) deve ser ressaltada como uma inovação deste estudo. Utilizando-se apenas a informação auto-referida, como em outros estudos, porcentagens consideráveis de casos (30,5%) e controles (28%) não seriam classificados como portadores de DM; e as associações observadas entre DM e CCP teriam resultados enviesados. Neste estudo, o percentual de pacientes inicialmente não diagnosticados com DM foi em torno de 30%. Este resultado é inferior ao único inquérito brasileiro que realizou a comparação entre prevalência de DM auto-referida e a prevalência por meio de exame de sangue. Neste inquérito de 1989, o percentual de indivíduos não diagnosticados foi de 46% (MALERBI e FRANCO, 1992). Em outro estudo mais recente, uma importante coorte brasileira denominada “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA) realizada em seis capitais brasileiras com 15.102 participantes, o percentual de pacientes com DM não diagnosticados foi de 50,6% (SCHMIDT et al., 2014). A diferença encontrada nos estudos citados, comparados com o presente estudo, é, provavelmente, devido

ao fato deste estudo ter sido realizado com indivíduos hospitalizados ou em acompanhamento de pacientes hospitalizados, fato que possivelmente os torna mais atentos a aspectos relacionados à saúde.

Outro aspecto positivo do presente estudo foi a possibilidade de aprofundar a investigação da ocorrência de DM e do uso de medicamentos para DM pela avaliação dos prontuários médicos. Nesta abordagem identificou-se 13% de casos e 15,5% de controles com DM não reconhecidos inicialmente.

Dois tipos de controles foram utilizados neste estudo: hospitalares e visitantes. Assumindo-se haver diferenças entre os perfis dos dois grupos de controles, foram realizadas comparações dos grupos para avaliar como tais diferenças interfeririam na análise dos dados. Não foi identificada diferença em relação ao DM, no entanto, foram encontradas diferenças entre as variáveis de confusão. Aprofundando-se a compreensão do perfil dos diferentes controles, seguiu-se com uma análise mais detalhada, comparando-se os controles selecionados nos diferentes centros. Nas comparações esperava-se que os dois centros que selecionaram controles visitantes (HB e ICAVC) tivessem características semelhantes e se diferenciassem dos demais centros (HC, HH e ABC), porém não foi o que se notou. Apenas na comparação do percentual de parentes com câncer o perfil foi semelhante nos dois hospitais com controles visitantes, fato esperado uma vez que, na maioria das vezes, quem acompanha um paciente ao hospital é um familiar (PROCHNOW et al., 2009). Para as demais características, o perfil dos controles se diferenciou entre os centros, independente da origem: hospital geral ou hospital de câncer. Também foi realizada comparação dos casos entre os diferentes centros com relação a DM e as variáveis de

confusão do estudo. Foram encontradas diferenças entre os centros com relação ao percentual de parentes com câncer, consumo de tabaco e idade dos casos. Dada a diferença entre os hospitais, ficou acentuada a importância da inserção e ajuste da variabilidade entre os centros nas análises estatísticas para avaliação do risco de DM no CCP. A heterogeneidade entre os centros foi testada e evidenciada ($p < 0,001$) e, assim, a informação de centro foi utilizada no modelo como variável de ajuste.

Tanto entre homens como mulheres com DM observou-se risco inverso com CCP, porém, sem evidências estatísticas. Entre os homens notou-se risco inverso de CCP entre diabéticos usuários de metformina ($p = 0,073$). Não houve associação, estatisticamente significativa, entre DM e CCP nas mulheres, provavelmente, como decorrência do restrito número de participantes do sexo feminino no estudo. No entanto, é importante destacar o comportamento diferenciado entre os sexos com relação ao consumo de tabaco e de álcool, os principais fatores de risco para CCP. No estudo, poucas mulheres consumiam altos níveis de tabaco ou de álcool. Entre os homens, 50,6% eram consumidores de mais de 40 gramas de álcool por dia; entre as mulheres este percentual foi de apenas 9,1%. A diferença de fumantes não foi tão acentuada, mas a porcentagem de fumantes pesados entre os homens foi de 32,1% em comparação com apenas 11,2% nas mulheres.

Estudos anteriores sobre a associação entre o DM e sub-localizações anatômicas de CCP mostraram resultados contraditórios (KURIKI et al., 2007; BOSETTI et al., 2012; STOTT-MILLER et al., 2012; NAKAMURA et al., 2013; STOTT-MILLER et al., 2013; TSENG et al., 2014; LIU et al., 2015). Os resultados

do presente estudo mostraram associação inversa entre DM e CCP, e foram similares aos resultados de estudo realizado nos Estados Unidos com uma grande base de dados comportando pessoas com mais de 68 anos de idade (OR = 0,92; IC 95%: 0,88-0,96) (STOTT-MILLER et al., 2013).

Ainda em concordância com o presente estudo, a associação inversa de DM com o risco de câncer entre os usuários de metformina também foi observada em outros estudos (TSENG, 2014a; LIN et al., 2015; STOPSACK et al., 2016). Poucos estudos avaliaram a associação entre metformina e CCP, mas, no entanto, o efeito protetor de metformina para o CCP ainda não é conclusivo. Dois estudos apresentaram associação inversa entre o uso de metformina e o CCP com valores de iguais a HR = 0,58 (IC 95%: 0.48-0.71) e HR= 0,66 (IC 95%: 0.55-0.79) (TSENG, 2014b; YEN et al., 2014), enquanto outro estudo não apresentou associação entre o uso de metformina e o CCP (OR = 0,91; IC 95%: 0,64-1,29) (BECKER et al., 2014). No entanto, nenhum estudo apresentou associação positiva entre Metformina e CCP.

SIKKA et al. (2012) mostraram que a metformina é um potencial inibidor do crescimento celular em carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. A proteção conferida pelo uso de metformina pode ser explicada pelo seu papel na ativação de adenosina-monofosfato-ativado proteína quinase (AMPK) (MUSI et al., 2002; NOTO et al., 2012). AMPK é uma enzima e sua ativação inibe a síntese proteica e, também, a ação da proteína mTOR que tem importante papel para a proliferação celular. Sua atividade desregulada está presente em vários tipos de cânceres (DEL BARCO et al., 2011; NOTO et al., 2012). A via de ação da mTOR é regulada tanto pela AMPK como pela proteína AKT (proteína serina/ treonina quinase), embora as

duas proteínas tenham funções opostas. A AKT tem papel regulador nos processos celulares, tais como apoptose, proliferação, diferenciação, e metabolismo (NICHOLSON e ANDERSON, 2002). Em resposta a um estímulo externo, a AKT ativa a via mTOR, que irá contribuir para a proliferação celular. Por outro lado, a AMPK pode inibir a ação de mTOR, diminuindo a proliferação celular. O uso de metformina pode ativar a AMPK, inibindo assim a ação da mTOR e, por conseguinte, diminuindo a proliferação celular (VIGNERI et al., 2009; NOTO et al., 2012; BHAT et al., 2015).

A ativação persistente da AKT está presente em vários tipos de câncer, incluindo o CCP (AMORNPHIMOLTHAM et al., 2004). Embora o tabaco e o consumo de álcool sejam os principais fatores de risco para CCP, o mecanismo molecular envolvido na associação destes fatores com o CCP ainda não é absolutamente claro. Poucos estudos investigaram a relação entre esses fatores de risco e a ativação da AKT e da mTOR, especialmente em CCP. No CCP há registro de apenas um estudo que mostrou que tanto o álcool como o tabaco ativaram a AKT (ISLAM et al., 2014). Outro estudo mostrou que o NNK, principal agente cancerígeno do tabaco, está associado com a ativação de AKT em pacientes com CCP (WEBER et al., 2011). De forma análoga, embora não em CCP, verificou-se que o tabaco promove a tumorigênese pulmonar por meio da ativação da sinalização da via AKT/ mTOR (MEMMOTT e DENNIS, 2010). Assim, acredita-se que a rota seja semelhante, pois são tipos de câncer em que o tabaco tem papel importante na etiologia.

Outra evidência deste estudo foi a associação inversa de DM com CCP em fumantes atuais, restrita a usuários de metformina. Apesar da extensiva busca na

literatura científica, nenhum estudo foi encontrado sobre a relação entre tabaco e metformina no CCP. Entretanto, em estudo experimental com animais utilizando carcinogênese-induzida pelo tabaco foi observado que a metformina previne a tumorigênese de pulmão (MEMMOTT et al., 2010). Assim, a metformina foi sugerida como um agente quimiopreventivo contra o câncer de pulmão entre os fumantes com alto consumo de tabaco (ANTONOFF e D'CUNHA, 2010). É possível especular que o mecanismo da ação da metformina seja semelhante tanto para o câncer de pulmão quanto para o CCP.

Este estudo também foi o primeiro a investigar a associação entre o uso de metformina e CCP em indivíduos diabéticos e bebedores de altas quantidades de álcool, indicando que a metformina tem efeito protetor para CCP em usuários intensivos de álcool. Os resultados aqui apresentados de associação inversa de DM e CCP não são totalmente surpreendentes considerando-se os resultados registrados na literatura científica de experimentos com modelos animais. Num estudo em grupo de ratos com consumo crônico de álcool mostrou-se a redução na enzima AMPK, porém, o grupo com consumo de etanol tratado com metformina mostrou melhora na lesão hepática pela ativação da AMPK e, por conseguinte, aumento da enzima AMPK, diminuindo a proliferação celular. O nível de AMPK foi semelhante ao grupo de ratos sem metformina e sem consumo de álcool (ZHU et al., 2014). O efeito protetor do DM em usuários de metformina e consumidores abusivos de álcool pode ser explicado na ativação da AMPK pelo uso metformina, mas novos estudos devem ser realizados para avaliar e compreender melhor este mecanismo.

Observou-se associação inversa entre DM e as diferentes localizações anatômicas de CCP em usuários de metformina. Todavia a associação foi estatisticamente significativa apenas para o câncer de laringe. BECKER et al. (2014) também relataram redução no risco de câncer de laringe em usuários de metformina de longo prazo. Os autores observaram ainda associação inversa entre DM e o câncer de faringe, independentemente do uso de metformina. Apesar da ausência de poder estatístico no presente estudo para avaliar orofaringe e hipofaringe separadamente, os resultados indicaram risco reduzido de câncer de hipofaringe entre os diabéticos usuários metformina. O grupo de diabéticos teve associação inversa com o câncer de orofaringe, independentemente do uso de metformina. STOTT-MILLER et al., (2012) não encontraram associação entre DM e câncer da orofaringe ou outras sub-localizações anatômicas de CCP.

Há crescentes evidências de que proporção substantiva de tumores de orofaringe estaria associada com o papilomavírus humano (HPV) (RETTIG e D'SOUZA, 2015). Uma possível associação de HPV e DM poderia ter sido investigada. No entanto, não se obteve informação sobre HPV neste estudo, impossibilitando adicionar esta variável nos modelos estatísticos, o que pode ter interferido nos resultados do câncer de orofaringe.

Há, também, outras limitações neste estudo. Os controles visitantes tiveram que ser excluídos das análises com metformina, pois não possuíam registros médicos. Além disso, como em outras investigações, não foi possível separar DM por tipo. A informação do tipo de DM não estava disponível para 33,3% dos casos e 25,8% dos controles. No entanto, embora a metformina seja utilizada principalmente na DM tipo 2, seu uso em indivíduos com DM tipo 1 tem aumentado

nos últimos anos, uma vez que pode contribuir para a diminuição da dose diária de insulina (LIU et al., 2015). No presente estudo, a metformina era usada por cinco (27,8%) dos 18 participantes com DM tipo 1.

Outro ponto que deve ser salientado é que não foi utilizada a informação de parentes com câncer como variável de ajuste nos modelos das análises de DM, pois os resultados aparentavam distorções, uma vez que o percentual de parentes com câncer foi maior no grupo controle (43,5%) do que entre os casos (40,6%). Embora seja conhecida a associação entre familiares com câncer e o risco de CCP, o risco atribuível exclusivamente a este fator é baixo (NEGRI et al., 2009; RADOŮ et al., 2015). Portanto, esta variável foi excluída para ajuste dos modelos estatísticos realizados.

O desenho de estudo inicial do GENCAPO 2 foi um caso controle pareado por frequência de sexo e idade com os casos. No entanto, o pareamento somente foi possível em alguns centros. Houve uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino entre os casos (86,6%) do que entre os controles (65,2%). O viés de seleção ocorreu, principalmente, nos hospitais HC e ICAVC que recrutaram um percentual muito maior de controles femininos do que os demais hospitais. Embora tenha ocorrido esta desproporção, o problema foi minimizado, através dos o ajuste por sexo nos modelos estatísticos.

Em conclusão, verificou-se uma associação inversa entre DM e CCP, apontando que DM é protetor ao CCP. Essa proteção é maior entre os usuários de metformina. Estes resultados podem sugerir que uma investigação aprofundada da ação da metformina e seu mecanismo na proteção do CCP pode tornar este medicamento como uma abordagem de quimioprevenção ao CCP.

7. Conclusões

- Há uma associação inversa entre DM e CCP;
- O risco reverso de CCP em indivíduos com DM é destacada em fumantes atuais;
- A associação inversa entre DM e CCP pode ser, ao menos parcialmente, explicada pelo consumo de metformina, uma vez que o uso de metformina em pacientes com DM foi inversamente associado com o risco de CCP;
- Há associação inversa entre DM e o câncer de faringe, independente do uso de metformina;
- O uso de metformina foi inversamente associado com o risco de CCP em usuários de tabaco e consumidores de níveis excessivos de álcool.

8. Referências bibliográficas

AGUIAR, M. J. B.; SILVA, S. C.; LEÃO, L. L. Genética do diabetes. In: LYRA, R.; CAVALCANTE, N. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 2. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009. p. 71–77.

AHRENS, W.; POHLABELN, H.; FORAITA, R.; NELIS, M.; LAGIOU, P.; LAGIOU, A.; BOUCHARDY, C.; SLAMOVA, A.; SCHEJBALOVA, M.; MERLETTI, F.; RICHIARDI, L.; KJAERHEIM, K.; AGUDO, A.; CASTELLSAGUE, X.; MACFARLANE, T. V.; MACFARLANE, G. J.; LEE, Y.-C. A.; TALAMINI, R.; BARZAN, L.; CANOVA, C.; SIMONATO, L.; THOMSON, P.; MCKINNEY, P. A.; MCMAHON, A. D.; ZNAOR, A.; HEALY, C. M.; MCCARTAN, B. E.; METSPALU, A.; MARRON, M.; HASHIBE, M.; CONWAY, D. I.; BRENNAN, P. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: the ARCAGE study. **Oral Oncology**, v. 50, p. 616–625, 2014.

ALMEIDA-PITITTO, B.; DIAS, M. L.; MORAES, A. C. F.; FERREIRA, S. R. G.; FRANCO, D. R.; ELIASCHEWITZ; FREDDY GOLDBERG. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 8, p. 17–28, 2015.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/ AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY. Statement on the use of hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes. **Endocrine Practice**, v. 16, p. 155–156, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, p. 62–65, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, p. 81–90, 2014.

AMORNPHIMOLTHAM, P.; SRIURANPONG, V.; PATEL, V.; BENAVIDES, F.; CONTI, C. J.; SAUK, J.; SAUSVILLE, E. A.; MOLINOLO, A. A.; GUTKIND, J. S.

Persistent activation of the Akt pathway in head and neck squamous cell carcinoma: a potential target for UCN-01. **Clinical Cancer Research**, v. 10, p. 4029–4037, 2004.

ANTONOFF, M. B.; D'CUNHA, J. Teaching an old drug new tricks: metformin as a targeted therapy for lung cancer. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 22, p. 195–196, 2010.

ARCIDIACONO, B.; IIRITANO, S.; NOCERA, A.; POSSIDENTE, K.; NEVOLO, M. T.; VENTURA, V.; FOTI, D.; CHIEFARI, E.; BRUNETTI, A. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 1–12, 2012.

ATCHISON, E. A.; GRIDLEY, G.; CARREON, J. D.; LEITZMANN, M. F.; MCGLYNN, K. A. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. **International Journal of Cancer**, v. 128, p. 635–643, 2011.

BARONE, B. B.; HSIN-CHIEH, Y.; SNYDER, C. F.; PEAIRS, K. S.; STEIN, K. B.; DERR, R. L.; WOLFF, A. C.; BRANCATI, F. L. Long-term mortality in cancer patients with preexisting diabetes. **JAMA**, v. 300, p. 2754–2764, 2008.

BECKER, C.; JICK, S. S.; MEIER, C. R.; BODMER, M. Metformin and the risk of head and neck cancer: a case-control analysis. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 16, p. 1148–1154, 2014.

BEWICK, V.; CHEEK, L.; BALL, J. Statistics review 14: Logistic regression. **Critical Care**, v. 9, p. 112–118, 2005.

BHAT, A.; SEBASTIANI, G.; BHAT, M. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 7, p. 1652–1659, 2015.

BOFFETTA, P.; HASHIBE, M. Alcohol and cancer. **Lancet Oncology**, v. 7, p. 149–56, 2006.

BOSETTI, C.; ROSATO, V.; POLESEL, J.; LEVI, F.; TALAMINI, R.; MONTELLA, M.; NEGRI, E.; TAVANI, A.; ZUCCHETTO, A.; FRANCESCHI, S.;

CORRAO, G.; LA VECCHIA, C. Diabetes mellitus and cancer risk in a network of case-control studies. **Nutrition and Cancer**, v. 64, p. 643–651, 2012.

BRASIL. Ministério de Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional do Câncer. p. 1–126, 2014.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística básica**. 8a. ed. São Paulo: Saraiva, 2013.

CHATURVEDI, A. K.; ANDERSON, W. F.; LORTET-TIEULENT, J.; CURADO, M. P.; FERLAY, J.; FRANCESCHI, S.; ROSENBERG, P. S.; BRAY, F.; GILLISON, M. L. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, p. 4550–4559, 2013.

CHI, A. C.; DAY, T. A.; NEVILLE, B. W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma — an update. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 65, p. 401–421, 2015.

CHOI, S.; MYERS, J. N. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. **Journal of Dental Research**, v. 87, p. 14–32, 2007.

CHUANG, S.; JENAB, M.; HECK, J. E.; BOSETTI, C.; TALAMINI, R.; MATSUO, K.; CASTELLSAGUE, X.; FRANCESCHI, S.; HERRERO, R.; DEBORAH, M.; LA VECCHIA, C.; MORGENSTERN, H.; ZHANG, Z.; LEVI, F. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE Consortium. **Cancer Causes & Control**, v. 23, p. 1–19, 2013.

CONWAY, D. I.; BRENNER, D. R.; MCMAHON, A. D.; MACPHERSON, L. M. D.; AGUDO, A.; AHRENS, W.; BOSETTI, C.; BRENNER, H.; CASTELLSAGUE, X.; CHEN, C.; CURADO, M. P.; CURIONI, O. a.; DAL MASO, L.; DAUDT, A. W.; DE GOIS FILHO, J. F.; D'SOUZA, G.; EDEFONTI, V.; FABIANOVA, E.; FERNANDEZ, L.; FRANCESCHI, S.; GILLISON, M.; HAYES, R. B.; HEALY, C. M.; HERRERO, R.; HOLCATOVA, I.; JAYAPRAKASH, V.; KELSEY, K.; KJAERHEIM, K.; KOIFMAN, S.; LA VECCHIA, C.; LAGIOU, P.; LAZARUS, P.;

LEVI, F.; LISSOWSKA, J.; LUCE, D.; MACFARLANE, T. V.; MATES, D.; MATOS, E.; MCCLEAN, M.; MENEZES, A. M.; MENVIELLE, G.; MERLETTI, F.; MORGENSTERN, H.; MOYSICH, K.; MÜLLER, H.; MUSCAT, J.; OLSHAN, A. F.; PURDUE, M. P.; RAMROTH, H.; RICHIARDI, L.; RUDNAI, P.; SCHANTZ, S.; SCHWARTZ, S. M.; SHANGINA, O.; SIMONATO, L.; SMITH, E.; STUCKER, I.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; THOMSON, P.; VAUGHAN, T. L.; WEI, Q.; WINN, D. M.; WUNSCH-FILHO, V.; YU, G. P.; ZHANG, Z. F.; ZHENG, T.; ZNAOR, A.; BOFFETTA, P.; CHUANG, S. C.; GHODRAT, M.; AMY LEE, Y. C.; HASHIBE, M.; BRENNAN, P. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. **International Journal of Cancer**, v. 136, p. 1125–1139, 2015.

DEL BARCO, S.; VAZQUEZ-MARTIN, A.; CUFÍ, S.; OLIVERAS-FERRAROS, C.; BOSCH-BARRERA, J.; JOVEN, J.; MARTIN-CASTILLO, B.; MENENDEZ, J. A. Metformin: multi-faceted protection against cancer. **Oncotarget**, v. 2, p. 896–917, 2011.

DELAHAYE-SOURDEIX, M.; OLIVER, J.; TIMOFEEVA, M. N.; GABORIEAU, V.; JOHANSSON, M.; CHABRIER, A.; WOZNIAK, M. B.; BRENNER, D. R.; VALLÉE, M. P.; ANANTHARAMAN, D.; LAGIOU, P.; HOLCÁTOVÁ, I.; RICHIARDI, L.; KJAERHEIM, K.; AGUDO, A.; CASTELLSAGUÉ, X.; MACFARLANE, T. V.; BARZAN, L.; CANOVA, C.; THAKKER, N. S.; CONWAY, D. I.; ZNAOR, A.; HEALY, C. M.; AHRENS, W.; ZARIDZE, D.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; LISSOWSKA, J.; FABIANOVA, E.; MATES, I. N.; BENCKO, V.; FORETOVA, L.; JANOUT, V.; CURADO, M. P.; KOIFMAN, S.; MENEZES, A.; WÜNSCH-FILHO, V.; ELUF-NETO, J.; BOFFETTA, P.; GARROTE, L. F.; SERRAINO, D.; LENER, M.; JAWOROWSKA, E.; LUBIŃSKI, J.; BOCCIA, S.; RAJKUMAR, T.; SAMANT, T. a.; MAHIMKAR, M. B.; MATSUO, K.; FRANCESCHI, S.; BYRNES, G.; BRENNAN, P.; MCKAY, J. D. The 12p13.33/RAD52 locus and genetic susceptibility to squamous cell cancers of upper aerodigestive tract. **Plos One**, v. 10, p. 1–12, 2015.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 329, p. 977–986, 1993.

DIKSHIT, R. P.; RAMADAS, K.; HASHIBE, M.; THOMAS, G.; SOMANATHAN, T.; SANKARANARAYANAN, R. Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. **International Journal of Cancer**, v. 118, p. 453–457, 2006.

EVANS, J. M.; DONNELLY, L. A.; EMSLIE-SMITH, A. M.; ALESSIO, D. R.; MORRIS, A. M. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. **BMJ**, v. 330, p. 1304–1305, 2005.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, p. 359–386, 2015.

FORTUNATI, N.; CATALANO, M. G.; BOCCUZZI, G.; FRAIRIA, R. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, p. 86–92, 2010.

FRITZ, A.; PERCY, C.; JACK, A.; SHANMUGARATNAM, K.; SOBIN, L.; PARKIN, D.; WHELAN, S.; EDITORS. **International classification of diseases for oncology**. 3. ed. Geneva: World Health Organization, 2000.

GALBIATTI, A. L. S.; PADOVANI-JUNIOR, J. A.; MANÍGLIA, J. V.; RODRIGUES, C. D. S.; PAVARINO, É. C.; GOLONI-BERTOLLO, E. M. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 79, p. 239–247, 2013.

GALINDO, V.; CAVALCANTE, N.; LYRA, R. Definição, diagnóstico e classificação dos distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono. In: LYRA, R.; CAVALCANTE, N. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 2. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Farmacêutica, AC:, 2009. p. 53–58.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality epidemiology. **Physiological Reviews**, v. 95, p. 727–748, 2015.

GAO, J.; PANIZZA, B.; JOHNSON, N. W.; COMAN, S.; CLOUGH, A. R. Basic consideration of research strategies for head and neck cancer. **Frontiers of Medicine**, v. 6, p. 339–353, 2012.

GAUDET, M. M.; OLSHAN, A. F.; CHUANG, S.-C.; BERTHILLER, J.; ZHANG, Z.-F.; LISSOWSKA, J.; ZARIDZE, D.; WINN, D. M.; WEI, Q.; TALAMINI, R.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; STURGIS, E. M.; SCHWARTZ, S. M.; RUDNAI, P.; ELUF-NETO, J.; MUSCAT, J.; MORGENSTERN, H.; MENEZES, A.; MATOS, E.; BUCUR, A.; LEVI, F.; LAZARUS, P.; LA VECCHIA, C.; KOIFMAN, S.; KELSEY, K.; HERRERO, R.; HAYES, R. B.; FRANCESCHI, S.; WUNSCH-FILHO, V.; FERNANDEZ, L.; FABIANOVA, E.; DAUDT, A. W.; DAL MASO, L.; CURADO, M. P.; CHEN, C.; CASTELLSAGUE, X.; BENHAMOU, S.; BOFFETTA, P.; BRENNAN, P.; HASHIBE, M. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. **International Journal of Epidemiology**, v. 39, p. 1091–1102, 2010.

GIOVANNUCCI, E.; HARLAN, D. M.; ARCHER, M. C.; BERGENSTAL, R. M.; GAPSTUR, S. M.; HABEL, L. A.; POLLAK, M.; REGENSTEINER, J. G.; YEE, D. Diabetes and cancer: a consensus report. **Diabetes Care**, v. 33, p. 1674–1685, 2010.

GUARIGUATA, L.; WHITING, D. R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, p. 137–149, 2014.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; BENHAMOU, S.; CASTELLSAGUE, X.; CHEN, C.; CURADO, M. P.; MASO, L. D.; DAUDT, A. W.; FABIANOVA, E.; WÜNSCH-FILHO, V.; FRANCESCHI, S.; HAYES, R. B.; HERRERO, R.; KOIFMAN, S.; LA VECCHIA, C.; LAZARUS, P.; LEVI, F.; MATES, D.; MATOS, E.; MENEZES, A.;

MUSCAT, J.; ELUF-NETO, J.; OLSHAN, A. F.; RUDNAI, P.; SCHWARTZ, S. M.; SMITH, E.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; WEI, Q.; WINN, D. M.; ZARIDZE, D.; ZATONSKI, W.; ZHANG, Z. F.; BERTHILLER, J.; BOFFETTA, P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, p. 777–789, 2007.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; CHUANG, S. C.; BOCCIA, S.; CASTELLSAGUE, X.; CHEN, C.; CURADO, M. P.; DAL MASO, L.; DAUDT, A. W.; FABIANOVA, E.; FERNANDEZ, L.; WÜNSCH-FILHO, V.; FRANCESCHI, S.; HAYES, R. B.; HERRERO, R.; KELSEY, K.; KOIFMAN, S.; LA VECCHIA, C.; LAZARUS, P.; LEVI, F.; LENCE, J. J.; MATES, D.; MATOS, E.; MENEZES, A.; MCCLEAN, M. D.; MUSCAT, J.; ELUF-NETO, J.; OLSHAN, A. F.; PURDUE, M.; RUDNAI, P.; SCHWARTZ, S. M.; SMITH, E.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; WEI, Q.; WINN, D. M.; SHANGINA, O.; PILARSKA, A.; ZHANG, Z.-F.; FERRO, G.; BERTHILLER, J.; BOFFETTA, P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 18, p. 541–550, 2009.

HISSA, M. N.; BARROS, A. I. S. Patogênese do diabetes tipo 1. In: LYRA, R.; CAVALCANTE, N. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 2. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009. p. 79–90.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2005.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation**. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acesso em: 13 nov. 2012.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation**. Disponível em: <https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atla>. Acesso em: 14 out. 2015.

INZUCCHI, S. E.; SHERWIN, R. S. Diabetes melito tipo 1. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Ed.). **Cecil medicina**. 24a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014a. p. 1694–1711.

INZUCCHI, S. E.; SHERWIN, R. S. Diabetes Melito tipo 2. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Ed.). **Cecil medicina**. 24a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014b. p. 1711–1730.

ISLAM, M. R.; ELLIS, I. R.; MACLUSKEY, M.; COCHRANE, L.; JONES, S. J. Activation of Akt at T308 and S473 in alcohol, tobacco and HPV-induced HNSCC: is there evidence to support a prognostic or diagnostic role? **Experimental hematology and oncology**, v. 3, p. 1–9, 2014.

JOSLIN, E. P.; LOMBARD, H. L.; BURROWS, R. E.; MANNING, M. D. Diabetes and Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 260, p. 486–488, 1959.

KURIKI, K.; HIROSE, K.; TAJIMA, K. Diabetes and cancer risk for all and specific sites among Japanese men and women. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 16, p. 83–89, 2007.

KUTNER, M.; NACHTSHEIM, C.; NETER, J.; LI, W. **Applied linear statistical models**. 5th. ed. Boston: McGraw-Hill/ Irwin, 2004.

LEITE, K. R. M.; LOPES, L. H. C. Campo de cancerização e clonalidade. In: PARISE-JR, O. (Ed.). **Câncer de Boca: Aspectos Básicos e Terapêuticos**. São Paulo: Sarvier, 2000. p. 29–33.

LEITE, S. A. de O. Patogênese do pâncreas no diabetes tipo 2. In: LYRA, R.; CAVALCANTE, N. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 2. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009. p. 91–98.

LIMA, J. G.; NOBREGA, L. H. C.; COSTA, S. O. Insulina: biossíntese, química e secreção. In: LYRA, R.; CAVALCANTE, N. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 2. ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009. p. 35–40.

LIN, C. M.; HUANG, H. L.; CHU, F. Y.; FAN, H. C.; CHEN, H. A.; CHU, D. M.;

WU, L. W.; WANG, C. C.; CHEN, W. L.; LIN, S. H.; HO, S. Y. Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy: a nationwide, population-based cohort study. **PloS one**, v. 10, p. 1–11, 2015.

LIU, C.; WU, D.; ZHENG, X.; LI, P.; LI, L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 17, p. 142–148, 2015.

LUBIN, J. H.; GAUDET, M. M.; OLSHAN, A. F.; KELSEY, K.; BOFFETTA, P.; BRENNAN, P.; CASTELLSAGUE, X.; CHEN, C.; CURADO, M. P.; MASO, L. D.; DAUDT, A. W.; FABIANOVA, E.; FERNANDEZ, L.; WÜNSCH-FILHO, V.; FRANCESCHI, S.; HERRERO, R.; KOIFMAN, S.; LA VECCHIA, C.; LAZARUS, P.; LEVI, F.; LISSOWSKA, J.; MATES, I. N.; MATOS, E.; MCCLEAN, M.; MENEZES, A.; MORGENSTERN, H.; MUSCAT, J.; NETO, J. E.; PURDUE, M. P.; RUDNAI, P.; SCHWARTZ, S. M.; SHANGINA, O.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; WEI, Q.; WINN, D.; ZHANG, Z. F.; HASHIBE, M.; HAYES, R. B. Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, p. 1250–1261, 2010.

MAGALHÃES, G. L.; MUNDIM, A. V.; OLIVEIRA, C. M. de; MOURÃO-JUNIOR, C. A. Atualização dos critérios diagnósticos para Diabetes Mellitus utilizando a A1C. **HU Revista**, v. 37, p. 361–367, 2012.

MAGALHÃES, M. N.; LIMA, A. C. P. de. **Noções de probabilidade e estatística**. 7a. ed. São Paulo: EDUSP, 2013.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1509–1516, 1992.

MEMMOTT, R. M.; DENNIS, P. A. The role of the Akt/mTOR pathway in tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. **Clinical Cancer Research**, v.

16, p. 4–10, 2010.

MEMMOTT, R. M.; MERCADO, J. R.; MAIER, C. R.; KAWABATA, S.; FOX, S. D.; DENNIS, P. A. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. **Cancer Prevention Research (Phila)**, v. 3, p. 1066–1076, 2010.

MOSCHOS, S. J.; MANTZOROS, C. S. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. **Oncology**, v. 63, p. 317–332, 2002.

MUSI, N.; HIRSHMAN, M. F.; NYGREN, J.; SVANFELDT, M.; BAVENHOLM, P.; ROOYACKERS, O.; ZHOU, G.; WILLIAMSON, J. M.; LJUNQVIST, O.; EFENDIC, S.; MOLLER, D. E.; THORELL, A.; GOODYEAR, L. J. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, p. 2074–81, 2002.

NAKAE, J.; KIDO, Y.; ACCILI, D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. **Endocrine Reviews**, v. 22, p. 818–35, 2001.

NAKAMURA, K.; WADA, K.; TAMAI, Y.; TSUJI, M.; KAWACHI, T.; HORI, A.; TAKEYAMA, N.; TANABASHI, S.; MATSUSHITA, S.; TOKIMITSU, N.; NAGATA, C. Diabetes mellitus and risk of cancer in Takayama: a population-based prospective cohort study in Japan. **Cancer Science**, v. 104, p. 1362–1367, 2013.

NATHAN, D. M.; BALKAU, B.; BONORA, E.; BORCH-JOHNSEN, K.; BUSE, J. B.; COLAGIURI, S.; DAVIDSON, M. B.; DEFRONZO, R.; GENUTH, S.; HOLMAN, R. R.; JI, L.; KIRKMAN, S.; KNOWLER, W. C.; SCHATZ, D.; SHAW, J.; SOBNGWI, E.; STEFFES, M.; VACCARO, O.; WAREHAM, N.; ZINMAN, B.; KAHN, R. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, p. 1327–1334, 2009.

NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM. **NGSP Background**. Disponível em: <<http://www.ngsp.org/bgground.asp>>. Acesso em: 6 nov. 2015.

NEGRI, E.; BOFFETTA, P.; BERTHILLER, J.; CASTELLSAGUE, X.; CURADO, M. P.; MASO, L. D.; DAUDT, A. W.; FABIANOVA, E.; FERNANDEZ, L.; WÜNSCH-FILHO, V.; FRANCESCHI, S.; HAYES, R. B.; HERRERO, R.; KOIFMAN, S.; LAZARUS, P.; LENCE, J. J.; LEVI, F.; MATES, D.; MATOS, E.; MENEZES, A.; MUSCAT, J.; ELUF-NETO, J.; OLSHAN, A. F.; RUDNAI, P.; SHANGINA, O.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; WEI, Q.; WINN, D. M.; ZARIDZE, D.; LISSOWSKA, J.; ZHANG, Z.-F.; FERRO, G.; BRENNAN, P.; LA VECCHIA, C.; HASHIBE, M. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Int. J. Cancer**, v. 401, p. 394–401, 2009.

NETTO, A. P.; ANDRIOLO, A.; FRAIGE FILHO, F.; TAMBASCIA, M.; GOMES, M. D. B.; MELO, M.; SUMITA, N. M.; LYRA, R.; CAVALCANTI, S. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 31–48, 2009.

NICHOLSON, K. M.; ANDERSON, N. G. The protein kinase B / Akt signalling pathway in human malignancy. **Cellular Signalling**, v. 14, p. 381–395, 2002.

NICOLUCCI, A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. **Acta Diabetologica**, v. 47, p. 87–95, 2010.

NOTO, H.; GOTO, A.; TSUJIMOTO, T.; NODA, M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 7, p. 1–9, 2012.

OLIVEIRA, C. R. P.; MENEGUZ-MORENO, R. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H.; BARRETO-FILHO, J. A. S. Papel emergente do eixo GH/IGF-I no controle cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 35, p. 1116–1124, 2009.

PEZZUTO, F.; BUONAGURO, L.; CAPONIGRO, F.; IONNA, F.; STARITA, N.; ANNUNZIATA, C.; BUONAGURO, F. M.; TORNESELLO, M. L. Update on head and neck cancer: current knowledge on epidemiology, risk factors, molecular

features and novel therapies. **Oncology**, v. 89, p. 125–136, 2015.

PROCHNOW, A. G.; SANTOS, J. L. G. dos; PRADEBON, V. M.; SCHIMITH, M. D. Acolhimento no âmbito hospitalar: perspectivas dos acompanhantes de pacientes hospitalizados. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 30, p. 11–18, 2009.

RADOÏ, L.; MENVIELLE, G.; CYR, D.; LAPÔTRE-LEDOUX, B.; STÜCKER, I.; LUCE, D. Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case–control study, the ICARE study. **BMC Cancer**, v. 15, p. 1–10, 2015.

RAUTAVA, J.; SYRJÄNEN, S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. **Head and Neck Pathology**, v. 6, p. 3–15, 2012.

REAVEN, G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, p. 238–243, 2011.

RETTIG, E. M.; D'SOUZA, G. Epidemiology of head and neck cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 24, p. 379–396, 2015.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; HOFFMANN, J. F.; DE MOURA, L.; MALTA, D. C.; DE CARVALHO, R. M. S. V. Prevalence of diabetes and hypertension based on selfreported morbidity survey, Brazil, 2006. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 74–82, 2009.

SCHMIDT, M. I.; HOFFMANN, J. F.; DINIZ, M. de F. S.; LOTUFO, P. A.; GRIEP, R. H.; BENSEÑOR, I. M.; MILL, J. G.; BARRETO, S. M.; AQUINO, E. M. L.; DUNCAN, B. B. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, p. 1–9, 2014.

SCHNEIDER, H.; SHAW, J.; ZIMMET, P. Guidelines for the detection of diabetes mellitus--diagnostic criteria and rationale for screening. **Clinical Biochemist Reviews**, v. 24, p. 77–80, 2003.

SHARPE, D. Your Chi-Square Test is Statistically Significant: Now What? **Practical Assessment, Research & Evaluation**, v. 20, p. 1–10, 2015.

SIKKA, a; KAUR, M.; AGARWAL, C.; DEEP, G.; AGARWAL, R. Metformin suppresses growth of human head and neck squamous cell carcinoma via global inhibition of protein translation. **Cell Cycle**, v. 11, p. 1374–1382, 2012.

SILVEIRA, É. J. D. Da; LOPES, M. F. F.; SILVA, L. M. M.; RIBEIRO, B. F.; LIMA, K. C.; QUEIROZ, L. M. G. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 45, p. 233–238, 2009.

STOPSACK, K. H.; ZIEHR, D. R.; RIDER, J. R.; GIOVANNUCCI, E. L. Metformin and prostate cancer mortality: a meta-analysis. **Cancer Causes & Control**, v. 27, p. 105–113, 2016.

STOTT-MILLER, M.; CHEN, C.; CHUANG, S. C.; LEE, Y. C.; BOCCIA, S.; BRENNER, H.; CADONI, G.; DAL MASO, L.; LA VECCHIA, C.; LAZARUS, P.; LEVI, F.; MATSUO, K.; MORGENSTERN, H.; MULLER, H.; MUSCAT, J.; OLSHAN, a. F.; PURDUE, M. P.; SERRAINO, D.; VAUGHAN, T. L.; ZHANG, Z.-F.; BOFFETTA, P.; HASHIBE, M.; SCHWARTZ, S. M. History of diabetes and risk of head and neck cancer: a pooled analysis from the international head and neck cancer epidemiology consortium. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 21, p. 294–304, 2012.

STOTT-MILLER, M.; CHEN, C.; SCHWARTZ, S. M. Type II diabetes and metabolic syndrome in relation to head and neck squamous cell carcinoma risk: A SEER-Medicare database study. **Cancer Epidemiology**, v. 37, p. 428–433, 2013.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus e na avaliação de risco das complicações crônicas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, p. 169–174, 2008.

TSENG, C. H. Metformin may reduce breast cancer risk in Taiwanese woman with type 2 diabetes. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 145, p. 785–

790, 2014a.

TSENG, C.-H. Metformin may reduce oral cancer risk in patients with type 2 diabetes. **Oncotarget**, v. 7, p. 2000–2008, 2014b.

TSENG, K. S.; LIN, C.; LIN, Y. S.; WENG, S. F. Risk of head and neck cancer in patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in Taiwan. **JAMA otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 140, p. 746–753, 2014.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **Lancet**, v. 352, p. 837–53, 1998.

VIGNERI, P.; FRASCA, F.; SCIACCA, L.; PANDINI, G.; VIGNERI, R. Diabetes and cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v. 16, p. 1103–1123, 2009.

WEBER, S. M.; BORNSTEIN, S.; LI, Y.; MALKOSKI, S. P.; WANG, D.; RUSTGI, A. K.; KULESZ-MARTIN, M. F.; WANG, X. J.; LU, S. L. Tobacco-specific carcinogen nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone induces AKT activation in head and neck epithelia. **International Journal of Oncology**, v. 39, p. 1193–1198, 2011.

WILD, S.; ROGLIC, G.; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **World Health**, v. 27, p. 1047–1053, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus**. Geneva: WHO, 1999. .

YEN, Y. C.; LIN, C.; LIN, S. W.; LIN, Y. S.; WENG, S. F. Effect of metformin on the incidence of head and neck cancer in diabetics. **Head & Neck**, v. 37, p. 1268–1273, 2014.

ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Etiopatogenia do diabetes mellitus tipo 2. In: AMARAL, C. F. S.; PEDROSO, E. R. P.; FONSECA, J. G. M.; ROCHA, M. O.

DA C.; COUTO, R. C.; LEAL, S. S.; BRAGA, W. DOS R. C. (Ed.). **Diabetes mellitus**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda., 2002. p. 363–376.

ZHANG, Z. J.; ZHENG, Z. J.; KAN, H.; SONG, Y.; CUI, W.; ZHAO, G.; KIP, K. E. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 34, p. 2323–2328, 2011.

ZHU, Z.; JIANG, Z.; ZHOU, J.; ZHOU, D.; WANG, W.; ZHAO, C.; ZHEN, Z.; NANJL, A. Involvement of insulin resistance in the protective effect of metformin against alcoholic liver injury. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 38, p. 1510–1519, 2014.

ANEXOS

ANEXO 1

Questionário inicial sobre hábitos e estilo de vida

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE

Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida

1. Número de identificação BR |_|_|_| |_|_|_|_|
 País Centro Número do indivíduo

O número de identificação é composto pela sigla BRI (Brasil – INTERCHANGE), e pelos códigos do centro e dos indivíduos.

O número de identificação do indivíduo é dado consecutivamente aos indivíduos incluídos no estudo, em cada centro, e não deve incluir o identificador do status de caso ou controle.

2. Orientações Gerais

- As colunas devem ser preenchidas com justificção 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

2. Se sim, qual tratamento foi realizado? ☐☐☐☐☐

(1)cirurgia

(2)radioterapia

(3)quimioterapia

(4)traqueostomia

(5) outro- especifique.....

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.

ÍNDICE

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

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. Hosp de Ensino Padre Anchieta da Fac de Medicina do ABC
5. Hospital do Câncer de Barretos (Fundação Pio XI)

Número do indivíduo = número consecutivo, por centro

A1 Status

U

(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, eu gostaria de agradecer-lhe (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 esposo(a) iniciou	Sua idade quando esposo(a) parou	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 Maçãs 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 q 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? |_|_|

F9 Nos últimos 20 anos, com qual frequência você foi ao dentista? |_|

(1) Todos os anos

(3) A cada 6 anos ou raramente

(2) A cada 2-5 anos

(4) Nunca

Parte G- HISTÓRICO DE CÂNCER NA FAMÍLIA

G1 Quantos irmãos, irmãs, filhos ou filhas você tem?

Filhos(as) |_|

G2 Algum de seus irmão(ã)s, filho(a)s, pai ou mãe teve ou tem câncer? |_|

(1) Sim (2) Não

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

Tipo de familiar	Tipo de tumor	Idade no diagnostico	Tabagista

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)

I2 Altura (cm)

Exame oral

I3 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 trêslinhas 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!

ANEXO 2

Formulário de informações clínicas

Janeiro, 2012

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE

Formulário de Informações Clínicas

1. Número de identificação BR |_|_|_|_| |_|_|_|_|_| |.....|

País Centro Número do indivíduo Nome do indivíduo

O número de identificação é composto pela sigla BRI (Brasil – INTERCHANGE), e pelos códigos do centro e dos indivíduos.

O número de identificação do indivíduo é dado consecutivamente aos indivíduos incluídos no estudo, em cada centro, e não deve incluir o identificador do *status* de caso ou controle.

2. Orientações Gerais

- 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.

3. Códigos Locais [CL]

Estes códigos variam segundo o local. Por favor, contate o coordenador local do estudo.

Exemplos: entrevistador, hospital, cidade e distrito, etc)

Nome do paciente.....
Endereço de contato:.....
.....
Telefone.....
Endereço de um parente ou amigo:.....
.....
Telefone de um parente ou amigo:
E-mail:

SOMENTE PARA OS CASOS

A. COMORBIDADES

A1. Índice de comorbidades de Charlson

|||

Score para cada condição	Condição
1	Infarto Agudo do Miocárdio
1	Insuficiência cardíaca congestiva
1	Doença vascular periférica
1	AVC
1	Demência
1	DPOC
1	Doença do tecido conjuntivo
1	Úlcera
1	Insuficiência hepática moderada
1	Diabetes <i>sem complicações</i>
2	Hemiplegia
2	Insuficiência renal moderada ou grave
2	Diabetes <i>com complicações</i>
2	Qualquer tumor sólido (excluindo o tumor primário)
2	Leucemia
2	Linfoma
3	Difusão hepática moderada ou grave
6	Tumor sólido metastático (excluindo o tumor primário)
6	AIDS

O score total é obtido através da soma dos scores parciais para as condições presentes:

Exemplo: um paciente com insuficiência cardíaca congestiva + DPOC + diabetes sem complicações terá scores parciais de 1+1+1 e, portanto um índice de comorbidades de Charlson = 3

O paciente apresenta:

- A2 – alteração visual? ☐
(1)Sim (2)Não
- A3 – dificuldade respiratória? ☐
(1)Sim (2)Não
- A4 – O paciente sofreu traqueostomia? ☐
(1)Sim (2)Não
- A5 – dificuldade para comer? ☐
(1)Sim (2)Não
- A6 – rouquidão? ☐
(1)Sim (2)Não
- A7 – dor? ☐
(1)Sim (2)Não
- A8 – feridas? ☐
(1)Sim (2)Não
- A9 – lesões externas visíveis? ☐
(1)Sim (2)Não
- A10 – nódulos ou massas? ☐
(1)Sim (2)Não
- A11 – obstrução nasal? ☐
(1)Sim (2)Não
- A12 – dor para comer? ☐
(1)Sim (2)Não
- A13 – dor de ouvido? ☐
(1)Sim (2)Não
- A14 – secreção pelo nariz? ☐
(1)Sim (2)Não
- A15 – sangramentos? ☐
(1)Sim (2)Não
- A16 – sensação de corpo estranho? ☐
(1)Sim (2)Não
- A17 – tosse? ☐
(1)Sim (2)Não

A18 – Paciente realizou tratamento prévio para o câncer em outro centro? ☐

(1)Sim (2)Não

A19 – Se sim, qual tratamento foi realizado?

meses

(1)cirurgia

(2)radioterapia

(3)quimioterapia

(4)traqueostomia

(5) outro- especifique.....

A20 O paciente apresentou emagrecimento desde o início da queixa principal? ☐

(1)Sim (2)Não

A20.1 Se sim, qual foi a perda ponderada de peso?

Kg

A20.1 Se sim, qual foi o período, em meses, da perda ponderada? meses

Medidas Antropométricas

A21 Peso atual

Kg

A22 Altura

cm

Exame oral e clínico

A23 Data do exame clínico

--

Dia Mês Ano

A24 Condição geral de higiene bucal

(1)Boa (2)Razoável (3) Ruim/Péssima

A25 Dentes ausentes

(1)Menos do que 5 (2)6-15 (3) 16 ou mais

B. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

B1 Descrição do aspecto macroscópico do tumor

(1) Exofítico (2) Ulcerativo (3) Verrucoso (4) Outro, especifique:.....

B2 Topografia principal (CID-O-3)

C.

(Verificar Manual anexo ao formulário para o correto preenchimento)

B3 Morfologia (CID-O-3)

/

(Verificar Manual anexo ao formulário para o correto preenchimento)

..... (especificar)

B4 Estadiamento clínico

Classificação

- (1) Lábio e cavidade oral
- (2) Orofaringe
- (3) Hipofaringe
- (4) Laringe-glote
- (5) Laringe-supraglote
- (6) Laringe-subglote

T Clínico |__|__, N Clínico |__|__, M clínico|__|

Estádio: |__|

(Verificar Manual anexo ao formulário para o correto preenchimento)

B5 Tumor em mais de uma localização? (Se não, ir para C.)

- (1)Sim (2)Não

Se sim, utilizar os campos abaixo para acrescentar as outras localizações afetadas:

B5.1 Topografia 2 (CID-O-3)	C __ __ . __
B5.2 Topografia 2 (CID-O-3)	C __ __ . __
B5.3 Topografia 2 (CID-O-3)	C __ __ . __
B5.4 Topografia 2 (CID-O-3)	C __ __ . __

C.INFORMAÇÕES DO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

C1Número do Anátomo Patológico (não codificar) ____ _ _ _ _ _ |__|

C2 Esse número se refere à biopsia ou cirurgia?

- (1) biópsia (2) cirurgia

C3 Data do diagnóstico histológico |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|
Dia Mês Ano

C4 Data da cirurgia (se realizada) |__|__|_|-|__|__|_|-|__|__|__|__|
Dia Mês Ano

Exame Microscópico

C5 Tipo histológico |__|

- (0) Carcinoma epidermóide
- (1) Outros, especifique:
- (9) Sem preenchimento

- C6 Variante morfológica |_|
- (1) Clássico
 - (2) Verrucoso
 - (3) Adenoescamoso
 - (4) Linfoepitelial
 - (5) Escamoso Basalóide
 - (6) Escamoso Adenóide
 - (7) Fusocelular (Sarcomatóide)
 - (8) Outro, especifique.....
 - (9) Não-avaliável
- C7 Grau de diferenciação: |_|
- (1) Bem diferenciado (2) Moderadamente (3) Pouco Diferenciado (9) Não avaliável
- C8 Profundidade de Invasão do Tumor (permite múltiplas respostas) |_|_|_|_|
- (1) Microinvasivo
 - (2) Lâmina Própria (camada basal)
 - (3) Plano Muscular
 - (4) Cartilagem
 - (5) Outras estruturas, especifique
 - (9) Não avaliável
- C8.1 Espessura da invasão(em mm) |_|_|
- C9 Infiltração Vascular Sanguínea |_|
- (1) Presente (2) Ausente (9) Não avaliável
- C10 Infiltração Linfática |_|
- (1) Presente (2) Ausente (9) Não avaliável
- C11 Infiltração Peri-neural |_|
- (1) Presente (2) Ausente (9) Não avaliável
- C12 Infiltrado inflamatório peri-tumoral |_|
- (1) Escasso (2) Moderado (3) Intenso (0) Ausente (9) não avaliável
- C13 Comprometimento (margens Cirúrgicas) |_|
- (1) Livre de Tumor
 - (2) Com displasia leve ou moderada
 - (3) Com displasia de alto grau
 - (4) Envolvida por tumor
 - (5) Com carcinoma in situ
 - (9) não avaliável
- C14 Infiltrado inflamatório (margens cirúrgicas) |_|
- (1) Sem infiltrado inflamatório crônico
 - (2) Com infiltrado inflamatório crônico leve
 - (3) Com infiltrado inflamatório crônico moderado
 - (4) Com infiltrado inflamatório crônico intenso
 - (9) Não avaliável I

C15 Número total de linfonodos:

C16 Comprometidos:

C17 Diâmetro do maior linfonodo positivo:

C18 Presença de extravasamento capsular linfonodal:
(1)Sim (2)Não

C19 Estadiamento Patológico pT , pN ,
(Verificar Manual anexo ao formulário para o correto preenchimento)

Parte D – INFORMAÇÕES SOBRE TRATAMENTO

D1 Foi realizado algum tratamento com finalidade curativa (excetuando paliativo)?

- (0) Não
- (1) Cirurgia
- (2) Quimioterapia
- (3) Radioterapia
- (4) Cir+Quimio
- (5) Cir+Radio
- (6) Radio+Quimio
- (7) Cir+Radio+Quimio
- (8) Quimio+ Cir+Radio

D2 O tratamento curativo (radioterapia, cirurgia, quimioterapia) foi realizado a contento?

- (1)Sim
- (2)Não, o tratamento foi completo com interrupção
- (3) Não,o tratamento foi incompleto

D3 Foi realizado algum tratamento paliativo?
(1)Não (2) Quimioterapia (3) radioterapia (4) cuidados gerais

Modalidades terapêuticas:

D4 Cirurgia para remoção do tumor primário? [Se 'Não', vá para a questão D7]
(1) Sim (2) Não

D5 Esvaziamento cervical?
(1) Sim (2) Não

D6 Data da realização da cirurgia: - -
Dia Mês Ano

D7 Radioterapia? [se 'Não', vá para a questão D14]
(1) Sim (2) Não

D8 Data do início da Radioterapia |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

D9 Data do final da Radioterapia |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

D10 Tipo de radioterapia: |__|
(1) RXT externa (2) Braquiterapia (3) Ambas

D11 Momento da realização da radioterapia |__|
(1) Radioterapia exclusiva
(2) Pré-operatória
(3) Pós-operatória
(4) RXT/QT concomitante

D12 Dose total de radiação aplicada (cGy) |__|__|__|__|cGy
[Se houver doses diferentes em regiões diferentes, considerar a maior dose]

D13 Fracionamento alterado? |__|
(1)Sim (2)Não

D14 Quimioterapia? |__|
(1)Sim (2)Não

D15 Esquema de quimioterapia |__|
(1) Somente cisplatina
(2) 5-FU/Hidroxiuréia
(3) Cisplatina/paclitaxel
(4) Cisplatina/infusão de 5-FU
(5) Carboplatina/infusão de 5-FU
(6) Cetuximab
(7) Docetaxel/cisplatina/5-FU
(8) Outros esquemas, especifique

D16 Data do início da quimioterapia |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

D17 Data do final da quimioterapia |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

D18 Número total de ciclos de quimioterapia |__|__|

D19 Resposta à quimioterapia (apenas se for neoadjuvante)-Tumor primário |__|
(1) Resposta completa
(2) Resposta parcial
(3) < Resposta Parcial
(4) Progressão de doença I

D20 Resposta à quimioterapia (apenas se for neoadjuvante) – Pescoço ☐

- (1) Resposta completa
- (2) Resposta parcial
- (3) < Resposta Parcial
- (4) Progressão de doença

D21 Momento de realização da quimioterapia ☐☐☐☐

(Pode ser até 3 momentos; relacionar cronologicamente com o período mais antigo à direita)

- (0) Neoadjuvante (2) concomitante (3) adjuvante

E. DISPONIBILIDADE DE MATERIAL BIOLÓGICO

E1 Existem amostras de tecido (biópsia ou espécime cirúrgico) disponíveis para o estudo? ☐

- (0) Não
- (1) Sim, tecido congelado
- (2) Sim, outro tipo (especificar)

E2 Existem lâminas disponíveis para este estudo? ☐

- (0) Não
- (1) Sim , biópsia inicial
- (2) Sim, espécimes cirúrgicos
- (3) Ambos

POR FAVOR, ANEXE UMA CÓPIA DO LAUDO ANATOMO-PATOLÓGICO, SE DISPONÍVEL

E3 Fotocópia do laudo anatomo-patológico ☐

- (0) Anexada (1) Não-anexada

E4 Existem outras amostras biológicas disponíveis para o estudo? ☐

- (1)Sim (2)Não

E4.1 Se sim, defina quais? (permite múltiplas respostas)

- (1)Tumor
- (2)Sangue EDTA
- (3)Saliva
- (4)Soro
- (5)Plasma
- (6)DNA
- (7)RNA
- (8)RBC
- (9)WBC
- (10)Proteína
- (11)DNA Proteína
- (12)Linfonodo
- (13)Margem
- (14)Metastase
- (15)Recidiva Tumor
- (16)Recidiva Margem
- (17)Recidiva Linfonodo
- (18) Microdissecação

ANEXO 3

**Formulário com informações sobre coleta, transporte,
armazenamento e extração de material biológico**

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE

Formulário com informações sobre coleta, transporte,
armazenamento e extração de material biológico

*Atenção: Um formulário deste deverá ser preenchido para cada tubo
de amostra coletada ou extraída. **Este formulário pode ser
preenchido diretamente online no sistema Gencapo2.***

A1 Identificador de código de barras

A2 Identificação do paciente BRI-

A3 Status do material
(1)disponível (2)indisponível (3)descartado (4)perdido (5)outros:

A4-Especifique :.....

A5 Data da coleta/extração:
Dia Mês Ano

A6 Procedimento realizado com o material
(1)Coleta de amostra (2)extração de amostra

A7 Registro hospitalar.....

A8 Tipo de tecido
(1)Emblocado (2) Fresco

INFORMAÇÕES SOBRE A COLETA (caso esteja realizando a extração do material, ir para 13)

A9 Tipo de amostra
(1) tumor
(2) linfonodo
(3) margem
(4) metástase
(5) EDTA sangue
(6) recidiva tumor
(7) recidiva margem
(8) recidiva linfonodo
(9) Saliva
(10) Biópsia
(11) Bloco de Parafina

A11 Número do tubo da amostra:

A12 Processamento da amostra
(1)processada (2)não processada

INFORMAÇÕES SOBRE A EXTRAÇÃO DA AMOSTRA (caso esteja coletando amostra, ir para A17)

A13 Extração
(1)microdissecção
(2)DNA
(3)RNA
(4)Proteína
(5)plasma
(6)soro
(7)DNA proteína
(8)leucócito
(9)glóbulos vermelhos
(10) outros- A14. especifique.....

A14 Número do tubo da amostra:

A15 Informe a amostra utilizada nessa extraçãoamostra (codbar)
.....número do tubo (da coleta)

A16 Informe a quantidade de amostra utilizada nessa extraçãouL

A17 Instituição anfitriã
.....

A18 Responsável pelo material
.....

A19 Equipamento utilizado
(1) -20 graus
(2) -80 graus
(3) freezer- A20- informe a temperaturagraus
(4) cryoplus
(5) geladeira
(5) outros- A21- especifique:.....

A22 Número do equipamento.....

Localização do material

A23 Gaveta/rack.....

A24 Coluna/linha.....

A25 Caixa.....

A26 Célula.....

A27 Volume coletado inicialmente deste material biológico:.....uL

A28 Volume deste material biológico ainda disponível para uso:.....uL

A29 Data de armazenamento do material

|_|_|-|_|_|-|_|_|
Dia Mês Ano

A30 Informe em qual momento do Projeto o material foi coletado

|_|

(1) Formulário inicial de hábitos e de vida (F0)

(2) Formulário de Follow-up

A31 Informe o número do seguimento:

ANEXO 4

Questionário sobre informações de Diabetes (dados de prontuários)

Diabetes em pacientes e controles internados (dados de prontuários)

Orientações Gerais

- * As colunas devem ser preenchidas com justificção à direita
(exemplos: válido |__| 1| 2| ; inválido |__1| 2|__|)
- * Caso não haja uma resposta ou informação no prontuário, as colunas deverão ser preenchidas com o número 9.

Parte Inicial – INFORMAÇÕES DO PACIENTE

- 1 Número de identificação BR-|__|__|__| / |__|__|__|__|
Centro N° do indivíduo
- 2 Status |__|
(1) Caso; (2) Controle Hospitalar (Enfermaria)
Prontuário médico No.....
- 3 Nome:
- 4 Hospital

Parte B – INFORMAÇÕES SOBRE DIABETES

A1 Nome de quem preencheu o formulário:
.....

A2 Há alguma informação sobre diabetes no prontuário?
(1) Sim (2) Não [Se 'Não' interromper o preenchimento do formulário]

A3 Qual o tipo de informação indica a presença de diabetes no paciente? |__|
(1) Exame (2) Informação do paciente

Informe o(s) tipo(s) de exame(s) para diagnóstico de diabetes?

A4 Exame de glicemia em jejum (FPG) ☐

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

Se Sim, informe o resultado:

.....
.....

A5 Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) ☐

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

Se Sim, informe o resultado:

.....
.....

A6 Teste de Hemoglobina Glicada (A1C) ☐

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

Se Sim, informe resultado:

.....
.....

A7 Outros ☐

(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

Especificar:

.....
.....

A8 Outras Informações sobre o(s) resultado(s) do(s) exame(s) ou informação de diabetes informada pelo paciente ou informada pelo médico ou informada no exame pré-cirurgia:

.....
.....

A9 Data do primeiro exame encontrado ou do diagnóstico? ☐

(1) Data do Exame (2) Data informada pelo paciente (9) Sem informação

Especificar mês e ano de diagnóstico? / /
Dia Mês Ano

A10 Qual o tipo de diabetes? ☐|
(1) Tipo 1 (2) Tipo 2 (3) Outro (9) Sem informação

Se Outro, informe qual:

.....
.....

A11 O paciente utiliza medicamento(s) para controlar o diabetes ou pré-diabetes? ☐|
(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

Se Sim, qual(is) medicamento(s)?

A12 Metformina ☐|
(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

A13 Outros hipoglicemiantes orais ☐|
(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

A14 Insulina ☐|
(1) Sim (2) Não (9) Sem informação

A15 Observações relacionadas a medicamentos:

.....
.....
.....
.

ANEXO 5

Aprovação do estudo “Fatores Ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço” (GENCAPO 2) pelo CONEP

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER Nº. 128/2012

Registro CONEP 16491 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Folha de Rosto: 405501

Processo nº 25000.084206/2011-76

Projeto de Pesquisa: *Fatores ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço* (GENCAPO Fase II).

Pesquisador Responsável: Dra. Eloiza Helena Tajara da Silva

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/SP (1º CENTRO)

CEP de origem: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP/SP)

Área Temática Especial: Genética Humana, Biossegurança, Pesquisa com Cooperação Estrangeira

Patrocinador: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Sumário geral do protocolo

Sob a denominação de câncer de cabeça e pescoço incluem-se as neoplasias que surgem na cavidade oral, faringe e laringe, sendo a maioria do tipo histológico epinocelular. Mundialmente, constitui o sexto tipo de câncer mais comum, compreendendo cerca de 6% dentre todos os tipos de câncer. Acima de 500.000 casos novos e cerca de 300.000 óbitos por tumores de cabeça e pescoço são estimados por ano. No Brasil, mais de 14 mil casos novos são estimados para 2010, considerando apenas os tumores de cavidade oral, e as taxas de incidência previstas correspondem a 22,1 e 3,3/100.000 para homens e mulheres, respectivamente.

Os principais fatores de risco para o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) são o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas. Existem evidências de um aumento de risco para os fumantes da ordem de três a quatro vezes para o câncer da cavidade oral e faringe e de dez vezes para o câncer de laringe. O risco conferido pelo álcool também é significativo - o consumo de 50 gramas por dia traduz-se em aumento de aproximadamente três vezes quanto ao risco de câncer de cavidade oral e faringe e de cerca de duas vezes para o risco de câncer de laringe. Juntos, tabaco e álcool são responsáveis por aproximadamente 51% dos tumores de cabeça e pescoço nos Estados Unidos da América, 84% na Europa e 83% na América Latina. O impacto do efeito combinado de tabaco (cigarros/dia) e álcool (bebidas/semana) é maior que a soma dos seus efeitos individuais e excede um efeito multiplicador sobre o risco de câncer de cabeça e pescoço.

Outros fatores de risco para esses tumores incluem a ingestão de mate quente (chimarrão), baixa ingestão de frutas e vegetais e infecção por HPV. Várias circunstâncias profissionais e exposição a carcinógenos nos locais de trabalho, tais como manufatura de isopropanol e exposição a névoas contendo ácido sulfúrico e gás mostarda, são fatores de risco suspeitos para o câncer de laringe. Outros possíveis fatores de risco incluem tabagismo involuntário, histórico sexual, uso de maconha, má higiene bucal, história familiar de câncer de cabeça e pescoço, baixo status socioeconômico e baixo índice de massa corporal.

O CECp é uma das neoplasias mais frequentes no Brasil. Seu prognóstico é ainda limitado e a taxa de sobrevida em cinco anos é baixa. São poucos os estudos de cunho etiológico no Brasil com tamanhos de amostra suficientemente grandes para avaliar simultaneamente múltiplos fatores de risco para o CECp e que permitam estratificações agregando casos e controles para análises específicas. Ou seja, estudos em grande escala, de seguimento de pacientes com CECp, que permitam avaliar simultaneamente o papel do HPV, fatores ambientais, clínicos, histopatológicos, moleculares e a terapêutica utilizada na sobrevida de pacientes e no desenvolvimento do tumor primário não estão disponíveis no Brasil.

Segundo os proponentes, a organização de uma coorte de pacientes com seguimento apropriado após o diagnóstico (com entrevistas periódicas e coleta de sangue) permitirá uma abordagem única para avaliação do papel dos fatores relacionados aos hábitos de vida sobre o prognóstico da doença e a ocorrência de segundo câncer primário, ajudando a identificar marcadores precoces de recrudescimento e outros eventos morbidos.

A variação geográfica na associação entre HPV e risco de CECp, bem como o papel do HPV na sobrevida de pacientes, devem ser investigados. A organização proposta no projeto em tela no âmbito do Estado de São Paulo e sua ampliação para outras regiões do país, no contexto do projeto InterCHANGE, permitirá tais avaliações.

A estimativa da probabilidade de sucesso de tratamento, complicações e morbidade é essencial para tomadas de decisão clínica e para o aconselhamento de pacientes com CECp. Entretanto, existem poucas opções para cálculo dessa estimativa e o método mais frequentemente utilizado tem como base a experiência, objetiva e subjetiva, do médico. Uma alternativa constitui a probabilidade média de desfechos, mas que não considera as características individuais e não permite avaliação personalizada. Tratamentos mais agressivos são propostos para casos de alto risco, embora os limites entre os níveis de risco não sejam nítidos atualmente. Existe, portanto, a necessidade de definir mais claramente tais limites.

Objetivos: O presente projeto tem como objetivo geral identificar fatores ligados ao estilo de vida, infecção por HPV, bem como perfis de expressão gênica (tanto mRNAs quanto miRNAs) por sequenciamento em larga escala, fatores clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao comportamento biológico de CECp e, após integração dos dados obtidos, desenvolver uma ferramenta preditiva para a determinação do risco individual de eventos morbidos em portadores desses tumores, incluindo metástases linfonodais e hematogênicas, sobrevida geral e livre de doença e ocorrência de segundos tumores primários.

Com base no objetivo geral, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos: Realizar o recrutamento de uma grande série de pacientes com CECp e seus controles, que permita estratificações detalhadas das questões de estudo e garanta resultados precisos e robustos; Avaliar os fatores etiológicos e prognósticos do CECp por meio de informações obtidas por questionário sucinto sobre estilo de vida, tratamento e evolução da doença, aplicado no momento do diagnóstico e em retornos anuais dos pacientes; Avaliar histologicamente amostras de CECp com relação à margem de invasão, infiltração linfática, vascular e neural, relacionando com marcadores biológicos de apoptose, proliferação, hipóxia, potencial metastático, entre outros; Identificar e caracterizar padrões de metilação do DNA associados a eventos morbidos e/ou progressão tumoral de CECp, em genes que exibiram, em estudos prévios do grupo, alterações epigenéticas ou expressão reduzida e ilhas CpG nas sequências regulatórias; Analisar o transcrito de cabeça e pescoço empregando tecnologia de sequenciamento em larga escala para identificar eventos transcricionais associados ao fenótipo de CECp com potencial de predição do risco de eventos morbidos, transcritos de função desconhecida ou resultantes de fusões e deleções gênicas, isoformas alternativas e polimorfismos ou mutações nos transcritos sequenciados; Sequenciar pequenos RNAs,

em particular microRNAs, de amostras de CECP e suas respectivas margens cirúrgicas para identificação de marcadores candidatos com potencial de utilização na análise de plasma, para acompanhamento clínico e/ou avaliação de prognóstico; Analisar o metaboloma e o perfil proteico de carcinomas de cabeça e pescoço, especificamente a fração glicosilada da membrana celular, e identificar eventos relacionados com características clínicas e histopatológicas e com potencial de predição do risco de eventos morbidos; Investigar o papel de marcadores candidatos na tumorigênese, utilizando estudos funcionais *in vitro*, e o seu potencial de utilização em abordagens pouco invasivas, validando transcritos e proteínas diferencialmente expressas no plasma e em tecidos de pacientes; Realizar revisão sistemática da literatura sobre biomarcadores de CECP relacionados a eventos morbidos e extrair um resumo quantitativo de dados publicados, potencialmente úteis para predição de risco individual; e Desenvolver e validar ferramenta de predição do risco individual de eventos morbidos em pacientes com CECP, considerando dados de exposição a agentes ambientais e vírus, e características clínicas, histopatológicas e moleculares desses tumores.

Métodos: Cada centro clínico recrutará uma série de casos de CECP, incluindo tumores da cavidade oral, orofaringe e laringe. Um grupo comparável de controles será recrutado ao mesmo tempo, pareados por frequência com os casos por sexo, faixa etária (5 anos), etnia e área de residência. Os controles hospitalares serão escolhidos de uma lista restrita de doenças e controles visitantes ao hospital também serão aceitáveis. A entrevista de casos e controles será feita por entrevistador treinado por meio de questionário estruturado para obtenção de informações atuais e passadas sobre tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, hábitos alimentares e outros fatores de estilo de vida.

Local de realização

Trata-se de um estudo nacional, multicêntrico, com cooperação estrangeira.

As amostras e dados dos pacientes e controles serão coletados nos seguintes cinco centros clínicos: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, Hospital Heliópolis, Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho, Hospital do Câncer de Barretos e Faculdade de Medicina do ABC. O Grupo de Pesquisas Epidemiológicas em Câncer (GPEC) da Faculdade de Saúde Pública da USP será o centro receptor dos questionários e informações sobre material biológico. O material biológico será processado e armazenado em diferentes centros; os procedimentos de armazenamento para manutenção da qualidade do material biológico serão gerenciados pelo Departamento de Biologia Molecular da FAMP/SP. Pelo menos metade das amostras de cada indivíduo deverá ser transportada para o biorepositório central (local a ser decidido), após a aprovação dos comitês de ética em cada local (centro). As análises do material biológico serão realizadas nos laboratórios dos pesquisadores principais e associados (listados acima), excetuando a análise de anticorpos para proteínas do HPV, para a qual será contratado o Centro de Pesquisa em Câncer da Alemanha, em Heidelberg, sob supervisão do Dr. Michael Pawlita. A Agência Internacional para Pesquisa do Câncer da Organização Mundial da Saúde (IARC/WHO), nas pessoas de Maria Paula Curado e Paul Brennan, dará apoio logístico futuro ao projeto na sua integração à rede de centros de pesquisa no Brasil e à rede internacional de pesquisa sobre CECP e participará das análises dos dados epidemiológicos (Anexo "Declaração CONEP").

Apresentação do protocolo

O protocolo foi encaminhado por ofício, acompanhado de duas mídias digitais idênticas, contendo os seguintes documentos: Sumário; Projeto Comitê de Ética SIIRP, Pasta de Anexos com: Aprovação do "Estudo Genético e Ambiental Internacional de Câncer de Cabeça e Pescoço - INTERCHANGE - BRASIL (Projeto nr. 09-33) pelo Comitê de Revisão Institucional da IARC, Folha de rosto, Declaração de Aprovação do estudo

pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP/SP, Cronograma de Execução, Orçamento Financeiro, Lista de Centros Participantes, Parecer consubstanciado de pendências, Resposta às pendências solicitadas pelo CEP, Parecer consubstanciado de aprovação, Endereço do Currículo Lattes/CNPq, Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida, Formulário de Informações Clínicas (somente para os casos), Formulário para Seguimento (somente para os casos), Folha de Registro para Casos e Controles, Números de Identificação e Etiquetas com Código de Barras, protocolo de Preparação das Amostras de Sangue e Tecidos, Termo de Consentimento Informado para Casos e Controles, Declaração CONEP.

Juntamente ao Recurso ao Parecer CONEP Nº. 611/2011, os seguintes documentos foram apresentados: 1. Solicitação de recurso; 2. Resposta do Pesquisador; 3. Parecer Consubstanciado CEP – Famerp; 4. Folha de Rosto modificada; 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão de novembro/2011; 6. Projeto (anexo separado do recurso ao parecer CONEP 611/2011).

Considerações sobre a análise do recurso ao Parecer CONEP Nº. 611/2011, relativo ao projeto de pesquisa em questão:

1. Em declaração de 12 de maio de 2011 (Anexo "Declaração CONEP", página 2), a pesquisadora responsável informa que "O projeto compreende a primeira iniciativa concreta de obtenção de financiamento com o objetivo de organizar no futuro uma rede brasileira sobre câncer de cabeça e pescoço, que se integrará à rede mundial denominada InterCHANGE". Adicionalmente, "O nome InterCHANGE reflete a colaboração que ocorrerá entre vários grupos de diferentes países, envolvidos na pesquisa de aspectos relevantes dos tumores de cabeça e pescoço" (trechos em destaque já grifados no original). Mais à frente, "A etapa citada nesses dois parágrafos, que corresponde ao Estudo Genético e Ambiental Internacional de Câncer de Cabeça e Pescoço (INTERCHANGE - BRASIL), não tem previsão de início e só será desenvolvida após aprovação pela CONEP, em solicitação posterior específica para esse Estudo Internacional". Portanto, fica esclarecido que a análise constante do presente documento não inclui a possível futura integração dos centros brasileiros à rede InterCHANGE.

Resposta: "Reafirmamos que a presente solicitação de parecer para o projeto FAPESP 10/51168-0 não inclui no momento a possível futura integração dos centros brasileiros à rede InterCHANGE. A realização do presente projeto é contributiva para a implementação da rede InterCHANGE, considerando que ele, com os resultados positivos e possíveis dificuldades, servirá de modelo para o delineamento de projetos dos outros grupos que integrarão a rede".

Análise: Os esclarecimentos apresentados estão em acordo com os destaques apontados no Parecer. Pendência atendida.

2. A pesquisa em tela não atende à classificação de estudos em Biossegurança do Sistema CEP/CONEP (vide Carta 0213/CONEP/CNS, de 21 de outubro de 2010). Portanto, solicita-se a correspondente retificação da Folha de Rosto.

Resposta: "A Folha de Rosto foi retificada".

Análise: A retificação solicitada na Folha de Rosto foi realizada. Pendência atendida.

3. Em decorrência do exposto na página 22/57 do projeto (item 6.5 Tamanho da amostra) ("Considerando-se a média mensal de casos recrutados durante o desenvolvimento do Projeto GENCAPO (Fase I), estima-se que no período de condução deste estudo nos cinco centros clínicos será possível identificar cerca de 1.200 casos novos de tumores de cabeça e pescoço e 1.200 controles de base hospitalar. Deve-se considerar que a esta casuística serão agregados os pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de

sangue periférico [...]), verifica-se que o número total de sujeitos previsto na Folha de Rosto (n = 1.000) encontra-se em desacordo. Solicita-se a apresentação dos esclarecimentos cabíveis e/ou retificação. Cabe destacar que esta adequação já havia sido solicitada pelo CEP.

Resposta: "O número correto é 1.200 casos novos de tumores de cabeça e pescoço e 1.200 controles. Este é o número previsto de casos e controles. A Folha de Rosto foi retificada".

Análise: Uma vez que o número total de participantes foi estabelecido em 2.400 (1.200 casos novos de CECP e 1.200 controles), excluiu-se a participação dos [...] pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de sangue periférico, que somam 1422 casos e 541 controles. No entanto, tal afirmação contrapõe-se à resposta apresentada em atendimento à Consideração "5.b" (vide abaixo), na qual se verifica a manutenção da intenção de uso de amostras armazenadas anteriormente. Adicionalmente, a nova Folha de Rosto apresenta a quantia "1.200" no campo "No. de Sujeitos Total", o que denuncia equívoco quanto a este informe específico. Portanto, a alteração realizada na Folha de Rosto não contempla a efetiva casuística prevista pelos pesquisadores. Pendência não atendida.

Recurso: "A Folha de Rosto foi retificada: o número total de participantes é 2.400 (1.200 casos de CECP e 1.200 controles, cujos dados e amostras serão coletados prospectivamente). Serão excluídos os pacientes do projeto GENCAPO (Fase I), que somam 1422 casos e 541 controles".

Análise: Recurso parcialmente atendido. Em atendimento, a Folha de Rosto retificada foi apresentada. No entanto, os Termos de Compromisso do pesquisador responsável e do responsável pela Instituição proponente, apesar de assinados, não se encontram datados. Ressalta-se que todos os campos da Folha de Rosto devem ser preenchidos, sobretudo os referentes a assinaturas e datas, pois trata-se de um documento que dá consistência jurídica ao projeto. Os compromissos assumidos pelos respectivos responsáveis legais devem estar datados, uma vez que, em momento futuro, estes poderão ser substituídos. Desta forma, procura-se garantir respaldo às partes envolvidas, caso seja necessário. Solicita-se adequação.

4. Em relação aos Termos de Consentimento Informado para Casos e Controles cabem as seguintes considerações:

- a. Os documentos devem ser renomeados como "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", pois esta é a nomenclatura utilizada por determinação das Resoluções pertinentes do Conselho Nacional de Saúde. Solicita-se adequação.

Resposta: "O documento foi renomeado (ver DOCUMENTO 1)".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

- b. Na página 1/2 (item INTRODUÇÃO) dos Termos se lê: "Você está sendo convidado a participar de um estudo para investigar fatores ambientais e seus efeitos sobre a saúde das pessoas" (não grifado no original). Apesar da palavra "tumor" ser citada em outros pontos do documento, não há menção à condição específica em estudo, qual seja, câncer de cabeça e pescoço. Solicita-se adequação (Resolução CNS 196/96, item IV.1.a).

Resposta: "A condição específica foi acrescentada na linha 2 do item INTRODUÇÃO dos TCLEs".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

- c. Não consta informe quanto ao envio de amostra para análise no exterior. Uma vez que o sujeito da pesquisa, ou representante legal,

pode considerar esta informação relevante no seu processo decisório, solicita-se adequação (Resolução CNS 196/96, item IV.1.a).

Resposta: "Esta informação foi acrescentada ao TCLE. Ver: linhas 3-5 do item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS do TCLE para casos
linhas 2-5 do item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS do TCLE para os controles".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

- d. Na página 1/2 (item ANÁLISE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS) dos Termos se lê: "Suas amostras serão armazenadas por até 30 anos, para serem utilizadas em investigações genéticas e bioquímicas no presente estudo" (não grifado no original). No entanto, considerando o cronograma da pesquisa, com duração prevista de cinco anos, e o disposto no item 3 da Resolução CNS 347/05 ("O armazenamento poderá ser autorizado pelo período de 5 anos, quando houver aprovação do projeto pelo CEP e, quando for o caso, pela CONEP, podendo haver renovação mediante solicitação da instituição depositária, acompanhada de justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material"). Solicita-se adequação.

Resposta: "Os TCLEs foram retificados. Ver: linhas 5-7 do item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS dos TCLEs".

Análise: O trecho destacado no TCLE original foi substituído por "Suas amostras serão armazenadas por 5 anos, pra serem utilizadas em investigações genéticas e bioquímicas do presente estudo e, caso haja necessidade de prolongar esse tempo, você será chamado para confirmar ou não essa alteração". Ou seja, a adequação solicitada foi realizada. Cabe ressaltar que a extensão de prazo de armazenamento em Biorrepositório não necessita de autorização do sujeito e, sim, do CEP que autorizou a pesquisa (Resolução CNS 441/11, item 12.I). Finalmente, se houver intenção de constituição de um Biobanco, deve-se apresentar o respectivo Protocolo de Desenvolvimento, à luz das disposições contidas na Resolução CNS 441/11 (contém as diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores) para análise pelo Sistema CEP/CONEP. Pendência atendida.

- e. Na página 1/2 (item ANÁLISE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS) dos Termos se lê: "Ao concordar em participar da parte de coleta de amostras biológicas deste estudo, você concede agora a autorização para usos futuros dessas amostras que se relacionam com o objetivo do presente estudo" (não grifado no original). No entanto, considerando as diretrizes contidas nos itens III.12 da Resolução CNS 340/04 ("Dados genéticos humanos coletados em pesquisa com determinada finalidade só poderão ser utilizados para outros fins se for obtido o consentimento prévio do indivíduo doador ou seu representante legal [...]") e 6.2.d da Resolução CNS 347/05 ("Os protocolos de pesquisa que pretendam utilizar material armazenado devem incluir: [...] d) TCLE específico para nova pesquisa [...]"), solicita-se adequação. Substituir a autorização imediata para usos futuros prevista no Termo proposto pela autorização para armazenamento com vistas à possível utilização futura, quando nesta situação, salvo por futura dispensa autorizada do CEP, o sujeito será consultado quanto a sua vontade de participar de nova pesquisa.

Resposta: "Qualquer estudo futuro será submetido ao CEP antes de iniciado. Por esse motivo, no item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS de ambos os TCLE, a frase a seguir foi retirada: "Qualquer uso futuro das amostras ou estudo de acompanhamento deverá ser aprovado por você ou seu representante e por um comitê de ética".

Análise: A adequação solicitada não foi realizada. A frase "Ao concordar em participar da parte de coleta de amostras biológicas deste estudo, você concede agora a autorização para usos futuros dessas amostras que se relacionam com o objetivo do presente estudo" foi mantida na nova versão dos TCLEs propostos para o estudo. No entanto, uma vez que o referido banco de materiais biológicos humanos não se encontra formatado como um Biobanco e, sim, como um Biorrepositório, a autorização *a priori* de pesquisas futuras não se aplica. Ainda, "O consentimento livre e esclarecido referente à coleta, depósito, armazenamento, utilização e descarte de material biológico humano em Biorrepositório é formalizado por meio de TCLE específico para cada pesquisa, conforme preconizado nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS)" (Resolução CNS 441/2011, item 6). **Pendência não atendida.**

Recurso: "No item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS de ambos os TCLE, a frase a seguir foi retirada: "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".

No item NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO de ambos os TCLE, a frase "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" foi modificada para: "As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação e para ajudar os cientistas a aprender mais sobre as relações entre meio ambiente, alterações genéticas e saúde".

Análise: Em atendimento, foram apresentadas novas versões ("Novembro 2011") dos TCLEs do estudo. As alterações efetuadas contemplam os esclarecimentos e garantias necessárias apontadas nos pareceres anteriores. **Recurso atendido.**

- f. Na página 1/2 (item NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO) dos Termos se lê: "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 você" (não grifado no original). No entanto, conforme dispõe o item V.1.d da Resolução CNS 340/2004, deve ser ofertado e garantido ao sujeito a opção de tomar ou não conhecimento sobre as informações geradas a partir do seu material biológico cedido para a pesquisa. Solicita-se adequação. Cabe destacar que esta adequação já havia sido solicitada pelo CEP.

Resposta: "O TCLE foi retificado com a informação: "...mas esses resultados estarão disponíveis para o(a) Sr.(a)". Ver: linhas 5 do item NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO do TCLE para casos

linhas 4-5 do item NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO do TCLE para os controles".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

- g. Na página 2/2 (item BENEFÍCIOS POTENCIAIS) dos Termos se lê: "Não haverá benefícios diretos para você 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" (não grifado no original). No entanto, a frase destacada pode induzir o sujeito a participar da pesquisa, uma vez que coloca sobre o indivíduo a pressão pelo alcance do sucesso do estudo. Solicita-se, portanto, que o trecho destacado seja retirado dos Termos.

Resposta: "A frase destacada foi retirada dos TCLEs".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

- h. Conforme preconizado nos itens IV.1.i e V.6 da Resolução CNS 198/98, além do direito à assistência integral, os sujeitos da pesquisa têm direito à indenização, em caso de danos previstos ou não. Portanto, solicita-se adequar os Termos com a inclusão, de modo claro e afirmativo, da garantia à indenização, em caso de danos decorrentes da participação na pesquisa.

Resposta: "Os TCLEs foram retificados. Ver:

linhas 4-6 do item DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS dos TCLEs".

Análise: Em atendimento, a seguinte frase "Se estes danos ocorrerem, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital" foi substituída por "Se estes danos ou outros danos ocorrerem resultantes de sua participação no estudo, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital e terá assistência integral" (item DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS). Percebe-se, portanto, que a garantia à indenização não foi incluída, apesar de claramente indicada no Parecer. Cabe, então, destacar o disposto no item V.7 da Resolução CNS 198/98: "Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais". Portanto, considera-se que a pendência "4.h" não foi resolvida. Pendência não atendida.

Recurso: "Os TCLEs foram retificados. Ver: linhas 4-6 do item DESCONFORTO E RISCOS POTENCIAIS dos TCLEs: "Se estes danos ou outros danos ocorrerem resultantes de sua participação no estudo, você será imediatamente tratado pelos profissionais do hospital, terá assistência integral, bem como manterá seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais".".

Análise: A inclusão da garantia à indenização em caso de danos relativos à pesquisa foi realizada nas novas versões dos TCLE do estudo. Recurso atendido.

- i. Não foram apresentadas as formas de contato com o CEP responsável pelo acompanhamento do estudo, que poderá ser questionado em caso de denúncia ou dúvidas relativas à ética da pesquisa. Solicita-se que sejam acrescentados aos Termos o telefone e o endereço do CEP, assim como uma breve descrição do seu papel. Cabe destacar que esta adequação já havia sido solicitada pelo CEP.

Resposta: "Foram acrescentados os endereços e os telefones do responsável pelo acompanhamento do estudo e do CEP da Instituição".

Análise: A adequação solicitada foi realizada. Pendência atendida.

5. Em diferentes pontos do projeto é declarada a intenção de uso de amostras armazenadas no contexto de pesquisa anterior (p. ex., "[...] a esta casuística serão agregados os pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de sangue periférico (1422 casos e 541 controles), tomando a amostra disponível para análise mais robusta" / página 22/57; e "O presente projeto também utilizará amostras já coletadas pelo temático FAPESP (04/12054-9) / página 42/57") (grifos nossos). Portanto, solicita-se a apresentação de:

- a. Cópia do TCLE utilizado quando da pesquisa em que o material biológico foi colhido e armazenado, em atendimento ao disposto no item 6.2.c da Resolução CNS 347/05.

Resposta: "O TCLE do projeto GENCAPO (Fase I), projeto FAPESP 04/12054-9 é apresentado como DOCUMENTO 2".

Análise: A solicitação indicada foi atendida. Pendência atendida.

- b. Modelo de TCLE, específico para a pesquisa em tela, destinado aos sujeitos cujas amostras já se encontram armazenadas ou a justificativa para dispensa de obtenção do consentimento individual, em atendimento ao disposto no item 6.2.d da Resolução CNS 347/05. A declaração à página 42/57, item 8. PROCEDIMENTOS ÉTICOS, "Como novos objetivos e tipos de processamento de amostras foram acrescentados, cada centro local tentará obter dos pacientes novo TCLE específico" não é considerada suficiente.

Resposta: "No momento de inclusão das amostras armazenadas e, portanto, após aprovação dos protocolos da pesquisa em tela pela CONEP, faremos uma emenda com solicitação de isenção de TCLE para o CEP da instituição, com apresentação dos locais do projeto modificados e justificativas para dispensa de obtenção do consentimento individual".

Análise: O conteúdo da emenda mencionada deveria ter sido apresentado à análise ética como parte integrante do projeto em tramitação. Portanto, considera-se que a pendência "5.b" não foi solucionada adequadamente. Pendência não atendida.

Recurso: "Resposta ao Parecer CONEP 611/2011: Considerando que serão excluídos os pacientes do projeto GENCAPO Fase I (1422 casos e 541 controles), não apresentaremos emenda para análise.

Salientamos que as frases abaixo foram retiradas do projeto:

Página 5, última frase do item 1: "Deve-se destacar que muitas das análises propostas a serem conduzidas no escopo do presente projeto (GENCAPO Fase II) devem integrar as informações já disponíveis no GENCAPO (Fase I).

Página 22, item 6.5: "Deve-se considerar que a esta casuística serão agregados os pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de sangue periférico (1422 casos e 541 controles), tomando a amostra disponível para análise mais robusta. Essas amostras serão utilizadas após a obtenção do consentimento do indivíduo doador ou de seu representante legal para uso futuro ou após obtenção do CEP/CONEP para dispensa do TECL nos casos com justificativa de impossibilidade de contato (doador falecido, tentativas de contato sem sucesso ou outros). Considere-se também que há intenção

de juntar esses casos e controles aos de outros estudos no Brasil e internacionais para ampliar o poder do estudo."

Página 39, item 6.21.1: "Os dados gerados pela presente proposta serão integrados aos dados do GENCAPO Fase I, buscando garantir maior poder estatístico."

Página 42, item 8: "O presente projeto também utilizará amostras já coletadas pelo temático FAPESP (04/12054-9), das quais arquivou o termo de consentimento para sua utilização em pesquisa de biomarcadores de CECPs. Como novos objetivos e tipos de processamento de amostras foram acrescentados, cada centro local tentará obter dos pacientes novo TCLE específico. Nos casos de impossibilidade de contato, a aprovação para realização do estudo dessas amostras será solicitada aos comitês de ética de cada instituição."

Análise: Conforme exposto, os proponentes do estudo em tela decidiram pela não utilização das amostras coletadas no contexto do projeto GENCAPO Fase I, dispensando-se, portanto, a apresentação do modelo de TCLE específico e da emenda mencionados nos pareceres anteriores. Recurso atendido.

6. Conforme informado à página 27/57 (item 6.12 HPV), ao menos 100 µL de plasma serão necessários para a análise de anticorpos para proteínas do HPV, a ser realizada no DKFZ (Centro de Pesquisas em Câncer de Heidelberg, Alemanha), sob a supervisão do Dr. Michael Pawlita. Portanto, em atendimento ao disposto no item VII.5 da Resolução CNS 292/99, solicita-se a apresentação de declaração do colaborador alemão quanto ao uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo.

Resposta: "O documento é apresentado no DOCUMENTO 3".

Análise: A solicitação indicada na Consideração "6" foi atendida. Pendência atendida.

7. Segundo o Cronograma apresentado (Anexo 12), a coleta de amostras e dados de pacientes teria início no primeiro mês de 2011. Solicita-se esclarecer se a pesquisa já teria iniciado e, em caso negativo, a apresentação de cronograma atualizado.

Resposta: "A pesquisa ainda não foi iniciada. O novo cronograma é apresentado no DOCUMENTO 4".

Análise: Foi apresentado novo cronograma referente às atividades relativas ao ano em curso, com previsão de inclusão de sujeitos de pesquisa a partir de setembro. O cronograma referente ao período 2012 a 2015 não foi reapresentado, do que se depreende que não tenha sido alterado. Consta compromisso com início somente após a aprovação do projeto pela CONEP. Pendência atendida.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento da questão 03 acima, antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

OBS: No Brasil, além da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP/SP) informa-se a participação dos seguintes centros: Fundação PIO XII, Hospital de Câncer de Barretos/SP (André Lopes Carvalho/Comitê de Ética em Pesquisa -

CEP da Fundação Pio XII); Centro Internacional de Pesquisa e Ensino do Hospital AC Camargo/SP (Emmanuel Dias-Neto/Comitê de Ética em Pesquisa - CEP do Hospital AC Camargo); Faculdade de Odontologia da USP/SP (Fábio Daumas Nunes/Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP); Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, USP, SP (José Eduardo Levi/Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo); Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer/SP (Luisa Lina Villa/Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alemão Oswaldo Cruz); Hospital Heliópolis/SP (Marcos Brasilino de Carvalho/Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis); Faculdade de Medicina da USP/SP (Pedro Michaluart Jr/Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP); Faculdade de Saúde Pública da USP/SP (Victor Wunsch Filho/Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP); Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP em Ribeirão Preto/SP (Andréia Machado Leopoldino/Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto); Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho/SP (José Francisco de Góis Filho/Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho); UNESP/Faculdade de Engenharia, Ilha Solteira/SP (Flávia C. Rodrigues-Lisoni/Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP/Faculdade de Engenharia, Ilha Solteira); Centro de Pesquisa Experimental, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein/SP (Patrícia Severino/Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein); Faculdade de Medicina do ABC/SP (Jossi Ledo Kanda/Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC); Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo/SP (Karina B. Ribeiro/Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos - Immandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo); e Instituto de Biociências da USP/SP (Tiago V. Pereira/Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Biociências da USP).

Caso ocorra modificação nessa informação, o CEP do 1º Centro deve ser informado para comunicação à CONEP. O CEP deve enviar cópia dessa comunicação para o pesquisador responsável do seu Centro. Ressalta-se que os centros que não possuem Comitês de Ética em Pesquisa - CEP, devem solicitar à CONEP a indicação de um CEP para a análise do projeto.

NOTA: Caso na execução do protocolo, em um determinado Centro, haja parceria de instituições no recrutamento e/ou atendimento de sujeitos de pesquisa, solicita-se ao CEP correspondente que observe cuidadosamente os seguintes aspectos, conforme exigências éticas explicitadas nos itens III.3.i, V.6, VI.2.h, VI.2.i, VI.3.d e VI.3.g da Resolução CNS 196/96 e Item IV.1.m da Resolução CNS nº 261/97, com vistas à garantia da assistência ao sujeito da pesquisa, sem prejuízo ao Sistema Único de Saúde:

- 1) formas de recrutamento e referência de sujeitos de pesquisa; se serão pacientes do SUS e ou particulares; em que instituição estão registrados, ou seja, qual instituição assume as responsabilidades inerentes à "Instituição de Pesquisa";
- 2) descrição da infra-estrutura disponível para a realização da pesquisa;
- 3) vínculos do pesquisador;
- 4) anuência assinada pela diretoria técnica de instituições parceiras, para assistência dos sujeitos de pesquisa, quando for o caso, com apresentação de convênios ou outras relações envolvendo pessoas jurídicas;

Ressalta-se que, havendo envolvimento do SUS em parcerias com instituições privadas, a avaliação desse aspecto extrapola as atribuições do Sistema CEPs-CONEP, devendo o pesquisador e o responsável pela instituição buscar a manifestação do Poder Público Correlato (estadual ou municipal), por meio da respectiva Assessoria Jurídica, em cumprimento à Lei Orgânica da Saúde 8080/91.

Brasília, 02 de março de 2012.

Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

ANEXO 6

Aprovação do estudo “Diabetes Mellitus e Câncer de Cabeça e Pescoço” pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador: Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13900913.0.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 498.680

Data da Relatoria: 18/10/2013

Apresentação do Projeto:

Tumores de cabeça e pescoço estão entre os 6 cânceres mais comuns do mundo. Seus principais fatores de risco são tabaco e álcool, mas outros podem estar associados (dieta, agentes ocupacionais, higiene bucal, infecção pelo HPV, predisposição genética). Relata-se associação de câncer com diabetes mellitus (DM) e descreve-se pior prognóstico de certos tipos (fígado, pâncreas, colorretal, rim, bexiga, endométrio, mama e linfomas) em pacientes diabéticos. Poucos estudos abordaram risco de câncer de cabeça e pescoço em indivíduos com DM, sendo inexistentes no Brasil. Geralmente, estudos sobre tal associação

foram baseados em diagnóstico auto-referido de DM. No presente projeto será mensurada a hemoglobina glicada para confirmação diagnóstica, enquanto que o diagnóstico de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço será baseado em exame histopatológico. O delineamento é caso-controle de base hospitalar, conduzido em 5 centros clínicos do Estado de São Paulo.

O projeto é multicêntrico e já foi submetido à CONEP (protocolo 128/2012) com parecer "aprovado com recomendação".

Neste estudo caso-controle será avaliada a associação de DM com o câncer de cabeça e pescoço

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação de DM com o câncer de cabeça e pescoço, sendo defendida a hipótese de

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.248-004

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Continuação do Parecer: 490.000

existência da mesma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos, relacionam-se à coleta de sangue(dor e/ou hematoma).Se ocorrer intercorrência neste momento,o paciente receberá o atendimento necessário.

Benefícios ,possibilidade de gerar conhecimento sobre a existência ou não da associação deste câncer com DM tipo 2,cuja prevalência é crescente na população. Caso a associação seja confirmada, estudos posteriores deveriam investigar se há relação causal, pois o aumento do DM poderia implicar em maior incidência deste câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo multicêntrico com cooperação internacional, já submetido a CONEP e "aprovado com recomendação". Foi anteriormente também submetido ao presente COEP sendo recomendado esclarecimentos complementares ,relativos ao encaminhamento de casos recém diagnosticados bem como ao TCLE.Em carta resposta ao COEP,os pesquisadores informam que será enviada carta aos centros médicos comunicando o médico responsável por cada um dos pacientes/ controles recém diagnosticados com DM. Desta forma apenas o médico responsável e sua equipe terá contato com os pacientes com o intuito de evitar qualquer possível desconforto ao paciente

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Com relação ao TCLE, o parecer anterior recomendou considerar a possibilidade de retirar do TCLE a autorização de amostra para estudo genético o qual não pertence a presente proposta.

A carta resposta dos pesquisadores informa que "este projeto é parte de um projeto temático FAPESP (processo 2010-511680). Portanto teremos que repetir os protocolos de pesquisa já definidos. No projeto temático haverá uma única data de coleta de amostra de sangue(10ml)na qual está incluída coleta de material para estudo genético juntamente com a coleta de sangue".

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Consideramos que a carta dos pesquisadores dirigida ao COEP,esclarece de forma adequada as

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira César CEP: 01.248-004
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: 436.600

pendências identificadas em parecer anterior deste COEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 17 de Dezembro de 2013

Assinador por:

Sandra Roberta Gouvea Ferrelra Vivalo
(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

Página 02 de 03