**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA**

**Tempo até o tratamento de pacientes com câncer de
cabeça e pescoço no Estado de São Paulo: 2011 a 2017**

JOÃO LUIZ PEREIRA DE ASSIS

**Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.**

Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Tatiana Natasha Toporcov.

**São Paulo
2019**

Tempo até o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo: 2011 a 2017

JOÃO LUIZ PEREIRA DE ASSIS

Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Tatiana Natasha Toporcov.

**São Paulo
2019**

Dedico aos meus pais e irmã por
sempre me apoiarem e acreditarem na minha
capacidade de crescimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para completar essa jornada.

Agradeço a minha esposa que durante muitos momentos soube compreender a necessidade das minhas faltas e momentos de afastamento, sempre me apoiando e me incentivando a conquistar meus objetivos.

À Faculdade de Saúde Pública e aos professores que fizeram parte da minha jornada e agigantaram meu conhecimento da graduação até a pós-graduação.

Agradeço aos amigos e colegas de faculdade, que tornaram essa trajetória muito mais suave e feliz.

À Prof.^a Dra. Maria do Rosário que contribuiu para meu crescimento científico, intelectual.

Ao Dr. Marcos Brasilino pela atenção e apoio durante o mestrado.

A Prof.^a Dra. Zilda Pereira, pela amizade e apoio durante esses anos.

Agradeço à minha orientadora Prof.^a Dra. Tatiana Natasha Toporcov, pela confiança, paciência, prontidão permanente, por todo empenho e sentido prático com que sempre me orientou desde a graduação até este momento.

RESUMO

Assis JLP. Tempo até o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo: 2011 a 2017. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2019.

Introdução: A verificação do tempo até o tratamento de pacientes com câncer é importante para a avaliação da resolutividade do serviço de saúde. No Brasil, a Lei nº 12.732 determina o início do tratamento para pacientes com neoplasia maligna em sessenta dias contados a partir da data do diagnóstico, entretanto, são escassos os estudos que avaliam a eficácia da referida lei. **Objetivos:** 1 Descrever o itinerário dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Estado de São Paulo no serviço de saúde, a partir da queixa principal; 2 Descrever o tempo decorrido entre queixa principal, diagnóstico, admissão e tratamento em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço; 3 Comparar as médias de tempo até o tratamento segundo variáveis clínicas e sociodemográficas; 4 Verificar se houve mudanças no tempo até o tratamento antes e após a Lei nº 12.732. **Metodologia:** A população do estudo foi composta por pacientes com câncer de cabeça e pescoço pertencentes à segunda fase do Projeto Head and Neck Genome Project (GENCAPO II). Foram incluídos pacientes atendidos em cinco hospitais de referência para o tratamento de câncer no estado de São Paulo no período de 2011 a 2017. Dados clínicos relativos às datas e características dos pacientes foram extraídos do banco de dados do próprio GENCAPO II e do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo. Para a verificação da trajetória do paciente, foram descritas as médias e medianas dos dias, dias mínimos e máximos. A mesma verificação foi utilizada para descrever o período anterior e posterior à lei. As médias dos tempos avaliados foram comparadas com as variáveis clínicas e sociodemográficas por meio do teste de não paramétrico Mann–Whitney e Kruskal-Wallis. **Resultados:** Foram incluídos 1159 casos válidos. Verificou-se maior proporção de pacientes do sexo masculino, com idade média de 59,1 anos, não brancos, e com escolaridade igual ou inferior a ensino fundamental incompletos. A maioria (90,7%) foi diagnosticada nos estádios avançados e com tumores de boca. Foram identificados grupos com itinerários diferentes: Grupo 1. Com diagnóstico anterior à admissão no centro de tratamento, Grupo 2. com diagnóstico posterior à admissão no centro de tratamento, para os quais não se sabe se houve biópsia prévia à admissão e Grupo 3. com biópsia prévia à admissão e rebiópsia no centro de

tratamento. A média do tempo entre diagnóstico e o início do tratamento foi de 96 dias no Grupo 1, 58 dias no Grupo 2 e 118 dias no Grupo 3. A média de tempo entre o diagnóstico e o tratamento no Grupo 1 foi menor entre os pacientes brancos em comparação com os da raça/cor não branca (102 x 93), o mesmo ocorrendo no Grupo 2 (59 x 57) e Grupo 3 (177 x 76). A média de tempo entre o diagnóstico e o tratamento foi superior entre os pacientes com câncer de laringe no Grupo 1 e de boca no grupo 2. O tempo entre diagnóstico e tratamento diminuiu após a lei dos sessenta dias no Grupo 1 (de 96 dias para 93 dias) e no Grupo 2 (de 66 dias para 46 dias). **Conclusão:** Não houve um itinerário único para todos os pacientes. Realizar rebiópsia elevou o tempo para início do tratamento. Os negros tiveram maior tempo entre diagnóstico e tratamento. Após a lei dos sessenta dias, houve redução em dias entre diagnóstico e tratamento. São necessários meios que garantam a acessibilidade ao serviço de saúde e aperfeiçoem o itinerário do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de cabeça e pescoço, tempo até tratamento, tempo até diagnóstico, prognóstico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva das características sociodemográficas e clínica dos casos válidos (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	29
Tabela 2 - Análise descritiva das variáveis de tempo no grupo 1 (diagnóstico anterior a admissão) e grupo 2 (diagnóstico após admissão) (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	30
Tabela 3 - Análise descritiva das variáveis desfecho do grupo 3 (pacientes com biópsia anterior à admissão e que foram rebiópsiados após a admissão) (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	32
Tabela 4 - Análise de comparação de medias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 1 (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	34
Tabela 5 - Análise de comparação de medias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 2 (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	35
Tabela 6 - Análise de comparação de medias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 3 (2011-2017). São Paulo, Brasil.....	36
Tabela 7 - Análise descritiva das variáveis desfecho relativas ao tempo até tratamento nos grupos 1 e 2. Antes e Depois de 2014 (2011-2017). São Paulo, Brasil.	38
Tabela 8 - Resumo dos resultados encontrados neste estudo e comparação com outros estudos (2011-2017). São Paulo, Brasil.	44
Tabela S.1 - Análise descritiva das variáveis relativas ao tempo até tratamento no grupo 1 (2011-2017) antes e depois de 2014. São Paulo, Brasil.	66
Tabela S.2 - Descritiva das variáveis relativas ao tempo até tratamento no grupo 2 (2011-2017) antes e depois de 2014. São Paulo, Brasil.	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Coeficiente de mortalidade para câncer de cabeça e pescoço (por 100.000 hab.), segundo UF de residência entre 2011 a 2016.	13
Figura 2 - Taxas de incidência padronizadas por idade na América do Sul em 2018, câncer epidermoide de cabeça e pescoço, sem distinção de sexo e idade.	14
Figura 3 - Linha do tempo do grupo 1 – pacientes com diagnóstico anterior à admissão, entre 2011 e 2017.	31
Figura 4 - Linha do tempo do grupo 2 - pacientes com diagnóstico posterior à admissão no hospital, entre 2011 a 2017.	31
Figura 5 - Linha do tempo do grupo 3 – pacientes com data de diagnóstico anterior à admissão hospitalar e data do diagnóstico (rebiópsia) posterior à entrada no centro de tratamento, entre 2011 a 2017.	33
Figura 6 - Linha do tempo do grupo 1 antes da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico anterior admissão).	39
Figura 7 - Linha do tempo do grupo 1 depois da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico anterior admissão).	39
Figura 8 - Linha do tempo do grupo 2 antes da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico posterior admissão).	40
Figura 9 - Linha do tempo do grupo 2 depois da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico posterior admissão).	40
Figura 10 - Série temporal da média de tempo entre 2011 e 2017 segundo ano de início de tratamento nos Grupos 1 e 2.	41
Figura S1 - Linha do tempo do Centro 1 nos Grupos 1 e 2.	61
Figura S2 - Linha do tempo do Centro 2 nos Grupos 1 e 2.	62
Figura S3 - Linha do tempo do Centro 3 nos Grupos 1 e 2.	63
Figura S4 - Linha do tempo do Centro 4 nos Grupos 1 e 2.	64
Figura S5 - Linha do tempo do Centro 5 nos Grupos 1 e 2.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Compilação de estudos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço no Brasil e o impacto do tempo até o tratamento. São Paulo, Brasil.	19
Quadro 2 - Número de casos por hospital e ano de início do tratamento (2011-2017). São Paulo, Brasil.	25
Quadro 3 - Variáveis Preditoras	25
Quadro 4 - Variáveis desfecho para análise descritiva	26

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DCNTs – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

WHO - World Health Organization

INCA – Instituto Nacional do Câncer

CCP – Câncer de Cabeça e Pescoço

HPV – Papilomavírus Humano

CDC - Centers for Disease Control

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results

ANADEF - Associação Nacional dos Defensores Públicos Federais

DENASUS - Departamento Nacional de Auditoria do SUS

SISCAN - Sistema de Informação do Câncer

UBS - Unidade Básica de Saúde

Diagn - Diagnóstico

Adm - Admissão

Trat - Tratamento

Diagn1 – Primeiro Diagnóstico

Diagn2 – Segundo Diagnóstico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 - Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço.....	12
1.2 - Sobrevida.....	14
1.3 - Tempo até o tratamento	15
1.4 - Lei dos sessenta dias.....	21
2. OBJETIVOS	22
3. METODOLOGIA.....	23
3.1 - Desenho do Estudo e Fontes de Dados.....	23
3.2 - População de estudo.....	24
3.3 - Variáveis	25
3.4 - Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	29
4.1 - Resultados descritivos do tempo até o tratamento	30
4.2 – Comparação das médias do tempo até tratamento.....	33
4.3 - Avaliação do tempo até o tratamento antes e depois da Lei dos 60 dias	37
5. DISCUSSÃO	42
5.1 - Perfil dos pacientes incluídos	42
5.2 - Descrição do tempo até o tratamento	42
5.3 -Tempo até o tratamento segundo características sociodemográficas e clínicas	47
5.4 - Lei dos sessenta dias.....	49
5.5 - Potencialidades, Limitações e Recomendações.....	50
6. CONCLUSÃO.....	52
ANEXO 1 - Tabelas Suplementares	61
ANEXO 2 - Parecer GENCAPO II	68
ANEXO 3 - Parecer CEP	69
ANEXO 4 - Aprovação no Comitê de Ética do estudo Head and Neck Genome Project (GENCAPO II).....	71
ANEXO 5 - Questões retiradas dos questionários do GENCAPO II, utilizadas na pesquisa.....	84
ANEXO 6 - Parecer Registro de Câncer de Base Populacional – São Paulo.....	86
ANEXO 7 - Currículo Lattes do orientador	88
ANEXO 8 - Currículo Lattes do aluno	89

1. INTRODUÇÃO

1.1 - Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço

Ao longo das últimas décadas, ocorreu aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) no Brasil e no Mundo (WHO, 2018). Entre as principais DCNTs, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus, doenças respiratórias crônicas e o câncer. Esse grupo de doenças é responsável por mais de 36 milhões de mortes todos os anos (cerca de 63% das mortes globais) ocorrendo, principalmente, em países de baixa e média renda (WHO, 2018).

Atualmente, o câncer é uma das principais causas de morte no Mundo (ABDO et al., 2007; WHO, 2018). Estima-se que o câncer foi responsável por 9,6 milhões de mortes no mundo em 2018 (BRAY et al., 2018). No Brasil, foram estimados 600 mil novos casos da doença em 2018 (INCA, 2018) e caso não ocorram mudanças nas políticas de tratamento ao paciente com câncer, para 2030, prevê-se 26 milhões de casos novos e 17 milhões de mortes por ano no mundo em decorrência de câncer (INCA, 2016).

O carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CCP) está entre as neoplasias mais incidentes no mundo. São considerados tumores de cabeça e pescoço aqueles originários na cavidade bucal (lábios, língua, assoalho da boca e palato mole e duro), faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe) e laringe (SCHMIDT et al., 2011; TORRE et al., 2015). Entre os homens, o CCP é o quarto tipo de câncer mais comum, e nono entre as mulheres. São estimados cerca de 650 mil novos casos de CCP e 350 mil mortes pela doença anualmente no mundo (HEROIU et al., 2013).

Na figura 1, estão apresentados os coeficientes de mortalidade bruta de câncer de cabeça e pescoço segundo UF do Brasil entre 2011 e 2016, pelo Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Em São Paulo o coeficiente de mortalidade foi o terceiro maior (5,91 óbitos por 100.000), o coeficiente de mortalidade mais alto do Brasil foi do Paraná (6,29 óbitos por 100.000) e o menor foi do Amapá (0,36 óbitos por 100.000).

Figura 1 - Coeficiente de mortalidade para câncer de cabeça e pescoço (por 100.000 hab.), segundo UF de residência entre 2011 a 2016.

Fonte: Atlas de Mortalidade INCA

Segundo dados do INCA, em 2018 foram estimados 11.200 casos de câncer da cavidade oral (considerando como localização primária: lábios, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe) e 6.390 casos de câncer de laringe. Ademais, entre as neoplasias respiratórias o câncer de laringe é o segundo mais comum no mundo (INCA, 2018).

A figura 2 apresenta as taxas de incidência padronizadas por idade na América do Sul em 2018 para tumores epidermóides de cabeça e pescoço sem distinção de sexo e idade. Dentre os países da América Latina, o Brasil tem o segundo maior índice de incidência por CCP (11,6 por 100.000), o Uruguai apresenta as maiores taxas (12,6 por 100.000) a menor taxa está na Bolívia (2,4 por 100.000) (GLOBOCAN, 2012).

Figura 2 - Taxas de incidência padronizadas por idade na América do Sul em 2018, câncer epidermoide de cabeça e pescoço, sem distinção de sexo e idade.

Fonte: Globocan, 2012.

Os fatores de risco para ocorrência do carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço estão relacionados a determinantes ambientais (exposição à radiação), genéticos (ausência de folato), socioeconômicos (estudo verificou associação entre baixo nível socioeconômico e câncer de boca e orofaringe) e estilo de vida (Martins et al., 2014). Dentre os fatores conhecidamente associados com o aparecimento desse tipo de tumor estão o tabagismo, o consumo abusivo de bebida alcoólica e a infecção por papilomavírus humano (HPV), sendo o HPV relacionado principalmente a tumores de orofaringe (OLIVEIRA et al., 2018).

Ao consumo de bebida alcoólica e tabaco atribuem-se cerca de 80% das neoplasias de cabeça e pescoço, 65% se relacionam a tumores da cavidade bucal e 86% estão relacionados a tumores de laringe (SCHMIDT et al., 2011). A exposição excessiva e frequente a luz ultravioleta do sol é considerada uma das principais causas do câncer labial (CDC, 2018).

1.2 - Sobrevida

O câncer de cabeça e pescoço acomete, majoritariamente, homens acima dos 50 anos (CDC, 2018). A sobrevida varia de acordo com o estágio que a doença é diagnosticada e a localização anatômica do tumor e o tratamento utilizado. Dependendo do sítio

anatômico do tumor, pacientes podem apresentar melhores índices de sobrevida. Pacientes com câncer na região do lábio costumam apresentar melhor sobrevida do que pacientes com tumores localizados na orofaringe. A região do lábio é mais acessível, facilitando a detecção e o diagnóstico precoce, apresentando melhores índices de sobrevida, enquanto a orofaringe é uma região de difícil acesso e mais vascularizada dificultando o diagnóstico e tratamento (MORO et al., 2018).

Globalmente, os pacientes atendidos em países desenvolvidos apresentam maior sobrevida em relação àqueles atendidos em países em desenvolvimento. D'Souza et al. (2016) analisaram as diferenças na sobrevida do CCP de acordo com região geográfica. Diferentes regiões do mundo foram avaliadas segundo melhor ou pior acesso ao diagnóstico e tratamento. Os pesquisadores observaram que 69% dos pacientes atendidos no Brasil tinham tumores em estágio IV na entrada da atenção terciária, enquanto no Estados Unidos (48% apresentavam estágio IV na entrada da atenção terciária) e na Europa (47% estágio IV na entrada da atenção terciária), para o autor, isso se deve ao fato de que tumores considerados de difícil localização necessitam de recursos mais avançados em termos de diagnóstico e tratamento.

Acredita-se que quanto mais rápido se iniciar o tratamento de tumores iniciais, maiores são as chances de cura. Desta forma, o atraso do diagnóstico se relaciona com estadiamento tardio e maiores riscos de metástase que se relaciona diretamente com a diminuição da sobrevida e pior prognóstico.

1.3 - Tempo até o tratamento

Na literatura científica, o termo “tempo até o tratamento” (do inglês: *time to treatment*) se refere aos diversos tempos decorridos desde a queixa principal do paciente até o final do tratamento. Como exemplos, temos os tempos entre a queixa principal e o acesso à atenção primária; entre o primeiro atendimento clínico e o diagnóstico; entre o diagnóstico e a admissão no centro de tratamento; entre a admissão e o início do tratamento; entre o diagnóstico e o início do tratamento; entre outros. Ressalta-se que o termo “tempo até o tratamento” frequentemente não se aplica a contexto de rastreamento, no qual não há queixa principal, ou seja, há ausência de sinais e sintomas prévios ao diagnóstico.

O atraso nos diversos tempos até o tratamento pode refletir desafios diferentes. O diagnóstico tardio pode ter como fontes: 1. o atraso na busca por atendimento pelo paciente após o início dos sinais e sintomas, por exemplo, por baixo autoconhecimento ou baixa educação em saúde; 2. a demora em conseguir acesso ao atendimento médico para o diagnóstico; 3. a demora do profissional de saúde em diagnosticar corretamente a doença (por diagnóstico impreciso ou incorreto) (PEREIRA et al., 2010; GÓMEZ et al., 2010). A demora na admissão no centro de tratamento a partir do diagnóstico pode refletir a falta de equipamentos de saúde disponíveis para o tratamento, ou baixo conhecimento do paciente sobre como conseguir acesso a esses equipamentos. O atraso no tratamento a partir do diagnóstico ou da admissão do paciente no centro de tratamento frequentemente reflete a falta de acesso aos serviços de saúde adequados, esbarrando na falta de recursos, sejam eles, especialistas, laboratórios, entre outros (PEREIRA et al., 2010).

O tempo até o tratamento é avaliado com vistas à melhoria no prognóstico dos pacientes. Acredita-se que tempos reduzidos até o tratamento poderiam levar a aumento na sobrevida e redução da mortalidade dos indivíduos acometidos pelo câncer. É possível que a maior sobrevida em países desenvolvidos se relacione com características de acesso ao diagnóstico e tratamento (STEFANUTO et al., 2014).

1.4 – Tempo até o tratamento no câncer de cabeça e pescoço

O tratamento dos pacientes com CCP leva em consideração o estágio clínico da doença e a localização do tumor. Em estádios primários (I e II), e até mesmo em estágio II com dimensão um pouco maior, o tratamento pode ser feito por meio de cirurgia, radioterapia ou ambas estratégias. Esses tratamentos aumentam as possibilidades de erradicar completamente as células malignas e impedir o aparecimento de recidivas. A cirurgia com tumor em estágio inicial costuma ser mais conservadora, reduzindo a necessidade de retirada do órgão. (GALBIATTI et al., 2013; MARTA, 2015; 2017).

Em estádios avançados (III e IV), a radioterapia associada à quimioterapia ou à imunoterapia é o tratamento mais indicado. Apesar das boas taxas de cura obtidas com a combinação desses tratamentos, nem sempre a cirurgia é descartada, podendo ser necessária quando o tumor não é completamente erradicado. Outro exemplo, em pacientes com câncer de laringe tratados com radio-quimioterapia, o tumor pode evoluir para um quadro de aspiração crônica da saliva e dos líquidos ingeridos, sendo necessária

a realização de cirurgia para remoção da laringe (GALBIATTI et al., 2013; MARTA, 2015; MELO, 2017).

A relação entre o início tardio do tratamento e a sobrevida ainda não foi devidamente esclarecida. Assim como o estágio, o início tardio do tratamento é apenas um dos fatores relacionados ao prognóstico e desfecho do CCP. A detecção precoce do tumor pode levar ao tratamento em tempo oportuno, gerando melhora na sobrevida de pacientes com CCP (CAMPION et al., 2016).

Em estudo sobre o impacto do tempo até o tratamento na sobrevida de pacientes com tumores de cabeça e pescoço no norte da Itália, verificou-se que aqueles que iniciavam o tratamento em até 45 dias a partir do diagnóstico apresentavam a doença em estádios menos avançados e melhor sobrevida do que os pacientes que levavam mais tempo para iniciar o tratamento (POLESEL et al., 2017). Em análise realizada pela *National Cancer Databases*, a demora para o início do tratamento superior a 60 dias, foi associada positivamente com a redução da sobrevida dos pacientes de CCP nos Estados Unidos (LIGHT et al., 2017).

No Brasil, a proporção de tumores diagnosticados já em estádios avançados é considerada alta (CAMPOS et al., 2007; SANTOS et al. 2010). Alguns autores relatam a existência de dificuldade na avaliação e diagnóstico da doença por parte de especialistas, gerando consequências significativas no prognóstico dos pacientes (FELLIPU et al., 2016; KOWALSKI e CARVALHO, 2001).

Em estudo realizado em Taiwan que incluiu 21.263 mil pacientes diagnosticados com câncer bucal entre 2004 e 2010, os autores observaram que a maioria dos pacientes (n=18.193) recebeu tratamento em até 30 dias, contados a partir da data do diagnóstico (85,5%), enquanto que 572 pacientes (2,7%) realizaram tratamento após 120 dias da data do diagnóstico. Os pacientes que iniciaram tratamento tardio apresentaram maior risco de morte quando comparado aos tratados em até 30 dias (TSAI et al., 2017).

Estudo de coorte com 797 pacientes com câncer de boca, faringe ou laringe constatou que a mediana do tempo de espera para radioterapia foi de 44 dias (25 e 75% dos quartis: 33 e 60 dias). Os autores concluíram que o atraso do diagnóstico até o início da radioterapia não afetou o controle local ou a sobrevida em pacientes com CCP (LEON et al., 2003).

Em estudo realizado em Belo Horizonte (Brasil), foram analisados 180 casos de câncer de boca entre 1999 a 2001. A pesquisa verificou a dificuldade de identificação da

doença em sua fase mais precoce. O período decorrido entre os primeiros sintomas até o início do tratamento foi, em média, 217,3 dias. Os tumores foram diagnosticados tardiamente em 78,8% dos casos (estádio III e IV) (ABDO et al., 2007).

O Quadro 1 apresenta um compilado de estudos observacionais realizados nos últimos anos em relação ao tempo até o tratamento do câncer de cabeça e pescoço (de maneira geral ou como uma localização anatômica específica).

Quadro 1 - Compilação de estudos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço no Brasil e o impacto do tempo até o tratamento. São Paulo, Brasil.

Nº artigo	Autor	Título	Tamanho do estudo	Desenho de estudo	Contexto	Conclusão
1	CAMPOS, J.L.G. et al., 2007	Delay factors in the diagnosis of head and neck cancer and its relationship to survival and life quality	64 pessoas com de CCP	Coorte	Estabelecer fatores de retardo no diagnóstico clínico histológico de 64 pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço.	O tempo entre primeiros sintomas até o diagnóstico = 273,19 dias. Tempo desde primeira consulta até o diagnóstico= 198,09 dias.
2	FELIPPU, A.W.D, et al., 2016	Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer	80 pessoas com de CCP	Coorte	Avaliar a demora entre o surgimento dos sintomas iniciais do paciente e seu encaminhamento para o tratamento definitivo.	10 meses entre sintomas e primeiro atendimento; 4 semanas entre este e a primeira consulta; 4 semanas entre esta e o diagnóstico; e 12 semanas entre este e o início do tratamento.
3	SANTOS, L.C.O. et al. 2010	Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas	74 pessoas com CCP	Coorte	Avaliar os fatores relacionados ao diagnóstico tardio do câncer de boca no estado de Alagoas.	Dos sintomas até a ida ao serviço de saúde 24 pacientes, referiram 1-3 meses, 20 pacientes entre 4 a 6 meses, 20 desses pacientes referiram 7 a 9 meses, e 10 um período maior que 9 meses.
4	AMAR, A. et al., 2010	Diagnostic and therapeutic delay in patients with larynx cancer at a reference public hospital	272 pessoas com câncer de laringe	Coorte	Avaliar o intervalo de tempo entre a primeira consulta no especialista e o tratamento nos pacientes com carcinoma epidermoide da laringe.	Primeira consulta e o início do tratamento apresentou mediana de 49 dias e média de 57 dias. Não houve diferença em relação ao estadiamento, faixa etária, sexo ou escolaridade
5	CAMPION, A.C.O.V. et al., 2016	Characterization of diagnostic delay in oral and oropharyngeal cancer at two referral centers	121 pessoas com câncer de bucal e orofaringe	Coorte	Estimar se variáveis clínicas e epidemiológicas influenciam no atraso do diagnóstico em dois centros de referência.	Maioria diagnosticada em estádios avançados. Média de tempo de 197,8 dias. O atraso no diagnóstico profissional foi de 20 dias, e aquele relacionado ao sistema de saúde foi de 71,1 dias.
6	LEE, S.C. et al., 2005	Head and Neck Cancer: Possible Causes for Delay in Diagnosis and Treatment	42 pessoas com CCP	Coorte	Causas de atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de cabeça e pescoço.	Sintomas e a consulta médica média= 3,8 meses, consulta ao diagnóstico= 18,8 dias, diagnóstico e o tratamento de 26,9 dias.
7	STEFANUTO et al., 2014	Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature.	18 estudos	Revisão	Atualizar o leitor sobre as questões atuais em torno do atraso no tratamento do câncer bucal	O atraso médio profissional é de aproximadamente 14 a 21 semanas.

(continua)

Quadro 1 - Compilação de estudos relacionados ao câncer de cabeça e pescoço no Brasil e o impacto do tempo até o tratamento. São Paulo, Brasil, 2017-2019.

(continuação)

Nº artigo	Autor	Título	Tamanho do estudo	Desenho de estudo	Contexto	Conclusão
8	POLESEL et al., 2017	The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy.	1616 pacientes com CCP	Coorte	Avaliar o impacto do tempo de início do tratamento na sobrevida global em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço	A mediana do tempo para início do tratamento foi de 28 dias, houve variação de acordo com o local anatômico, estágio do câncer, abordagem de tratamento.
9	KOWALSKI e CARVALHO, 2001	Influência do tempo de demora e upstaging clínico no prognóstico do câncer de cabeça e pescoço.	207 pacientes com CCP	Caso-Controle	Avaliar o prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço devido a um atraso no tratamento.	O atraso no início do tratamento oncológico influenciou o prognóstico dos pacientes ($P = 0,030$), principalmente nos pacientes em estágio clínico IV ($P = 0,001$) e com câncer de cavidade oral ($P = 0,007$).
10	TSAI et al., 2017).	Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study.	21.263 pacientes com cancer oral	Coorte	Explorar a relação entre o intervalo de tempo desde o diagnóstico até o tratamento e a sobrevida dos pacientes com carcinoma de células escamosas da cavidade oral.	A maioria dos pacientes recebeu tratamento em até 30 dias após o diagnóstico ($n = 18.193$, 85,5%), enquanto 572 pacientes (2,7%) foram submetidos a tratamento após 120 dias. Os pacientes que foram tratados após 120 dias tiveram um risco maior de morte quando comparados aos tratados dentro de 30 dias
11	LEON et al., 2003	The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy	797 pacientes com CCP	Coorte	Determinar a influência do tempo de espera para radioterapia no controle local e sobrevida em uma coorte de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço de diferentes locais e estágios tratados com radioterapia.	A mediana do tempo de espera para radioterapia foi de 44 dias (quartis de 25 e 75%: 33 e 60 dias). Houve diferenças significativas no período de espera em relação à localização primária e à extensão local do tumor.
12	ABDO et al., 2007	Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil.	180 pacientes com CCP	Coorte	Investigar o atraso para o diagnóstico e tratamento do câncer bucal em um hospital público.	O tempo total percorrido pelos pacientes foi de 207,9 e 263,8 dias.

1.4 - Lei dos sessenta dias

No Brasil, na tentativa de reduzir o tempo até o tratamento de pacientes com câncer, a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012 (em vigor desde 23/05/2013) dispôs sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabeleceu prazo para o início do tratamento (BRASIL, 2012) em 60 dias, contados a partir da assinatura do laudo patológico ou em prazo menor conforme necessidade terapêutica do caso registrado no prontuário do paciente. Um desafio para a verificação do cumprimento dessa lei refere-se à identificação do histórico do primeiro diagnóstico dos pacientes, uma vez que ele pode se dar tanto na atenção secundária quanto, diretamente, na atenção terciária.

Diversos estudos vêm avaliando o tempo entre o diagnóstico de câncer e o início do tratamento no Brasil, especialmente, que identifiquem fatores associados à demora no tratamento (CAMPOS et al., 2007; FELIPPU et al., 2016; SANTOS et al. 2010; AMAR et al., 2010; CAMPION et al., 2016). A verificação do tempo até o tratamento e de fatores que o influenciam é fundamental para guiar os programas de prevenção secundária do câncer.

No Estado de São Paulo, está em andamento desde 2002, um estudo que acompanhou detalhadamente o tratamento e o prognóstico de aproximadamente três mil casos de pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. Tal cenário configura uma oportunidade única de avaliar o tempo decorrente desde o primeiro diagnóstico dos pacientes até o início e do tratamento, avaliar fatores associados ao atraso no tratamento, bem como verificar mudanças no tempo até o tratamento após a Lei nº 12.732/12, com a finalidade de verificar o impacto imediato da mesma.

2. OBJETIVOS

2.1 Descrever o itinerário dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do Estado de São Paulo nos serviços de saúde, a partir da queixa principal;

2.2 Descrever o tempo decorrido entre queixa principal, diagnóstico, admissão e tratamento em pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço;

2.3 Comparar as médias de tempo até o tratamento segundo variáveis clínicas e sociodemográficas;

2.4 Verificar se houve mudanças no tempo até o tratamento antes e após a Lei nº 12.732.

3. METODOLOGIA

3.1 - Desenho do Estudo e Fontes de Dados

Trata-se de um estudo de coorte que utilizou dados provenientes do Estudo Multicêntrico autodenominado Head and Neck Genome Project (GENCAPO II, Processo: 04/12054– 9), que acompanhou pacientes de cinco hospitais de referência para o tratamento de câncer no Estado de São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC– FMUSP/ICESP), Hospital Heliópolis, Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC), Hospital de Ensino Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (ABC) e Hospital do Câncer de Barretos.

O grupo de pesquisa GENCAPO II é composto por mais de 50 pesquisadores de 10 instituições do Estado de São Paulo. A linha base do estudo foi constituída entre os anos de 2011 e 2017 e incluiu 1847 casos de indivíduos com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. O grupo propôs investigar os fatores de estilo de vida, a infecção pelo HPV, fatores clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e prognóstico dos tumores de cabeça e pescoço. O GENCAPO II inúmeras publicações de artigos em revistas científicas (GENCAPO II).

Para checagem da data do primeiro diagnóstico histopatológico na rede de saúde, foram utilizados dados do Registro de Câncer de Base Populacional. Segundo consta no próprio site do RCBP-SP, o mesmo foi implantado em 1969 e atua até os dias atuais, na Faculdade de Saúde Pública da USP. A coleta dos dados é feita de forma indireta e direta. Na primeira opção, os registradores coletam a informação na instituição que recebeu o caso e de forma indireta quando a instituição encaminha os casos para o Registro.

O GENCAPO II foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em pesquisa (ANEXO 4) e este estudo também foi aprovado pelo Comitê Científico GENCAPO II (ANEXO 2), bem como pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP (Número do Parecer: 2.995.510) (ANEXO 3). As questões que foram analisadas foram retiradas do próprio questionário elaborado pelo GENCAPO II (ANEXO 5) e do Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo (PARECER ANEXO 6).

3.2 - População de estudo

A população do estudo foi composta por pacientes acometidos por carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, incluídos os tumores da cavidade bucal, laringe e faringe (CID 10: C01 – Neoplasia maligna da base da língua; C02 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da língua; C03 – Neoplasia maligna da gengiva; C04 – Neoplasia maligna do assoalho da boca; C05 – Neoplasia maligna do palato; C06 – Neoplasia maligna de outras partes e de partes não especificadas da boca; C09 – Neoplasia maligna da tonsila palatina; C10 – Neoplasia maligna da orofaringe; C12 – Neoplasia maligna do recesso piriforme; C13 – Neoplasia maligna da hipofaringe; C14 – Neoplasia maligna de outras localizações e de localizações mal definida, cavidade bucal e faringe; C32 – Neoplasia maligna da laringe) (BRASIL, 2015). Foram excluídos os tumores de glândulas salivares (C07 – Neoplasia maligna da glândula parótida; C08 – Neoplasia maligna de outras glândulas salivares maiores e as não especificadas) e nasofaringe (C11 – Neoplasia maligna da nasofaringe) por apresentarem fatores de risco e prognósticos diferentes dos demais tumores.

Foram analisados casos de pacientes acima dos 18 anos que faziam parte do banco de dados do GENCAPO II. Esses pacientes foram acompanhados entre 2011 e 2017 em cinco centros de referência no tratamento de câncer do estado de São Paulo.

Dos 1847 pacientes pertencentes ao GENCAPO II, foram excluídos da análise aqueles classificados como: câncer outra localização (3), caso não câncer (4), caso repetido (9), carcinoma in situ (10), outra histologia (não CEC) (11), câncer sincrônico (*screen failure*) (12), com tratamento prévio em outro hospital (14), caso com câncer de CP anterior (16), caso sem data de entrevista (nem informações) (18), primário oculto (19), caso com critério de exclusão (22), caso que retirou TCLE (23), totalizando 143 casos retirados da amostra.

Na segunda verificação, foram excluídos 545 casos de pacientes não apresentavam nenhum tipo de tratamento (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia). Foram considerados dados faltantes (*missing*): pacientes que apresentavam células vazias, com valores iguais a zero (exceto o tempo entre admissão e tratamento), valores com erro e valores atípicos (*outliers*).

O Quadro 2 apresenta a distribuição dos pacientes segundo o ano de início do tratamento e os hospitais de atendimento.

Quadro 2 - Número de casos por hospital e ano de início do tratamento (2011-2017).
São Paulo, Brasil.

Início do tratamento	Hospitais					
Ano	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Centro 4	Centro 5	TOTAL
2011	18	22	-	-	-	40
2012	58	40	46	15	95	254
2013	65	23	72	37	146	343
2014	10	37	66	19	152	284
2015	18	24	46	20	58	166
2016	1	30	-	16	-	47
2017	-	16	5	4	-	25
TOTAL	170	192	235	111	451	1159

3.3 - Variáveis

Para avaliar o tempo que os pacientes levaram até o início do tratamento, bem como os efeitos da lei dos 60 dias, serviram de referência os dados já produzidos pelo GENCAPO II. Entrevistadores treinados utilizaram um questionário padronizado para coletar informações sobre características sociodemográficas e de estilo de vida, questões clínicas e patológicas dos participantes do estudo no momento de sua integração ao projeto. No presente estudo, foram utilizadas as seguintes variáveis:

Quadro 3 - Variáveis Preditoras

Variáveis	Descrição	Categorização
Hospital	Hospital de Tratamento do paciente	Centro 1; Centro 2; Centro 3; Centro 4; Centro 5
Sexo	Masculino / Feminino	Masculino (1); Feminino (2)
Idade	Idade do paciente, continua (22 a 89 anos)	≤ 59 anos (1); ≥ 60 anos (2)
Escolaridade	Grau de escolaridade do paciente (analfabeto, alfabetizado sem escola, fundamental incompleto, fundamental completo, ensino médio completo, ensino superior completo)	Fundamental incompleto (1); fundamental completo (2); ensino médio completo e superior (3)
Raça/cor	Raça/cor autodeclarada pelo paciente (branco, negros, pardos ou mulatos, asiáticos ou indígenas)	Branco (1); Não Branco (2)

Quadro 4 - Variáveis desfecho para análise descritiva

Variável	Descrição	Tipo de variável
Diferença entre data da queixa e data do diagnóstico	Tempo entre a data da queixa (início dos sinais e sintomas) reportada pelos pacientes e a data do diagnóstico histopatológico.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da queixa e data da admissão	Tempo entre a data da queixa (início dos sinais e sintomas) reportada pelos pacientes e a data da admissão no hospital de tratamento.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da queixa e data do início do tratamento	Tempo entre a data da queixa (início dos sinais e sintomas) reportada pelos pacientes e a data do início do primeiro tratamento realizado no hospital.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data do diagnóstico e data da admissão	Tempo entre a data do diagnóstico histopatológico e a data da admissão no hospital de tratamento.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data do diagnóstico e data do início do tratamento	Tempo entre a data do diagnóstico histopatológico e a data da admissão no hospital de tratamento	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da admissão e data do início do tratamento	Tempo entre a data da admissão hospitalar e a data do início do primeiro tratamento realizado no hospital.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da admissão e data do diagnóstico (apenas para o grupo 2)	Tempo entre a data da admissão e diagnóstico histopatológico no grupo 2, onde admissão é anterior ao diagnóstico	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da queixa e data do primeiro diagnóstico (apenas Grupo 3)	Tempo entre a data da queixa (início dos sinais e sintomas) reportada pelos pacientes e a data do primeiro diagnóstico patológico obtido via RCBP.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data do primeiro diagnóstico e data da admissão hospitalar (apenas Grupo 3)	Tempo entre a data do primeiro diagnóstico histopatológico obtido via RCBP e a data da admissão no hospital de tratamento.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data da admissão e data do segundo diagnóstico (apenas Grupo 3)	Tempo entre a data da rebiópsia e a data da admissão	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data do primeiro diagnóstico e data do início do tratamento (apenas Grupo 3)	Tempo entre a data do primeiro diagnóstico patológico obtido via RCBP e a data do início do tratamento no hospital.	Variável contínua (em dias)
Diferença entre data do segundo diagnóstico e data do início do tratamento (apenas Grupo 3)	Tempo entre a data da rebiópsia e a data do tratamento.	Variável contínua (em dias)

O GENCAPO II inclui dados de entrevista e de prontuário após a admissão no hospital onde o paciente iniciou o tratamento. A data da primeira consulta fora do hospital não foi coletada no GENCAPO II.

Para verificação da mudança do tempo até o tratamento, foram utilizadas as datas de diagnóstico, admissão e tratamento constantes nos prontuários e laudo anatomopatológico (no caso da data do diagnóstico), coletados pelo GENCAPO II. Para obter a data da queixa principal, utilizou-se a resposta à seguinte pergunta, realizada no momento da primeira entrevista do GENCAPO: “há quantos meses se iniciou a queixa principal? ”.

O tempo até o tratamento foi descrito para todos os pacientes do estudo. Durante a avaliação prévia do histórico de atendimento dos pacientes e consistência dos dados, foram verificados dois padrões de “linha do tempo” diferentes, que deram origem a dois grupos, que foram avaliados separadamente:

Grupo 1. Pacientes que realizaram o diagnóstico antes da admissão no hospital;

Grupo 2. Pacientes que realizaram o diagnóstico após a admissão no hospital.

Após a realização da vinculação de dados entre a primeira data de diagnóstico do RCBP-SP, verificou-se a existência de um novo grupo:

Grupo 3. Pacientes que realizaram um diagnóstico prévio à admissão e que passaram por rebiópsia no hospital, ou seja, que tem uma data de diagnóstico prévia à admissão no hospital (constante no RCBP-SP), e outra data de diagnóstico, posterior à admissão (constante no GENCAPO II).

O Quadro 4 apresenta os desfechos utilizados na análise descritiva para todos os grupos.

3.4 - Análise Estatística

Foram descritas as jornadas dos pacientes até o tratamento em cada um dos grupos analisados. Também foram descritos os tempos até o tratamento antes e depois da lei para

cada grupo. Foram elaboradas tabelas suplementares para análise descritiva antes e depois da lei para cada centro de acordo com o grupo (1-diagnóstico antes da admissão e 2-admissão antes do diagnóstico). Foram descritas as linhas do tempo para cada centro, a fim de verificar se algum deles apresentou valores diferentes da análise global (análise dos grupos 1 e 2 com todos os centros reunidos)

Foi realizado o teste de *Shapiro Wilk* (teste de verificação da normalidade) para as variáveis relativas ao tempo até o tratamento. Nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal, portanto, optou-se por apresentar a média, mediana, data mínima, data máxima e desvio padrão dos dias observados.

A comparação do tempo até o tratamento segundo as variáveis de interesse foi realizada pelo teste não paramétrico *Mann–Whitney* quando uma variável foi categorizada em duas categorias e o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis* quando uma variável foi categorizada em três ou mais categorias.

4. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a distribuição de casos segundo características demográficas, socioeconômicas e clínicas. As variáveis foram verificadas globalmente.

Tabela 1 – Análise descritiva das características sociodemográficas e clínicas dos casos válidos (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	983	84,8
	Feminino	176	15,2
Idade	≤ 59 anos	628	54,2
	≥ 60 anos	531	45,8
Raça/cor	Branco	691	61,4
	Não Branco	434	38,6
Escolaridade	Fundamental incompleto	792	69,4
	Fundamental completo	149	13,0
	Superior	201	17,6
Local do Tumor	Boca	603	53,7
	Faringe	280	25,0
	Laringe	239	21,3
Estádio Clínico	Estádio I e II	107	9,3
	Estádio III e IV	1040	90,7
Total		1159	100,0

Dos 1159 indivíduos selecionados, 84,8% eram do sexo masculino e 15,2% do sexo feminino. A média de idade independentemente do sexo foi de 59,1 anos, 54,2% dos indivíduos apresentaram idade ≤ 59 anos e 45,8% ≥ 60 anos.

A maioria dos pacientes se autodeclarou branco (61,4%) e a maior parte da população do estudo (69,4%) tinha ensino fundamental incompleto ou menos.

A localização do tumor mais predominante foi a boca (53,7%) seguida pelos tumores de faringe e laringe (25,0% e 21,3%). Sobre o estágio clínico na admissão, 9,3% dos indivíduos apresentaram estágio I e II e 90,7% estágio clínico III e IV.

4.1 - Resultados descritivos do tempo até o tratamento

A Tabela 2 apresenta uma análise descritiva das variáveis relativas ao tempo até o tratamento no grupo 1, que apresenta os casos que foram diagnosticados antes da admissão no hospital, e o grupo 2 de pacientes que tiveram diagnóstico após admissão no hospital, sem sabermos se foi realizada biópsia prévia à entrada no centro de tratamento. As Figuras 4 e 5 apresentam a linha do tempo (trajetória) segundo o média de tempo desses dois grupos.

Tabela 2 – Análise descritiva das variáveis de tempo no grupo 1 (diagnóstico anterior a admissão) e grupo 2 (diagnóstico após admissão) (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Tempos	N	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Grupo 1- Pacientes com diagnóstico prévio à admissão no Hospital					
Queixa-Diagn	466	179,46 (176,43)	122	2	993
Queixa-Adm	499	203,78 (171,41)	153	2	914
Queixa-Trat	503	246,69 (172,18)	201	30	996
Diagn-Adm	639	53,05 (53,41)	38	1	440
Adm-Trat	638	43,72 (36,02)	39	0	247
Diagn-Trat	639	96,23 (59,13)	86	10	467
Grupo 2 – Pacientes com diagnóstico posterior à admissão no Hospital					
Queixa-Adm	271	177,56 (182,57)	121	2	983
Queixa-Diagn	279	193,04 (180,03)	132	3	981
Queixa-Trat	285	226,54 (164,78)	182	31	926
Adm-Diagn	352	36,09 (58,48)	15	1	427
Diagn-Trat	334	57,97 (42,62)	47	1	357
Adm-Trat	377	80,75 (65,31)	66	0	552

Fonte: GENCAPO II

Notas: Queixa-Queixa; Diagn-Diagnóstico; Adm-Admissão; Trat-Tratamento

Figura 3 - Linha do tempo do grupo 1 – pacientes com diagnóstico anterior à admissão, entre 2011 e 2017.

Fonte: GENCAPO II

Figura 4 - Linha do tempo do grupo 2 - pacientes com diagnóstico posterior à admissão no hospital, entre 2011 a 2017.

Fonte: GENCAPO II

No Grupo 1, de pacientes com a data do diagnóstico anterior à admissão no hospital, a média do tempo entre a queixa principal o início do tratamento foi de 247 dias

e o tempo entre diagnóstico e tratamento foi de 96 dias. Os pacientes do Grupo 2, com diagnóstico posterior à admissão no hospital apresentaram um tempo total entre queixa e início do tratamento de 227 dias. A média de tempo entre diagnóstico e início do tratamento foi de 58 dias.

A tabela 3 apresenta a análise tempo do Grupo 3 de pacientes com biópsia anterior à admissão e que foram rebiopsiados após a admissão. A figura 6 representa a linha do tempo (trajetória) para esse grupo.

Tabela 3 – Análise descritiva das variáveis desfecho do grupo 3 (pacientes com biópsia anterior à admissão e que foram rebiopsiados após a admissão) (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Tempos	N	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo
Queixa-Diagn1	11	235 (186,87)	184	12	695
Diagn1-Adm	14	66 (76,38)	43	2	249
Adm-Diagn2	14	12 (9,27)	9	1	38
Diagn1-Trat	15	118 (74,13)	100	42	285
Diagn2-Trat	15	45 (26,09)	39	12	112
Queixa-Trat	15	280 (193,50)	235	64	737
Adm-Trat	15	57 (26,39)	53	21	127

Fonte: GENCAPO II e RCBP

Queixa-Queixa; Diagn1- Primeiro Diagnóstico; Diagn2- Segundo Diagnóstico; Adm-Admissão; Trat-Tratamento

Figura 5 - Linha do tempo do grupo 3 – pacientes com data de diagnóstico anterior à admissão hospitalar e data do diagnóstico (rebiópsia) posterior à entrada no centro de tratamento, entre 2011 a 2017.

Fonte: GENCAPO II e RCBP

Os pacientes do Grupo 3, que realizaram rebiópsia, apresentaram um tempo total entre queixa e início do tratamento de 280 dias. A média de tempo entre o primeiro diagnóstico e início do tratamento foi de 118 dias.

4.2 – Comparação das médias do tempo até tratamento

As Tabelas de 4, 5 e 6 apresentam as comparações de média do tempo até o tratamento (diagnóstico até início do tratamento) segundo variáveis sociodemográficas nos Grupos 1 (diagnosticados antes da admissão), 2 (diagnóstico após admissão) e 3 (rebiópsiados após admissão).

Tabela 4 - Análise de comparação de médias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 1 (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Variáveis	Categorias	N	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo	P-valor
Sexo	Masculino	544	96,46 (59,16)	88	10	467	0,5505
	Feminino	95	94,94 (59,25)	80	12	317	
Idade	≤ 59	345	91,26 (52,28)	84	10	317	0,0954
	≥ 60	294	102,07 (65,90)	90	12	467	
Raça/cor	Branco	380	93,09 (57,91)	84	12	389	0,0130
	Não branco	238	101,96 (57,31)	91	10	439	
Escolaridade	Fundamental incompleto ou menos	452	100,42 (63,05)	90	12	467	0,0007
	Fundamental completo	72	99,64 (48,95)	91	13	238	
	Ensino médio completo e Superior	104	77,97 (45,55)	71	10	280	
Estadiamento	Estádio I e II	69	108,55 (75,29)	86	16	439	0,2922
	Estádio III e IV	560	94,08 (56,50)	85	10	467	
Local do tumor	Boca	353	100,45 (57,14)	91	10	389	0,0023
	Faringe	172	83,62 (48,75)	79	13	280	
	Laringe	110	100,25 (73,22)	87	14	467	

Fonte: GENCAPO II

Tabela 5 – Análise de comparação de médias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 2 (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Variáveis	Categorias	N	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo	P-valor
Sexo	Masculino	268	57,10 (39,52)	48	1	232	0,6342
	Feminino	42	64,29 (57,92)	48	8	357	
Idade	≤ 59	182	57,60 (40,85)	48	1	232	0,8915
	≥ 60	128	58,74 (44,75)	48	3	357	
Raça/cor	Branco	179	57,11 (41,63)	44	4	232	0,3894
	Não branco	125	59,42 (43,94)	51	3	357	
Escolaridade	Fundamental incompleto ou menos	204	58,95 (42,97)	50	3	357	0,4776
	Fundamental completo	91	58,07 (41,77)	41	4	232	
	Ensino médio completo e Superior	11	48,09 (41,97)	28	3	144	
Estadiamento	Estádio I e II	24	65,00 (44,70)	52	4	167	0,1948
	Estádio III e IV	254	52,94 (35,16)	43	1	226	
Local do tumor	Boca	138	65,01 (48,91)	52	3	357	0,0256
	Faringe	84	53,43 (34,89)	43	1	144	
	Laringe	76	49,33 (34,75)	39	3	206	

Fonte: GENCAPO II

Tabela 6 – Análise de comparação de médias entre as características sociodemográficas no intervalo de tempo entre diagnóstico e tratamento no grupo 3 (2011-2017). São Paulo, Brasil.

Variáveis	Categorias	N	Média (DP)	Mediana	Mínimo	Máximo	P-valor
Sexo	Masculino	12	117,87 (74,13)	100	42	285	0,4701
	Feminino	3	82,33 (30,24)	94	48	105	
Idade	≤ 59	6	142,00 (81,21)	103	75	285	0,2155
	≥ 60	9	101,78 (69,04)	76	42	263	
Raça/cor	Branco	8	76,25 (32,08)	75	42	138	0,0141
	Não branco	6	177,33 (82,57)	158	100	285	
Escolaridade	Fundamental incompleto ou menos	11	113,73 (65,17)	100	42	263	0,3950
	Fundamental completo	3	155,00 (113,58)	105	75	285	
	Ensino médio completo e Superior	1	52 (-)	52	52	52	
Estadiamento	Estádio I e II	2	111,50 (16,26)	112	100	123	0,6477
	Estádio III e IV	12	122,42 (82,35)	97	42	285	
Local do tumor	Boca	7	113,00 (81,86)	94	48	285	0,6810
	Faringe	5	103,20 (56,04)	100	42	193	
	Laringe	3	153,67 (97,68)	123	75	263	

Fonte: GENCAPO II e RCBP

Verificou-se que raça/cor, local e tumor e escolaridade influenciaram o tempo entre diagnóstico e tratamento. Nos Grupos 1 e 3, os pacientes não brancos tiveram média de tempo entre diagnóstico até o tratamento superior aos da raça/cor branca. Apenas no grupo 1, a pior escolaridade se associou com maior tempo até o tratamento, não sendo estatisticamente significativa nos outros grupos. Os pacientes com tumores de boca e laringe apresentaram média de tempo entre diagnóstico e tratamento superior em comparação com os tumores de faringe nos grupos 1 e 2.

4.3 - Avaliação do tempo até o tratamento antes e depois da Lei dos 60 dias

A Tabela 6 apresenta os dados de tempo entre diagnóstico e tratamento até 2014 e a partir de 2014 no grupo 1 com pacientes (pacientes com diagnóstico anterior admissão) e no grupo 2 (pacientes com diagnóstico posterior à admissão). As Figuras 7 e 8 representam a linha do tempo (trajetória) do grupo 1 antes da lei (Figura 7) e depois da lei (Figura 8). As Figuras 9 e 10 representam a linha do tempo (trajetória) do grupo 2 antes da lei (Figura 9) e depois da lei (Figura 10).

Tabela 7 – Análise descritiva das variáveis desfecho relativas ao tempo até tratamento nos grupos 1 e 2. Antes e Depois de 2014 (2011-2017).
São Paulo, Brasil.

Tempo	N		Média (DP)		Mediana		Mínimo		Máximo	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
Grupo 1- Pacientes com diagnóstico prévio à admissão no Hospital										
Queixa-Diagn	188	278	183,00 (173,88)	177,06 (178,41)	125	120	4	2	991	993
Queixa-Adm	204	295	205,00 (176,78)	202,93 (167,89)	151	153	8	2	914	912
Queixa-Trat	206	297	247,49 (170,66)	246,14 (173,51)	194	204	30	30	955	996
Diagn-Adm	329	310	54,93 (59,63)	51,05 (45,91)	37	40	1	1	440	296
Diag-Trat	341	322	96,33 (64,76)	93,18 (52,60)	84	84	12	10	467	309
Adm-Trat	340	323	44,34 (38,67)	43,89 (34,07)	38	40	0	0	247	224
Grupo 2 – Pacientes com diagnóstico posterior à admissão no Hospital										
Queixa-Adm	133	138	183,86 (197,10)	171,49 (167,89)	122	121	2	2	983	912
Queixa-Diagn	137	142	194,69 (183,49)	191,45 (177,25)	142	129	13	3	947	981
Queixa-Trat	142	143	232,65 (164,72)	220,48 (165,19)	188	172	32	31	795	926
Adm-Diagn	207	145	38,56 (59,98)	32,57 (56,29)	18	10	1	1	427	371
Diagn-Trat	194	140	66,32 (47,10)	46,41 (32,24)	57	40	4	1	357	210
Adm-Trat	219	158	91,55 (67,96)	65,78 (58,43)	75	55	12	0	552	509

Fonte: GENCAPO II

Notas: Queixa-Queixa; Diagn-Diagnóstico; Adm-Admissão; Trat-Tratamento.

Figura 6 - Linha do tempo do grupo 1 antes da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico anterior admissão).

Fonte: GENCAPO II

Figura 7 - Linha do tempo do grupo 1 depois da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico anterior admissão).

Fonte: GENCAPO II

Figura 8 - Linha do tempo do grupo 2 antes da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico posterior admissão).

Fonte: GENCAPO II

Figura 9 - Linha do tempo do grupo 2 depois da lei dos 60 dias (pacientes com diagnóstico posterior admissão).

Fonte: GENCAPO II

Verifica-se que, em ambos os grupos, houve diminuição no tempo até o tratamento após a lei dos 60 dias. Entretanto, essa redução foi mais importante entre os pacientes que tiveram diagnóstico após a admissão no centro de tratamento.

A Figura 11 apresenta a comparação na média de tempo entre o diagnóstico e início do tratamento segundo ano, entre 2011 e 2017.

Figura 10 - Série temporal da média de tempo entre 2011 e 2017 segundo ano de início de tratamento nos Grupos 1 e 2.

Fonte: GENCAPO II

No Grupo 1, até 2015, verifica-se aparente estabilidade nas médias de tempo, com queda brusca em 2016 (14 dias). No grupo 2, houve uma leve oscilação e redução das médias nos últimos anos, com exceção de 2016 (58 dias).

5. DISCUSSÃO

5.1 – Perfil dos pacientes incluídos

No presente estudo, verificamos a predominância de pacientes do sexo masculino, brancos, em faixa etária superior a 58 anos, com ensino fundamental incompleto ou inferior, estadiamento clínico avançado (III e IV) e a localização do tumor na boca.

Os dados sociodemográficos e clínicos foram semelhantes aos observados por outros autores (CAMPION et al., 2016; GILYOMA et al., 2015), que constataram que o sexo masculino representa a maior parte da amostra dos pacientes com CCP.

A maioria branca e adulta encontrada corrobora com resultados anteriores (Ruback et al. (2012) que analisaram características clínicas e epidemiológicas de pacientes atendidos no setor de cabeça e pescoço em hospital de São Paulo.

Para os tumores de cabeça e pescoço, o diagnóstico em estádios avançados III e IV são mais predominantes do que os tumores clínicos observados em estádios iniciais, dados similares ao artigo previamente publicado (ABDO et al., 2007).

5.2 - Descrição do tempo até o tratamento

Descrever a trajetória do paciente no serviço de saúde na busca pelo tratamento permite verificar as diferentes portas de entrada dos pacientes na rede assistencial e os encaminhamentos na atenção à saúde do paciente com CCP.

Neste estudo, verificamos três diferentes itinerários dos pacientes com CCP atendidos no Estado de São Paulo: Grupo 1 (pacientes que realizaram o diagnóstico antes de serem admitidos nos hospitais), Grupo 2 (pacientes que realizaram diagnóstico após a admissão no hospital, sem confirmação da ocorrência de biópsia anterior) e Grupo 3 (pacientes que realizaram um diagnóstico prévio à admissão e que passaram por rebiópsia no hospital). Esse resultado aponta para uma potencial limitação no sistema de referência e contra-referência dos pacientes no sistema de saúde. A dificuldade em se conseguir dados sobre o histórico dos pacientes previamente à entrada no centro de tratamento aponta para a necessidade de uma melhor vigilância dos pacientes a partir do primeiro acesso do paciente ao serviço de saúde (na atenção básica, por exemplo) e suspeita do diagnóstico por clínico geral. A melhor vigilância permitiria maior confiabilidade na avaliação do cumprimento da lei dos 60 dias pelos gestores de saúde.

A Tabela 8, na página seguinte, apresenta os resultados encontrados neste estudo e os compara com os resultados encontrados em outros estudos. Foram selecionados estudos com localizações anatômicas semelhantes e tumores de outras localizações.

Tabela 8. Resumo dos resultados encontrados neste estudo e comparação com outros estudos. São Paulo, Brasil.

Intervalo	Resultado encontrado*	Resultado em outros estudos	Artigo / Local do estudo	Título	Localização do tumor
Queixa-Diagnóstico	179 dias Grupo 1; 193 dias Grupo 2; 235 dias Grupo 3	12 meses	FELIPPU et al., 2016. Brasil	Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer	CCP
		273 dias	CAMPOS et al., 2007. Brasil	Delay factors in the diagnosis of head and neck cancer and its relationship to survival and life quality	CCP
		198 dias	CAMPION et al., 2016. Brasil	Characterization of diagnostic delay in oral and oropharyngeal cancer at two referral centers	Câncer de bucal e orofaringe
		3 meses	ABRAO et al., 2017. Brasil	Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer treated in a densely populated area of Brazil.	Câncer de pulmão
Diagnóstico-Tratamento	96 dias Grupo 1; 58 dias Grupo 2; 118 dias Grupo 3	71,1 dias	CAMPION et al., 2016. Brasil	Characterization of diagnostic delay in oral and oropharyngeal cancer at two referral centers	Câncer de bucal e orofaringe
		Entre 30 e 120 dias	TSAI et al., 2017. Taiwan	Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study.	Câncer oral
		12 semanas	FELIPPU et al., 2016. Brasil	Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer	CCP
		43 dias (mediana)	MEDEIROS et al., 2015. Brasil	Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil.	Câncer de mama
		≈ 46 dias	PIÑEROS et al., 2011. Colômbia	Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia.	Câncer de mama
		2 meses	ABRAO et al., 2017. Brasil	Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer treated in a densely populated area of Brazil.	Câncer de pulmão
		Média 74,7 dias	SOUZA et al., 2015. Brasil	Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama em idosas de um hospital de referência em São Paulo	Câncer de mama

*Média de tempo

Tempo entre queixa principal (sinais e sintomas) e diagnóstico/tratamento

A média do tempo total entre queixa e início do tratamento foi de 247 dias no Grupo 1 e 227 dias no Grupo 2, no Grupo 3 a média chega a 280 dias.

Em estudo realizado por Abdo et al. (2007), foram avaliados 180 registros de pacientes com câncer bucal atendidos em um hospital público de Belo Horizonte, MG, Brasil, os autores verificaram que o tempo médio entre os primeiros sintomas e o início do tratamento foi de 217, sendo semelhantes ao encontrado neste estudo, principalmente no Grupo 1. Na Tabela 8, verificamos que os tempos encontrados no presente estudo se assemelham àqueles de estudos realizados em outras localizações geográficas.

Alguns autores denominam o atraso na busca por diagnóstico como “atraso do paciente”, ou seja, a demora do paciente em buscar ajuda profissional a partir dos primeiros sinais e sintomas (FELLIPU et al., 2016; KOWALSKI e CARVALHO, 2001). Para Veloso et al. (2012), o período que leva até o diagnóstico pode sofrer muita oscilação, levando desde alguns dias a até muitos anos, sendo o intervalo frequentemente mais encontrado de três a quatro meses, semelhante ao encontrado no presente estudo (VELOSO et al., 2012). É possível que esse período seja reduzido com ações de educação em saúde e conhecimento sobre como acessar o serviço de saúde ao perceber um sintoma. Ademais, pode sinalizar a necessidade de treinamento dos profissionais da atenção básica para a suspeita clínica adequada e rápido encaminhamento para diagnóstico histopatológico e posterior tratamento. O presente estudo aponta para a necessidade urgente de investigação dos motivos que potencialmente dificultam o acesso ao início do tratamento entre os pacientes que já sabem que estão doentes.

Tempo entre diagnóstico e tratamento

O tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento é relatado como importante para o prognóstico do câncer de cabeça e pescoço. Esse intervalo pode acarretar o avanço do estágio, fazendo com que haja diminuição nos efeitos dos tratamentos realizados, passando a não serem curativos em alguns casos. Um tempo de espera mais longo para o início do tratamento está correlacionado com uma taxa de mortalidade mais alta (CAMPION et al., 2016; FELLIPU et al., 2016; GILYOMA et al., 2015; HARTEN, et al., 2015). Como se verifica na Tabela 8, os tempos entre diagnóstico e tratamento encontrados no presente estudo foram maiores do que o que se verifica na literatura científica, em especial para os

pacientes que sabidamente tiveram diagnóstico anterior à admissão. Esse achado aponta para a necessidade de maior atenção da rede quanto ao tempo que os pacientes esperam para acessar o centro de referência e iniciar o tratamento. Tal demora pode estar relacionada à falta de recursos, de protocolos ou de treinamento adequado da rede para “guiar” o paciente quanto aos procedimentos necessários para o início do tratamento. O presente estudo aponta para a necessidade urgente de investigação desses potenciais motivos que dificultam o acesso ao início do tratamento entre os pacientes que já sabem que estão doentes.

A data do diagnóstico histopatológico determina a contagem dos sessenta dias para o início do tratamento. Em nosso estudo o Grupo 1 composto por pacientes com diagnóstico anterior a admissão a média de 96 dias, no Grupo 2 composto por pacientes com admissão anterior ao diagnóstico a média foi de 58 dias e no Grupo 3 verificamos que realizar a rebiópsia eleva a média de tempo para 118 dias. Possivelmente, a realização da segunda biópsia foi feita por razão de segurança e para terem um bloco de arquivos para futuras revisões. A qualificação dos equipamentos e dos profissionais que realizam o diagnóstico de câncer na rede de saúde poderia impedir a duplicidade de recursos gastos e reduzir o tempo até o tratamento dos pacientes. Tal achado aponta para a necessidade de discussão dessa realidade com os gestores de saúde e construção de protocolos de qualidade para laboratórios e centros diagnósticos que compõe a rede de saúde.

Tsai et al., (2017) verificaram que o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento maior do que 30 dias aumentou o risco de morte (aumento de 1,18 a 1,32 vezes), quando comparados àqueles tratados em até 30 dias. Sendo assim, possivelmente haveria benefícios aos pacientes se houvessem esforços no sentido de se reduzir o tempo até o tratamento encontrado no presente estudo.

Uma limitação importante para a interpretação dos achados para o grupo 2, de pacientes que tiveram o diagnóstico após a admissão no centro de tratamento, está em não termos certeza de que o diagnóstico realizado no centro de tratamento seria o primeiro realizado na rede de atenção ou se haveria algum diagnóstico prévio à admissão. Sabe-se que São Paulo recebe pacientes de diversas localizações do Estado e do Brasil e é possível que uma parte desse grupo tenha chegado aos centros de tratamento com diagnósticos realizados em outros locais que não a cidade de São Paulo (que é coberta pelo Registro de Câncer de Base Populacional), ou seja, que sejam apenas uma rebiópsia. Nesse caso, o tempo entre diagnóstico e tratamento encontrado para o grupo 2 estaria enviesado. Por esse motivo, são necessários estudos nacionais que se aprofundem no itinerário dos pacientes, bem como esforços para realizar a vigilância do histórico do paciente a partir do primeiro

atendimento na unidade básica. A discussão de mecanismos que permitam a identificação de pacientes com suspeita de câncer no serviço de saúde nacional possivelmente permitiria um melhor acompanhamento desses pacientes, potencialmente reduzindo gastos e melhorando a eficiência. Tais esforços permitiriam medições mais acuradas do tempo até o tratamento e verificação do cumprimento da lei dos 60 dias.

Em favor do menor tempo até o tratamento encontrado para o grupo 2 em comparação com os outros grupos, estudo de Souza et al., (2015), realizado em um hospital da cidade de São Paulo com mulheres idosas com câncer de mama, descreveu que alguns pacientes costumavam chegar ao serviço de saúde encaminhadas pela Unidade Básica de Saúde (UBS), sem confirmação de diagnóstico e eram admitidas no serviço sem diagnóstico. Os autores relataram que receber o diagnóstico e todo o tratamento no mesmo serviço reduziu o tempo entre diagnóstico e tratamento, fortalecendo a hipótese de que realizar a biópsia em hospital, após a admissão, **desde que sem diagnóstico prévio**, encurtaria o tempo de espera do paciente, como verificado neste estudo no Grupo 2 de pacientes com diagnóstico posterior a admissão no hospital. Entretanto, deve-se considerar que, para pacientes com biópsia prévia à admissão, a rebiópsia mostrou atrasar muito o início do tratamento. Portanto, um protocolo de sempre realizar biópsia no centro de tratamento, sem considerar biópsias prévias, não é indicado para reduzir o tempo até o tratamento.

Algo comum verificado nos estudos foi que um cenário no qual o tempo de espera entre o diagnóstico e o início do tratamento é maior que o preconizado acarreta em maior progressão da doença, e quanto pior o quadro clínico do paciente maior a probabilidade de complicações no tratamento (MCLAUGHLIN et al., 2012; PIÑEROS et al., 2011; ABRAO et al., 2017).

É importante para a garantia de maior resolutividade nos serviços de saúde em relação a atenção e cuidado de pacientes, que os profissionais da área da saúde desenvolvam um olhar atento ao percurso que os pacientes fazem na busca da resolução de seus problemas. Com um itinerário menor até o início do tratamento e dependendo das características do tumor, é possível um tratamento menos agressivo e melhor prognóstico (BARROS et al., 2019). Para Abdo et al. (2007), esses valores elevados indicam uma falta no sistema de saúde brasileiro em relação ao diagnóstico precoce.

5.3 – Tempo até o tratamento segundo características sociodemográficas e clínicas

Foram realizadas as comparações de médias de tempo entre diagnóstico e início do tratamento segundo as variáveis clínicas e sociodemográficas separadamente para os diferentes itinerários (grupo 1, 2 e 3). Apesar de não haver evidências prévias de que exista relação entre essas variáveis clínicas e sociodemográficas e os intervalos de tempo (CAMPION et al. 2016), encontramos algumas associações. Pessoas de raça/cor não branca mostrou tempo entre diagnóstico e tratamento maior em relação aos brancos. Esse achado é corroborado por estudo realizado no Reino Unido (Scott et al. 2005) que encontrou que pacientes com câncer de boca autodeclarados de raça/cor negra foram mais propensos ao atraso no diagnóstico. No grupo de pacientes com diagnóstico realizado após a admissão, essa associação é mais fraca, demonstrando que possivelmente o itinerário do paciente poderia reduzir essa desigualdade.

Em nosso estudo, pacientes do sexo masculino tiveram tempo entre diagnóstico e tratamento reduzido em relação às mulheres. Esse resultado é consistente com o de pesquisas anteriores conduzidas em Belo Horizonte (Abdo et al. 2007) e em Taiwan (Tsai et al. 2015), no qual as mulheres apresentaram maiores tempos em relação aos homens. Uma explicação para esse achado seria de que as mulheres hesitaram mais em iniciar o tratamento após uma explicação detalhada sobre possíveis problemas estéticos após a cirurgia (Tsai et al., 2015).

Os pacientes com grau de escolaridade fundamental incompleto e menos levaram mais tempo para iniciar o tratamento. Uma possível explicação é que pessoas com grau de escolaridade tem maior facilidade de se comunicar com os profissionais de saúde e com a rede de saúde (PIÑEROS et al., 2011; GAGLIATO et al., 2014). Esse achado aponta para a necessidade tanto de ações de educação em saúde para populações com baixa escolaridade e alto risco de câncer, quanto de busca por métodos de comunicação por parte da rede de saúde que sejam assertivos e efetivos entre pessoas com baixa escolaridade.

Os mais jovens levaram menos tempo para iniciar o tratamento nos Grupos 1 e 2 em comparação com os mais velhos, entretanto, no Grupo 3, essa relação é inversa. Potencialmente, os mais velhos chegam com um grau avançado da doença e mesmo que as chances de tratamento devam ser iguais a dos mais jovens, nem sempre os pacientes mais velhos toleram muito bem a tratamentos mais agressivos, abdicando do mesmo (DELGADO, 2008). Uma outra explicação seria referente à ponderação do sistema quanto aos potenciais anos de vida perdidos em caso de atraso no tratamento num contexto de escassez de recursos.

Quanto a localização do tumor, verificou-se que os tumores de boca levam mais tempo para iniciar o tratamento. No estudo de Tsai et al. (2017) a maior parte dos pacientes com câncer de boca recebem tratamento entre 30 e 120 dias, sendo semelhante ao encontrado para o Grupo 1, para o Grupo 3 neste estudo a média foi de 177 dias.

5.4 - Lei dos sessenta dias

Ao longo dos últimos anos, houve uma oscilação nas médias de tempo dos Grupos 1 e 2 no período entre 2011 e 2017. O grupo 1, de pacientes referenciados após o diagnóstico, apresentou redução baixa da média de tempo entre diagnóstico e tratamento nesse grupo quando analisado o período de maneira dicotômica (antes e após a lei). Ao se realizar a avaliação desse tempo para cada ano estudado, verificamos que entre 2011 e 2017, o tempo até o tratamento permaneceu praticamente estável nesse mesmo grupo. Esse achado aponta para a necessidade de outras ações além da lei para a melhora do tempo até o tratamento de pacientes diagnosticados fora do centro de tratamento.

No grupo 2, de pacientes diagnosticados no centro de tratamento, verificou-se redução no tempo entre diagnóstico e tratamento. Uma potencial explicação seria a maior facilidade, por parte dos gestores de saúde, de responsabilizar os centros onde o diagnóstico é feito pelo atraso no tratamento, uma vez que os mesmos teriam essa capacidade. Essa hipótese precisaria ser melhor investigada em novos estudos. É relevante que, além da existência da lei, recursos financeiros e humanos sejam disponibilizados a todos os equipamentos da rede para o cumprimento da lei. Trata-se de uma doença cujo diagnóstico e tratamento é reconhecidamente custoso.

Quando analisamos o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, a fim de verificar a efetividade da Lei 12.732 antes e depois de sua vigência, o tempo ficou abaixo dos 60 dias apenas no Grupo 2 ($\bar{x}$ = 46 dias). O Grupo 1, apresentou uma redução de três dias após a vigência da lei, ainda ficando com média muito superior aos sessenta dias ($\bar{x}$ = 93 dias). Para o Grupo 2 existe a limitação de não sabermos se existe um diagnóstico histopatológico anterior. Caso não tenha havido um diagnóstico prévio à admissão, os presentes resultados indicam que ser encaminhado direto ao hospital para realização do diagnóstico no próprio centro seria um caminho que permitiria o cumprimento da lei. Esse resultado demanda ponderação pelos custos de se diagnosticar pacientes sem câncer em centro de atendimento terciário em comparação com outros níveis de atendimento, tendo

em vista que, ao se entender o diagnóstico como protocolo do centro de tratamento, pressupõe-se que esse também gastará recursos para diagnosticar pacientes sem câncer também.

Souza et al., (2015) verificaram que, mesmo antes ser decretada a lei, a média do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento das mulheres idosas com câncer de mama já atendiam ao prazo que foi estabelecido posteriormente pela lei. Paiva et al. (2015) realizaram estudo a fim de verificar se a lei dos 60 dias estava sendo aplicada no tratamento de mulheres com câncer de mama em um hospital de Pernambuco. O tempo preconizado pela lei foi ultrapassado em 56,6% dos casos e, em alguns casos, a média de tempo superavam os 120 dias (PAIVA e CESSE, 2015).

Ao todo, as razões para maior intervalo de tempo do diagnóstico para o tratamento de pacientes permanecem multifacetadas, integradas e pouco compreendidas, podendo passar pelo alto volume de serviço, escassez de instrumentos para realização do diagnóstico ou tratamento, falta de mão de obra, conscientização pública, entre outros.

Segundo informações publicadas pela Associação Nacional dos Defensores Públicos Federais (ANADEF), a Defensoria Pública da União tem acompanhado o cumprimento dessa lei em conjunto com o Departamento Nacional de Auditoria do SUS (DENASUS). A Lei dos 60 dias ainda não é prática no Brasil, segundo dados retirados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) em abril de 2015 por todos os tipos de neoplasias mostraram dos 25.162 casos de câncer no sistema desde 2013, somente 12.310 iniciaram o tratamento, desses pacientes que iniciaram tratamento 43% não foram atendidos no prazo estabelecido pela lei (ANADEF, 2018).

5.5 - Potencialidades, Limitações e Recomendações

Este estudo apresenta uma amostra ampla de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no contexto do estado de São Paulo. A inclusão de um alto número de pacientes de cinco hospitais de referência no tratamento de câncer no estado reuniu uma importante amostra para verificação do tempo até o tratamento e seus fatores associados.

São apresentados resultados com relação ao tempo até o tratamento dos pacientes com CCP que realizaram tratamento antes e depois da lei 12.732/12 e as diferentes linhas de tempo que os pacientes percorreram dentro do sistema único de saúde.

O presente estudo possui algumas limitações: na análise descritiva, a data da queixa foi subjetiva, baseada na memória do paciente; acredita-se que haja pacientes do grupo 2 para os quais haveria uma primeira data de diagnóstico, anterior à admissão, não disponível nos meios utilizados para a coleta dos dados no presente estudo.

São necessárias novas pesquisas que utilizem padrões de intervalos de tempo e que analisem o tempo até o tratamento após a vigência da lei dos 60 dias. Além disso, se faz necessário entender os motivos que levam os pacientes com CCP a chegarem aos serviços de saúde por diferentes itinerários, avaliando a eficiência do sistema de referência, a presença de burocratização excessiva ou de outras dificuldades que interfiram no acesso do paciente ao serviço de saúde.

6. CONCLUSÃO

Dado o exposto, entende-se que os diferentes itinerários percorridos pelos pacientes com tumores de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo influenciam diretamente no tempo que leva até o início do tratamento. Pacientes que chegam ao centro de tratamento com biópsia prévia e são rebiopsiados apresentam tempos superiores entre diagnóstico e tratamento em comparação com aqueles que fizeram apenas uma biópsia.

A raça/cor não branca e a baixa escolaridade aumentaram o tempo entre diagnóstico e tratamento, demonstrando a necessidade de se considerar variáveis sociodemográficas nas estratégias de redução do tempo até o tratamento.

O tempo até o tratamento após a lei dos sessenta dias reduziu especialmente entre aqueles pacientes diagnosticados após a admissão no centro de tratamento, não havendo variação expressiva entre os grupos que tiveram biópsia realizada previamente à admissão. Esse resultado demonstra que a lei, por si só, não foi capaz de reduzir o tempo até o tratamento de pacientes com esse itinerário.

São necessárias novos mecanismos e aportes de recursos que garantam por igual a acessibilidade no serviço de saúde, da UBS até o hospital de referência no tratamento do câncer, seja através da criação ou aprimoramento de um sistema de vigilância e de protocolos que garantam o acesso e que façam valer a lei dos sessenta dias.

7. REFERÊNCIAS

ABDO, E.N.; GARROCHO, A.A.; BARBOSA, A.A.; OLIVEIRA, E.L.; FRANCA-FILHO, L.; NEGRI, S.L.; PORDEUS, I.A. Time elapsed between the first symptoms, diagnosis and treatment of oral cancer patients in Belo Horizonte, Brazil. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**. v. 12, n 7, p. 469-73, 2007.

ABRAO, F.C.; ABREU, I.R.L.B.; ROCHA, R.O.; MUNHOZ, F.D.; RODRIGUES, J.H.G.; YOUNES, R.N. Impact of the delay to start treatment in patients with lung cancer treated in a densely populated area of Brazil. **Clinics**. v. 72, n. 11, p. 675-680, 2017.

ALVARENGA, L.M.; RUIZ, M.T.; PAVARINO-BERTELLI, É.C.; RUBACK, M.J.C.; MANIGLIA, J.V.; GOLONI-BERTOLLO, M. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 1 p. 68-73, 2008

AMAR, A.; CHEDID, H.M.; FRANZI, A.S.; RAPOPORT, A. Diagnostic and therapeutic delay in patients with larynx cancer at a reference public hospital. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 76, n. 6, p. 700-3, 2010.

ANADEF. Associação Nacional dos Defensores Públicos Federais. Defensoria pode ser procurada para garantir tratamento do câncer pelo SUS. Disponível em: <<https://www.anadef.org.br/component/content/article/53-destaques/3989-defensoria-pode-ser-procurada-para-garantir-tratamento-do-cancer-pelo-sus>>. Acesso em: 08 nov. 2018.

BARROS, Â.F.; ARAÚJO, J.M.; MURTA-NASCIMENTO, C.; DIAS, A. (2019). Itinerário terapêutico de mulheres com câncer de mama tratadas no Distrito Federal, Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 53, 14, 2019.

BRASIL. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. **Diário**

Oficial da União. 22 nov. 2012. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm>. Acesso em: 08 nov. 2017.

BRASIL. Portaria nº 1220, de 03 de junho de 2014. Altera o art. 3º da Portaria nº 876/GM/MS, de 16 de maio de 2013, que dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, **Diário Oficial da União**. 03 jun 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1220_03_06_2014.html> Acesso em: 08 nov. 2017.

BRASIL. Portaria nº 516, de 17 de junho 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. 17 de junho 2015, **Diário Oficial da União**. 17 jun 2015. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0516_17_06_2015.html> Acesso em: 11 nov. 2017.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A., JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**. 2018.

CAMPION, A.C.O.V.; SANTOS, K.C.B.; CARMO, E.S.; SILVA JUNIOR, F.F.; PEIXOTO F.B.; RIBEIRO, C.M.B.; et al. Characterization of diagnostic delay in oral and oropharyngeal cancer at two referral centers. **Cadernos Saúde Coletiva**. v. 24, n.2, p. 178-84, 2016.

CAMPOS, J.L.G.; CHAGAS, J.F.S.; MAGNA, L.A. Delay factors in the diagnosis of head and neck cancer and its relationship to survival and life quality. **Revista Brasileira de Cabeça Pescoço**. v. 36, n. 12, p. 65-68, 2007.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Head and Neck Cancers. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/cancer/headneck/index.htm>>. Acesso em 27 ago 2018.

CHEN, A.Y.; SCHRAG, N.M.; HALPERN, M.T.; WARD, E.M. The impact of health insurance status on stage at diagnosis of oropharyngeal cancer. **Cancer**. v. 110, n. 2, p. 395-402, 2007.

DELGADO, G.L. To treat or not to treat elderly cancer patients?. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba**. v. 10, n. 3, p. 25-27, 2008.

D'SOUZA G, ANANTHARAMAN D, GHEIT T, ABEDI-ARDEKANI B, OLSHAN AF, WUNSCH-FILHO V, TOPORCOV TN. et al. Effect of HPV on head and neck cancer patient survival, by region and tumor site: A comparison of 1362 cases across three continents. **Oral Oncology**. v. 62, p. 20-27, 2016.

FELIPPU, A.W.D.; FREIRE, E.C.; SILVA, R.A.; GUIMARÃES, A.V.; DEDIVITIS, R.A. Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 82, n. 2, p. 140-143, 2016.

GAGLIATO, D.M.; GONZALEZ-ANGULO, A.M.; LEI, X.; THERIAULT, R.L.; GIORDANO, S.H.; VALERO, V. et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v. 10 n. 32, p. 735-44, 2014

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

GILYOMA, J.M.; RAMBAU, P.F.; MASALU, N.; KAYANGE, N.M.; CHALYA, P.L. Head and neck cancers: a clinico-pathological profile and management challenges in a resource-limited. **BMC Research Notes**. p. 8:772, 2015.

GÓMEZ, I.; WARNAKULASURIYA, S.; VARELA-CENTELLES, P.I.; LÓPEZ-JORNET, P.; SUÁREZ-CUNQUEIRO, M.; DIZ-DIOS, P. et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay?. **Oral Diseases**. v. 16, n. 4, p. 333-42, 2010.

HARTEN, M.C.; HOEBERS, F.J.; KROSS, K.W.; VAN WERKHOVEN, E.D.; VAN DIJK, B.A., et al. Determinantes dos tempos de espera de tratamento para câncer de cabeça e pescoço na Holanda e sua relação com a sobrevivência. **Oral Oncol.** v. 51, n. 3, p. 272-278, 2015.

HEROUI, A.D.; DANCIU, C.E.; POPESCU, C.R. Multiple Cancers of the Head and Neck. **Mædica - a Journal of Clinical Medicine.** v. 8, n. 1, p. 80-85, 2013.

GENCAPO II. Gencapo – Head and Neck Genome Project. Disponível em: <<http://www.gencapo.famerp.br/>>. Acesso em 12 mar 2017.

GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>>. Acesso em 02 ago 2017.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Normas e Recomendações do Ministério da Saúde Controle do câncer de mama. Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso. Rev Brasileira de Cancerologia 2004; 50(2):77-90.

INCA. Portal Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://https://www.inca.gov.br/campanhas/dia-nacional-de-combate-ao-cancer/2015/estimativa-2016-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em 01 nov 2016.

INCA. Portal Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_64/v01/pdf/15-resenha-estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 02 fev 2018.

INCA. Portal Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042_014.pdf> Acesso em 08 nov 2018.

KOWALSKI, L.P.; CARVALHO, A.L. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. **Oral Oncology**. v. 37, n. 1, p. 94-8, 2001.

LEON, X.; DE VEGA, M.; ORUS, C.; MORAN, J.; VERGES, J.; QUER, M. The effect of waiting time on local control and survival in head and neck carcinoma patients treated with radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**. v. 66, n. 3, p. 277-281, 2003.

LIGHT, T.; RASSI, E.E.; MAGGIORE, R.J.; HOLLAND, J.; REED, J.; SURIANO, K. et al. Improving outcomes in veterans with oropharyngeal squamous cell carcinoma through implementation of a multidisciplinary clinic. **Head Neck**. v. 39, n. 6, p. 1106-1112, 2017.

MARTA, G.N. Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral: revisão sistemática e metanálise. 2015. Tese (Doutorado)- **Faculdade de Medicina, USP**, São Paulo, 2015.

MARTINS, J.D.; ANDRADE, J.O.M.; FREITAS, V.S.; ARAUJO, T.M. Determinantes sociais de saúde e a ocorrência de câncer oral: uma revisão sistemática de literatura. **Rev. salud pública**. v. 16, n. 5, p. 786-798, 2014.

MCLAUGHLIN, J.M.; ANDERSON, R.T.; FERKETICH, A.K.; SEIBER, E.E.; BALKRISHNAN, R.; PASKETT, E.D. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v. 20, n. 30, p. 4493-500, 2012.

MEDEIROS, G.C.; BERGMANN, A.; AGUIAR, S.S.; THULER, L.C.S. Análise dos determinantes que influenciam o tempo para o início do tratamento de mulheres com câncer de mama no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 31, n. 6, p. 1269-1282, 2015.

MELO, G.M.; SOUZA, P.D.; BASTOS FILHO, L.C.; NEVES, M.C.; ESPIRITO SANTO, K.S.; CERVANTES, O., et al. (2017). Condroradionecrose de laringe após radioterapia. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões** v. 44, n. 4, p. 374-382, 2017.

MORO, J.S.; MARONEZE, M.C.; ARDENGHI, T.M.; BARIN, L.M.; DANESI, C.C. Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida. **Einstein**. v. 16, n. 2, p. 1-5, 2018.

OLIVEIRA, D.C.; SANTOS, R.P.; HOJAIJ, F.C. Câncer de orofaringe HPV positivo: comportamentos sexuais de risco. **Revista de Medicina**. v. 97, n. 1, p. 98-102, 2018.

ONIZAWA, K.; NISHIHARA, K.; YAMAGATA, K.; YUSA H.; YANAGAWA, T.; YOSHIDA, H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**. v. 39, n. 8, p. 781-8, 2003.

PAIVA, C.J.K.; CESSÉ, E.A.P. Aspectos Relacionados ao Atraso no Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama em uma Unidade Hospitalar de Pernambuco. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 61, n. 1, p. 23-30, 2015.

PEREIRA, C.T. Oral cancer public policies: is there any evidence of impact?. **Brazilian Oral Research**. v. 24, n. 1, p. 37-42, 2010.

PIÑEROS, M.; SÁNCHEZ, R.; PERRY, F.; GARCÍA, O.A.; OCAMPO, R.; CENDALES, R. Demoras en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer de mama en Bogotá, Colombia. **Salud Pública de México**. v. 53, n. 6, p. 478-485, 2011.

POLESEL, J.; FURLAN, C.; BIRRI, S.; GIACOMARRA, V.; VACCHER, E.; GRANDO, G. et al. The impact of time to treatment initiation on survival from head and neck cancer in north-eastern Italy. **Oral Oncology**. v. 67, p. 175-182, 2017.

RUBACK, M.J.C.; GALBIATTI, A.L.; ARANTESI, L.M.R.B.; MARUCCI, G.H.; RUSSOI, A.; RUIZ-CINTRA, M.T. et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the head and neck surgery department of a university hospital. **Sao Paulo Medical Journal**. v. 130, n. 5, p. 307-313, 2012.

SANTOS, L.C.O.; BATISTA, O.M.; CANGUSSU, M.C.T. Caracterização do diagnóstico tardio do câncer de boca no estado de Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. v. 76, n. 4, p. 416-22, 2010.

SARGERAN, K.; MURTOMA, A.H.; SAFAVI, S.M.; TERONEN, O. Delayed diagnosis of oral cancer in Iran: challenge for prevention. **Oral Health and Preventive Dentistry**. v. 7, n. 1, p. 69- 76, 2009.

SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; AZEVEDO E SILVA, G.; MENEZES, A.M.; MONTEIRO, C.A.; BARRETO, S.M. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**. v. 377n. 9781, p. 1949-61, 2011.

SCOTT, S.E.; GRUNFELD, E.A.; MCGURK, M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**. v. 41, n. 4, p. 396-403, 2005.

SEER. Surveillance, epidemiology, and end results. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/about/>>. Acesso em 2 fev 2018.

SILVA, M.C.; MARQUES, E.B.; MELO, L.C.; BERNARDO, J.M.P.; LEITE, I.C.G. Fatores relacionados ao atraso no diagnóstico de câncer de boca e orofaringe em Juiz de Fora/MG. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 55, n. 4, p. 329-335, 2009.

SILVA, R.S.; CARVALHO, B.G.; JUNIOR, L.C.; NUNES, E.F.P.A. Dificuldade de acesso a serviços de média complexidade em municípios de pequeno porte: um estudo de caso. **Ciênc. saúde colet**. v. 22, n. 4, 2017.

SOUZA, C.B.; FUSTINONI, S.M.; AMORIM, M.H.C.; ZANDONADE, E.; MATOS, J.C.; SCHIMER, J. Estudo do tempo entre o diagnóstico e início do tratamento do câncer de mama em idosas de um hospital de referência em São Paulo, Brasil. **Ciênc. saúde colet**. v. 20, n 12, 2015.

STEFANUTO, P.; DOUCET, J.C.; ROBERTSON, C. Delays in treatment of oral cancer: A review of the current literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. v. 117, n. 4, p. 424-9, 2014.

TORRE, L.A.; BRAY, F.; SIEGEL, R.L.; FERLAY, J.; LORTET-TIEULENT, J.; JEMAL, A. Global cancer statistics, 2012. **A Cancer Journal for Clinicians**. v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

TROMP, D.M.; BROUHA, X.D.; HORDIJK, G.J.; WINNUST, J.A.; LEEUW, J.R. Patient factors associated with delay in primary care among patients with head and neck carcinoma: a case-series analysis. **Family Practice**. v. 22n. 5, p. 554-9, 2005.

TSAI, W.C.; KUNG, P.T.; WANG, S.T.; HUNAG, K.W.; LIU, S.A. Impacto benéfico do gerenciamento de equipe multidisciplinar na sobrevida em diferentes estágios de pacientes com câncer de cavidade oral: resultados de um estudo de coorte nacional em Taiwan. **Oral Oncol**. v. 51, n. 2, p. 105–111, 2015.

TSAI, W.C.; KUNG, P.T.; WANG, Y.H.; HUANG, K.H.; LIU, S.A. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. **PLoS One**. v. 12n. 4, 2017.

VELOSO, D.J.; RIBEIRO, C.F.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R.L.; RAMALHO, L.M.; GUEIROS, L.A.; MELO, A.U. Retardo no Diagnóstico do Câncer Bucal: Entendendo os Fatores Relacionados. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 16, n. 4, p. 579-84, 2012.

WHO. World Health Organization. Noncommunicable diseases and mental health - Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/>. Acesso em 06 set 2018.

ANEXOS

ANEXO 1 - Tabelas Suplementares

Figura S1 - Linha do tempo do Centro 1 nos Grupos 1 e 2

CENTRO 1
GRUPO 1*

*Pacientes com diagnóstico anterior a admissão no hospital

CENTRO 1
GRUPO 2**

**Pacientes com admissão no hospital anterior ao diagnóstico

Figura S2- Linha do tempo do Centro 2 nos Grupos 1 e 2

CENTRO 2
GRUPO 1*

*Pacientes com diagnóstico anterior a admissão no hospital

CENTRO 2
GRUPO 2**

**Pacientes com admissão no hospital anterior ao diagnóstico

Figura S3 - Linha do tempo do Centro 3 nos Grupos 1 e 2

CENTRO 3
GRUPO 1*

*Pacientes com diagnóstico anterior a admissão no hospital

CENTRO 3
GRUPO 2**

**Pacientes com admissão no hospital anterior ao diagnóstico

Figura S4 - Linha do tempo do Centro 4 nos Grupos 1 e 2

CENTRO 4
GRUPO 1*

*Pacientes com diagnóstico anterior a admissão no hospital

CENTRO 4
GRUPO 2**

**Pacientes com admissão no hospital anterior ao diagnóstico

Figura S5 - Linha do tempo do Centro 5 nos Grupos 1 e 2

CENTRO 5
GRUPO 1*

*Pacientes com diagnóstico anterior a admissão no hospital

CENTRO 5
GRUPO 2**

**Pacientes com admissão no hospital anterior ao diagnóstico

Descritiva por centro de tratamento

Tabela S.1 – Descritiva das variáveis relativas ao tempo até tratamento no grupo 1 (2011-2017) antes e depois de 2014. São Paulo, Brasil.

Tempos	N			Média (DP)			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep
Centro 1															
Queixa-Diagn	11	7	4	164,64 (92,88)	197,86 (83,49)	106,50 (87,93)	207	217	97	25	76	25	286	286	207
Queixa-Adm	12	7	5	188,92 (93,01)	225,14 (93,52)	138,20 (71,84)	197	244	153	25	91	25	305	305	212
Queixa-Trat	12	7	5	296,58 (126,30)	355,43 (120,99)	214,20 (85,84)	252	371	221	106	205	106	486	486	334
Diagn-Adm	18	15	3	44,28 (57,88)	32,00 (34,16)	105,67 (116,32)	23	22	79	1	1	5	233	111	233
Diagn-Trat	20	15	5	139,50 (74,02)	139,53 (66,70)	139,40 (102,25)	120	119	127	12	41	12	273	266	273
Adm-Trat	20	15	5	99,65 (53,05)	107,53 (53,32)	76,00 (49,83)	101	104	81	12	15	12	214	214	125
Centro 2															
Queixa-Diagn	74	32	42	178,53 (160,00)	199,31 (171,91)	162,69 (150,48)	118	145	109	7	12	7	718	718	702
Queixa-Adm	81	35	46	191,38 (163,74)	205,26 (179,57)	180,83 (151,78)	144	144	142	2	8	2	729	729	717
Queixa-Trat	81	35	46	229,12 (168,23)	250,40 (185,23)	212,93 (154,19)	169	194	156	30	30	32	767	748	767
Diagn-Adm	81	34	47	32,80 (44,21)	25,29 (20,39)	38,23 (55,03)	22	20	24	1	2	1	296	93	296
Diagn-Trat	84	36	48	69,23 (52,29)	69,39 (46,55)	69,10 (56,70)	59	59	58	10	14	10	309	263	309
Adm-Trat	84	36	48	37,60 (34,27)	45,50 (42,77)	31,67 (25,07)	32	37	28	3	3	3	247	247	118
Centro 3															
Queixa-Diagn	140	68	72	193,81 (185,26)	220,00 (211,07)	169,07 (154,53)	129	135	118	4	4	11	991	991	847
Queixa-Adm	151	75	76	206,90 (172,22)	228,24 (205,51)	185,84 (133,98)	153	161	153	9	9	19	914	914	672
Queixa-Trat	155	77	78	261,98 (167,31)	274,62 (182,52)	249,50 (150,95)	215	225	214	38	44	38	955	955	853
Diagn-Adm	171	89	82	43,36 (46,63)	46,51 (52,38)	39,95 (39,51)	32	34	29	2	2	5	333	333	272
Diagn-Trat	173	91	82	107,35 (51,23)	107,40 (54,43)	107,30 (47,77)	99	99	99	22	22	42	375	375	273
Adm-Trat	172	90	82	66,60 (38,63)	65,92 (40,28)	67,35 (36,97)	63	62	64	1	1	1	227	227	224
Centro 4															
Queixa-Diagn	20	7	13	122,60 (81,04)	102,43 (40,70)	133,46 (95,95)	106	122	92	27	27	27	351	139	351
Queixa-Adm	21	8	13	133,00 (82,75)	111,63 (44,12)	146,15 (98,92)	119	121	92	27	27	61	364	180	364
Queixa-Trat	21	8	13	179,10 (85,75)	150,50 (42,24)	196,69 (101,65)	161	150	161	73	73	77	385	211	385
Diagn-Adm	8	3	5	75,13 (123,22)	145,33 (202,75)	33,00 (10,17)	34	41	33	16	16	22	379	379	49
Diagn-Trat	20	8	12	78,75 (85,11)	93,38 (120,86)	69,00 (54,35)	50	57	49	14	14	20	389	389	210
Adm-Trat	20	8	12	48,70 (49,52)	38,88 (27,68)	55,25 (60,25)	40	44	39	1	1	1	210	72	210
Centro 5															
Queixa-Diagn	221	74	147	176,56 (184,96)	148,16 (141,57)	190,86 (202,27)	121	96	131	2	6	2	993	664	993
Queixa-Adm	234	79	155	213,17 (181,36)	190,51 (160,83)	224,72 (190,44)	153	151	181	28	28	28	912	731	912
Queixa-Trat	234	79	155	246,15 (182,94)	220,01 (156,00)	259,48 (194,37)	198	170	204	30	50	30	996	747	996
Diagn-Adm	361	188	173	62,13 (53,91)	64,67 (62,31)	59,37 (42,97)	48	49	48	2	2	2	440	440	236
Diagn-Trat	366	191	175	93,17 (58,92)	92,87 (66,93)	93,50 (48,90)	84	79	88	12	12	12	467	467	295
Adm-Trat	367	191	176	31,81 (24,49)	29,22 (23,78)	34,61 (25,01)	30	29	35	0	0	0	133	103	133

Nota: Ger -geral; Ant- antes; Dep- depois; Queixa-Queixa; Diagn-Diagnóstico; Adm-Admissão; Trat-Tratamento.

Tabela S.2 - Descritiva das variáveis relativas ao tempo até tratamento no grupo 2 (2011-2017) antes e depois de 2014. São Paulo, Brasil.

Tempos	N			Média (DP)			Mediana			Mínimo			Máximo		
	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep	Ger	Ant	Dep
Centro 1															
Queixa-Diagn	26	18	8	188,31 (133,02)	182,94 (133,46)	225,43 (130,85)	153	156	153	25	38	92	548	548	435
Queixa-Adm	26	18	8	161,85 (134,77)	154,67 (136,26)	199,86 (134,58)	123	122	153	25	26	61	547	547	426
Queixa-Trat	26	18	8	259,96 (130,32)	268,89 (131,65)	259,00 (132,15)	238	248	195	62	62	148	583	583	483
Diagn-Adm	65	59	6	38,00 (59,97)	38,83 (62,11)	29,83 (34,63)	14	14	18	1	1	1	388	388	89
Diagn-Trat	62	55	7	84,35 (61,17)	89,35 (62,21)	39,17 (33,50)	77	78	26	5	5	12	357	357	103
Adm-Trat	67	59	8	111,00 (79,82)	117,66 (82,18)	59,14 (32,63)	94	105	57	12	26	12	552	552	104
Centro 2															
Queixa-Diagn	96	45	51	158,25 (153,16)	178,29 (181,16)	140,57 (122,52)	112	123	97	3	17	3	725	725	547
Queixa-Adm	90	42	48	148,19 (149,76)	173,38 (181,55)	126,15 (112,49)	107	116	87	3	11	3	716	716	522
Queixa-Trat	100	48	52	193,49 (159,17)	213,52 (180,63)	175,00 (135,59)	139	172	127	32	32	32	758	758	641
Diagn-Adm	102	48	54	21,91 (41,13)	20,83 (23,54)	22,87 (52,26)	8,5	14	7	2	2	3	368	119	368
Diagn-Trat	100	46	54	44,55 (28,92)	52,76 (30,83)	37,56 (25,42)	37	46	35	4	9	4	141	117	141
Adm-Trat	105	50	55	63,50 (55,90)	68,10 (38,25)	59,33 (68,21)	53	59	42	4	18	4	509	236	509
Centro 3															
Queixa-Diagn	47	21	26	247,32 (225,20)	237,67 (226,53)	255,12 (228,30)	169	183	148	8	13	8	947	947	859
Queixa-Adm	46	21	25	254,52 (262,39)	273,14 (308,91)	238,88 (221,39)	148	147	148	2	27	2	983	983	857
Queixa-Trat	47	21	26	277,15 (196,88)	248,90 (158,28)	299,96 (223,76)	200	200	204	69	74	69	926	795	926
Diagn-Adm	54	25	29	51,11 (65,31)	78,80 (83,25)	27,24 (29,31)	36	59	14	1	2	1	352	352	110
Diagn-Trat	49	21	28	59,90 (34,01)	74,43 (40,45)	49,00 (23,59)	53	76	44	14	18	14	178	178	98
Adm-Trat	56	27	29	101,02 (66,65)	129,44 (80,54)	74,55 (34,63)	82	106	69	34	39	34	430	430	184
Centro 4															
Queixa-Diagn	65	33	32	175,52 (165,88)	180,91 (184,09)	169,97 (147,52)	122	122	123	16	16	44	813	752	813
Queixa-Adm	64	32	32	153,50 (152,77)	152,31 (170,61)	154,69 (135,35)	121	92	122	2	2	29	731	681	731
Queixa-Trat	66	34	32	228,05 (153,82)	234,79 (172,29)	220,88 (133,82)	186	182	190	55	55	85	809	766	809
Diagn-Adm	58	32	26	32,47 (39,04)	37,75 (37,75)	25,96 (40,34)	17	29	7	1	1	1	179	150	179
Diagn-Trat	60	33	27	68,42 (41,68)	71,33 (38,50)	64,85 (45,77)	58	66	48	7	14	7	210	167	210
Adm-Trat	70	37	33	83,54 (46,65)	94,27 (43,29)	71,52 (47,98)	74	85	61	1	14	1	210	184	210
Centro 5															
Queixa-Diagn	45	20	25	238,62 (206,50)	219,80 (184,85)	253,68 (224,93)	173	161	181	33	35	33	981	701	981
Queixa-Adm	45	20	25	200,91 (188,47)	188,85 (150,53)	210,56 (216,72)	152	158	123	30	31	30	912	548	912
Queixa-Trat	46	21	25	225,65 (163,22)	225,62 (153,13)	225,68 (174,39)	185	209	181	31	35	31	813	619	813
Diagn-Adm	73	43	30	45,97 (78,67)	35,16 (73,16)	61,47 (84,82)	18	14	38	1	1	1	427	427	371
Diagn-Trat	63	39	24	41,87 (28,85)	41,23 (28,92)	42,92 (29,32)	35	34	40	1	4	1	126	126	125
Adm-Trat	79	46	33	61,16 (63,82)	59,11 (58,16)	64,03 (71,79)	48	41	55	0	12	0	406	369	406

Nota: Ger -geral; Ant- antes; Dep- depois; Queixa-Queixa; Diagn-Diagnóstico; Adm-Admissão; Trat-Tratamento.

ANEXO 2 - Parecer GENCAPO II**COMISSÃO CIENTÍFICA - GENCAPO II – ANÁLISE DE SUBPROJETOS**

FATORES AMBIENTAIS, CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E MOLECULARES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO E AO PROGNÓSTICO DE CARCINOMAS EPIDERMÓIDES DE CABEÇA E PESCOÇO – FAPESP 2010/51168-0

Prezada Dra. Tatiana Toporcov,

Em nome do Comitê Científico GENCAPO II e como coordenadora do projeto temático intitulado “Fatores ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço” (FAPESP 2010/51168-0), informo que o projeto “TEMPO ATÉ O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO”, conforme apresentado a este comitê, foi aprovado como subprojeto a ser desenvolvido no contexto do projeto temático acima mencionado.

A execução do subprojeto deverá seguir as normas aprovadas pelo grupo GENCAPO II com relação à solicitação e ao uso de amostras e dados clínicos, bem como com relação à apresentação de seus resultados em congressos, encontros e artigos científicos.

Atenciosamente,

SJ Rio Preto, 13/09/18

Dra. Eloiza Helena Tajara da Silva

Coordenadora GENCAPO II

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

ANEXO 3 - Parecer CEP

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TEMPO ATÉ O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO.

Pesquisador: JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01356818.6.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.995.510

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado. Estudo de coorte com dados secundários de pacientes com câncer de cabeça e pescoço acima de 18 anos e de ambos os sexos, participantes do estudo multicêntrico genoma clínico do câncer de cabeça e pescoço (GENCAPO); 4 hospitais de referência para o tratamento de câncer no Estado de São no período de 2010 a 2015;

Objetivo da Pesquisa:

Descrever o tempo decorrido da queixa principal, consulta, diagnóstico e tratamento em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, atendidos em 4 hospitais de referência do Município de São Paulo no período entre 2005 a 2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não menciona nível de risco. Porém, afirma que "os riscos envolvem quebra de sigilo de dados pessoais" (linkage) e que "serão tomados cuidados para resguardar o sigilo das informações dos pacientes.

Benefícios: "Descrever como anda a situação do tempo até o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no município de São Paulo, analisar quais são os fatores que estão associados ao atraso no início do tratamento, verificar a eficácia do tratamento após a Lei 12.732/12, nortear novas propostas para o enfrentamento do câncer no Brasil."

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coop@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

Continuação do Parecer: 2.995.510

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a comentar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta termos de Aceite para o acesso aos dados que o projeto requer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1151831.pdf	14/09/2018 21:23:03		Aceito
Declaração de Pesquisadores	AceiteGENCAPOassinado.PDF	14/09/2018 21:19:06	JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Joao_Assis.pdf	22/07/2018 22:31:35	JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	22/07/2018 22:21:29	JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoJoaoAssis.pdf	11/07/2018 15:18:40	JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AceiteREGISTRO.pdf	11/07/2018 15:13:16	JOAO LUIZ PEREIRA DE ASSIS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Novembro de 2018

Assinado por:

José Leopoldo Ferreira Antunes
(Coordenador(a))

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

ANEXO 4 - Aprovação no Comitê de Ética do estudo Head and Neck Genome Project (GENCAPO II).

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 nº25000.084206/2011-76 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 Jose 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 a 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 espinocelular. 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 epidermoide 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 mórbidos.

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 miRNAs quanto mRNAs) 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 mórbidos 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 mórbidos 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 mórbidos, 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 mórbidos; 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 mórbidos 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 mórbidos 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 FAMERP/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 participarão 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 SIRP, 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;

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 CONEP611/2011).

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

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.**

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.**

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.

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

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.**

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.**

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.**

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.**

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.**

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.**

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.**

Conforme preconizado nos itens IV.1.i e V.6 da Resolução CNS 196/96, 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 196/96: “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.

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 eticidade 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.**

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), tornando 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:

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.**

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), tornando 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.

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.**

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 Wünsch 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 - Irmandade 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 a 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.5, 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 251/97, com vistas à garantia da assistência ao sujeito da pesquisa, sem prejuízo ao Sistema Único de Saúde:*

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”;

descrição da infra-estrutura disponível para a realização da pesquisa;

vínculos do pesquisador;

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 5 - Questões retiradas dos questionários do GENCAPO II, utilizadas na pesquisa.

**ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA,
FARINGE E LARINGE**

Formulário de Informações Clínicas

Há quanto tempo se iniciou a queixa principal?

|_|_|_| meses

Data do exame clínico

|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

Estadiamento clínico

Classificação

|_|

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

Estádio: |_|

Data do diagnóstico histológico

(Data do primeiro diagnóstico histopatológico)

|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

Data da cirurgia (se realizada)

|_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
Dia Mês Ano

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
- (9) Quimio+Radio+Quimio

Cirurgia para remoção do tumor primário? [Se 'Não', vá para a questão D7] ☐

(1) Sim (2) Não

Data da realização da cirurgia:

--
Dia Mês Ano

Radioterapia? [se 'Não', vá para a questão D14] ☐

(1) Sim (2) Não

Data do início da Radioterapia

--
Dia Mês Ano

Data do final da Radioterapia

--
Dia Mês Ano

Quimioterapia?

☐

(1) Sim (2) Não

Hospital

Principal razão para a admissão no hospital (diagnóstico principal)
CID-10

(para pacientes admitidos em ambulatório, somente com suspeita de câncer = 8888)

Data da admissão no hospital (ou visita)
Dia Mês Ano

Data da entrevista
Dia Mês Ano

Sexo
(1) Masculino (2) Feminino

Qual a sua idade?

Qual a sua data de nascimento?
Dia Mês Ano

Em que cidade ou distrito você mora? [usar os primeiros dígitos do CEP]

Há quantos anos você vive nesse lugar?
(se há menos de um ano, codifique como 00)

Se você mora nesse lugar há menos de um ano, onde você morava antes?

[usar os primeiros 5 dígitos do CEP]

Você já frequentou a escola?
(1) Sim (2) Não

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

Qual a sua profissão? (aquela que o(a) sr.(a) exerceu por mais tempo)

Universidade de São Paulo – USP
Faculdade de Saúde Pública – FSP
Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo – RCBP SP

São Paulo, 26 de abril de 2018.

Prezado João Luiz Pereira de Assis,

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "Tempo até o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no município de São Paulo" foi aprovado ad referendum pelo Comitê Técnico Assessor do Registro de Câncer de Base Populacional de São Paulo em 24/04/2018.

Atenciosamente,

Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre
Coordenadora do RCBP-SP

ANEXO 7 – Currículo Lattes do orientador

Tatiana Natasha Toporcov

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5345064895953228>

Última atualização do currículo em 10/12/2018

Cirurgiã-dentista com doutorado direto em Ciências Odontológicas (concentração em odontologia social) pela Faculdade de Odontologia da USP, pós doutorada em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Atualmente é Professora Doutora do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP. Tem experiência na área de Epidemiologia das Doenças e Agravos Não Transmissíveis, com ênfase em Epidemiologia do Câncer, atuando principalmente em estudos descritivos e pesquisas sobre fatores de risco e fatores prognósticos. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Tatiana Natasha Toporcov
Nome em citações bibliográficas	TOPORCOV, T. N.; Toporcov, Tatiana Natasha; TOPORCOV, T.N.; TOPORCOV, TATIANA; TOPORCOV, TATIANA N.; Toporcov, TN; Toporcov, TT

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617920 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2006 - 2010	Doutorado em Ciências Odontológicas (Conceito CAPES 5). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. com período sanduíche em Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (Orientador: José Luis Rodríguez Martín). Título: Hábitos Alimentares e Câncer de Boca e Orofaringe, Ano de obtenção: 2010. Orientador: José Leopoldo Ferreira Antunes. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: câncer bucal; caso controle; epidemiologia; hábitos alimentares; fatores de risco; Revisão Sistemática. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Odontologia / Subárea: Odontologia Social e Preventiva. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Saúde Pública.
2000 - 2005	Graduação em Odontologia. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Pós-doutorado e Livre-docência

2018	Livre-docência. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP-USP, Brasil. Título: Contribuições da epidemiologia para o controle do câncer de cabeça e pescoço: estudos realizados no Estado de São Paulo, Ano de obtenção: 2018.
2010 - 2013	Pós-Doutorado. Faculdade de Saúde Pública- Universidade de São Paulo, FSP-USP, Brasil.

ANEXO 8 – Currículo Lattes do aluno

João Luiz Pereira de Assis

Bolsista de Mestrado do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8036214606633154>
 Última atualização do currículo em 30/05/2019

Graduado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (2015). Atualmente é mestrando em Saúde Pública na Universidade de São Paulo. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome João Luiz Pereira de Assis
Nome em citações bibliográficas ASSIS, J. L. P.

Endereço**Formação acadêmica/titulação**

2012 - 2015 Graduação em Saúde Pública.
 Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
2005 - 2007 Ensino Médio (2º grau).
 Faculdade ENIAC, ENIAC, Brasil.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional

2014 - 2015 Vínculo: ; Enquadramento Funcional:

Prefeitura Municipal de São Paulo, PMSP, Brasil.

Vínculo institucional

2016 - 2017 Vínculo: Comissionado, Enquadramento Funcional: Coordenador, Carga horária: 40
Outras informações Secretária Municipal da Saúde - Prefeitura de São Paulo

Projetos de pesquisa

2015 - 2015 Promoção da Saúde e Vigilância em Saúde: há dissonância entre gestores e academia?
 Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Integrantes: João Luiz Pereira de Assis - Integrante / FABIANA ALVES DO NASCIMENTO - Integrante / MARCO AKERMAN - Coordenador / MARIA CRISTINA DA COSTA MARQUES - Integrante / BEATRIZ DE ALMEIDA SIMMERMAN - Integrante / TIAGO CEPAS LOBO - Integrante / FAUSTO SORIANO ESTRELA NETO - Integrante / JOÃO RAFAEL LINCOLN AZEVEDO - Integrante / JÉSSICA RIBEIRO QUINTIERI - Integrante / JÉSSICA CRISTINE AUGUSTO - Integrante / REBECA NASCIMENTO MAGRINO - Integrante.
 Medidas antropométricas ao nascer e na infância e risco de câncer vida adulta: revisão sistemática de estudos observacionais
 Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

2014 - 2015