



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

**CYNTIA FONSECA DE ABREU**

**Análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e  
pescoço, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e o efeito da  
metformina**

São Paulo

2023

**Análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e  
pescoço, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e o  
efeito da metformina**

**CYNTIA FONSECA DE ABREU**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em  
Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em  
Epidemiologia.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Paolo Boffetta

Versão revisada

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)  
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Fonseca de Abreu, Cyntia

Análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e o efeito da metformina. / Cyntia Fonseca de Abreu; orientador Paolo Boffetta. -- São Paulo, 2023.

146 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

1. Cancer de cabeça e pescoço. 2. Diabetes mellitus. 3. Analise de sobrevida. 4. Índice de Massa Corpórea (IMC). 5. Metformina. I. Boffetta, Paolo, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO DA TESE DE DOUTORADO

Nome: CYNTIA FONSECA DE ABREU

Título: *Análise de sobrevivência de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e o efeito da metformina.*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Banca Examinadora**

Orientador: Prof. DR \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Prof. DR \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Prof. DR \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

Prof. DR \_\_\_\_\_ Instituição \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_



## AGRADECIMENTOS

Para minha família: Rodrigo, Lina, Neusa, Vanessa e Priscylla, agradeço por estarem tão perto de mim, apoiarem minhas escolhas, meus sonhos e me acolherem quando as coisas não saíam como planejei.

Agradeço ao presente divino da vida, minha filha Lina que, em tempos difíceis como o que passamos, foi minha companheira divina de luz.

Agradeço a todos os que me apoiaram, torceram e compartilharam comigo esta trajetória. Minha mais profunda gratidão!

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Paolo Boffetta que, mesmo com a distância e a barreira da língua, com muita paciência, compartilhou comigo sua experiência, compreensão e confiança.

A minha coorientadora Profa. Dra. Tatiana Natasha Toporcov, agradeço por compartilhar seus conhecimentos, pela sua compreensão, acolhimento, paciência e acima de tudo pela confiança em mim e no meu trabalho. Aprendi com você o quanto o processo de humanização é importante para nós, alunos. Minha mais sincera gratidão a você!

Aos amigos do Tati, orientandos da FSP/USP, Ana, Fabricio, Flávio, Gisele, João, Susan e Tarsila, que sempre estão prontos a ajudar e a compartilhar seus conhecimentos, sempre com muita gentileza e compromisso com a ciência. Meu muito obrigado a vocês.

Meus sinceros agradecimentos a Profa Zilda Pereira que desde minha entrada acompanhou meu processo compartilhando sua experiência e paciência neste período.

Agradeço a Dra Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo por ter me apoiado neste estudo, compartilhando comigo seu trabalho, seus conhecimentos e sua experiência muita gratidão.

A querida Renilda sempre a postos para nos ajudar, acolher, apoiar e dar conforto nas horas difíceis minha sincera gratidão por tudo que você fez por mim.

ABREU, Cyntia Fonseca de. Análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e o efeito da metformina. 2023. 142 p. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

## RESUMO

Os dados sobre a associação entre o diabetes mellitus II e câncer de cabeça e pescoço ainda são escassos, melhorar nossa compreensão na sobrevida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode colaborar nas tomadas de decisão dos processos que envolvem o tratamento e acompanhamento. **Objetivo:** Avaliar o efeito da DM II, da metformina e do Índice de massa corpórea (IMC) na sobrevida de pacientes com CCP atendidos em 5 centros de referência para o câncer no Estado de São Paulo. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo utilizando dados coletados no projeto GENCAP II pacientes com câncer de cabeça e pescoço acompanhados de 2011 a 2017 em cinco hospitais de referência no tratamento de câncer no Estado de SP. Foram incluídos 810 pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CID0): cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e cabeça e pescoço não especificados, onde 565 apresentavam o diagnóstico de diabetes mellitus II. A sobrevida global foi definida como o tempo de sobrevida dos pacientes com CCP com ou sem DM II, controlando as covariáveis sexo, idade, tabagismo, uso de álcool, localização do tumor, estadiamento (TNM) e IMC. As funções de risco ( $H(t)$ ), foram estimadas a partir do modelo de regressão de Cox ajustado por sexo e idade. Taxas de risco e 95% de IC foram fornecidos. **Resultados:** Considerando os riscos ao longo dos 3 anos, o grupo com DM II apresentou aumento de sobrevida com ( $HR=0,71$ ; IC 95%: 0,55-0,92) e p valor de  $<0,01$ . No estadiamento clínico avançado (T3, T4a, T4b) aumento de sobrevida com ( $HR=0,65$ ; IC 95%: 0,47-0,88) e p valor 0,06, DM II. O grupo com IMC ( $>25m^2kg$ ) apresentou aumento de sobrevida com ( $HR=0,39$ ; IC 95%: 0,29-0,54) com p valor de  $<0,001$ . Em relação a localização anatômica a orofaringe apresentou aumento de sobrevida com ( $HR=0,32$ ; IC 95%: 0,15-0,69) p valor 0,003, no grupo com IMC ( $>25 m^2kg$ ) apresentou aumento de sobrevida se estendendo também em todos os estadiamentos clínicos (T1-T4b) respectivamente. **Conclusão:** Neste estudo os pacientes com IMC  $>25 m^2kg$  apresentaram uma maior sobrevida global num período de 3 anos, quando comparados aos pacientes com CCP eutróficos ou baixo peso, sendo observado também nos estadiamentos clínicos mais avançados. (T3-T4b e N2-N3), bem como observou-se aumento de sobrevida global na presença da DM II dos pacientes com CCP, porém o efeito da metformina não pode ser avaliado pela amostra apresentar um N reduzido de pacientes usuários de metformina.

Palavras-chave: câncer de cabeça e pescoço; diabetes mellitus; metformina, Índice de massa corpórea (IMC) e análise de sobrevida.

ABREU, Cyntia Fonseca de. Survival analysis of patients with head and neck cancer diagnosed with type II diabetes mellitus and the effect of metformin. 2023. 142 p. These (Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2023

## **ABSTRACT**

Data on the association between diabetes mellitus II and head and neck cancer are still scarce, improving our understanding of the survival of patients with head and neck cancer can collaborate in decision-making processes involving treatment and follow-up. Objective: To evaluate the effect of DM II, metformin and body mass index (BMI) on the survival of patients with HNC treated at 5 reference centers for cancer in the State of São Paulo. Methodology: A prospective cohort study was carried out using data collected in the GENCAP II project from patients with head and neck cancer followed from 2011 to 2018 in five reference hospitals in the treatment of cancer in the State of São Paulo. We included 810 patients with head and neck cancer (ICD0): oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx and unspecified head and neck, where 565 had the diagnosis of diabetes mellitus II. Overall survival was defined as the survival time of patients with HNC with or without DM II, controlling for the covariates sex, age, smoking, alcohol use, tumor location, staging (TNM) and BMI. The risk functions (H(t)) were estimated from the Cox regression model adjusted for sex and age. Hazard ratios and 95% CI were provided. Results: Considering the risks over the 3 years, the group with DM II showed an increase in survival with (HR=0.71; 95% CI: 0.55-0.92) and p value of <0.01. In advanced clinical staging (T3, T4a, T4b) increased survival with (HR=0.65; 95% CI: 0.47-0.88) and p value 0.06, DM II. The BMI group (>25m2kg) showed increased survival with (HR=0.39; 95% CI: 0.29-0.54) with p value <0.001. Regarding the anatomical location, the oropharynx showed an increase in survival with (HR=0.32; CI 95%: 0.15-0.69) p value 0.003, in the group with BMI (>25 m2kg) it showed an increase in survival extending also in all clinical stages (T1-T4b) respectively. Conclusion: In this study, patients with BMI >25 m2kg had a longer overall survival over a period of 3 years, when compared to patients with eutrophic HNC or low weight, also being observed in more advanced clinical stages. (T3-T4b and N2-N3). as well as an increase in overall survival in the presence of DM II of patients with HNC, however the effect of metformin could not be evaluated due to the sample presenting a reduced N of patients using metformin.

Keywords: head and neck cancer; diabetes mellitus; metformin, body mass index (BMI) and survival analysis.

## **Lista de siglas usadas**

Adenosina Monofosfato (AMP)

Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc, sigla em inglês)

Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs)

Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP)

Carcinoma de Células Escamosas (CCE)

Carcinoma Espinocelular (CEC)

Carcinoma Nasofaríngeo (CNF)

Classificação Internacional de Doenças (CID)

Comprometimento de Linfonodos (N)

Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)

Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT)

Estados Unidos da América (EUA)

Faculdade de Saúde Pública (FSP)

Federação Internacional de Diabetes (IDF, sigla em inglês)

*Hazard Ratio* (HR – razão de risco)

Genoma do Câncer de Cabeça e Pescoço (Gencapo)

Índice de Massa Corporal (IMC)

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC)

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca)

Intervalo de Confiança (IC)

Lipoproteína de Alta Densidade (HDL, sigla em inglês)

Metástase à Distância (M)

Ministério da Saúde (MS)

Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Observatório Global do Câncer (Globocan, sigla em inglês)

*Odds Ratio* (OR - razão de possibilidades)

Organização Mundial de Saúde (OMS)

Papilomavírus Humano (HPV, sigla em inglês)

Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK, sigla em inglês)

Razão de Risco ajustada (aHR, sigla em inglês)

Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP)

Registros Hospitalares de Câncer (RHC)

Risco Relativo (RR)

Sobrevida Específica da Doença (DSS, sigla em inglês)

Sobrevida Livre de Doenças (DFS, sigla em inglês)

Sobrevida Global (OS, sigla em inglês)

Tamanho do tumor em centímetros (TNM – abreviatura de tumor (T), linfonodo (N) e metástase (M))

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Universidade de São Paulo (USP)

Vírus Epstein-Barr (EBV, sigla em inglês)

World Health Organization (WHO)

## Sumário

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	12
2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO .....	12
<b>2.1.1 Anatomia da cavidade oral</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.3 Sinais e sintomas do câncer de cabeça e pescoço</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1.4 Diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1.5 Estadiamento do câncer</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.6 Tratamento para o câncer de cabeça e pescoço</b> .....	<b>16</b>
2.2 CÂNCER DE CAVIDADE ORAL .....	17
2.3 CÂNCER DE LARINGE .....	17
2.4 CÂNCER DE HIPOFARINGE .....	18
2.5 CÂNCER DE OROFARINGE.....	20
2.6 DIABETES MELLITUS.....	22
2.7 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E DIABETES.....	24
2.8 METFORMINA .....	26
2.9 ANÁLISE DE SOBREVIDA .....	27
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>28</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>28</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS: .....	28
<b>4.1.1 Fluxograma da amostra</b> .....	<b>30</b>
4.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	32
<b>5.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL</b> .....	<b>37</b>
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	<b>47</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>58</b>
9.1 TABELAS E GRÁFICOS COMO MATERIAL COMPLEMENTAR .....	58
9.2 DOCUMENTOS COMISSÃO DE ÉTICA .....	105
<b>10. CURRÍCULO LATTES</b> .....	<b>122</b>
10.1 PAOLO BOFFETTA.....	122
10.2. CYNTHIA FONSECA DE ABREU.....	134

## INTRODUÇÃO

A crescente busca por evidências e os avanços nas áreas da saúde referentes aos cuidados e tratamentos das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) vêm permeando de forma vertiginosa as pesquisas em saúde nas últimas décadas; pois, de acordo com o que apontam as estimativas globais da Organização Mundial de Saúde (OMS), essas doenças constituem sete das dez principais causas de morte no mundo – incluindo doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, câncer, diabetes e doenças pulmonares crônicas –, sendo responsáveis em conjunto por 74% das mortes, isto é, mais de três quartos dos óbitos por DCNT, o que corresponde a 86% das 17 milhões de pessoas que morreram prematuramente ou antes de atingir 70 anos de idade, principalmente em países onde a renda da população é considerada baixa ou média, as DCNT apresentam, curso da doença prolongado, origem não infecciosa e são associadas a deficiências e incapacidades funcionais podendo ser potencializados pelos aspectos socioeconômicos, culturais e ambientais (SCHMIDT, 2011). Nesse contexto, o câncer se coloca como uma das doenças que tem grande contribuição para a morte prematura na maioria dos países, devido às mudanças demográficas, como o envelhecimento e o crescimento da população, sendo o maior aumento previsto em ambientes cujos recursos são mais baixos, principalmente em nações com baixo índice de desenvolvimento humano (SOERJOMARATAN; BRAY, 2021). A natureza complexa das questões mundiais que envolvem o câncer aponta para aumento dos casos em mais de 50% até 2030 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014). Embora os EUA tenha apresentado 20 anos seguidos de declínio nas taxas de mortalidade, apresentando um total de mais de 1,3 milhão de mortes por câncer evitadas; deve se salientar que os países economicamente em desenvolvimento respondem agora por quase metade dos novos casos e mortes de câncer no mundo, onde a desigualdade no acesso a intervenções que possam prevenir e tratar o câncer sendo um importante fator a ser destacado, pois ainda assim, o câncer ameaça como nunca a vida e a sobrevivência dos doentes em muitas partes do mundo. Em todo o globo, nações de renda média e baixa estão lutando para efetivamente virar o jogo contra a ameaça crescente do câncer e de outras doenças crônicas, as quais sobrecarregam igualmente os sistemas de saúde mal preparados. (JEMAL, 2014). Nos casos de Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano espera-se cerca de 1,5 milhão de novos casos e aproximadamente 460 mil mortes. Em 2019, calcula-se que houve no país 5.120 óbitos por CCP, totalizando 4,2% de mortes por câncer (INCA 2019). Dentro do referido cenário de mortes prematuras, relacionadas ao espectro das DCNT, a Diabetes Mellitus tipo II (DM II) também ocupa um espaço importante, pois tem crescido assustadoramente. Em 2017, a Federação

Internacional de Diabetes (IDF) já estimava que 8,8% da população mundial, com 20 a 79 anos de idade (424,9 milhões de pessoas), viviam com DM II. Se as tendências atuais persistirem, este número de pessoas será superior a 628,6 milhões em 2045. Ademais, cerca de 79% dos casos ocorrem em países em desenvolvimento, onde deverá acontecer o maior aumento de DM nas próximas décadas. A partir do cenário descrito, a associação entre CCP e DM pode piorar o quadro de evolução dessas doenças, pois estudos indicam que indivíduos com diabetes – sobretudo a Diabetes Mellitus Tipo II (DM II) – apresentam risco substancialmente maior de câncer em comparação com aqueles sem essa doença crônica (SMITH; GALE, 2010). Apesar do consenso de que a DM II e o câncer compartilham vários fatores de risco potenciais comuns, como envelhecimento, sexo, obesidade, inatividade física, dieta, álcool e tabagismo, temos observado que a prevalência do diabetes está aumentando dramaticamente em todo o mundo, atingindo proporções epidêmicas. (AZAR; LYONS, 2010), além disso, nota-se a relação com a hiperglicemia crônica, que leva ao desenvolvimento e à progressão de complicações na qualidade de vida – predominantemente cardiovascular –, sem contar que a presença do stress oxidativo – relacionado à hiperglicemia –, o acúmulo de produtos restantes da glicação avançada e a inflamação de baixo grau são fatores que também podem aumentar o risco de transformações malignas (DRZEWOSKI; DROZDOWASKA; SLIWINSKA, 2011).

A associação entre DM II e carcinogênese foi relatada em diferentes órgãos, de modo que a glicólise exacerbada é, entre outros, um diferencial na marca registrada do fenótipo do tumor transformado (LEE, 2019), podendo estar associado a um prognóstico pior, neste cenário clínico, a metformina e outros tratamentos antiglicêmicos têm sido associados a melhores resultados oncológicos (WOJCIECHOWSKA, 2016), destaca-se que níveis elevados de glicose no sangue, antes ou próximo do momento do diagnóstico apontam para redução das taxas de sobrevivência dos doentes (TSENG, 2018), sugerindo que melhorar o controle glicêmico pode melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer e DM II, (YANG *et al.*, 2014, FIGUEIREDO, 2016), demonstrando uma tendência à diminuição das doenças relacionadas ao câncer e à mortalidade, após o tratamento antiglicêmico, abrindo a opção de incluir agentes antiglicolíticos, como a metformina, no plano terapêutico (VILASECA *et al.*, 2020). Embora os estudos atuais ainda possam não ser conclusivos, muitos apoiam a associação entre a presença de DM II e a incidência câncer, porém aspectos relacionados a sobrevida ainda são escassos.



## REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) refere-se a um grupo de cânceres biologicamente similares, os que afetam principalmente lábios, boca, nariz, garganta e seios da face; sendo considerado um dos cânceres mais agressivos e invasivos. Histologicamente, cerca de 90% de todos os casos de CCP caracterizam-se como Carcinomas de Células Escamosas (CCE) de cabeça e pescoço. Os principais sítios anatômicos acometidos nesse grupo de neoplasias constituem a cavidade oral (mucosa bucal, gengiva, palato duro, lingual e assoalho de língua); a cavidade nasal; a faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe); a laringe glótica, supra glótica e glândulas, além dos seios paranasais. No entanto, cerca de 40% das lesões ocorrem na cavidade oral; 15% na faringe; 25% na laringe e os 20% restantes estão distribuídos nas demais áreas (SCUTTI, 2016).

A maioria dos cânceres de cabeça e pescoço surge a partir de células do revestimento epitelial do trato aerodigestivo superior. A histologia mais comum é o Carcinoma de Células Escamosas (CCE), também conhecido como Carcinoma Espinocelular (CEC). Anatomicamente, os cânceres de cabeça e pescoço são heterogêneos e surgem na faringe (incluindo nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), nas cavidades oral e nasal, na laringe e no esôfago cervical. Tumores de glândula salivar e cânceres de tireoide diferem dos demais CCP quanto à etiologia, histologia e terapia padrão (JEMAL *et al.*, 2009).

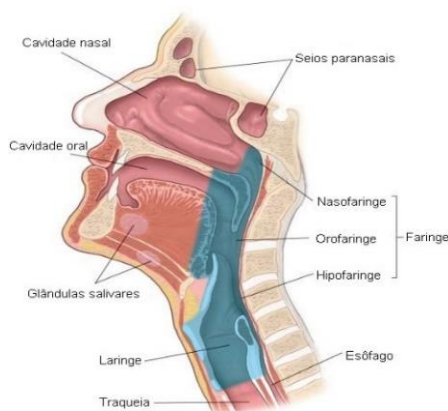
#### 2.1.1 Anatomia da cavidade oral

A cavidade oral localiza-se anteriormente ao palato mole, às papilas da língua e aos pilares das tonsilas. Devido à diferente etiologia (exposição solar) e ao comportamento biológico (menos agressivos), os tumores de lábio em geral são estudados separadamente dos da cavidade oral. A língua é constituída por dois terços anteriores (porção oral) e um terço posterior (porção faríngea), onde é limitada pelas papilas circunvaladas. O assoalho bucal abrange toda a região da mucosa que recobre o sulco entre a face lingual da gengiva inferior e a língua (em profundidade, situa-se o músculo hióideo). O músculo milo-hióideo divide dois espaços: o sublingual – com fibras musculares extrínsecas, nervos (glossofaríngeo, hipoglosso, lingual), vasos e glândula sublingual – e o submandibular – com glândulas submandibulares e linfonodos.

O palato duro compreende o teto da boca e constitui-se basicamente pelos ossos palatinos e pelo osso maxilar aderidos à mucosa. As gengivas superior e inferior recobrem os respectivos alvéolos dentários. Os trógonos retromolares são

limitados pelos torus gengivais inferiores e superiores, têm formato triangular e recobrem a borda anterior do ramo ascendente da mandíbula de cada lado. A mucosa oral compreende a porção interna dos lábios e da bochecha, prolonga-se até a transição com as áreas retromolares posteriormente e os sulcos gengivojugais e gengivolabiais inferiores e superiores (INCA, Rio Preto).

**Figura 1:** Corte sagital do trato aero digestivo superior e locais anatômicos de acometimento do câncer de cabeça e pescoço



Fonte: CHEN, L. F.; VOKES, E. E. Peptic ulcer diseases. *ACP Medicine*. 2008; 1-8: [MedicinaNET](#). Acesso em: 03 maio 2022. [The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2011 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o CCP está entre o 6º tipo de câncer mais incidente no mundo, estando atrás dos cânceres de mama, pulmão, colorretal, próstata e estômago. Em 2020, foram estimados 931.931 novos casos da doença e 467.125 óbitos por todo o mundo

**Tabela 1:** Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes, estimados para 2020, por sexo

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Taxas de câncer de cabeça e pescoço (INCA, 2019). Estimativa 2020.

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) o tumor de cavidade oral é o quinto mais comum entre homens, com aproximadamente 11.180 (5%) casos por ano e o de laringe sendo o nono mais comum entre homens, com cerca de 6470 (2,9%) casos por ano. Onde 70% dos casos de câncer de cabeça e pescoço são descobertos já em estágio avançado devido à falta de informação sobre riscos e prevenção.

A maior parte dos fatores de risco do câncer de cabeça e pescoço pode ser evitada. O desenvolvimento da doença é influenciado sobretudo pelo tabagismo e pelo consumo de bebidas alcoólicas. Aliás, foi claramente demonstrado que o tabagismo constitui um fator de risco independente. A probabilidade de desenvolvimento de malignidade de tumores aumenta com a duração e a extensão da exposição. O hábito de fumar cigarros, em particular, constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de laringe. Já o hábito de fumar charuto se associa primariamente ao desenvolvimento de câncer nos lábios e na cavidade oral, provavelmente porque a fumaça do charuto não costuma ser inalada. Quando isso acontece, o fumante fica exposto ao risco do desenvolvimento de outras malignidades de cabeça e pescoço. Após a descontinuação do tabagismo, o risco de desenvolvimento de Carcinoma Espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço diminui gradualmente com o passar do tempo. Todavia, evidências sugerem que esse declínio não atinge os níveis de risco associados aos indivíduos que jamais foram fumantes (BOSETTI, 2008).

De acordo com os dados do Inca (2019), o hábito de fumar cigarro e derivados, como charuto, narguilé e cachimbo, é o principal fator de risco para o CCP. Junto ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas, o tabagismo está relacionado a 75% dos casos da doença; no entanto, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas aumenta as chances de desenvolver diversos tipos de câncer, além do de cabeça e pescoço. Quando associado ao tabagismo, as chances são aumentadas em 20 vezes, se comparado a uma pessoa que não bebe em excesso e não fuma.

O consumo de bebidas alcoólicas também está associado ao desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço. Por si só, tal consumo constitui um fator de risco menos significativo do que o tabagismo, sendo de particular importância para o desenvolvimento de malignidades na cavidade oral, orofaringe e hipofaringe. Entretanto, a combinação do consumo de álcool com o tabagismo resulta em um risco multiplicado de desenvolvimento de CEC. Em indivíduos que fumam e bebem demais, tal risco pode ser 200 vezes maior do que em indivíduos que não fumam nem bebem (HASHIBE, 2009).

Além do estilo de vida, aspectos como as infecções virais também estão associadas ao CCP como as infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) transmitido sexualmente e que têm aumentado a incidência de CCP, principalmente entre jovens adultos. As regiões mais acometidas pelas lesões são: faringe, cavidade oral e laringe, onde as infecções por subtipos de HPV de alto risco (por exemplo, HPV-16 e HPV-18) podem contribuir para o desenvolvimento de CEC, ao afetar a proliferação celular, instabilidade cromossômica e perda da regulação do ciclo celular (FAKHRY, 2006).

Na revisão sistemática sobre as tendências de incidência globais de CCP, segundo sítios anatômicos associados ao HPV, confirmou-se a hipótese de que há

uma mudança significativa em tais tendências, devido à carga emergente nos referidos sítios anatômicos. Em vista disso, há um aumento na carga dos CCP relacionados ao HPV no Brasil e no mundo. Portanto, tem-se a recomendação do uso profilático da vacina para o HPV em ambos os sexos e do desenvolvimento de políticas públicas para proporcionar justiça social no acesso universal à saúde (MENEZES, 2020).

Outros fatores também são apontados como de risco para CCP, sendo que a má higiene bucal, a exposição a substâncias tóxicas – como em indivíduos que são expostos ao amianto, pó de madeira e níquel –, além da exposição à radiação para o tratamento de outros tumores, por exemplo, podem aumentar o risco de desenvolver câncer na região (AUPÉRIN, 2020).

Em seu artigo de revisão referente à atualização do conhecimento epidemiológico sobre CCP, Aupérin (2020) ressalta que, de 1990 a 2017, houve um decréscimo nas taxas de incidência de cânceres de laringe e nasofaríngeo, enquanto para cânceres de oro/hipofaringe e de cavidade labial/oral houve aumento. Nesse cenário, o tabaco e o álcool continuam sendo os principais fatores de risco; porém, as taxas de câncer atribuíveis ao HPV entre os CCP passaram a ser elevadas, principalmente dependendo da região mundial e da prevalência de uso do tabaco. Nota-se que em países de alta renda, como os Estados Unidos, o número de cânceres orofaríngeos atribuíveis ao HPV excede o de cânceres de colo do útero. Por esse aspecto, é importante frisar que a vacinação contra o HPV para meninos também é recomendada em um número crescente de países.

### **2.1.3 Sinais e sintomas do câncer de cabeça e pescoço**

Os sinais e sintomas do Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) variam de acordo com a região afetada, podendo apresentar manchas brancas ou avermelhadas na boca, que podem ser acompanhadas de dor e sangramento; feridas na boca que não cicatrizam; nódulo no pescoço sentido ao apalpar; rouquidão e/ou alteração na voz por mais de 15 dias; dor de garganta que se mantém mesmo com medicamentos; tosse persistente; dor ou dificuldade para engolir e/ou respirar; dor no ouvido; dor de cabeça (INCA, 2019).

### **2.1.4 Diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço**

O diagnóstico do CCP é realizado através de análise clínica e do exame dos sinais e sintomas – como feridas na boca e nódulos no pescoço. Para haver a confirmação, pode ser realizada uma biópsia para verificar se há células cancerígenas, além de outros exames complementares, principalmente em casos de tumores maiores, que podem ter atingido regiões vizinhas, como linfonodos e ossos, os exames realizados para apoiar o diagnóstico de CCP são: ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e

Tomografia por Emissão de Póstron-Tomografia Computadorizada (PET-TC) Inca (2019).

Scutti, 2016 ressalta que com o intuito de determinar o estágio de progressão, o desenvolvimento tumoral e as estratégias terapêuticas a serem abordadas no futuro, dados clínicos radiológicos, ter parâmetros histológicos e marcadores moleculares são de fundamental importância na caracterização do CCP.

### 2.1.5 Estadiamento do câncer

O estadiamento do câncer é consagrado, por tradição, pela utilização do sistema TNM que, na prática, consiste em dividir os casos de câncer em grupos, de acordo com os chamados estadios. Esse processo para se obter informações a respeito da situação da doença surgiu do fato de que as taxas de sobrevida eram maiores nos casos em que o tumor era localizado do que naqueles em que tinha se estendido além do órgão de origem. Esses grupos eram frequentemente referidos como casos iniciais e casos avançados, inferindo alguma progressão regular com o passar do tempo. Na verdade, o estágio da doença, na ocasião do diagnóstico, pode ser um reflexo não somente da taxa de crescimento e extensão da neoplasia, mas também do tipo de tumor e da sua relação com o hospedeiro (GREENE, 2002).

O sistema TNM é utilizado para descrever a extensão anatômica da doença, tendo por base a avaliação de três componentes: T – a extensão do tumor primário; N – a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais, além de sua extensão; M – a ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números a esses três componentes indica a extensão da doença maligna. Assim, temos: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; e M0, M1. Nota-se que, na verdade, o sistema é uma “anotação taquigráfica” para descrever a extensão clínica de um determinado tumor maligno (MS/Brasil, 2004).

### 2.1.6 Tratamento para o câncer de cabeça e pescoço

O tratamento para o Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) varia de acordo com a região atingida, extensão da doença e saúde geral do paciente, como presença de doenças crônicas e estado nutricional. A terapêutica mais comumente adotada para o CCP é a **cirurgia**, na qual se remove a área afetada com as células cancerígenas. Em alguns casos, como os de tumores na tireoide e cavidade oral, podem ser feitas a cirurgia robótica e a cirurgia endoscópica. Essas técnicas permitem maior precisão, além de evitar cicatrizes e garantir uma recuperação mais rápida ao paciente. Há também a **quimioterapia e a imunoterapia**, que podem ser feitas em complemento à **radioterapia**, realizada antes e/ou depois da cirurgia. Os medicamentos, por sua vez, ajudam a eliminar ou a impedir a multiplicação de células cancerígenas, principalmente em áreas que não podem ser removidas com a intervenção cirúrgica. Em casos de tumores avançados, a quimioterapia ajuda no controle dos sintomas e a radioterapia, a aliviar os sintomas (INCA, 2019).

## 2.2 CÂNCER DE CAVIDADE ORAL

O câncer de cavidade oral, ou boca pode afetar várias estruturas anatômicas como: lábios, gengivas, bochechas, céu da boca, língua (principalmente as bordas) e a região embaixo da língua, de acordo com o Inca (2019). No entanto, utilizamos para caracterizar o câncer de cavidade oral a CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia /Organização Mundial de Saúde, 2005. Câncer de cavidade oral: C00.3-00.9, C02.0-C02.3, C03.0-C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C05.8, C05.9, C06.0-C06.2, C06.8, C06.9.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, por meio do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), o número de casos novos de câncer da cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.800 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, sendo observadas taxas maiores nos estados do Sudeste. (INCA, 2019)

Em 2018, foram estimados 246 mil novos casos de câncer de língua e cavidade oral (C00-C06) em homens e 108 mil em mulheres no mundo, sendo mais comum em homens acima de 40 anos. O risco estimado para essa neoplasia foi de 6,4/100 mil em homens e 2,9/100 mil em mulheres, vale destacar ainda que os países do sul da Ásia nestes anos foram os mais afetados (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2015).

Dados do Observatório Global do Câncer (Globocan), de 2020, mostram um aumento dos casos de câncer na cavidade oral, tendo sido computado o número de 377.713 novos casos. Além disso, os dados indicam uma prevalência da Ásia, com 60,9% dos casos; seguida da Europa, com 20,6%; havendo um aumento de 959.248 casos em 5 anos (IARC/WHO, 2020).

De acordo com dados da *American Cancer Society* (2021), o câncer da cavidade oral é o 5º tipo mais incidente em homens no mundo, lembrando que as taxas de incidência são maiores em homens, embora tenha havido um aumento leve e gradual em mulheres, fato que pode ser atribuído às mudanças no estilo de vida, como uso de álcool, dietas inadequadas, além das infecções relacionadas ao HPV.

## 2.3 CÂNCER DE LARINGE

A maioria dos cânceres dos cânceres de laringe ou hipofaringe se desenvolvem a partir de células finas e planas chamadas células escamosas, que compõem o revestimento interno dessas estruturas anatômicas, e se inicia a partir de células escamosas, também chamada de carcinoma de células escamosas.

A forma mais precoce de câncer é chamada de Carcinoma in situ, onde as células cancerígenas são vistas apenas nas células que revestem a laringe ou

hipofaringe, onde a maioria pode ser curada se tratada precocemente, podendo evoluir pois se não tratado pode evoluir para um câncer de células escamosas invasivas podendo levar a destruição dos tecidos mais próximos ou até mesmo se espalhar pelo corpo. American Cancer Society, 2023.

De acordo com a CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia /Organização Mundial de Saúde, 2005; o câncer de Laringe compreende: C32.0-C32.3, C32.8, C32.9

O número esperado de casos novos de câncer de laringe para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 6.470 em homens e de 1.180 em mulheres. O risco estimado será de 6,20 casos novos a cada 100 mil homens e de 1,06 caso novo a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de laringe ocupa, em homens, a 8ª posição nas regiões Centro-Oeste (5,47/100 mil) e Nordeste (5,02/100 mil); a 9ª posição nas regiões Sudeste (7,20/100 mil) e Norte (2,68/100 mil); e a 11ª na região Sul (8,13/100 mil), sendo, portanto, o lugar onde é mais frequente. Entre as mulheres, ocupa a 16ª posição em todas as regiões brasileiras: no Sul (1,37/100 mil), no Centro-Oeste (1,30/100 mil), no Nordeste (1,06/100 mil) e no Norte (0,54/100 mil); exceto na região Sudeste (1,03/100 mil), onde ocupa a 17ª posição. O câncer de laringe ocorre principalmente em homens com idade acima dos 40 anos. O tipo histológico mais comum é o Carcinoma de Células Escamosas (CCE), (INCA, 2019).

Numa nova perspectiva, publicada na *Nature Reviews Clinical Oncology*, em 2021, cientistas da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc) preveem que a incidência de todos os tipos de câncer combinados dobrará até 2070, em relação aos níveis de 2020, se as últimas tendências de incidência continuarem para os principais tipos de câncer. Além disso, afirmam que os aumentos ocorrerão em nações com menos recurso. (SOERJOMARATAN; BRAY, 2021).

Estimativas mais recentes sobre a incidência de câncer de laringe nos EUA para o ano de 2023, realizada pela American Cancer Society, apontam para cerca de 12.380 novos casos, onde 9900 acometendo homens e cerca de 2480 para mulheres, podendo levar cerca de 3800 pessoas a óbito por câncer de laringe. Cerca de 60% dos cânceres de laringe iniciam-se na glote (a área que contém as cordas vocais), enquanto cerca de 35% se desenvolvem na área supraglótica (acima das cordas vocais). O restante se desenvolve na subglote (abaixo das cordas vocais) ou se sobrepõe a mais de uma área, de modo que é difícil dizer onde eles começaram. A taxa de novos casos de câncer de laringe está caindo cerca de 2% a 3% um ano, provavelmente porque menos pessoas estão fumando. Nos últimos 10 anos, a taxa de mortalidade também está caindo cerca de 2% a 3% a cada ano. AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023.

## 2.4 CÂNCER DE HIPOFARINGE

O carcinoma espinocelular da hipofaringe representa em torno de 3% a 5% de todos os carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço. (HALL, 2009; COOPER, 2009). É relativamente raro e tem o pior prognóstico de todos os tumores de cabeça e pescoço, particularmente os localizados no recesso piriforme, que é o local mais frequente de origem na hipofaringe de acordo com SEWNAIK, 2005 e GOURIN, 2004. Utilizamos a Classificação Internacional de doenças oncológicas, (OMS, 2005). câncer de hipofaringe: C12.9, C13.0-C13.2, C13.8, C13.9

Segundo dados nacionais do INCA, em 2001 o câncer de hipofaringe correspondia a 30% dos tumores de faringe, com predominância para o sexo masculino e 80% localizavam-se no recesso piriforme. Dentre os fatores de risco principais, estão o tabagismo e etilismo, que separadamente têm efeitos específicos significantes na hipofaringe, a taxa de mortalidade em 2020 era de 0,4%, apresentando queda quando comparada aos anos anteriores, conforme demonstra a tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de HIPOFARINGE, homens, Brasil, entre 2001 e 2020.

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2001	561166	294	0,05
2002	571399	335	0,06
2003	582810	317	0,05
2004	593750	353	0,06
2005	582311	366	0,06
2006	593786	339	0,06
2007	602592	320	0,05
2008	619278	347	0,06
2009	631225	344	0,05
2010	649378	398	0,06
2011	665551	396	0,06
2012	670743	408	0,06
2013	686668	324	0,05
2014	693922	355	0,05
2015	709117	378	0,05
2016	736842	421	0,06
2017	734469	422	0,06
2018	733616	388	0,05
2019	745519	404	0,05
2020	874167	356	0,04

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM/MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE - MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

Um dado interessante levantado por AMAR et al, 2009 é a alta incidência de casos avançados na fase do diagnóstico, comparado a outros sítios da cabeça e pescoço como a laringe, muitas vezes já apresentando metástases à distância e, principalmente, metástases regionais, que podem ser a primeira manifestação clínica da doença.

Ainda dados do Ministério da Saúde revelam que 23% dos pacientes apresentam-se em estadio clínico III e 72% em estadio IV4, o que leva esses pacientes a uma sobrevida média por estádio em cinco anos de 56% e 32%, respectivamente. INCA, 2001.



Existem algumas razões para prognóstico reservado do câncer de hipofaringe, pois se trata de uma área silenciosa, os pacientes geralmente têm um mau estado clínico e nutricional geral, disseminação submucosa é característico nesses casos com probabilidade conhecida de desenvolvimento de metástases regionais e distantes, além da capacidade para invasão direta de órgãos adjacentes da cabeça e pescoço (WARNAKULASURIYA, 2010).

Devido aos fatores de prognósticos reservados como citados acima, a decisão do tratamento pode ser prejudicada também por baixa ingestão nutricional na admissão do paciente, além da alta ocorrência de segunda tumores, que juntos levam a uma redução considerável na sobrevida geral. MARTINEZ, 2016.

## 2.5 CÂNCER DE OROFARINGE

A parte posterior da língua, as amígdalas e o palato fibroso fazem parte da região chamada orofaringe e seus tumores têm comportamento diferente do câncer de cavidade oral. É uma doença de importante magnitude no Brasil, com variações regionais significativas, tanto na incidência quanto na mortalidade. A doença é mais frequente em homens, a partir dos 40 anos, e apresenta melhor prognóstico quando diagnosticada e tratada em estágios iniciais. (INCA, 2020).

De acordo com a CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (OMS, 2005). Câncer de orofaringe C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0-C10.4, C10.8, C10.9

Aproximadamente 90% dessas malignidades correspondem ao tipo carcinoma de células escamosas (CCE), já apontavam DEWAN ET AL, 2014. Onde o tabagismo e a ingestão de álcool estão presentes na maioria dos pacientes com câncer de orofaringe, tornando importantes fatores etiológicos. HARRIS et al, 2010.

O tipo de câncer de orofaringe com maior incidência é o carcinoma espinocelular de orofaringe apresenta um aumento em contraste com a diminuição da incidência de carcinomas em outros subsítios da cabeça e pescoço, apesar da redução da prevalência de tabagismo. A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), em particular o tipo 16 (HPV-16), é reconhecido como um fator significativo no aparecimento do câncer de orofaringe apresentando HPV positivo, com características epidemiológicas, clínicas, anatômicas, radiológicas, comportamentais, biológicas e prognósticas diferentes do câncer de orofaringe HPV negativo. De fato, o único subsítio na cabeça e pescoço com uma ligação viral etiológica demonstrada é, atualmente, a orofaringe. Essas observações levam a questões sobre as escolhas de manejo para pacientes com base no status do HPV tumoral com consequências importantes no tratamento e sobre o papel das vacinas e da terapia direcionada nos anos de tratamento. ELREFAEY et al, 2014

Além disso, pacientes HPV positivos, diagnosticados com câncer de orofaringe, estão relacionados a um melhor prognóstico em relação aos pacientes HPV negativos, este fato pode estar relacionado ao baixo percentual de mutação

presente nesses tumores, predispondo a melhores respostas ao tratamento e melhora dos índices de sobrevivência (BOING, 2011).

Estima-se 11.180 casos novos da doença em homens e 4.010 em mulheres para cada ano do triênio 2020-2022. As regiões Sudeste e Sul apresentam as maiores taxas de incidência e de mortalidade pela doença. INCA, 2020

A taxa de mortalidade em 2020 apresentou queda quando comparado aos anos anteriores de acordo com a tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de OROFARINGE, homens, Brasil, entre 2001 e 2020

Ano	Total óbito	Total óbito p/ câncer	%
2001	561166	880	0,16
2002	571399	983	0,17
2003	582810	1030	0,18
2004	593750	1096	0,18
2005	582311	1175	0,20
2006	593786	1140	0,19
2007	602592	1181	0,20
2008	619278	1228	0,20
2009	631225	1313	0,21
2010	649378	1403	0,22
2011	665551	1367	0,21
2012	670743	1346	0,20
2013	686668	1435	0,21
2014	693922	1464	0,21
2015	709117	1517	0,21
2016	736842	1678	0,23
2017	734469	1724	0,23
2018	733616	1726	0,24
2019	745519	1828	0,25
2020	874167	1748	0,20

Fontes: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM

MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE - MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

A maioria dos cânceres de cavidade oral e orofaringe estão em estágios avançados no momento do diagnóstico, e o tratamento não melhora as taxas de sobrevivência. O reconhecimento bem como o diagnóstico precoce pode melhorar a sobrevivência do paciente e reduzir a morbidade relacionada ao tratamento. Exames abrangentes de cabeça e pescoço devem fazer parte de todos os exames médicos e odontológicos. Uma massa cervical ou lesão bucal combinada com dor regional pode sugerir um processo maligno ou pré-maligno. Os fatores de risco para carcinoma espinocelular orofaríngeo incluem: idade superior a 45 anos, uso ou abuso combinado de tabaco e álcool, imunossupressão (relacionada à doença ou terapia), câncer prévio do trato aerodigestivo superior, infecção oral pelo papilomavírus humano, Infecção pelo HIV onde a infecção pode estar associada ao aumento do risco de lesões pré-malignas orais e carcinoma espinocelular orofaríngeo. EPSTEIN et al ,2008.

Os pesquisadores também avaliaram estudos que modelam a carga futura do câncer, destacando como estratégias abrangentes de prevenção que podem reduzir significativamente a prevalência de grandes fatores de risco e, assim,

diminuir o número de novos casos. Os autores identificam o tabagismo, o sobrepeso, a obesidade e a infecção com tipos de Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco como os principais contribuintes para a carga futura prevista do câncer. O tabagismo, entretanto, continuará sendo a principal causa evitável de câncer. AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021.

## 2.6 DIABETES MELLITUS

De acordo com os dados do “Atlas de Diabetes” (2021), da Federação Internacional de Diabetes (IDF), atualmente, no Brasil, há aproximadamente 12,3 milhões de pessoas diabéticas, sendo o 5º país em incidência de DM II no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos entre 20 e 79 anos, perdendo apenas para China, Índia, EUA e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões. Mundialmente a DM II se tornou um sério problema de saúde pública, cujas previsões vêm sendo superadas a cada nova triagem. Em 2000, a estimativa global de adultos vivendo com DM II era de 151 milhões; em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões. Em 2020, calcula-se que 9,3% dos adultos entre 20 e 79 anos (463 milhões de pessoas) vivam com DM II. Interessante também salientar que em 2010 a projeção global da IDF, em 2025, era de 438 milhões; mas, cinco anos depois, essa previsão foi ajustada para 463 milhões, destaca-se ainda que 1 em 11 adultos tem DM II cerca de 33 milhões de pessoas, e espera um aumento em torno de 48% cerca de 45 milhões de indivíduos para 2045, um ponto importante a ser destacado é que 1 em cada 3 pessoas que vive com DM II, ou seja cerca de 33% não são diagnosticadas adequadamente no mundo. (IDF, Diabetes Atlas, 2021).

No Brasil o país com maior número de pessoas com DM II na América do Sul; em 2011, contava com cerca de 12,4 milhões de pessoas acometidas pela doença, elevando-se esse número para cerca de 15,7 milhões em 2021. (IDF, Diabetes Atlas, 2021). Essa crescente prevalência de DM II em todo o mundo é impulsionada pela complexa interação entre fatores demográficos, socioeconômicos, genéticos e ambientais; o que resulta no aumento contínuo da DM2 e de seus fatores de risco relacionados, como alto índice de obesidade, falta de atividade física e dietas não saudáveis (BRASIL, BVS, 2018).

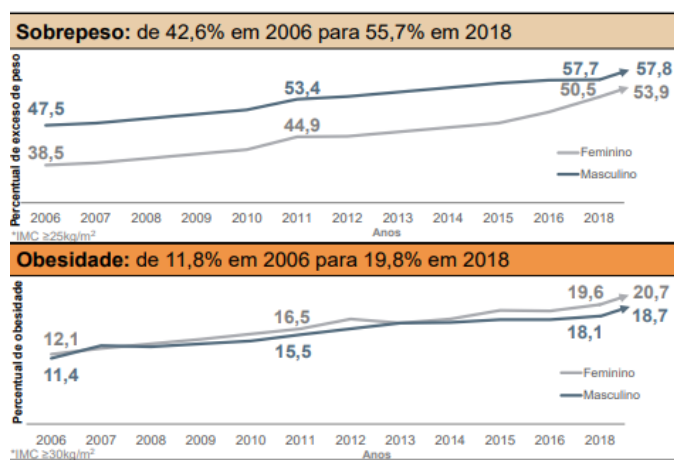
A DM II faz parte de um grupo de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) por distúrbios metabólicos, em que se divide os tipos de diabetes em: Diabetes Mellitus tipo I (DM1) – que acomete crianças e adolescentes e caracteriza-se pelo processo de destruição autoimune das células Beta, produto de insulina no pâncreas –; e Diabetes Mellitus tipo II (DM2) – a mais comum, totalizando 90% dos casos mundiais, e que se caracteriza pela resistência à insulina e/ou pela insuficiência da secreção da insulina. Os principais fatores de risco da DM2 são: idade acima de 45 anos, histórico familiar de diabetes, excesso de peso,

sedentarismo, baixa Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), triglicéride elevado, hipertensão arterial e uso de drogas hiperglicemiantes. IDF, 2021.

Os efeitos específicos de longo prazo do DM incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia, entre outras complicações. Pessoas com DM também apresentam maior risco de serem acometidas por outras doenças, incluindo doenças cardíacas, doença arterial periférica e cerebrovascular, obesidade, catarata, disfunção erétil e doença hepática gordurosa; além disso, podem manifestar sintomas característicos como: sede, poliúria, visão turva e perda de peso. Infecções fúngicas genitais ocorrem frequentemente, sendo as manifestações clínicas mais graves: cetoacidose ou estado hiperosmolar não cetótico, que pode levar à desidratação, ao coma e, na ausência de tratamento eficaz, ao óbito. No entanto, no DM tipo 2, os sintomas geralmente não são graves ou podem ser ausentes, devido ao ritmo lento em que a hiperglicemia se desenvolve no organismo. Ademais, na ausência de testes bioquímicos, as alterações patológicas e funcionais já podem estar presentes por muito tempo antes do diagnóstico de DM (WHO, 2019).

Smith e Gale (2010) apontam que o aumento do risco de câncer em pessoas com DM II ainda não está claro, mas existem três possibilidades principais. A primeira é que essa situação está diretamente relacionada à hiperglicemia; a segunda é que a hiperinsulinemia e a resistência à insulina são fatores comuns no desenvolvimento do diabetes e do câncer; e a terceira é que a associação entre DM e câncer é indireta e mediada por fatores de risco comuns a ambas as condições, como a obesidade. Além disso, o risco de câncer também pode ser modulado pelas ações diretas ou consequências indiretas das terapias utilizadas no tratamento do diabetes.

A obesidade, a propósito, é um fator de risco importante a ser investigado na relação com as DCNT. Segundo definição da OMS, um Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 é considerado sobrepeso, enquanto acima de 30 já é considerado obesidade. A dislipidemia é classificada como Colesterol Total sérico (CT), Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C), triglicérides, apolipoproteína B ou concentrações de lipoproteína acima do 90º percentil; ou Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-C) ou concentrações de apolipoproteína abaixo do percentil 10º para a população em geral (GORMLEY, 2021).

**Gráfico 1:** Prevalência de excesso de peso e obesidade

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), 2018. (Vigitel 2016)

De acordo com o Atlas de Diabetes da IDF, de 2021 o crescente processo de urbanização e a alteração dos hábitos de vida, que geram um aumento de ingestão de calorias e o consumo cada vez maior de alimentos processados, além do sedentarismo, são os fatores que mais favorecem para o aumento de prevalência de DM II.

Globalmente, estima-se que 45,8% ou 174,8 milhões de todos os casos de DM II em adultos não sejam diagnosticados, variando de 24,1% a 75,1% entre as regiões onde há dados. Estima-se ainda que 83,8% desses casos estejam em países de baixa e média rendas (BEAGLEY, 2014). Corroborando com esse dado, um estudo de prevalência no Brasil encontrou uma proporção de subnotificação da doença de 42,5%, que chega a 72,8% na região Norte (MUZY *et al.*, 2021).

## 2.7 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E DIABETES

O processo de carcinogênese é complexo, pois as células normais devem sofrer múltiplos *hits* genéticos antes que ocorra o fenótipo neoplásico completo de crescimento, invasão e metástase. Essa transformação maligna pode ser dividida em múltiplas etapas: iniciação (primeiro passo irreversível para o câncer), promoção (estimulação do crescimento de células iniciadas) e progressão (desenvolvimento de um fenótipo mais agressivo de células promovidas). Fatores que afetam um ou mais passos dessa via podem estar associados à incidência do câncer ou à mortalidade. A DM II pode influenciar o processo neoplásico por vários mecanismos, incluindo hiperinsulinemia (seja endógena, devido à resistência à insulina; ou exógena, devido à insulina administrada, hiperglicemia ou inflamação crônica). Nesse aspecto, observa-se cada vez mais um número crescente de evidências epidemiológicas que sustentam uma ligação entre diabetes e a incidência e/ou prognóstico de alguns cânceres. Reconhece-se que a associação não pode ser causal, uma vez que DM II e câncer podem estar associados simplesmente porque compartilham fatores de risco predispostos comuns, como obesidade, tabagismo, uso de álcool, estilo de vida e alimentação. No entanto, uma série de mecanismos

biológicos plausíveis foram descritos e podem explicar esse elo, incluindo efeitos de hiperglicemia, hiperinsulinemia e inflamação na etiologia do câncer e em sua progressão (GIOVANNUCCI *et al.*, 2010). A relação entre câncer e DM II já foi relatada em diferentes órgãos, segundo os quais o processo de glicólise exacerbada é, entre outros, uma marca diferencial, registrada no fenótipo do tumor transformado, cujos níveis elevados de glicose no sangue e resistência à insulina são associados a um pior prognóstico após o tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP). Nesse cenário clínico, a metformina e outros tratamentos antiglicêmicos têm sido associados a resultados oncológicos mais satisfatórios e a melhor sobrevida específica do câncer em diferentes séries de pacientes com CCP. Esses achados, que também foram observados em outros tumores, abrem um novo cenário para futuras pesquisas e podem ser cruciais para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (VILASECA, 2020).

Um estudo prospectivo de base populacional, realizado para avaliar o risco de câncer entre pacientes com DM II, foi realizado utilizando dados do sistema de vigilância do diabetes e do câncer da Província de Zhejiang, na China. Nesse estudo, foram incluídos apenas os pacientes com DM II e com câncer, registrados entre 2007 e 2013 demonstrou que de fato o DMII aumentou o risco de se desenvolver câncer na população em questão. Embora a associação entre DM II e câncer possa ser tendenciosa por uma série de fatores, os achados evidenciam implicações importantes de que o rastreamento precoce e cuidadoso do câncer neste perfil de pacientes é necessário na prática clínica (WANG, 2015).

Em Taiwan, um estudo retrospectivo usou o banco de dados de pesquisa de seguros de saúde longitudinal e avaliou o risco de câncer de cabeça e pescoço em pacientes com diabetes mellitus. Com uma população de 89.089 pacientes, compararam os recém-diagnosticados com DM II com o grupo de controle – sem alegações médicas relacionadas ao DM II e que correspondiam a comorbidades como: obesidade, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e hipertensão. Observou-se que a incidência de CCP foi 1,47 vez maior em pacientes recém-diagnosticados como tendo DM II do que o risco de um primeiro tumor maligno no grupo de controle (Razão de Risco ajustada [aHR] 1,48; IC 95%: 1,31-1,67). Os riscos do câncer bucal (aHR 1,74; IC 95%, 1,47-2,06), câncer orofaríngeo (aHR 1,53; IC 95%: 1,01-2,31) e carcinoma nasofaríngeo (aHR 1,40; IC 95%: 1,03-1,89) foram significativamente maiores em pacientes com DM II do que em controles. Ou seja, os riscos de desenvolver câncer de cavidade oral, câncer orofaríngeo e carcinoma nasofaríngeo foram significativamente maiores em pacientes com DM II (TSENG *et al.*, 2014).

Em 2012, Stott-Miller realizou uma análise agrupada do Consórcio Internacional de Epidemiologia do CCP, reunindo 12 estudos de caso controle, com o total de 6.448 casos e 13.747 controles. Estimados os *Odds Ratio* (OR) e 95% para as associações entre diabetes e CCP; ajustados para idade, escolaridade,

sexo, raça/etnia, centro de estudo, tabagismo, uso de álcool e índice de massa corporal, foi constatada uma fraca associação entre diabetes e incidência de CCP global (HR 1,09; IC 95%: 0,95-1,24). No entanto, observou-se associação modesta entre os nunca fumantes (HR 1,59; IC 95%: 1,22-2,07) e nenhuma associação entre os fumantes (HR 0,96; IC 95%: 0,83-1,11), com teste de razão de probabilidade para interação ( $p = 0,001$ ). A hiperglicemia e as consequências bioquímicas associadas, independentemente das características ligadas à obesidade do diabetes, podem ser um mecanismo pelo qual o diabetes aumenta o risco de câncer. O estudo sugere que anormalidades no metabolismo da glicose podem ser um fator de risco de CCP em subgrupos da população (STOTT-MILLER, 2012).

Um aumento moderado do risco de câncer tem sido mostrado em pacientes diabéticos e em indivíduos com tolerância anormal à glicose, principalmente para locais digestivos, independentemente da obesidade. A resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória e níveis elevados de fatores de crescimento circulante é geralmente considerada como a ligação entre câncer e hiperglicemia, através da proliferação celular ativada. Tratamentos que induzem insulina plasmática elevada parecem aumentar o risco de câncer; no entanto, os sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidinadiones) parecem reduzir esse risco (SIMON, 2010).

## 2.8 METFORMINA

A metformina faz parte das biguanidas, sendo um dos medicamentos mais prescritos nos EUA e na Europa, e continua como o tratamento de primeira linha para DM2 em todo o mundo. É um fármaco de baixo custo, relativamente bem tolerado, que tem sido dado a milhões de pacientes por mais de 60 anos na Europa. (BOST, 2019). Apesar de sua posição como a droga de primeira linha para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, os mecanismos subjacentes aos efeitos de redução do nível de glicose plasmática da metformina (1,1-dimetilbiguanida) ainda permanecem incompletamente compreendidos. Acredita-se que a metformina exerça sua ação antidiabética primária através da supressão da produção de glicose hepática. Além disso, a descoberta de que a metformina inibe o complexo da cadeia respiratória mitocondrial colocou o metabolismo energético e a Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK) no centro de seu mecanismo de ação proposto. No entanto, o papel dessa proteína foi desafiado e pode apenas explicar mudanças indiretas na sensibilidade à insulina hepática. Vários mecanismos que envolvem alterações na carga de energia celular, inibição mediada por Adenosina Monofosfato (AMP) de ciclato adenilato ou frutose-1,6-bisfosfato 1 e modulação do estado de redox celular, através da inibição direta do glicerol mitocondrial-3-fosfato desidrogenase, foram propostos para a inibição aguda da colconeogênese por metformina. As propriedades pleiotrópicas da metformina sugerem que a droga age em múltiplos tecidos, por meio de vários mecanismos

subjacentes, em vez de em um único órgão, com um modo de ação unificador. A metformina é, conforme mencionado, a droga de primeira linha para o tratamento de DM2, com excelente perfil de segurança, alta eficácia no controle glicêmico e benefícios cardioprotetores claros, mas incompletamente compreendidos (FORETZ, 2019). Acredita-se que o efeito sistêmico da metformina, manifestado pela redução do nível circulante de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), possa estar associado à ação anticâncer (MEMMOTT; MERCADO; MAIER, 2010), pois a insulina/IGF-1 está envolvida não apenas na regulação da captação de glicose, mas também na carcinogênese, através da regulação positiva da via de sinalização do receptor de insulina (DRZEWOSKI; DROZDOWASKA; SLIWINSKA, 2011). No entanto, deve-se ressaltar que a ação molecular da metformina ainda é investigada e parece ser afetada pelo tipo de linhagem tumoral. Adicionalmente, os resultados de estudos epidemiológicos indicaram que pacientes com DM2, que receberam metformina, comparados àqueles que tomavam outros medicamentos antidiabéticos, tiveram um risco menor de ocorrência de vários tipos de cânceres (QUINN; KITAGAWA; MEMMOTT, 2013).

## 2.9 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Na análise de sobrevida, a variável resposta é geralmente o tempo transcorrido até a ocorrência de um evento de interesse, o qual é denominado tempo de falha, podendo ser até a morte do paciente, bem como até a cura ou recidiva da doença. Nos estudos sobre câncer, é comum que se usem os registros das datas correspondentes ao diagnóstico da doença, sua remissão (isto é, quando os pacientes se tornam livres dos sintomas da doença após o tratamento), sua recorrência (recidiva) ou a morte do paciente. Assim, pode-se utilizar como exemplo de tempo falha: do diagnóstico à morte ou da remissão à recidiva. A principal característica dos dados de sobrevivência é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta, pois se refere a situações em que, por alguma razão, o acompanhamento do paciente foi interrompido, seja por mudanças de domicílio ou de cidade, pelo término do estudo, pela morte do paciente ou por outras causas que não a estudada (BUSTAMANTE, 2002; COLOSIMO *et al.*, 2006).

As formas de medir a sobrevida variam conforme a disponibilidade da informação da causa do óbito e são observadas como:

i. Sobrevida relativa: para realizar o seu cálculo, o investigador prescinde da informação relativa à causa dos óbitos individuais, de modo que a sobrevida, nesse caso, está relacionada à que se espera de um grupo da população com a mesma distribuição de idade e gênero; porém, possui dois pressupostos: necessidade da expectativa de sobrevida da população na ausência do câncer – portanto, as tábuas de vida devem estar disponíveis –; e que os pacientes com câncer tenham o mesmo



risco basal de morrer que a população geral. Vale mencionar que este é o método mais adequado para comparar probabilidades de sobrevida entre populações.

ii. Sobrevida observada: é a mais utilizada pelos estudos nessa área e é chamada também de sobrevida global, a qual expressa a probabilidade de sobreviver em um período específico, a partir da data do diagnóstico do câncer. Nesse caso, são considerados todos os óbitos, sejam eles relacionados ao câncer ou não.

iii. Sobrevida causa específica: fornece uma estimativa mais próxima do real, pois as datas da causa de morte não relacionadas ao câncer são censuradas. Entretanto, nem sempre será fácil determinar se a causa da morte foi decorrente do câncer ou não.

Com base nessas formas de medir a sobrevida, nota-se que a definição do tempo é um conceito fundamental para que tal análise seja feita, visto que isso se dá a partir de duas datas: a do diagnóstico e da ocorrência do evento de interesse. Este, por sua vez, corresponde ao término da observação do indivíduo e é chamado de “falha” (CARVALHO *et al.*, 2011).

### **3. OBJETIVO**

Avaliar o efeito da DM II, da metformina e do Índice de massa corpórea (IMC) na sobrevida de pacientes com CCP atendidos em 5 centros de referência para o câncer no Estado de São Paulo.

### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1 DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS:**

Este estudo utilizou dados provenientes do projeto multicêntrico, autodenominado Head and Neck Genome Project, GENCAPO II, que faz parte de um estudo de coorte que, acompanhou pacientes de cinco hospitais de referência para o tratamento de câncer no Estado de São Paulo, classificados como : (A) Hospital de Ensino Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), (B) Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (Icesp/HCFMUSP), (C) Hospital do Câncer de Barretos, (D) Hospital Heliópolis, (E) Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC).

O banco de dados GENCAPO II foi constituído entre os anos 2011 e 2017, incluindo 2360 pacientes com diagnóstico de câncer epidermóide de cabeça e pescoço, que se propõem a investigar os fatores clínicos, patológicos, de estilo de vida, moleculares e infecção pelo HPV associados ao desenvolvimento e prognóstico do câncer de cabeça e pescoço. O seguimento, preenchimento dos questionários bem como a coleta dos dados do banco foram realizadas por uma equipe de profissionais vinculados ao projeto das referidas instituições de saúde do Estado de São Paulo.

A amostra foi obtida por critério de conveniência, conforme os participantes davam entrada nos hospitais participantes da pesquisa. Foram incluídos os casos incidentes, com diagnóstico de malignidade de Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) confirmado por exame histopatológico há no máximo seis meses e que ainda não tinham iniciado o tratamento até seis meses após o diagnóstico.

Para aqueles aptos a participar, de acordo com os critérios de seleção, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), entrevistadores treinados preencheram quatro fichas de coleta de dados divididas em: I – Formulário de cadastro dos pacientes; II – Dados clínicos e laboratoriais; III – Dados anatomopatológicos e IV – Formulário de acompanhamento.

O formulário de cadastro (I) foi respondido pelos próprios participantes, no mesmo período em que foram admitidos nos hospitais para tratamento do câncer. Esse questionário continha questões sociodemográficas (sexo, idade, ocupação, IMC, escolaridade e local de residência no último ano) e comportamentais (tabagismo e consumo de álcool, além da duração e frequência desses hábitos), bem como um histórico sobre câncer na família.

As informações clínicas e laboratoriais (II) – localização da lesão segundo a CID 10, tamanho do tumor em centímetros (T), comprometimento de linfonodos (N), metástase à distância (M) e informações terapêuticas de cirurgias, radioterapia e quimioterapia realizadas –, assim como as anatomopatológicas (III), macro e microscopia da lesão e estadiamento patológico, tiveram como fonte os prontuários médicos.

Para o seguimento dos pacientes (IV), procurou-se fazer um acompanhamento anual dos prontuários para o registro de recidivas, sua localização anatômica, presença de metástases regionais e à distância, tratamentos realizados e informações sobre o óbito (data e causa básica), quando houvesse.

A partir do Banco GENCAPO II foi realizada a coleta de dados, dos pacientes com CCP classificados pela localização CID0: Cavidade oral, Orofaringe, Hipofaringe, Laringe e CCP não especificados.

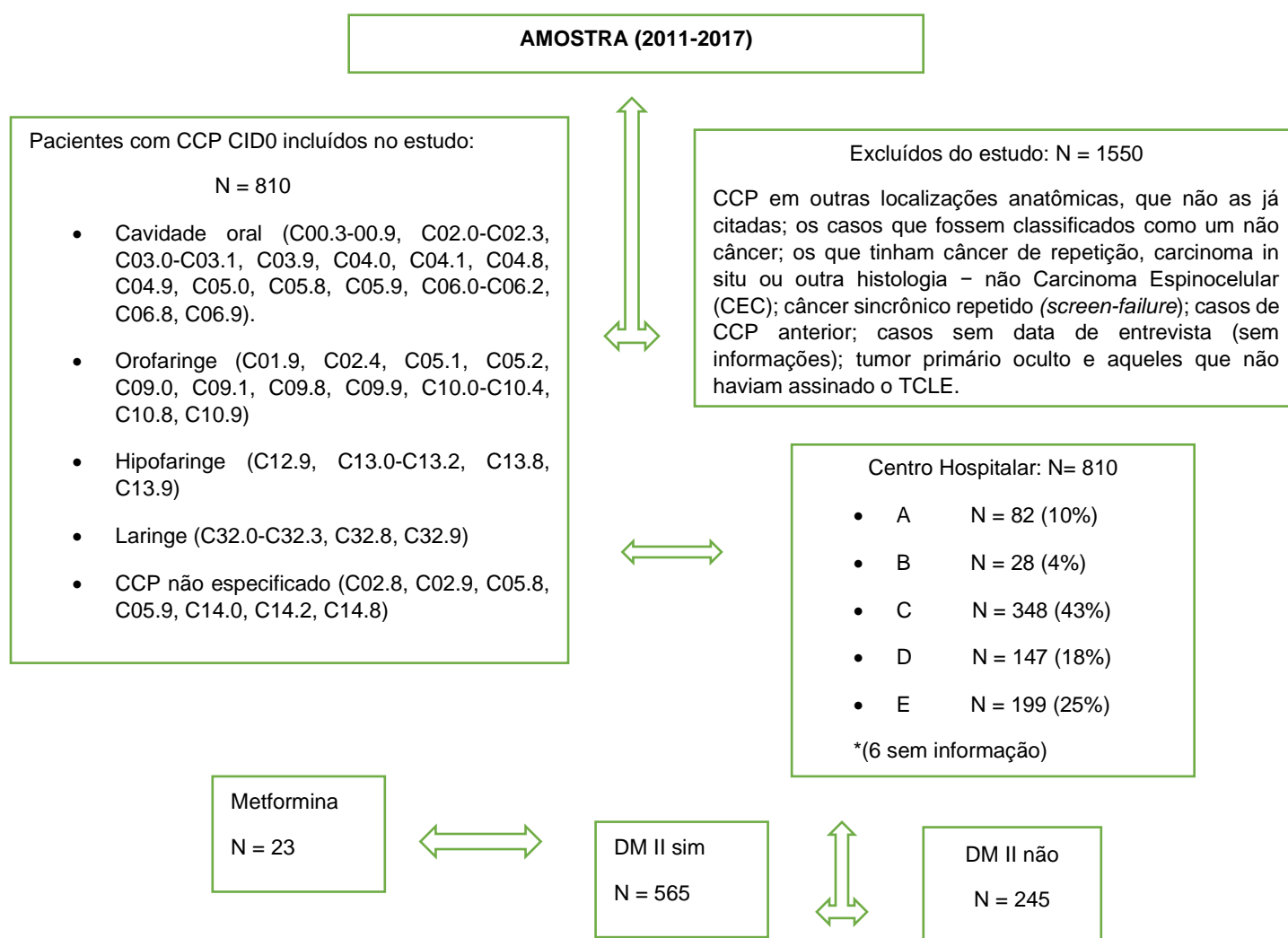
Para verificação adequada dos dados da presença do diagnóstico de DM II (autorreferido, prontuário e exame hemoglobina A1C) e uso de metformina para constituição do banco base do estudo, foi utilizado o banco de dados compartilhado pela Dra Rejane A. Figueiredo que realizou a análise detalhada dos pacientes com diagnóstico de DM II do banco GENCAPO II para o trabalho Diabetes e câncer de cabeça e pescoço, 2016.

A população do estudo é constituída por 2360 pacientes com CCP (carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço), amostra do estudo é composta por 810 pacientes com diagnóstico de CCP, foram incluídos neste estudo segundo as localizações anatômicas CID0:

**Cavidade oral:** C00.3-00.9, C02.0-C02.3, C03.0-C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05.0, C05.8, C05.9, C06.0-C06.2, C06.8, C06.9; **Orofaringe:** C01.9, C02.4, C05.1, C05.2, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10.0-C10.4, C10.8, C10.9; **Hipofaringe:** C12.9, C13.0-C13.2, C13.8, C13.9; **Laringe:** C32.0-C32.3, C32.8, C32.9 e **Cabeça e pescoço não especificados:** C02.8, C02.9, C05.8, C05.9, C14.0, C14.2, C14.8. (OMS,2004).

Foram excluídos os pacientes que apresentavam: C08 neoplasia de glândulas salivares maiores e não especificadas (2), C11 neoplasia de nasofaringe neoplasia de nasofaringe neoplasia de nasofaringe (2) e C12 neoplasia de seio piriforme (30). Além dos pacientes com câncer em outras localizações (79), controles da coorte com casos não câncer (897), casos sem localização primária sem preenchimento do sistema (106), controles e casos repetidos (10), carcinoma in situ (7), outra histologia que não CEC (10), screen-failure (9), casos sem data de entrevista (14), primário oculto (11), casos sem o TCLE (1). Após esta busca foi realizada a busca pelos pacientes com CCP de acordo a presença do diagnóstico histopatológico, onde 332 que não apresentavam foram excluídos do estudo, totalizando 1550 pacientes excluídos. Conforme demonstra o fluxograma abaixo

#### 4.1.1 Fluxograma da amostra



## 4.2 VARIÁVEIS

A variável exposição do estudo é a presença do diagnóstico de DM II que foi atestada pelo Banco GENCAPO II através de dados autorreferidos do questionário, dados do prontuário e exame de glicemia glicada A1C contidos no banco, a escolha de utilizar estas três formas apresentadas para atestar a presença da DM II, foi de garantir a melhor caracterização da variável de exposição, evitando assim a subestimação da DM II. Assim os indivíduos que relataram ter DM II na entrevista, ou apresentaram resultado positivo para DM II através do exame A1C, ou ainda apresentaram diagnóstico de DM II identificada nos prontuários médicos foram classificados como DM II, além do uso da metformina e o IMC.

Covariáveis: Localização do tumor, sexo, idade, estadiamento TNM, Centro hospitalar e Índice de Massa Corpórea (IMC), abaixo caracterizações de acordo com as variáveis.

O IMC foi calculado através do cálculo da idade /peso<sup>2</sup>, para cada paciente, onde peso e altura foram avaliados no momento da admissão no estudo pelo grupo GENCAPO II, foram caracterizados como: grupo IMC I = < 18,5 a 24,9) e grupo IMC II = >25.

Sexo foi caracterizada em: 1 = masculino e 2 = Feminino

Para idade foi calculada pela diferença da data de admissão no estudo e data de nascimento, ou a idade informada pelo paciente ajustada pela data do final do estudo e/ou último acompanhamento e caracterizada como: <50, 51-60, 61-70, >71).

O estadiamento TNM foi classificado de acordo com (MS, 2004), T estadio: 1 = (T1, T1a, Tb, 2) e 0 = (T3, T4a, T4b); N estadio: 1 = (N0, N1) e 0 = N (2, 3); M estadio: 1 = (M1, Mx) e 0 = (M0).

Centro hospitalar classificados como: (A) Hospital de Ensino Padre Anchieta da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), (B) Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (Icesp/HCFMUSP), (C) Hospital do Câncer de Barretos, (D) Hospital Heliópolis, (E) Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC).

Bem como foi realizada a estratificação desta amostra para pacientes com e sem DM II, de modo que, para cada participante, se fez a anotação da data em que o indivíduo passou a estar na condição de estudo e daquela em que deixou tal condição, no caso utilizamos a data do diagnóstico histopatológico, como início do seguimento, bem como as datas de acompanhamentos.

## 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, inicialmente, foi realizada análise descritiva dos dados com frequências simples e relativas das variáveis qualitativas, para verificar a associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de qui quadrado ou

teste exato de Fisher. Estes testes têm por finalidade verificar se duas variáveis qualitativas nominais estão associadas ou não, ou seja, se a relação entre elas é de dependência ou independência. Na ocorrência de frequências esperadas baixas (menores que 5) o teste exato de Fisher é uma alternativa mais apropriada que o teste de qui quadrado. Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui quadrado com 1 grau de liberdade  $p < 0,0001$ . Para verificar a normalidade dos dados utilizamos o teste de Shapiro Wilk, em seguida foram realizadas estimativas da média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil através do teste de U Mann-Whitney para abordagem não paramétrica. (CARVALHO, 2005).

A sobrevida global foi definida como o tempo de sobrevida dos pacientes com CCP com ou sem DM II, analisadas desde a data do diagnóstico histopatológico (início do seguimento) até o período de 3 anos (desfecho) (2011-2017).

Foram calculadas as probabilidades acumuladas de sobrevida ( $S(t)$ ) pelo método produto limite de Kaplan Meier e suas respectivas curvas, para ilustrar a probabilidade de sobrevida ao longo do tempo através do diagnóstico histopatológico de pacientes com CCP até o evento de interesse a presença ou não do diagnóstico de DM II, até o desfecho (tempo) 3 anos, de acordo com DM II, uso de Metformina e o IMC para as variáveis de confusão para o modelo final utilizamos as estratificações por sexo, idade, localização do tumor, estadiamento TNM e centro hospitalar, onde as diferenças observadas entre as categorias das variáveis foram evidenciadas pelo teste de Long-rank considerando  $p$  valor  $< 0,05$ .

Para a análise de regressão multivariada dos dados utilizou-se o modelo de regressão de Cox com Hazard Ratio (HR) com IC 95%, ajustado para sexo e idade. Todas as análises estatísticas foram realizadas no ambiente R 4.0.4 (R Core Team, 2021).

#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo obteve a anuência da comissão científica do grupo GENCAPO II, na análise de subprojetos: “Fatores ambientais, clínicos, histopatológicos e moleculares associados ao desenvolvimento e ao prognóstico de carcinomas epidermóide de cabeça e pescoço”, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), Plataforma Brasil número do parecer: 5.658.308 (documentos em anexo).

## 5 RESULTADOS

Dos 810 pacientes com CCP selecionados para o período do estudo 565 (69,7%) apresentavam DM II. O sexo masculino (86%) foi predominante com idade média entre 51 a 70 anos (68%). O tabagismo esteve presente em 91% da amostra. Ainda 88% referem o uso do álcool.

No grupo com DM II a localização do tumor mais predominante foi de cavidade oral com 35% (197); seguida de Laringe com 31% (173); 23% (132) câncer de orofaringe; 6% (32) CCP não especificados e 5% (31) câncer de hipofaringe, seguindo as mesmas características para o grupo sem DM II onde 245 pacientes não apresentavam o diagnóstico de DM II, sendo cavidade oral 55% (135); 19% (47) câncer de laringe; 18,3% (45) câncer de orofaringe; 4% (9) CCP não especificados e 4% (9) câncer de hipofaringe considerando um IC 95% (0,05) o p-valor apresentado de p 0,001 demonstra-se estatisticamente significativa.

De acordo com os centros hospitalares de origem a predominância foi no grupo com DM II com 54% (306) originam do centro de referência A e no grupo sem DM II 34% (83) do Centro de referência D.

Quanto ao estadiamento T observou-se que 60% (489) dos pacientes tinham tumores em estágios mais avançados (T3, T4a, T4b), sendo observado também nos grupos com DM II 60% (374) e no grupo sem DM II 47% (115). No estadiamento N 53% (426) apresentavam comprometimento de linfonodos (N0 e N1) sendo 56% (315) no grupo com DM II e 45% (111) no grupo sem DM II ou seja nos estágios menos avançados de comprometimento dos linfonodos. Já no estadiamento M 18% (143) apresentavam metástase a distância no estadiamento (M1 e Mx) sendo 19% (105) no grupo com DM II e 15% (38) no grupo sem DM II, foi identificado que 70% (571) da amostra não apresentava metástase à distância e 12 % (96) não tinham informação.

Com relação ao IMC no grupo com DM II: 49% (277) apresentam IMC (<18,5 -24,9), 25% (143) estavam acima do peso com IMC >25 kg/m<sup>2</sup>, enquanto no grupo sem DM II a situação é muito parecida com 48% (118) com IMC <18,5 a 24,9, e 21% (52) pacientes apresentam sobrepeso (IMC >25), desta amostra 27% (220) não tinha informação.

Na comparação dos grupos em relação a presença da DM II (tabela 4), observamos que a variável localização do tumor p-valor <0,001 e centro hospitalar p-valor <0,001 foram estatisticamente significativos, porém nas variáveis sexo, faixa etária, IMC, tabagismo, álcool e estadiamento clínico (TNM) não se observa diferença significativa entre os grupos, levando em consideração um IC 95% e nível de significância de 0,05.

**Tabela 4.** Análises descritivas das variáveis em relação a presença de DM II:

Variável		Total (n = 810)	DM: Sim (n = 565)	DM: Não (n = 245)	p- valor*
Local do tumor	Cabeça e pescoço	41(5,06)	32(5,66)	9(3,67)	<0,001
	Cavidade oral	332(40,99)	197(34,87)	135(55,10)	
	Hipofaringe	40(4,94)	31(5,49)	9(3,67)	
	Laringe	220(27,16)	173(30,62)	47(19,18)	
	Orofaringe	177(21,85)	132(23,36)	45(18,37)	
Sexo	1 - Masculino	687(84,81)	488(86,37)	199(81,22)	0,126
	2 - Feminino	121(14,94)	77(13,63)	44(17,96)	
	Não informado	2(0,25)	0(0)	2(0,82)	
Faixa etária	Até 50 anos	153(18,89)	106(18,76)	47(19,18)	0,761
	51 a 60	307(37,9)	209(36,99)	98(40)	
	61 a 70	239(29,51)	171(30,27)	68(27,76)	
	Mais de 70 anos	109(13,46)	79(13,98)	30(12,24)	
	Não informado	2(0,25)	0(0)	2(0,82)	
IMC	Grupo I (<18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	395(48,77)	277(49,03)	118(48,16)	0,476
	Grupo II (>25 kg/m <sup>2</sup> )	195(24,07)	143(25,31)	52(21,22)	
	Não informado	220(27,16)	145(25,66)	75(30,61)	
Tabagismo	0 - Não	43(5,31)	27(4,78)	16(6,53)	0,385
	1 - Sim	740(91,36)	520(92,04)	220(89,80)	
	Não informado	27(3,33)	18(3,19)	9(3,67)	
Álcool	0 - Não	74(9,14)	49(8,67)	25(10,20)	0,594
	1 - Sim	719(88,77)	503(89,03)	216(88,16)	
	Não informado	17(2,10)	13(2,30)	4(1,63)	
Centro hospitalar	(A) Faculdade de Medicina do ABC	82(10,12)	43(7,61)	39(15,92)	<0,001
	(B) Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	28(3,46)	18(3,19)	10(4,08)	
	(C) Hospital do Câncer de Barretos	348(42,96)	306(54,16)	42(17,14)	
	(D) Hospital Heliópolis	147(18,15)	64(11,33)	83(33,88)	
	(E) Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho	199(24,57)	129(22,83)	70(28,57)	
	(F) Não informado	6(0,74)	5(0,88)	1(0,41)	
T estágio clínico	0 - T3, T4a e T4b	489(60,37)	374(66,19)	115(46,94)	0,059
	1 - T1, T1a, T1b e T2	230(28,40)	160(28,32)	70(28,57)	
	Não informado	91(11,23)	31(5,49)	60(24,49)	
N estágio clínico	0 - N2, N2a, N2b, N2c e N3	294(36,30)	220(38,94)	74(30,20)	0,857
	1 - N0 e N1	426(52,59)	315(55,75)	111(45,31)	
	Não informado	90(11,11)	30(5,31)	60(24,49)	
M estágio clínico	0 - M0	571(70,49)	424(75,04)	147(60)	0,924
	1 - M1 e Mx	143(17,65)	105(18,58)	38(15,51)	
	Não informado	96(11,85)	36(6,37)	60(24,49)	

\*Teste Qui-quadrado

Para comparar a distribuição dos pacientes com CCP que usam ou não a metformina, a fim de observar se as proporções destes eventos se demonstram ou não diferenças significativas ou se as amostras diferem significativamente quanto as proporções desses acontecimentos realizamos o teste de Qui quadrado com nível de significância de p 0,05 e com IC 95%, observamos que todos os grupos apresentaram um p-valor maior que o nível de significância, demonstrando que não são estatisticamente significativos para uso ou não da metformina. Conforme se observa na tabela 5 abaixo.

**Tabela 5.** Análises descritivas das variáveis em relação ao uso/não de Metformina

Variável	Total (n=28)	Usa Metformina (n=23)	Não usa *Metformina (n=5)	p- valor*
Local do tumor	Cabeça e pescoço	2(7,14)	2(8,70)	0,521
	Cavidade oral	12(42,86)	11(47,83)	
	Laringe	9(32,14)	6(26,09)	
	Orofaringe	5(17,86)	4(17,39)	
Sexo	1-Masculino	24(85,71)	20(86,96)	1
	2-Feminino	4(14,29)	3(13,04)	
Idade	Até 50 anos	4(14,29)	3(13,04)	1
	51 a 60 anos	6(21,43)	5(21,74)	
	61 a 70 anos	12(42,86)	10(43,48)	
	Mais de 70 anos	6(21,43)	5(21,74)	
IMC	Grupo I (<18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	8(28,57)	7(30,43)	1
	Grupo II (>25 kg/m <sup>2</sup> )	16(57,14)	14(60,87)	
	Não informado	4(14,29)	2(8,70)	
Tabagismo	0 - Não	2(7,14)	2(8,70)	1
	1 - Sim	25(89,29)	20(86,96)	
	Não informado	1(3,57)	1(4,35)	
Alcool	0 - Não	4(14,29)	2(8,70)	0,135
	1 - Sim	24(85,71)	21(91,30)	
Centro hospitalar	Faculdade de Medicina ABC	2(7,14)	2(8,70)	0,250
	Hospital do Câncer de Barretos	15(53,57)	10(43,48)	
	Hospital Heliópolis	5(17,86)	5(21,74)	
	Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho	6(21,43)	6(26,09)	
T estágio clínico	0 - T3, T4a e T4b	18(64,29)	14(60,87)	0,626
	1 - T1, T1a, T1b e T2	10(35,71)	9(39,13)	
N estágio clínico	0 - N2, N2a, N2b, N2c e N3	8(28,57)	7(30,43)	1
	1 - N0 e N1	20(71,43)	16(69,57)	
M estágio clínico	0 - M0	24(85,71)	19(82,61)	1
	1 - M1 e Mx	4(14,29)	4(17,39)	

\*Teste exato de Fisher

Grupo não usa metformina = outros hipoglicemiantes orais.

Para a comparação dos pacientes com CCP nos grupos com DM II e sem DM II levando em consideração a data do diagnóstico histopatológico segundo os estratos localização do tumor, estadiamento e IMC, com IC 95% e nível de significância de 0,05; foram realizadas estimativas da média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil, através do teste de U de Mann-Whitney para abordagem não paramétrica, onde observamos que somente a variável do grupo cabeça e pescoço apresentou similaridade entre os dois grupos (p 0.101), sendo não estatisticamente significativo. Em relação aos outros estratos os grupos se apresentaram com p valor abaixo do nível de significância considerando um IC 95%, com nível de significância de 0,05, se apresentam estatisticamente significativo, conforme demonstrado na tabela 6 abaixo.

**Tabela 6.** Tempo do diagnóstico histopatológico até o desfecho segundo pacientes com diabetes ou não nos diferentes estratos



	DM: sim				DM: Não				p-valor*
	M	MD	DP	IIQ	M	MD	DP	IIQ	
Cabeça e Pescoço	789,5	889,5	336,9	490,5	584	573	348,5	470,5	0,101
Cavidade Oral	800,2	987	354,6	594	557,6	496	348,7	644,5	<0,001
Hipofaringe	737,4	657	333,4	646	374,7	290	237,8	203	0,007
Laringe	896,8	1079	272,1	294,5	651,7	660	339,1	514	<0,001
Orofaringe	851,1	1030	293,5	467,8	675,6	789	349,9	627	0,003
IMC: Grupo I	795,3	900,5	325	548,2	558,1	551	354,3	699	<0,001
IMC: Grupo II	934,3	1095	268,7	223,5	681,7	668	317,5	549,5	<0,001
T Estádio clínico: T1, T1a, T1b e T2	894,6	1095	291,1	327	664,3	707	350,7	652	<0,001
T Estádio clínico:	813	943	324,3	547,5	548,3	538	335,8	612,5	<0,001
N Estádio clínico: N0 e N1	878,5	1086,5	298,5	353,2	612,5	575	348,5	654	<0,001
N Estádio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	775,1	867	333,9	594	559,4	538	345	640	<0,001

\*Teste U de Mann-Whitney

Para comparação dos pacientes com CCP, de acordo com os grupos IMC I e IMC II em relação aos estratos (tabela 8): localização do tumor e estadiamento, observamos que para os grupos: cabeça e pescoço (p 0,401), Hipofaringe (p 0,822), estadiamento clínico (T1, T1a, T1b e T2) com p 0,089 apresentou igualdade entre os grupos, sendo estatisticamente não significativo, em relação aos outros grupos apresentou diferença entre os grupos, sendo estatisticamente significativo, levando em consideração um IC 95% e nível de significância a 0,05,

**Tabela 7.** Tempo do diagnóstico histopatológico até o desfecho segundo IMC nos diferentes estratos

	IMC: Grupo 1				IMC: Grupo 2				p-valor*
	M	MD	DP	IIQ	M	MD	DP	IIQ	
Cabeça e Pescoço	706,5	785	359,8	511,7	799,7	912,5	332	423	0,401
Cavidade Oral	679,4	705,5	370,9	757,8	806,9	1014	350,6	620,5	0,011
Hipofaringe	632,4	546	329,2	610	717	741,5	438,3	731,5	0,822
Laringe	826,1	931	311,1	490	956,4	1095	220,5	198,5	0,005
Orofaringe	739,2	798	332,5	584,5	922,6	1095	230,2	332,5	0,004
T Estádio clínico: T1, T1a, T1b e T2	772,8	919,5	345	600,5	847,1	1042	311,7	528	0,089

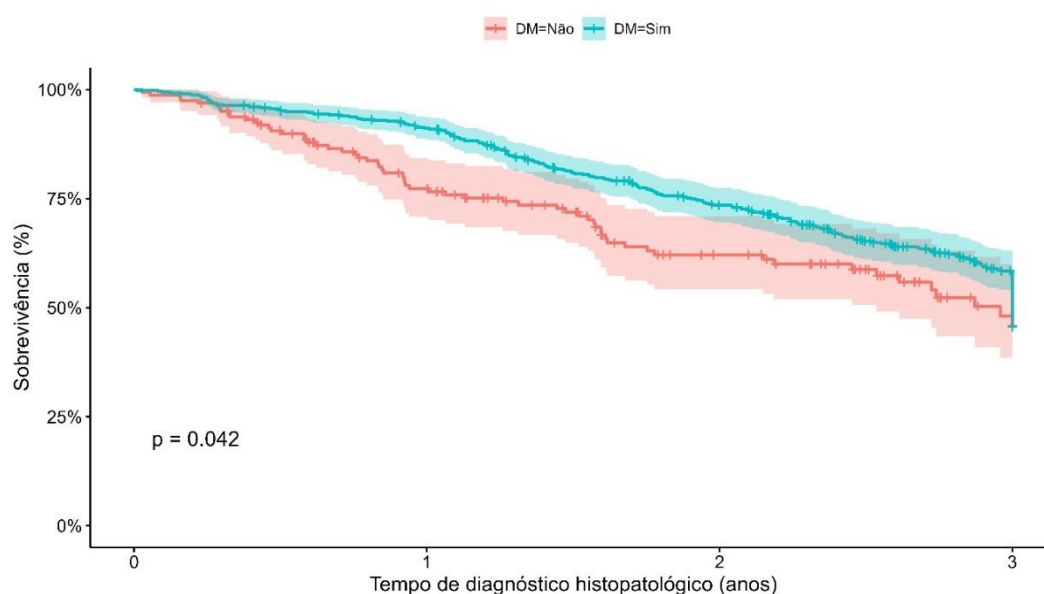
T Estádio clínico: T3, T4a e T4b	713,5	777	349,4	646,2	908,7	1095	281,7	245,8	<0,001
N Estádio clínico: N0 e N1	746,3	844	346,5	640,5	881,9	1095	296,5	399,5	<0,001
N Estádio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	702,1	751	354,2	627	849,4	1030	313,5	469,5	0,006

\*Teste U de Mann-Whitney, Grupo I (<18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), Grupo II (>25 kg/m<sup>2</sup>)

## 5.1 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL

Na figura 2. podemos observar que a probabilidade de sobrevida ao final dos 3 anos para ambos os grupos (com DM II (com ou sem DM II) foi similar de 46% com  $p=0,042$  estatisticamente significativo. (tabela 7)

**Figura 2.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

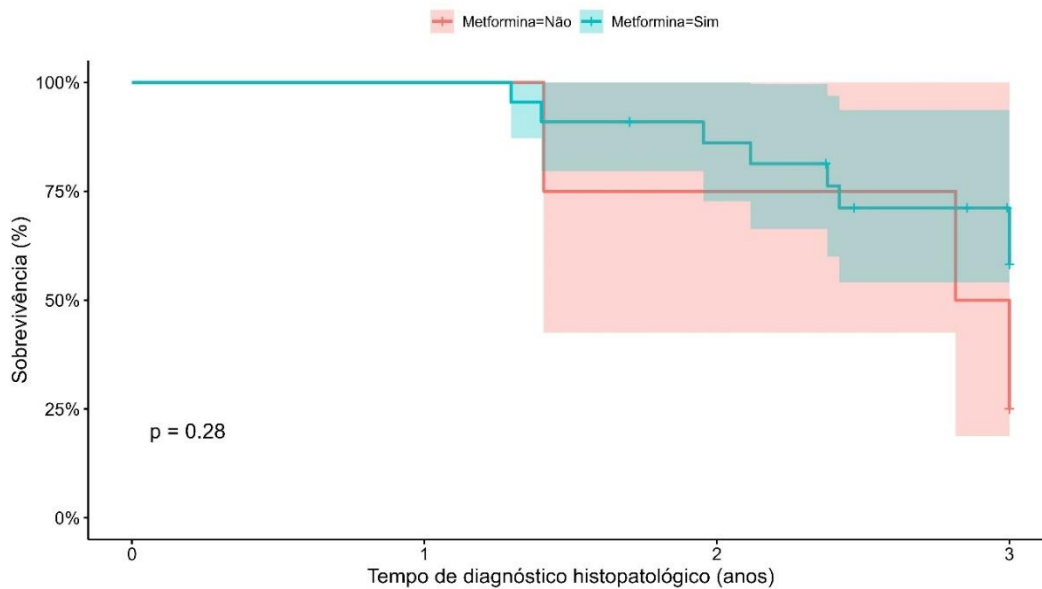


**Tabela 7.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	62/161	0,46(0,36-0,58)
DM sim	240/498	0,46(0,41-0,51)

Na figura 2 observamos que a probabilidade de sobrevida ao final dos 3 anos, para o grupo usuário de Metformina foi 54% de probabilidade de sobrevida em comparação com o grupo não usuário de metformina (25%), porém o número reduzido de dados destes grupos e a amplitude de ambas as curvas praticamente não demonstram diferenças entre os grupos  $p=0,28$  (tabela 9)

**Figura 2.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

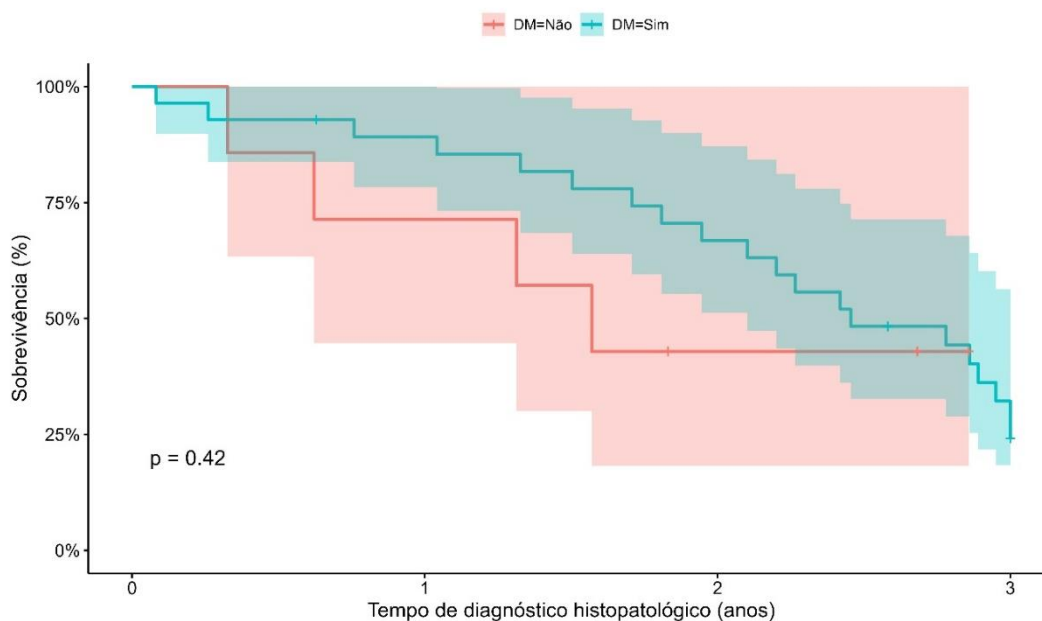


**Tabela 8.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

Grupos	Eventos/total	3 anos
Metform. não	3/4	0,25(0,05-1)
Metform. sim	8/22	0,58(0,39-0,86)

Abaixo apresentamos as curvas de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo com a presença e ausência da DM II de acordo com as localizações anatômicas dos tumores de cabeça e pescoço, foi observado em todas as localizações o aumento de sobrevida nos pacientes com diagnóstico de DM II, de acordo com as tabelas , 10,11, 12, 13 e 14.

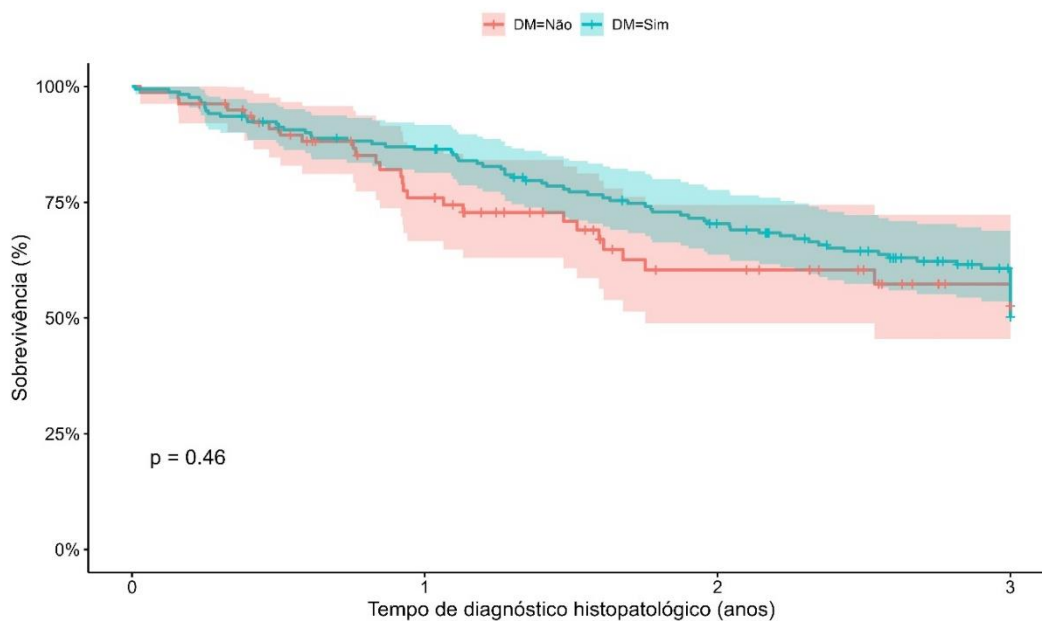
**Figura 3.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.



**Tabela 9.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	4/7	-
DM sim	8/28	0,24(0,12-0,48)

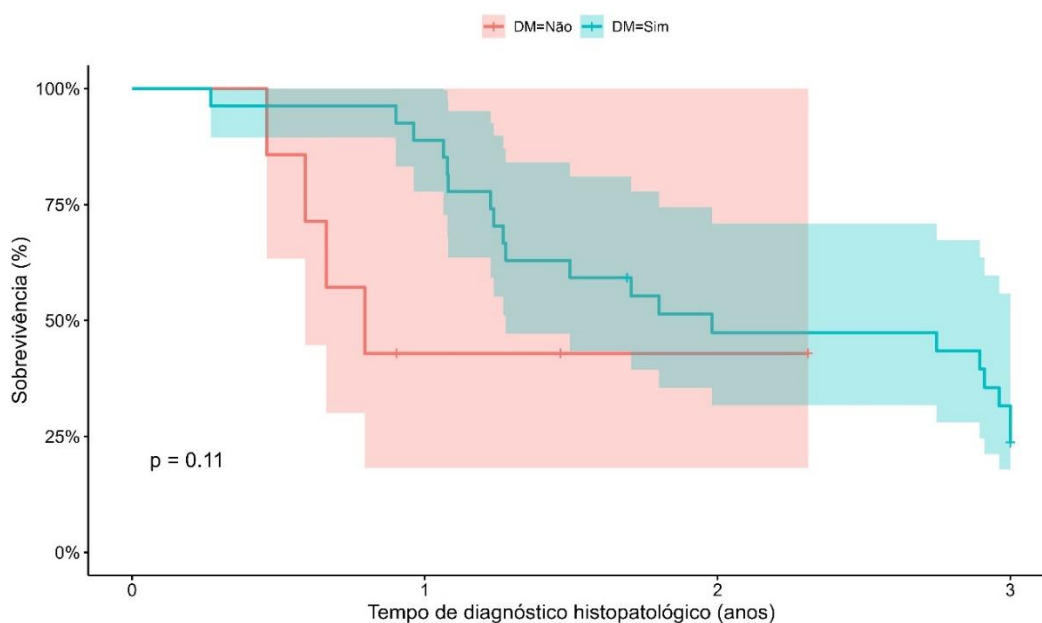
**Figura 4.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.



**Tabela 10.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	27/79	0,53(0,39-0,7)
DM sim	76/171	0,5(0,43-0,59)

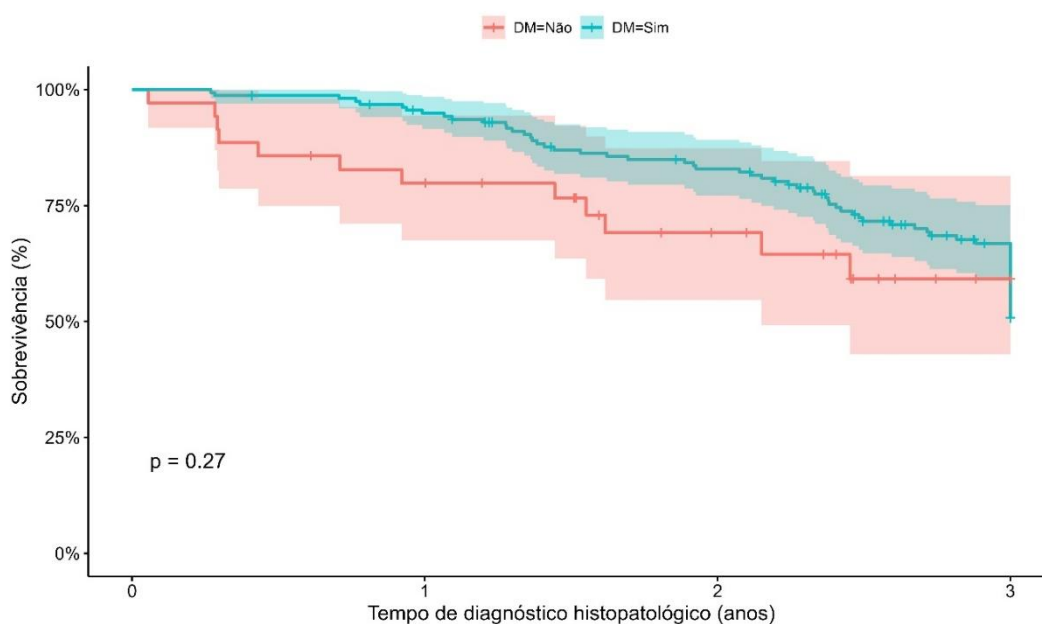
**Figura 5.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.



**Tabela 11.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	4/7	-
DM sim	20/27	0,24(0,12-0,48)

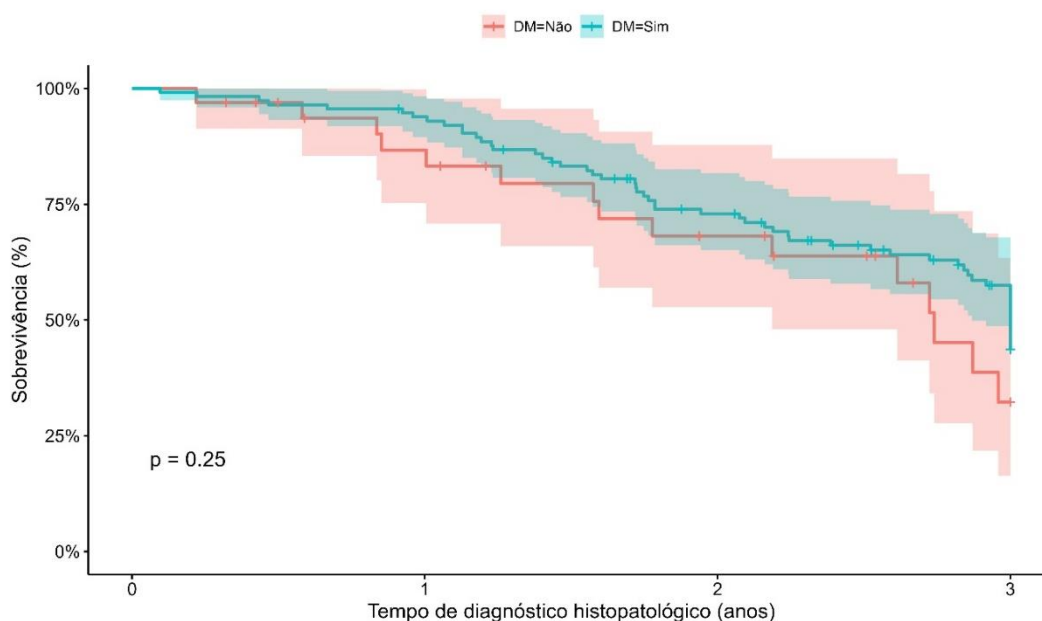
**Figura 6.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.



**Tabela 12.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	12/35	0,59 (0,43-0,81)
DM sim	67/158	0,51 (0,43-0,61)

**Figura 7.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.

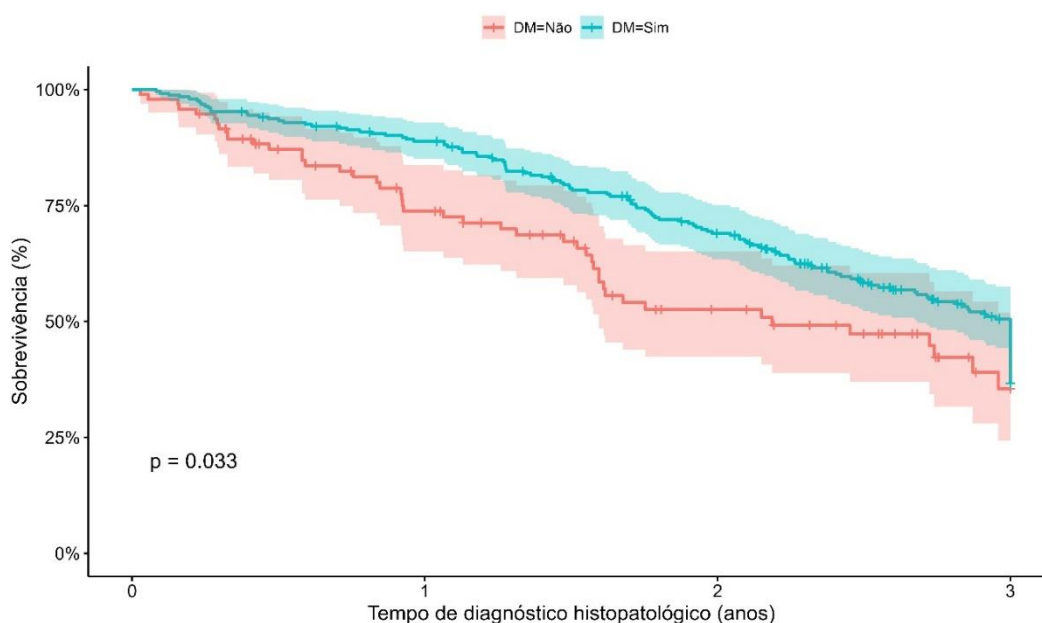


**Tabela 13.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	15/33	0,32 (0,16-0,63)
DM sim	57/114	0,44 (0,35-0,55)

Na figura 8 observamos que o grupo IMC II ( $>25\text{kg/m}^2$ ) apresentou aumento da probabilidade de sobrevida em 3 anos quando comparado ao grupo IMC I ( $<18,5\text{-}24,9\text{ kg/m}^2$ ) com  $p < 0,0001$ .

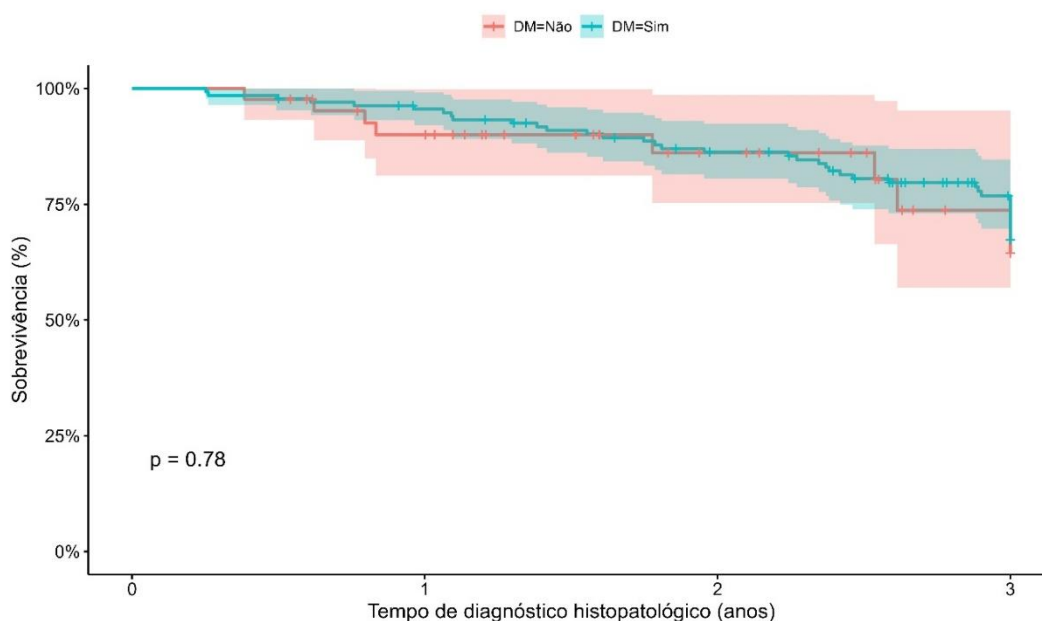
**Figura 8.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.



**Tabela 14.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	45/95	0,35 (0,24-0,52)
DM sim	140/254	0,37 (0,31-0,44)

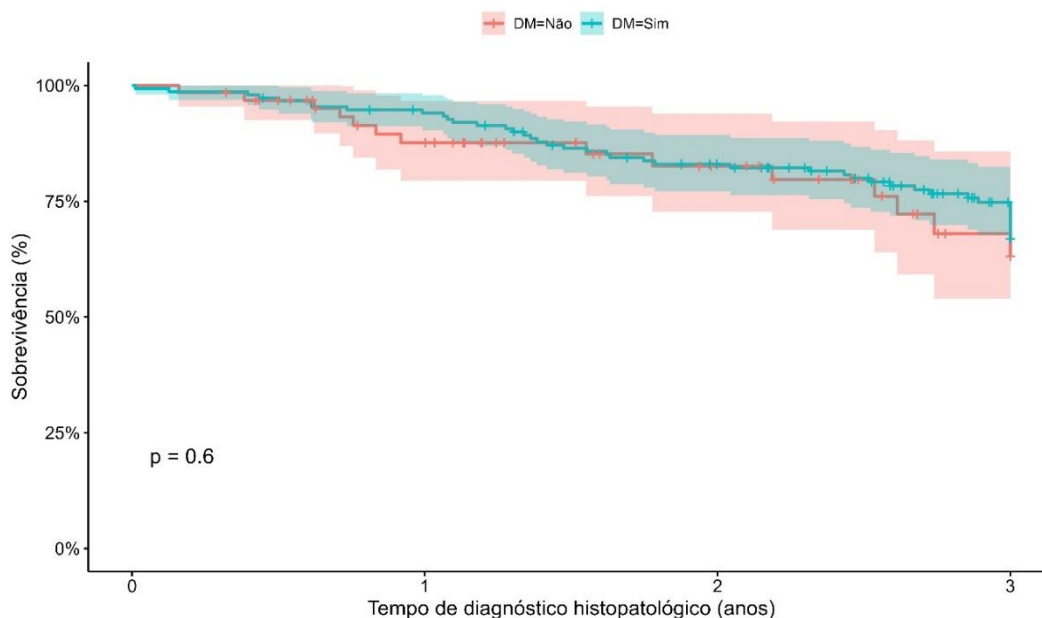
**Figura 9.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.



**Tabela 15.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	8/43	0,64 (0,45-0,93)
DM sim	39/135	0,67 (0,59-0,76)

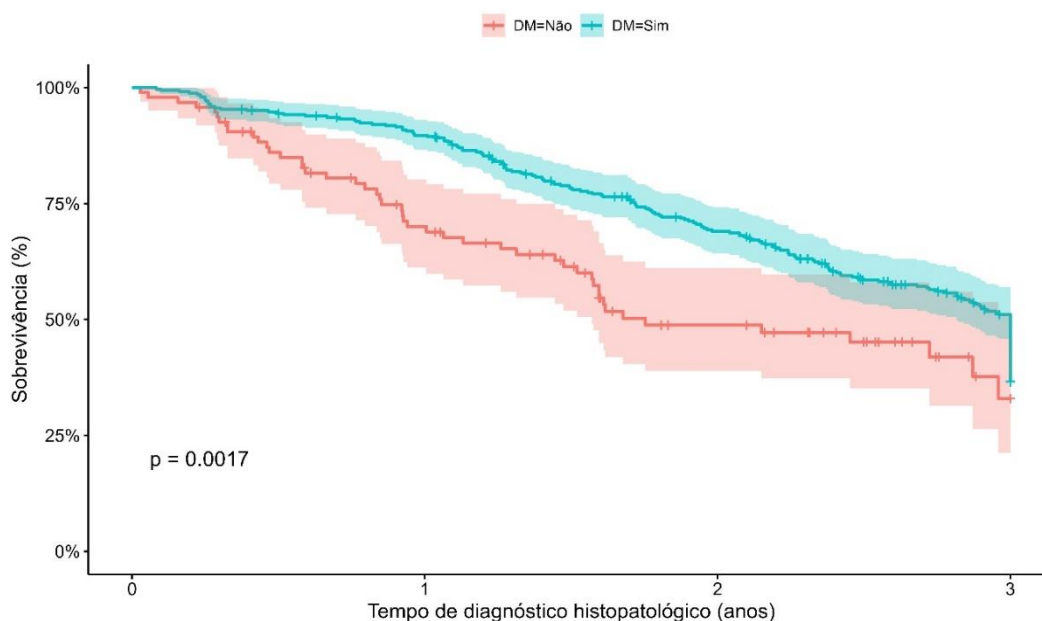
**Figura 10.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 16.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	14/63	0,63 (0,48-0,83)
DM sim	43/151	0,67 (0,59-0,76)

**Figura 11.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

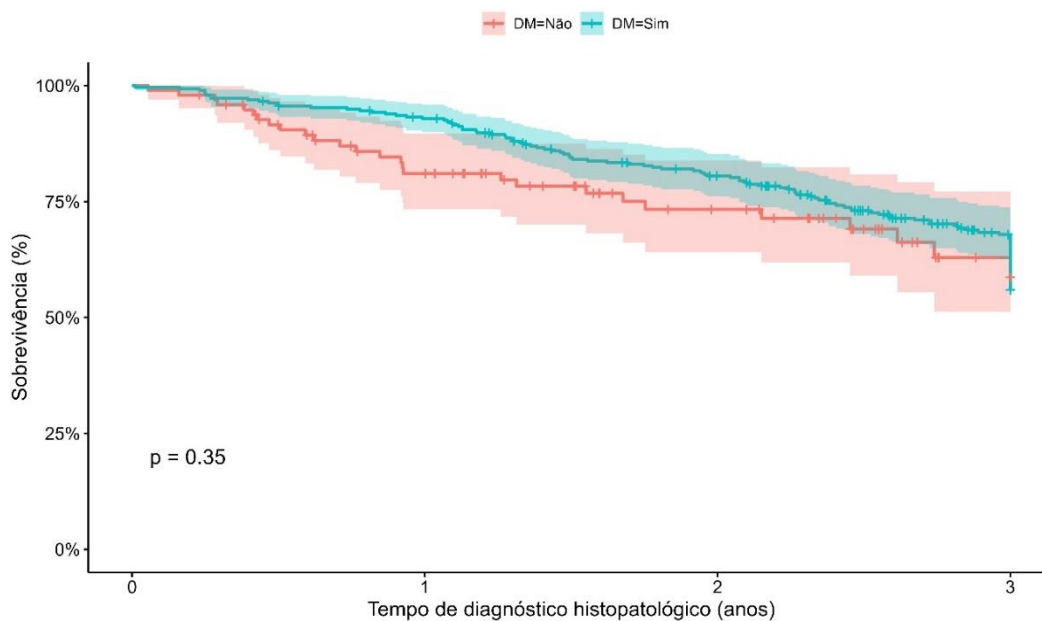


**Tabela 17.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	48/95	0,33(0,21-0,51)
DM sim	197/343	0,37 (0,31-0,43)



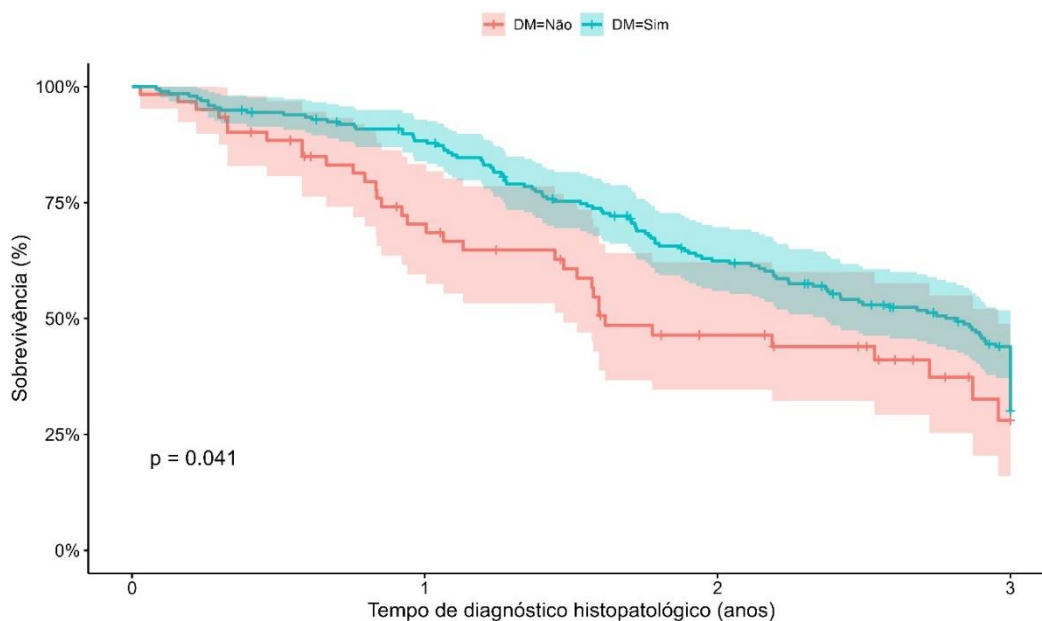
**Figura 12.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 18.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	27/97	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	114/296	0,56 (0,5-0,62)

**Figura 13.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 19.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Grupos	Eventos/total	3 anos
DM não	34/61	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	126/199	0,3 (0,24-0,38)

Foi realizado em seguida o HR (hazard ratio) dos pacientes com CCP levando em consideração o grupo com ou sem DM II, nos diferentes estratos, nota que a referência dos grupos foi o grupo sem DM II, considerando os riscos ao longo dos 3 anos.

Observamos que dentre todos os pacientes da amostra o grupo com DM II apresentou aumento de sobrevida com (HR=0,71; IC 95%: 0,55-0,92) e p valor de <0,01 ao nível de significância de 0,05, quando comparado ao grupo sem DM II.

Porém quanto ao estadiamento observamos que os pacientes com estadiamento clínico avançado (T3, T4a, T4b) aumento de sobrevida (HR=0,65; IC 95%: 0,47-0,88) e p valor 0,006, com nível de significância de 0,05, quando comparado ao grupo de estadiamento clínico (T1, T1a, T1b e T2) menos avançado.

Quanto ao estadiamento clínico N em nenhum grupo foi estatisticamente significativo. Conforme demonstra a tabela 20.

**Tabela 20.** Hazard ratio (HR), IC 95% para pacientes com CCP de acordo com DM II estratificadas por: amostra, localização do tumor, IMC e estadiamento clínico (T, N):

DM II sim x DM II não <sup>c)</sup>	(b)			(a)		
	HR	IC 95%	P-valor	HR	IC 95%	p-valor
Todos os pacientes	0,72	0,56-0,94	<b>0,014</b>	0,71	0,55-0,92	<b>0,01</b>
Cabeça e pescoço	0,68	0,27-1,7	0,41	0,71	0,27-1,9	0,504
Cavidade oral	0,72	0,49-1,1	0,109	0,71	0,47-1,1	0,101
Hipofaringe	0,53	0,17-1,6	0,261	-	-	*
Laringe	0,66	0,38-0,12	0,153	-	-	*
Orofaringe	0,88	0,51-1,5	0,651	0,91	0,51-1,6	0,757
IMC: grupo I	0,74	0,54-1	0,072	0,74	0,53-1	0,068
IMC: grupo II	0,73	0,37-1,4	0,365	0,66	0,34-1,3	0,241
T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2	0,86	0,48-1,5	0,695	0,91	0,49-1,7	0,749
T estágio clínico: T3, T4a e T4b	0,66	0,49-0,9	<b>0,009</b>	0,65	0,47-0,88	<b>0,006</b>
N estágio clínico: N0 e N1	0,85	0,56-1,3	0,444	-	-	*
N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	0,75	0,52-1,1	0,117	0,76	0,52-1,1	0,147

Nota: a) Ajustado por sexo e idade; b) Modelo bruto; c) grupo referência; IMC (índice de massa corpórea) grupo I (<18,5-24,9) e grupo II (>25).

As tabelas e gráficos complementares de acordo com os estratos estão em anexo em materiais complementares.

Na tabela 21 abaixo os pacientes com CCP levando em consideração o grupo IMC I (<18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), observamos o grupo IMC II apresentou aumento de sobrevida com (HR=0,39; IC 95%: 0,29-0,54) com p valor de <0,001 considerando o nível de significância de 0,05.

Porém em relação a localização do tumor, observamos que no grupo IMC II a localização anatômica cavidade oral (HR= 0,51; IC 95%: 0,32-0,82), p valor 0,005; apresentou aumento de sobrevida em relação ao eutróficos e baixo peso.

Em relação ao estadiamento observamos que o grupo IMC II tanto no estadiamento clínico (T1, T1a, T1b, T2) com (HR=0,43; IC 95%: 0,23-0,79) e p valor 0,006, quanto no grupo estadiamento clínico (T3, T4a, T4b) com (HR=0,43; IC 95%: 0,29-0,62) e p valor <0,001) ao nível de significância de 0,05, apresentaram aumento de sobrevida respectivamente.

No estadiamento clínico N grupo de estadiamento (N2, N2a, N2b, N2c e N3) com (HR=0,53; IC 95%: 0,33-0,83) e p valor 0,006; o grupo IMC II apresentou aumento de sobrevida quando comparado com o grupo estadiamento clínico menos avançados ao nível de significância de 0,05, conforme demonstra a tabela 21.

Tabela 21. Hazard ratio (HR) e IC 95% para pacientes com CCP de acordo com IMC, estratificadas por: amostra total, localização do tumor, IMC e estadiamento clínico (T, N):

IMC grupo II <sup>c)</sup> X grupo IMC I)	b)			a)		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Todos os pacientes	0,4	0,29-0,54	<0,001	0,39	0,29-0,54	<0,001
Cabeça e pescoço	0,67	0,26-1,7	0,402	0,75	0,26-2,15	0,592
Cavidade oral	0,52	0,33-0,82	0,005	0,51	0,32-0,82	0,005
Hipofaringe	0,78	0,25-2,4	0,668	-	-	*
Laringe	0,21	0,1-0,43	<0,001	-	-	*
Orofaringe	0,33	0,16-0,71	0,005	0,32	0,15-0,69	0,003
T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2	0,45	0,25-0,82	0,008	0,43	0,23-0,79	0,006
T estágio clínico: T3, T4a e T4b	0,41	0,28-0,6	<0,001	0,43	0,29-0,62	<0,001
N estágio clínico: N0 e N1	0,32	0,21-0,5	<0,001	-	-	*
N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	0,55	0,35-0,86	0,009	0,53	0,33-0,83	0,006

Nota: a) Ajustado por sexo e idade; b) Modelo bruto; c) grupo referência; IMC (índice de massa corpórea) (IMC I, 18,5-24,9) e IMC II (>25).

\*Não foi possível calcular os coeficientes ajustados. Em certos casos de dados, a estimativa MLE real de um coeficiente é infinita, por exemplo, uma variável dicotômica em que um dos grupos não possui eventos. Quando isso acontece, o coeficiente associado cresce em um ritmo constante e uma condição passa a existir na rotina de ajuste: ou o log de verossimilhança converge, a matriz de informação torna-se efetivamente singular, um argumento para exp torna-se muito grande para o hardware do computador ou o máximo número de interações é excedido. A rotina tenta detectar quando isso aconteceu, nem sempre com sucesso. A principal consequência para o usuário é que a estatística de Wald = coeficiente não é válida neste caso e deve ser ignorada.

## 6. DISCUSSÃO

Neste estudo foi identificado nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que apresentaram IMC ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ) sobrepeso e obesos, uma associação positiva com maior tempo de sobrevida neste perfil de pacientes, incluindo todas as classificações de estadiamentos clínicos que determinam o tamanho do tumor (T1 a T4b) e na presença de comprometimento de linfonodos no período de 3 anos de estudo. A associação entre pacientes com sobrepeso e obesidade está associada a um aumento significativo no risco de muitos tipos de câncer e na mortalidade geral (PETRELLI, 2021; TAGHIZADEH, 2015). Porém observa-se que no câncer de cabeça e pescoço tanto na sua evolução clínica e/ou o tratamento oncológico podem levar a inúmeras sequelas que podem acarretar o comprometimento da sua alimentação, levando a um risco maior de desnutrição ou mesmo com desnutrição moderada; e possuem alta sintomatologia, que impacta negativamente na ingestão alimentar. BEZERRA et al, 202, embora a obesidade esteja associada a maior mortalidade geral em pacientes com câncer, em alguns tipos de câncer tem se demonstrado que pacientes com IMC elevados  $>25$  apresentaram um risco menor de morte do que pacientes com os mesmos tipos de câncer sem obesidade (TAGHIZADEH, 2015). Os mecanismos associados ao câncer e a DM II podem explicar a associação entre as duas doenças, FIGUEIREDO, 2016, pois conforme apontado na obesidade, onde a causa mais comum é a resistência à insulina estando frequentemente associada a alterações metabólicas podendo contribuir para o câncer, pois a obesidade é reconhecida como um estado inflamatório de baixo grau possibilitando a elevada produção de algumas substâncias como: ácido graxos livres, interleucina-6 (IL-6), adiponectina, leptina, fator de necrose tumoral alfa, onde cada um desses fatores pode desempenhar papel na formação maligna/e ou na progressão do câncer (GIOVANNUCCI et al, 2010; GALHANGHER e LEROITH, 2015).

O risco de câncer de cabeça e pescoço (CCP) é elevado entre pessoas eutróficas e reduzido entre pessoas com sobrepeso ou obesas em alguns estudos; no entanto, na análise agrupada, IMC  $<25$  foi associado ao aumento do risco de CCP, independentemente do status de fumante e etilista, embora a causalidade reversa não possa ser excluída. O risco reduzido entre pessoas com sobrepeso ou obesas pode indicar que o tamanho do corpo é um modificador do risco associado ao fumo e à bebida. GAUDET et al, 2010. Em uma análise agrupada de 17 estudos internacionais, observou que indivíduos com baixo peso apresentavam maior risco de CCP, enquanto indivíduos obesos apresentavam menor risco, em comparação com indivíduos com tamanho corporal normal, após ajuste para os principais fatores de risco de CCP, tabagismo e consumo de álcool. Estes resultados confirmam a associação inversa entre o IMC e o risco de CCP observada em estudos anteriores.

FRANCESCHI et al, 2001; HASHIBE et al, 2001; Nieto 2003; KREIMER et al, 2006; GARAVELLO et al, 2006.

Embora a literatura apresente evidências de que o menor IMC pode aumentar os riscos de CCP, LUBIN et al, 2010, existem resultados que são controversos, uma vez que pode ter o viés de recordação diferencial do IMC quando as medidas são somente autorreferidas, neste estudo utilizamos as medidas (IMC; peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) que foram avaliadas no momento de admissão do paciente no início do seguimento do estudo GENCAPO II.

Interessante salientar que a presença da DM II não interferiu na sobrevida deste perfil de pacientes, outro aspecto positivo deste estudo para avaliar a presença da DM II foi utilizado informações como o diagnóstico autorreferido, dados de prontuário e resultado do exame de hemoglobina glicada Ac1, buscando minimizar o viés de seleção. Neste estudo identificou-se que o grupo com DM II, apresentou uma tendência de aumento de sobrevida quando comparada ao grupo sem DM II, principalmente quanto ao estadiamento clínico (T3, T4a, T4b), onde a presença da DM II demonstrou um efeito protetor. Corroborando com os estudos de TSENG, 2018 e de FIGUEIREDO et al, 2016, onde foi verificado uma associação inversa entre DM II e CCP, apontando para o efeito protetor da DM II.

O diabetes pode influenciar o processo neoplásico por vários mecanismos, incluindo hiperinsulinemia (seja endógena, devido à resistência à insulina; ou exógena, devido à insulina administrada, hiperglicemia ou inflamação crônica). Nesse aspecto, observa-se cada vez mais um número crescente de evidências epidemiológicas que sustentam uma ligação entre diabetes e a incidência e/ou prognóstico de alguns cânceres, uma série de mecanismos biológicos plausíveis foram descritos e podem explicar esse elo, incluindo efeitos de hiperglicemia, hiperinsulinemia e inflamação na etiologia do câncer e em sua progressão (GIOVANNUCCI *et al.*, 2010). A relação entre câncer e DM já foi relatada em diferentes órgãos, segundo os quais o processo de glicólise exacerbada é, entre outros, uma marca diferencial, registrada no fenótipo do tumor transformado, cujos níveis elevados de glicose no sangue e resistência à insulina são associados a um pior prognóstico após o tratamento do CCP, porém nesse cenário clínico, a metformina e outros tratamentos antiglicêmicos têm sido associados a resultados oncológicos mais satisfatórios e a melhor sobrevida específica do câncer em diferentes séries de pacientes com CCP. Esses achados, que também foram observados em outros tumores, abrem um novo cenário para futuras pesquisas e podem ser cruciais para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (VILASECA, 2020).

Reconhece-se que a associação não pode ser causal, uma vez que DM II e câncer podem estar associados simplesmente porque compartilham fatores de risco predispostos comuns, como obesidade, tabagismo, uso de álcool, estilo de vida e alimentação. No entanto, uma série de mecanismos biológicos plausíveis foram

descritos e podem explicar esse elo, incluindo efeitos de hiperglicemia, hiperinsulinemia e inflamação na etiologia do câncer e em sua progressão (GIOVANNUCCI *et al.*, 2010; SIMON 2010). Embora em alguns estudos a DM II tenha sido associada ao aumento do risco geral de câncer (XIAO *et al.*, 2020).

A presença da DM II associada ao aumento do risco de CCP demonstrada por estudos, YAN *et al.*, 2021, quanto aos tipos específicos de CCP podem ser mediados ou confundidos pelo tabagismo, uso de álcool ou IMC, além das anormalidades no metabolismo da glicose que podem ser um fator de risco de CCP em subgrupos da população (STOTT-MILLER, 2012).

Embora os resultados de estudos pré-clínicos, epidemiológicos e clínicos sugerirem em que o uso de metformina está associado à inibição do crescimento, à proliferação de células cancerígenas e à redução de todos os incidentes de câncer em comparação com usuários de outros medicamentos hipoglicemiantes FIGUEIREDO, 2016; CURY *et al.*, 2017 e apontam para o aumento da sobrevida (ALSHERI *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2018; JIAO Y,2022; STOKES). Outros estudos indicaram fraca associação entre CCP em pacientes com DM II (CURY,2017; LEE, 2019; TSENG *et al.*, 2014). Neste estudo não conseguimos identificar o efeito do uso da metformina nos pacientes com CCP pelo reduzido número de pacientes usuários,

## 7. CONCLUSÃO

Neste estudo identificamos que pacientes com CCP na presença da DM II apresentaram aumento de sobrevida global, sendo observado também no grupo com IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$  num período de 3 anos, quando comparados aos pacientes com CCP com IMC ( $<18,9-24,9 \text{ Kg/m}^2$ ), este efeito na sobrevida foi identificado também nas localizações anatômicas cavidade oral e orofaringe e nos estadiamentos clínicos mais tardios (T3-T4b e N2-N3).

A presença deste efeito na sobrevida do IMC mais elevado em pacientes com CCP pode ser reforçada pela forte presença da associação em estadiamentos clínicos com maior comprometimento (T3-T4b, N2-N3), onde os pacientes podem apresentar dificuldade para se alimentar e até mesmo perda ponderal expressiva, muitas vezes resultantes dos tratamentos oncológicos ou mesmo comprometimento do tumor, sugerindo que indivíduos com CCP podem se beneficiar de acompanhamentos e apoios com ênfase multiprofissional durante o tratamento.

Em relação ao uso da metformina não foi possível avaliar seu efeito na sobrevida pelo pequeno número de usuários na amostra.

## 8. REFERÊNCIAS

ALCUSKY, M.; KEITH, W. S.; KARAGIANNIS, T.; RABINOWITZ, C.; LOUIS, D. Z.; MAIO, V. *et al.* Metformin exposure and survival in head and neck cancer: A large population-based cohort study. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12820> .

ALSHEHRI, A. A.; THOMAS, R. A.; WEN, S.; MONGA, M. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), Diabetes Mellitus (DM), and metformin. *J Clin Oncol*, 2014; 32(15\_suppl): e17040–e117040.

AMAR A, DEDIVITIS RA, RAPOPORT A, QUARTEIRO AL. Indication of elective contralateral neck dissection in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):493-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942009000400004>

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society, 2019. p. 1-76.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society, 2021.

American câncer Society cancer.org | 1.800.227.2345

<https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html> acesso em 12 janeiro de 2023.

AUPÉRIN, Anne. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Current Opinion in Oncology*: May 2020, Volume 32, Issue 3, p. 178-186. doi: 10.1097/CCO.0000000000000629.

AZAR M, LYONS TJ. Diabetes, insulin treatment, and cancer risk: what is the evidence? *F1000 Med Rep.* 2010 Jan 18; 2:4. doi: 10.3410/M2-4. PMID: 20948845; PMCID: PMC2948398.

BEAGLEY, J.; GUARIGUATA, L.; WEIL, C.; MONTALAB, A. A. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes research and clinical practice* 103, 2014, p. 50-160. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, Department of Diabetes and Endocrinology, School of Clinical Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, South Africa. Homepage: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres) <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001> .

BEZERRA GB et al. Caracterização do perfil alimentar e nutricional dos sobreviventes de câncer de cavidade oral e grau de adesão às recomendações de prevenção ao câncer emitidas pelo Fundo Mundial de Pesquisa de câncer e Instituto Americano de Pesquisa de câncer. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, [S.l.], v. 16, p. e50755, jan. 2021. ISSN 2238-913X. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/view/50755>>. Acesso em: 25 fev. 2023. doi:<https://doi.org/10.12957/demetra.2021.50755>

BOING, A. F.; ANTUNES, J. L. F. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. Ciênc. saúde coletiva, 2011 16(2), fev. 2011. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000200025>

BOSETTI, C.; GALLUS, S.; PETO, R.; *et al.* Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol*, 2008; 167:468–73.

BOST, F.; RENA, G.; VIOLLETE, B. Editorial: Metformin: Beyond Diabetes. *Front. Endocrinol*, 2019, 10:851. Doi: 10.3389/fendo.2019.00851. Metformin: Além do diabetes. Frontiers, Publisher of peer-reviewed articles in open access journals (frontiersin.org).

BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE. Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). 26/6 – Dia Nacional do Diabetes. 2018. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4>.



BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. Ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. Tradução de: TNM: classification of malignant tumours. (6th ed.). ISBN 85-7318-099-4.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries DVM6. *CA CANCER J CLIN*, 2018, 68:394–424.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E. & LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 18(3):579-594, mai-jun, 2002

CARVALHO, M. S. *et al.* Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2011.

CID - 0 – Classificação Internacional de Doenças para Oncologia /Organização Mundial de Saúde; editores Constance Percy, Valerie Van Holten, Calum Munir; tradução Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2005. Título original: Classification of Diseases for Oncology. ISBN 85-314-0372-3

CHEN, L. F.; VOKES, E. E. Peptic ulcer diseases. *ACP Medicine*, 2008;1-8. [The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2011 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved.] [MedicinaNET](#). Acesso em: 03 maio 2022.

CHIEN, Y. C.; CHEN, J. Y.; LIU, M. Y. *et al.* Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med* 2001; 345:1877–82.

COLOSIMO, E. A.; GIOLO, R. S. Análise de sobrevivência aplicada. Editora: Blucher – Projeto Fisher ABE, 2006, 392 p., 1ª ed. 3ª reimpressão, 2019, Editora Edgard Blücher Ltda. ISBN9788521203841.

COOPER JS, Porter K, MALLIN K, HOFFMAN HT, WEBER RS, ANG K, *et al.* National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009; 31:748---58.

DEWAN, AK, DABAS SK, PRADHAN P, MEHTA S, DEWAN A, SINHA R. Squamous cell carcinoma of the superior gingivobuccal sulcus: an 11-year institutional experience of 203 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):807-11.

DRZEWOSKI, J.; DROZDOWSKA, A.; SLIWINSKA, A. Do we have enough data to confirm the link between antidiabetic drug use and cancer development? *Pol Arch Med Wewn*, 2011; 121:81-7.

D'SOUZA G, KREIMER AR, VISCIDI R, *et al.* Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944–56

EPSTEIN JB, GORSKY M, CABAY RJ, Day T, GONSALVES W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician*. 2008 Jun;54(6):870-5. PMID: [18556495](#); PMID: PMC2426981

ELREFAEY S, MASSARO MA, CHIOCCA S, CHIESA F, ANSARIN M HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014 Oct;34(5):299-309. PMID: 25709145; PMID: PMC4299160.

EVANS, J. M., DONNELLY, L. A.; EMSLIE-SMITH, A. M. *et al.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*, 2005; 330:1304-5. <http://bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38415.708634.F7> .

FAKHRY, C.; GILLISON, M. L. Clinical Implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*, 2006; 24:2606–11.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, Geneve, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.

FIGUEIREDO, R. A. O. Diabetes mellitus e câncer de cabeça e pescoço, 2016. 154 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-26022016-141353/publico/RejaneAugustaDeOliveiraFigueiredo.pdf>. Acesso em: 05 out. 2019.

FONSECA, E. A. Efeito da metformina sobre o desenvolvimento tumoral na obesidade: mecanismos envolvidos. 2013. 116 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

FORETZ, M.; GUIGAS, B.; VIOLLET, B. Entendendo os mecanismos glucorreguladores da metformina no diabetes mellitus tipo 2. *Nat ver Endocrinol* 15, 569-589 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>.

FRANCESCHI S, DAL MASO L, LEVI F, CONTI R, LA VECCHIA C, *et al.* Magreza como marcador precoce de câncer da cavidade oral e faringe. *Ann Oncol* 2001; 12:331–36).

GARAVELLO W, Randi G, Bosetti C *et al.* Tamanho do corpo e risco de câncer de laringe. *Ann Oncol* 2006; 17:1459–63.

GAUDET MM *et al*; Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case–control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium (Índice de massa corporal e risco de câncer de cabeça e pescoço em uma análise agrupada de estudos casocontrole no International Head and Neck Consórcio de Epidemiologia do Câncer (INHANCE) *International Journal of Epidemiology* 2010;39:1091–1102 doi:10.1093/ije/dyp380

GIOVANNUCCI, E.; HARLAN, David M.; ARCHER, Michael C.; BERGENSTAL, Richard M.; GAPSTUR, Susan M.; HABEL, Laurel A.; POLLAK, Michael; REGENSTEINER, Judith G.; YEE, Douglas. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*, 1 July 2010; 33 (7): 1674–1685. <https://doi.org/10.2337/dc10-0666>.

GORMLEY, Alexander; RICHARDS, Charlotte; SPIGA, Francesca; GRAY, Emily; HOOPER, Joanna; MAIN, Barry G.; VINCENT, Emma E.; RICHMOND, Rebecca C.; HIGGINS, Julian P. T.; GORMLEY, Mark. Metabolic disorders and the risk of head and neck cancer: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, 2021. 10.14.21264986; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264986>. Now published in *BMJ Open* doi: [10.1136/bmjopen-2021-058392](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058392).

GOURIN CG, TERRIS DJ. Carcinoma of the hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004;13 (1): 81-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207\(03\)00122-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207(03)00122-4)

GREENE, F. L.; PAGE, D.; MORROW, M.; BACH, C.; FRITZ, A.; FLEMING, I.; eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer, 2002.

HALL SF, GROOME PA, IRISH J, O'SULLIVAN B. Radiotherapy or surgery for head and neck squamous cell cancer: establishing the base line for hypopharyngeal carcinoma? *Cancer*. 2009;115:5711---22. . <https://doi.org/10.1002/cncr.24635>

HARRIS SL, KIMPLE RJ, HAYES DN, COUCH ME, ROSENMAN JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck*. 2010;32(4):499-503.

doi: 10.1002/hed.21220. PMID: 19691028.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; CHUANG, S-C.; *et al.* Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2009; 18:541–50.

HASHIBE M, SANKARANAYANAN R, THOMAS G, et al. Índice de massa corporal, mascar tabaco, beber álcool e o risco de fibrose submucosa oral em Kerala, Índia. *Cancer Causes Control* 2002;13:55–64.

HEMKENS, L. G.; GROUVEN, U.; BENDER, R. *et al.* Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 2009; 52:1732-44.

HERRÁN, Constanza Saka; JANÉ-SALAS, Enric; DEVESA, Albert Estrugo; LÓPEZ-LÓPEZ, José. Protective effects of metformin, statins and anti-inflammatory drugs on head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncology*, vol. 85, 2018, p. 68-81, ISSN 1368-8375. doi [10.1016/j.oraloncology.2018.08.015](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.015). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136883751830304X>.

IARC/WHO. Agência Internacional de Pesquisa em Câncer / World Health Organization The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020. [1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](#).

IDF – International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2021. 10th edition. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Online version of IDF Diabetes Atlas: Disponível em: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF Atlas 10th Edition 2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF%20Atlas%2010th%20Edition%202021.pdf) ISBN: 978-2-930229-98-0

IDF - International Diabetes Federation. IDF Atlas. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2017.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo Detecção Precoce nº 1 - 2016 (câncer de boca). *Boletim ano 7*, n.1, jan./abr. 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-1-2016.pdf>.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de prevenção e vigilância. Rio de Janeiro: Inca, 2017. 128 p.: il. color. ISBN 978-85-7318-362-7 (versão impressa). ISBN 978-85-7318-361-0 (versão eletrônica) <http://www.inca.gov.br>.

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2019. 120 p.: il. color. ISBN 978-85-7318-388-7 (versão impressa). ISBN 978-85-7318-389-4 (versão eletrônica) <http://www.inca.gov.br>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Carcinoma Epidermóide da Cabeça e Pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S. l.], v. 47, n. 4, p. 361–376, 2001. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2001v47n4.2301. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2301>. Acesso em: 29 jan. 2023.

INCA – Instituto do Câncer Rio Preto. Câncer da cavidade oral. Resp. Técnico: Dr. Stephano Nunes Lucio. Disponível em: [Câncer da Cavidade Oral - \(incariopreto.com.br\)](http://incariopreto.com.br). Acesso em: 2021.

JAY H LUBIN, MIA M GAUDET, ANDREW F, OSLSHAN, KARL KELSEY, PAOLO BOFFETTA, PAUL BRENNAN et al. Body Mass Index, Smoking and Alcohol Consumption and Cancers of the Oral Cavity, Pharynx and Larynx: Modeling of Odds Ratios in Pooled Case-Control Data. *Am J Epidemiol* 010 Jun 15; 171(12): 1250–1261. Publicado online 2010 Maio 21. DOI: [10.1093/aje/kwq088](https://doi.org/10.1093/aje/kwq088) PMID: PMC2915496 - PMID: [20494999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494999/)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2915496/>

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E. *et al.*, Cancer statistics, 2009, *CA Cancer J Clin*, 2009; 59:225-49.

JEMAL, A.; VINEIS, P.; BRAY, F.; TORRE, L., FORMAN, D. (Eds). *The Cancer Atlas Second*. Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2014. Disponível em: [www.cancer.org/canceratlas](http://www.cancer.org/canceratlas).

JIAO, Y.; LIU, D.; SUN, Y.; CHEN, Z.; LIU, S. Survival Benefit of Metformin as an Adjuvant Treatment for Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*, 2022. 13:850750. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850750>.

LEE, Daniel J. *et al.* Impact of metformin on disease control and survival in patients with head and neck cancer: a retrospective cohort. *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2019, 48:34 <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0348-5>.

MARTINEZ C, HERNANDEZ M, MARTINEZ B, ADORNO D. Frecuencia de displasia epitelial y carcinoma escamoso en mucosa oral y orofaríngea en Chile, entre los años 1990 y 2009. *Rev Med Chile*. 2016;144(2):169-74.

MEMMOTT, R. M.; MERCADO, J. R.; MAIER, C. R. *et al.* Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010; 3:1066-76.

MENEZES, F. S.; Sobrevida e incidência do câncer de cabeça e pescoço segundo sítios anatômicos relacionados ao HPV. 2020. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. doi:10.11606/T.6.2020.tde-28092020-144838. Acesso em: 4 maio 2022

MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM

MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância

<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>.

Acesso em: 29 de janeiro de 2023.

MUZY, J. *et al.* Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cad. Saúde Pública*, 2021; 37(5):e00076120, v. 37, n. 5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120> ISSN 1678-4464. Acesso em: 22 out. 2022.

NIETO A, SANCHEZ MJ, MARTINEZ C *et al.* Índice de massa corporal ao longo da vida e risco de câncer de cavidade oral e orofaringe por hábitos de fumar e beber. *Br J Cancer* 2003; 89:1667–71

PASTORINO R, A GROSSI, G LUCA, S BOCCIA, **Body mass index at diagnosis and prognostic significance on head and neck carcinoma survival** *European Journal of Public Health*, Volume 30, Issue Supplement\_5, September 2020, ckaa166.1094, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.1094>

**Published:**30 September 2020

PATHMANATHAN, R.; PRASAD, U.; SADLER, R. *et al.* Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*, 1995; 333:693–8.

PENG, Y. S.; LIN, J. R.; CHENG, B. H.; *et al.* Incidence and relative risk for developing cancers in women with gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ Open*, 2019; 9: e024583. *JAMA Network Open*. 2021;4(3):e213520. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3520

PETRELLI F, CORTELLINI A, INDINI A, TOMASELLO G, *et al.* Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer A Systematic Review and Meta-analysis *Systematic Reviews and Meta- and Pooled Analyses*.

Body Mass Index, Cigarette Smoking, and Alcohol Consumption and Cancers of the Oral Cavity, Pharynx, and Larynx: Modeling Odds Ratios in Pooled Case-Control Data

Jay H. Lubin\*, Mia M. Gaudet, Andrew F. Olshan, Karl Kelsey, Paolo Boffetta, Paul Brennan, Xavier Castellsague, Chu Chen, Maria Paula Curado, Luigino Dal Maso, Alexander W. Daudt, Eleonora Fabianova, Leticia Fernandez, Victor Wu"nsch-Filho, Silvia Franceschi, Rolando Herrero, Sergio Koifman, Carlo La Vecchia, Philip



Lazarus, Fabio Levi, Jolanta Lissowska, Ioan Nicolae Mates, Elena Matos, Michael McClean, Ana Menezes, Hal Morgenstern, Joshua Muscat, Jose Eluf Neto, Mark P. Purdue, Peter Rudnai, Stephen M. Schwartz, Oxana Shangina, Erich M. Sturgis, Neonilia Szeszenia-Dabrowska, Renato Talamini, Qingyi Wei, Deborah Winn, Zuo-Feng Zhang, Mia Hashibe, and Richard B. Hayes

Am J Epidemiol 2010; 171:1250–1261

American Journal of Epidemiology Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health 2010. Vol. 171, No. 12 DOI: 10.1093/aje/kwq088 Advance Access publication: May 21, 2010

R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

QUINN, B. J.; KITAGAWA, H.; MEMMOTT, R. M. *et al.* Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*, 2013; 24:469-80.

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. *The Lancet*, 2011; 377(9781): 1949-1961.

SCUTTI JAB; PINEDA M; EMERICK JR E; ALMEIDA ER; Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): unmasking the tumor microenvironment. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. REV ASSOC PAUL CIR DENT 2016;70(2):156-63

SEWNAIK A, HOORWEG JJ, KNEGT PP, WIERINGA MH *et al.* Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(1):52-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00913.x>

SIMON, D.; BALKAU, B.; Diabetes mellitus, hiperglicemia e câncer. *Diabetes & Metabolism*, Vol. 36, Issue 3, June 2010, p. 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.04.001>.

SMITH, U.; GALE, E. M. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia*, 2010; 53:1541-4.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil, 2021. <https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-Dados-Epidemiologicos-do-Diabetes-High-Fidelity.pdf>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atlas de Diabetes da Federação Internacional de Diabetes (IDF), 2018 - Vigitel 2016 <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel-brasil-2017-vigilancia-fatores-ri-scoc.pdf> Vigitel 2018 <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>.

SOERJOMATARAM, I., BRAY, F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 18, 663-672, October 2021. Disponível em: [www.nature.com/nrclinonc](http://www.nature.com/nrclinonc).

STOTT-MILLER, M. *et al.* História do diabetes e risco de câncer de cabeça e pescoço: uma análise agrupada do consórcio internacional de epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, (2): 294-304, 2012. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0590>.

TAGHIZADH N, BOEZEN HM, SCHOUTEN JP, *et al.* BMI and Lifetime Changes in BMI and Cancer Mortality Risk RESEARCH ARTICLE; PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0125261 April 16, 2015 1 / 1

TSENG, C. H. Metformin, and risk of developing nasopharyngeal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2018; 85:223–226.

TSENG, Kuo-Shu; LIN, Charlene; LIN, Yung-Song; WENG, Shih-Feng *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014; 140(8):746-753. doi:10.1001/jamaoto.2014.1258.

VILASECA, I.; FUSTERE, G.; AVILE'S-JURADO FX. The impact of diabetes in head and neck cancer. Vol. 28, Number 2, April 2020. 1068-9508 Copyright 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved [www.co-otolaryngology.com](http://www.co-otolaryngology.com).

WANG, M. *et al.* Risco de câncer entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2: um estudo prospectivo de base populacional na China. *Sci. Rep.* 5, 11503, 2015; doi: 10.1038/srep11503.

K. Wang, *et al.* Life Sciences 233 (2019) 116687 Obesity: An emerging driver of head and neck câncer <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116687>

WARNAKULASURIYA S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncol.* 2010;46(6):407-10. Review. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.015>

WHO – World Health Organization. Doenças não transmissíveis (who.int). OMS. Observatório Global da Saúde, 2020.

WHO – World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization (WHO); 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Cataloguing-in-Publication (CIP) data. CIP data are available at <http://apps.who.int/iris>.

WOJCIECHOWSKA, J.; KRAJEWSKI, W.; BOLANOWSKI, M.; *et al.* Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016; 124:263–275.

XIAO, Kang; LIU, Fengxi; LIU, Juan; XU, Jiwei; WU, Oiuyun. The effect of metformin on lung cancer risk and survival in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis, 2020. *J Clin Pharm Ther*, 2020 Ago; 45(4): 783-792. doi: 10.1111/jcpt.13167.

YAN, P.; WANG, Y.; YU, X. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and risk of head and neck cancer subtypes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol* 58, 549–565, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01643-0>.

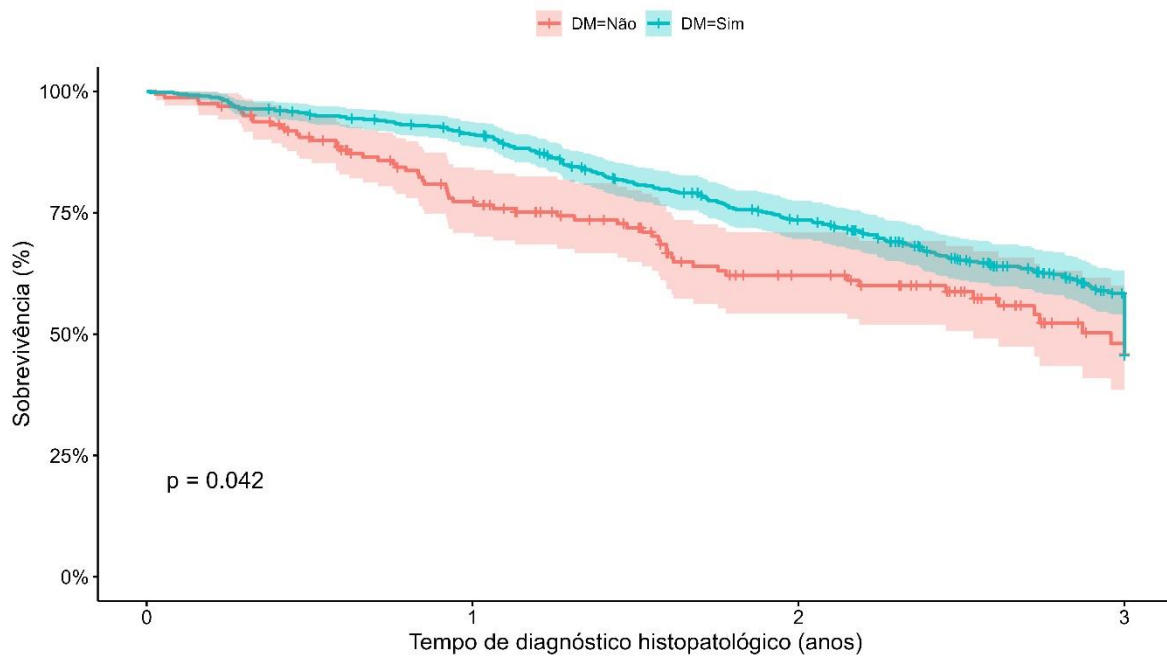
KREIMER AR, RANDI G, HERRERO R *et al*, i S. Dieta e massa corporal e carcinomas de células escamosas orais e orofaríngeas: análise do estudo de caso-controle multinacional da IARC. *Int J Cancer* 2006; 118:2293–97.

## 9. ANEXOS

### 9.1 TABELAS E GRÁFICOS COMO MATERIAL COMPLEMENTAR

#### *Diabetes Mellitus*

**Figura 1.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

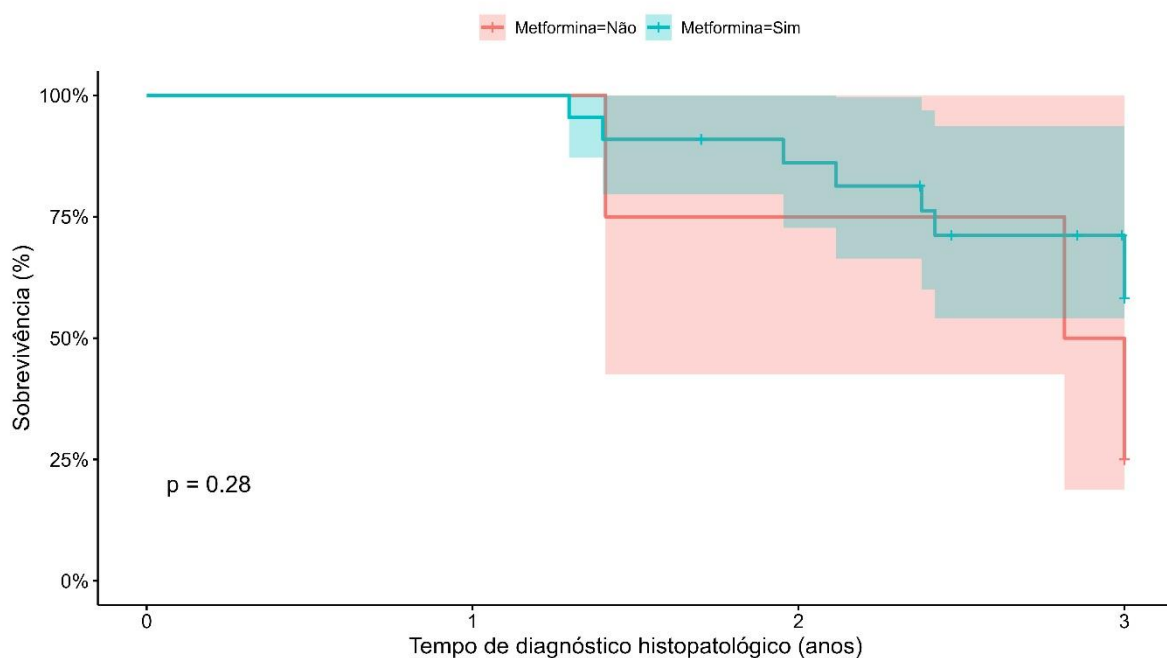


**Tabela 1.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

Strata	Events/total	3 years
DM não	62/161	0,46(0,36-0,58)
DM sim	240/498	0,46(0,41-0,51)

#### *Metformina*

**Figura 2.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

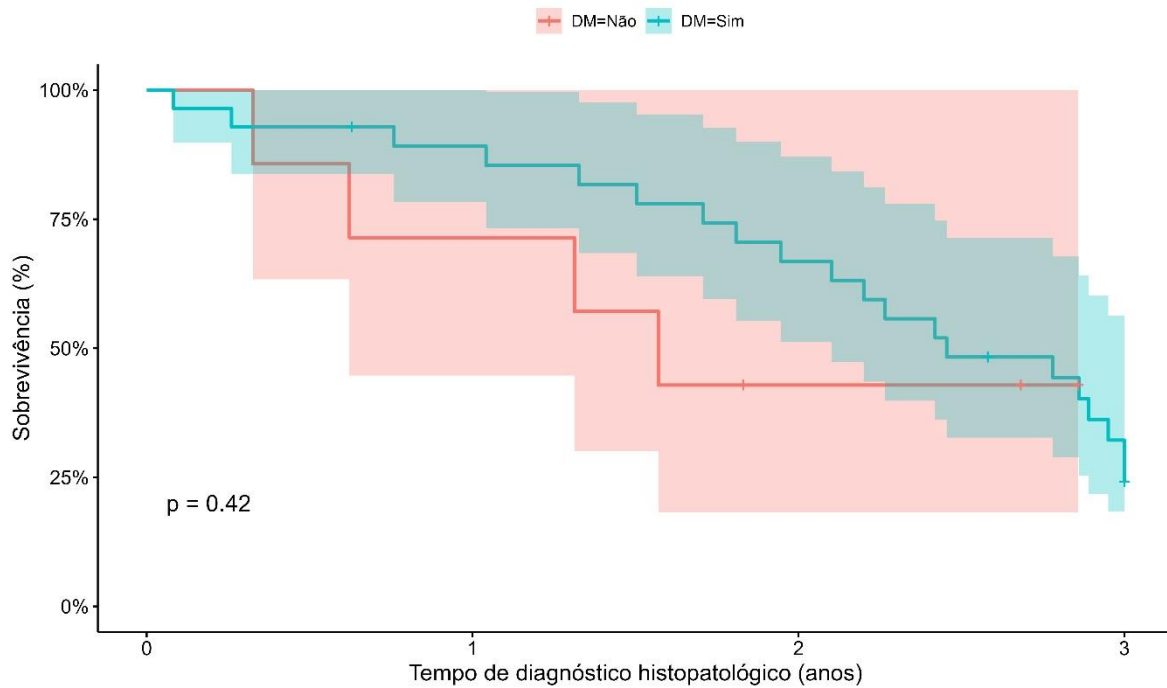


**Tabela 2.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

Strata	Events/total	3 years
Metformina não	3/4	0,25(0,05-1)
Metformina sim	8/22	0,58(0,39-0,86)

*Estratos segundo Diabetes Mellitus*

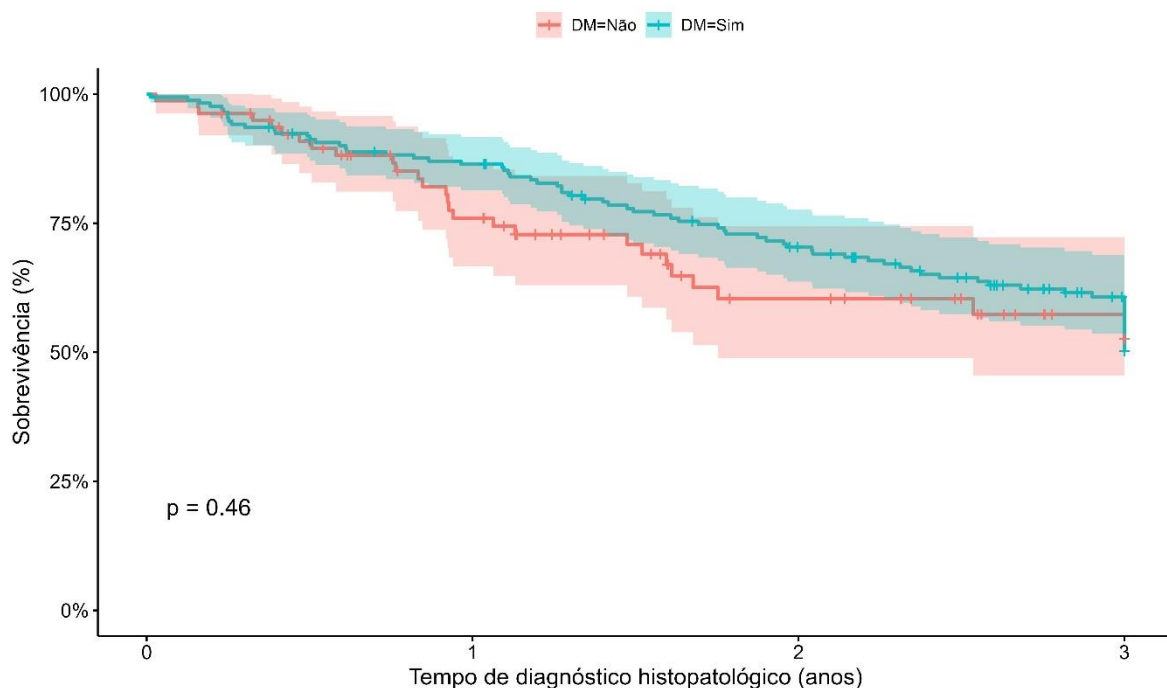
**Figura 3.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.



**Tabela 3.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/7	-
DM sim	8/28	0,24(0,12-0,48)

**Figura 4.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.

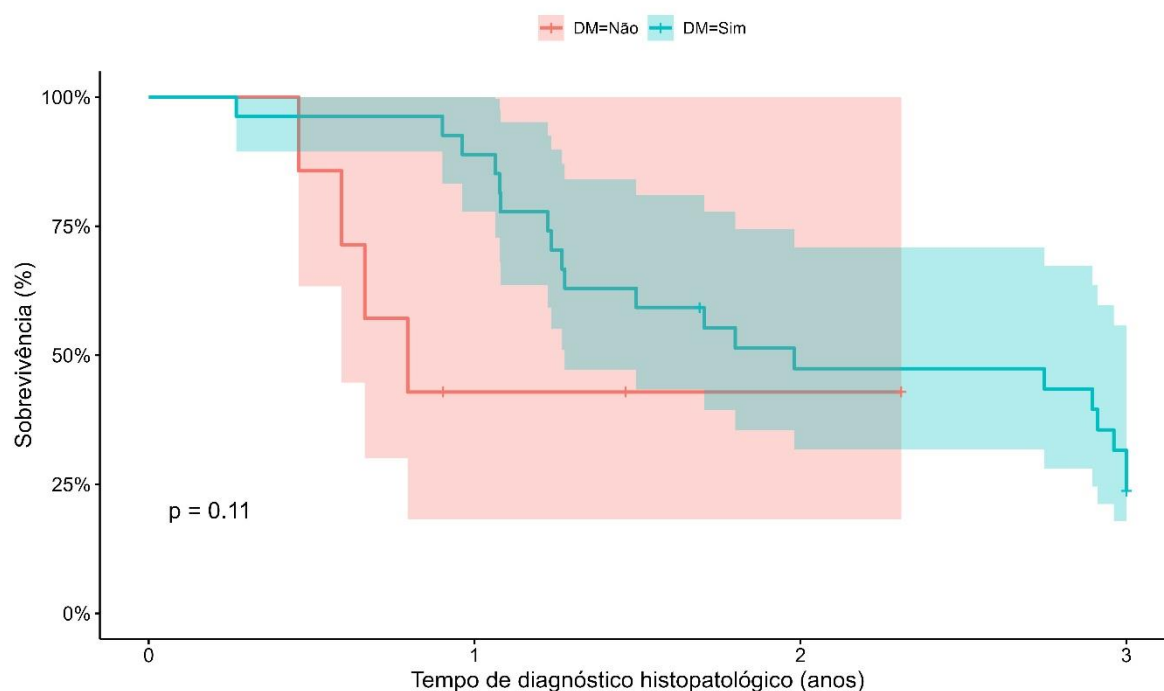




**Tabela 4.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.

Strata	Events/total	3 years
DM não	27/79	0,53(0,39-0,7)
DM sim	76/171	0,5(0,43-0,59)

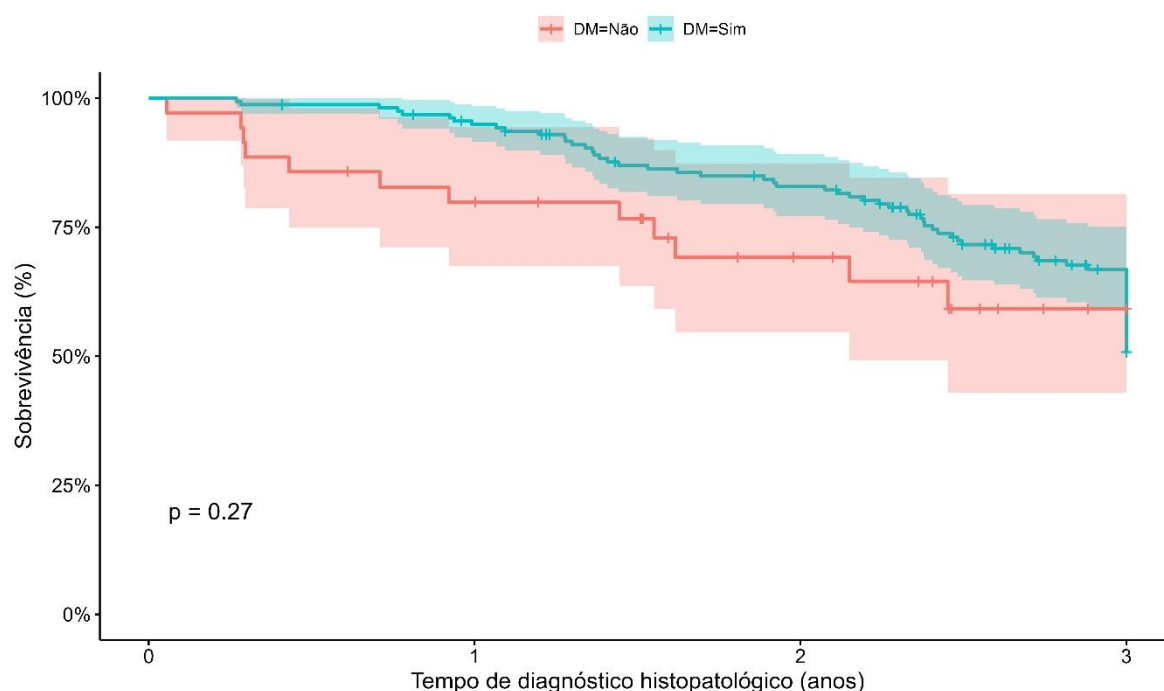
**Figura 5.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.



**Tabela 5.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/7	-
DM sim	20/27	0,24(0,12-0,48)

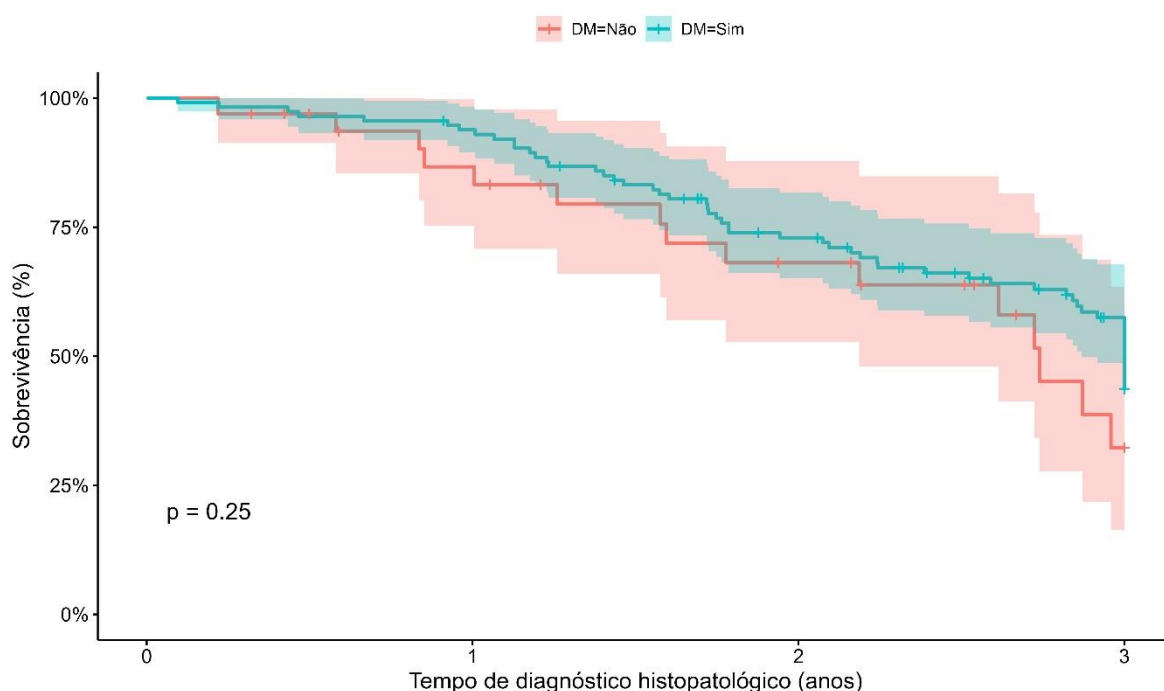
**Figura 6.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.



**Tabela 6.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	12/35	0,59 (0,43-0,81)
DM sim	67/158	0,51 (0,43-0,61)

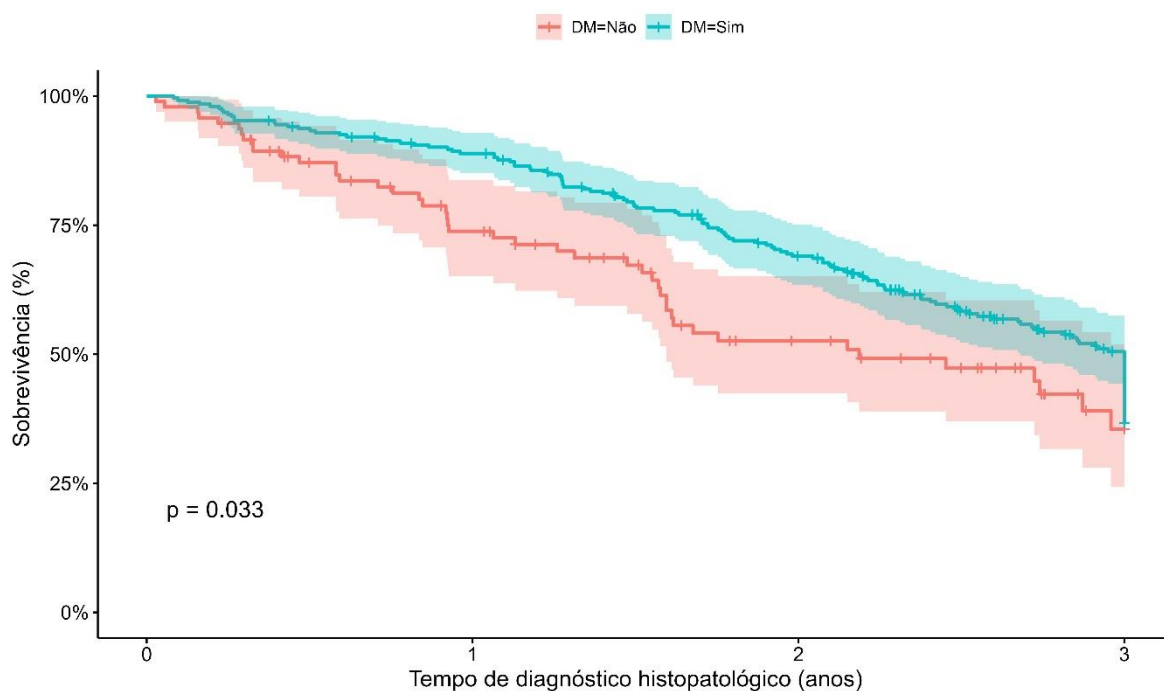
**Figura 7.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.



**Tabela 7.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	15/33	0,32 (0,16-0,63)
DM sim	57/114	0,44 (0,35-0,55)

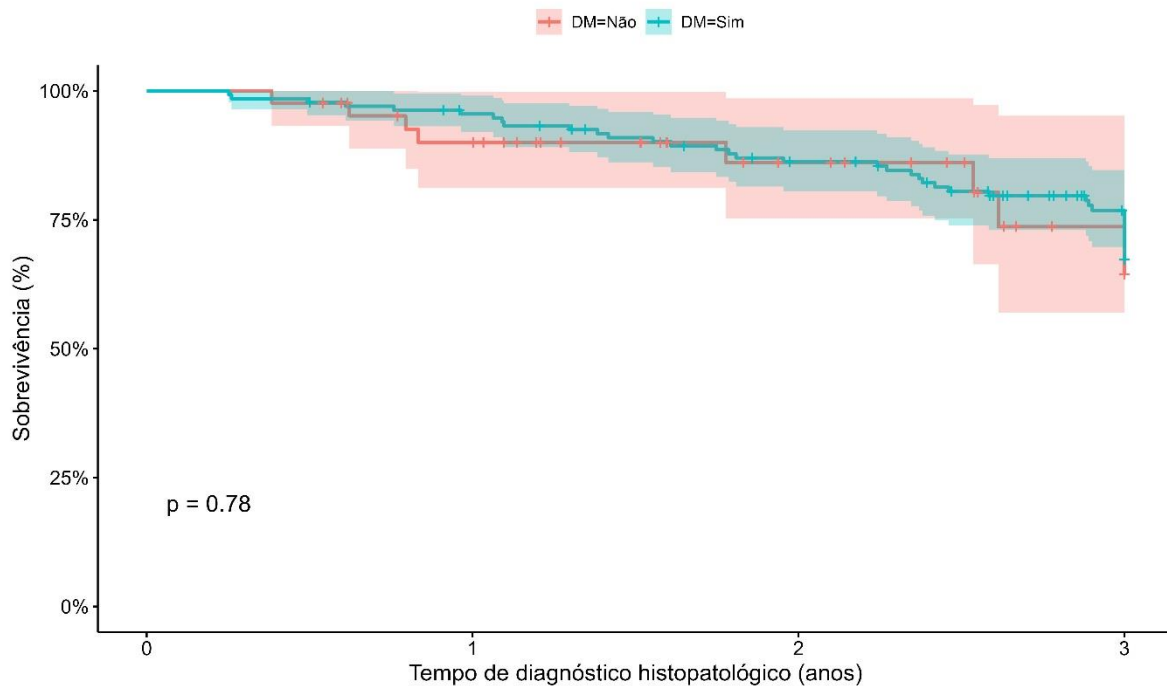
**Figura 8.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.



**Tabela 8.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.

Strata	Events/total	3 years
DM não	45/95	0,35 (0,24-0,52)
DM sim	140/254	0,37 (0,31-0,44)

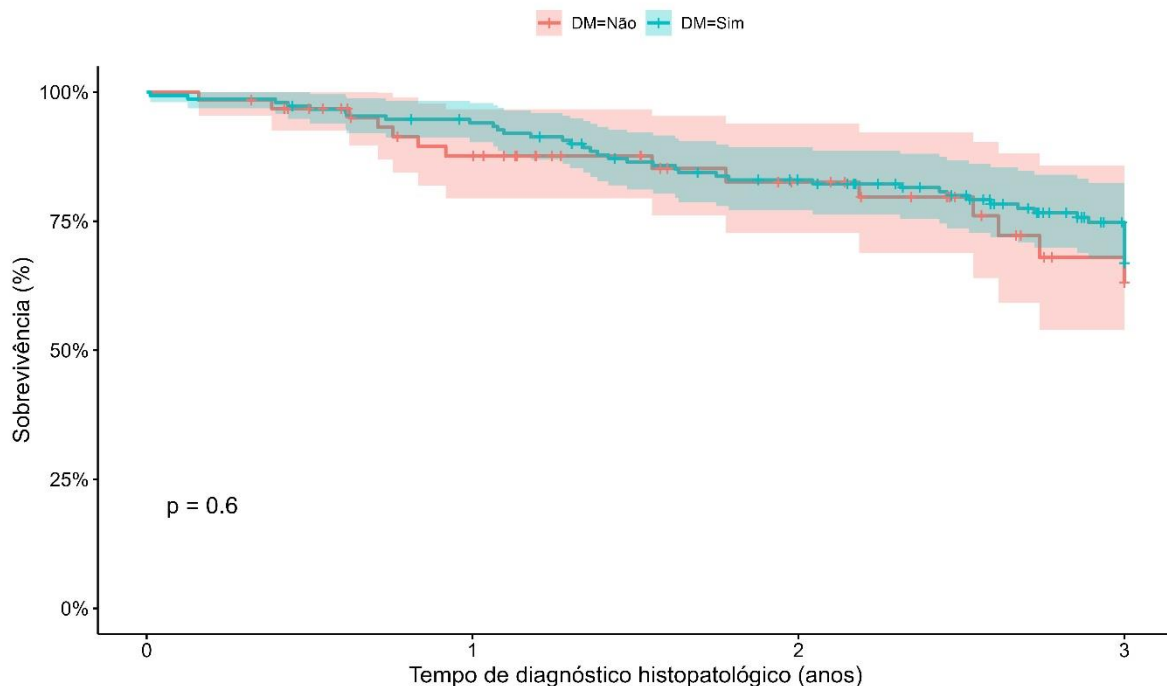
**Figura 9.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.



**Tabela 9.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.

Strata	Events/total	3 years
DM não	8/43	0,64 (0,45-0,93)
DM sim	39/135	0,67 (0,59-0,76)

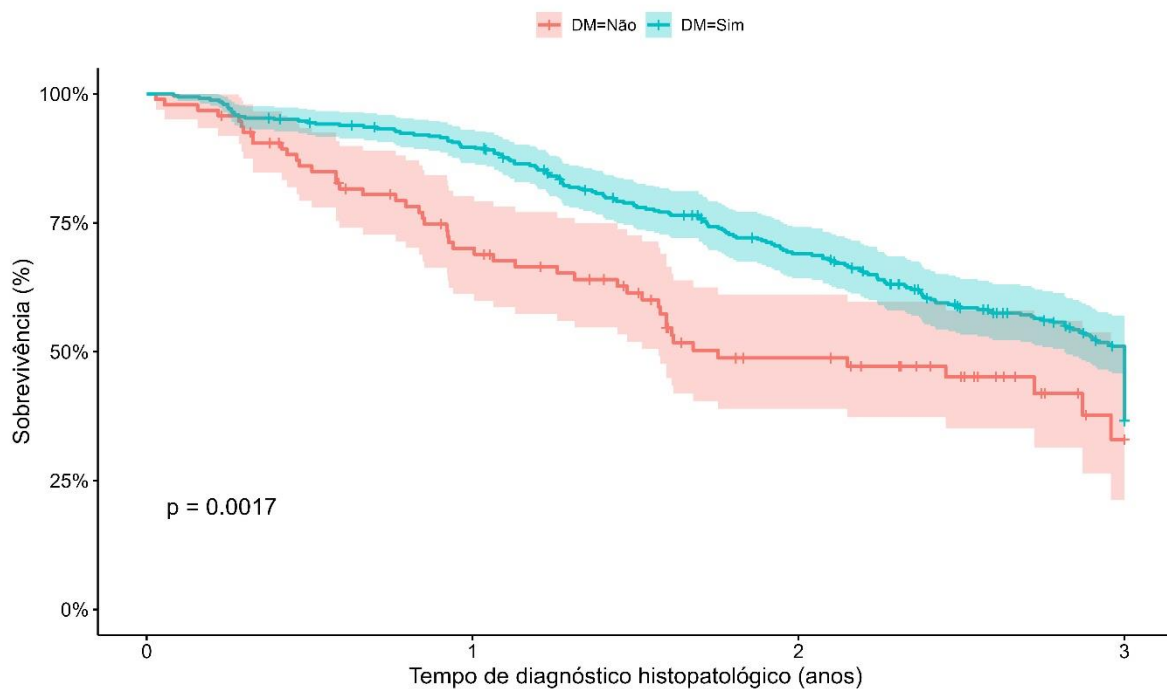
**Figura 10.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 10.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	14/63	0,63 (0,48-0,83)
DM sim	43/151	0,67 (0,59-0,76)

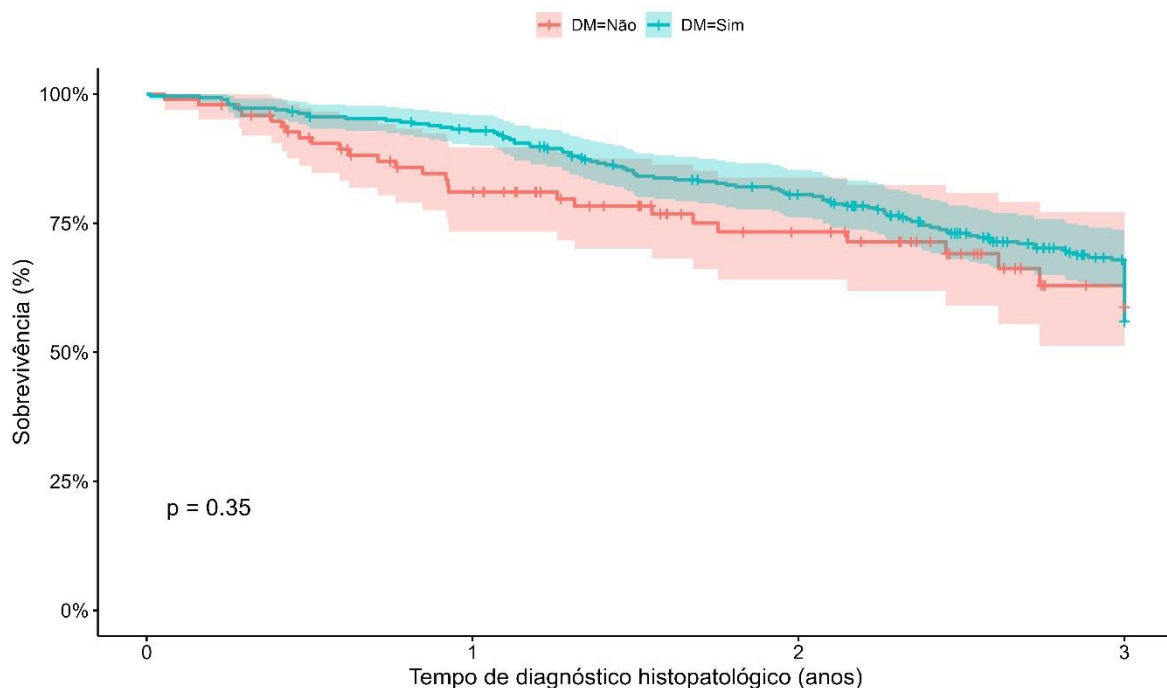
**Figura 11.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 11.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b

Strata	Events/total	3 years
DM não	48/95	0,33(0,21-0,51)
DM sim	197/343	0,37 (0,31-0,43)

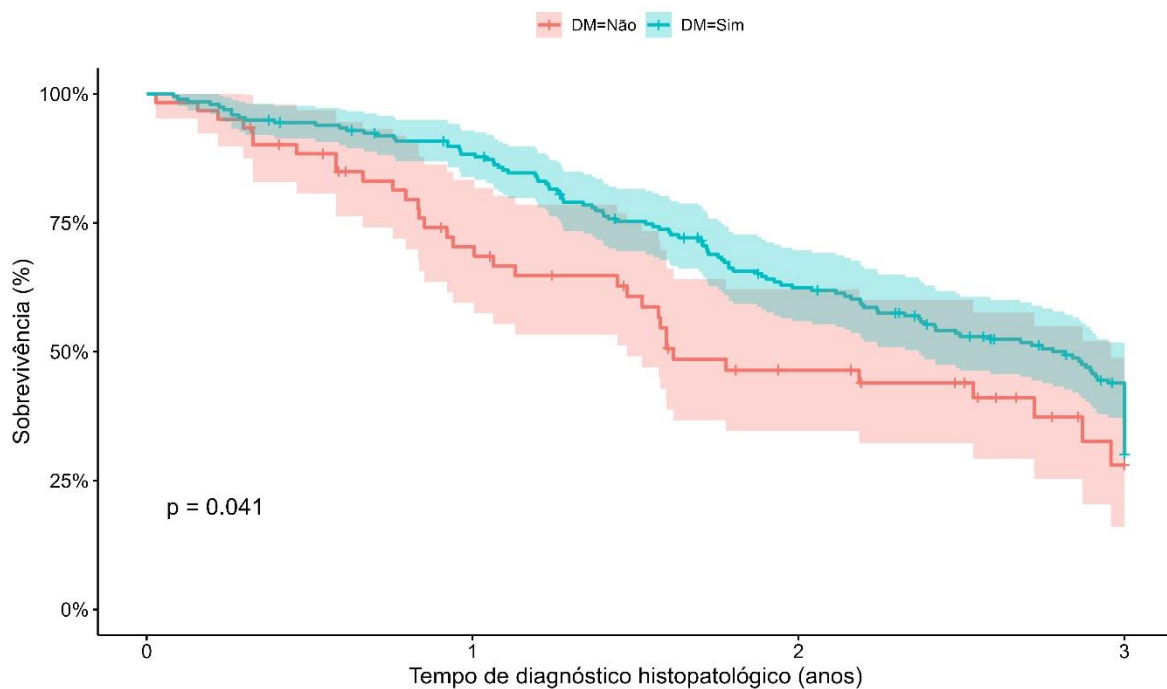
**Figura 12.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 12.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	27/97	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	114/296	0,56 (0,5-0,62)

**Figura 13.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

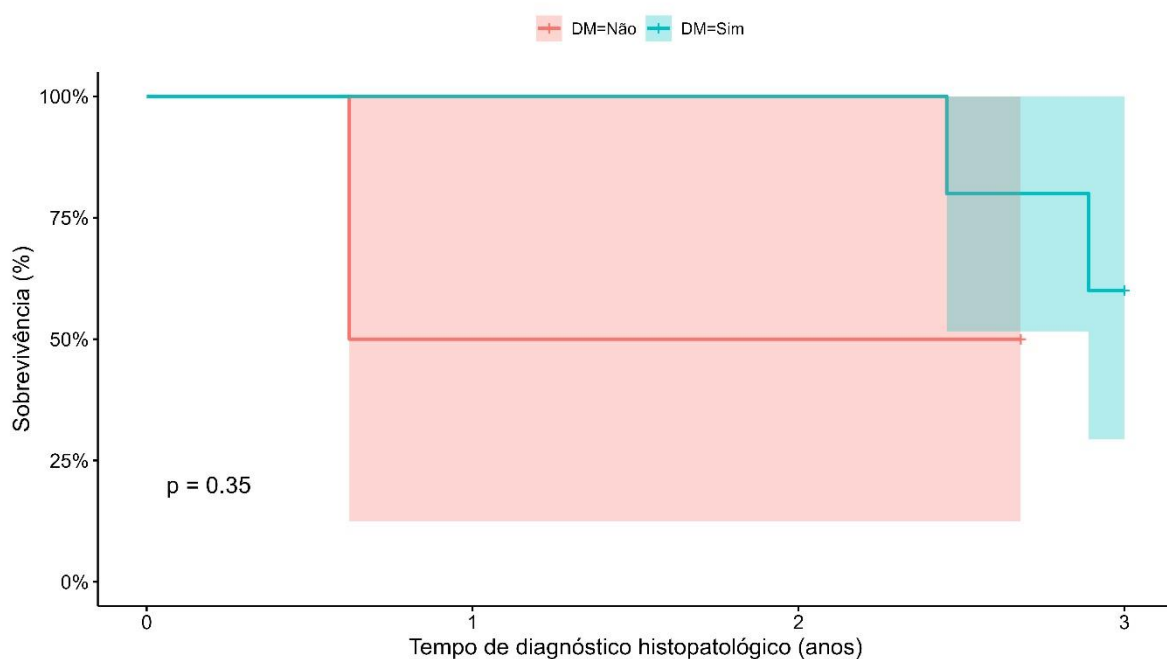


**Tabela 13.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	34/61	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	126/199	0,3 (0,24-0,38)

*Análises: localização do tumor e estadiamento (DM)*

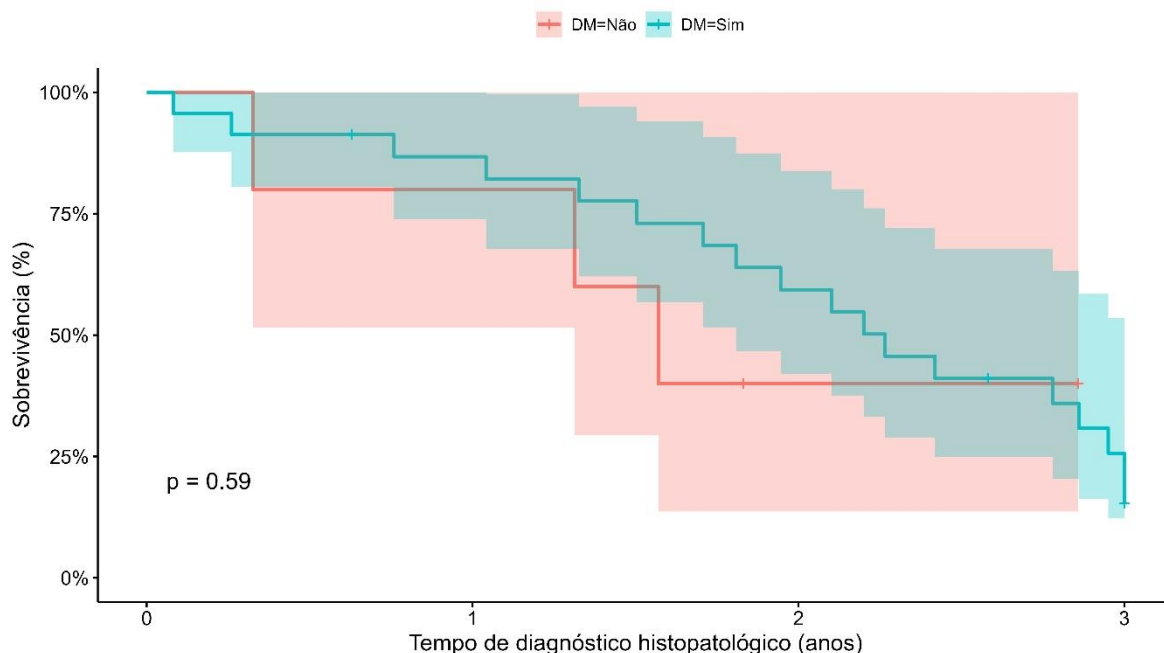
**Figura 13.1** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 13.1** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	1/2	-
DM sim	2/5	0,6 (0,29-1)

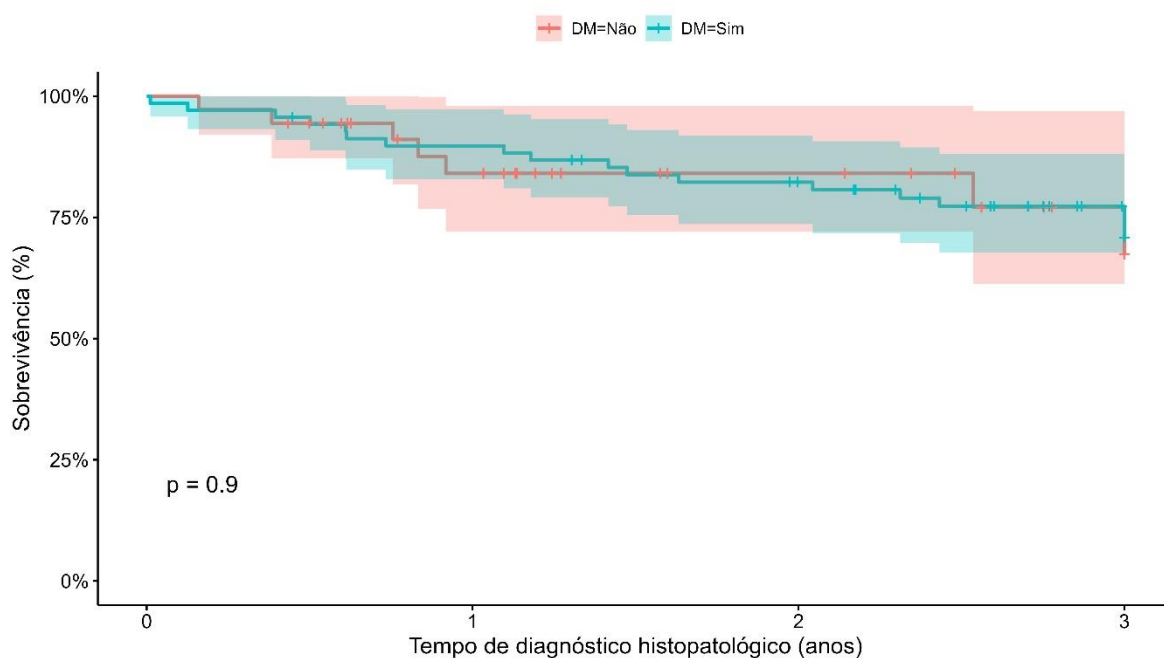
**Figura 13.2** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 13.2** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	3/5	-
DM sim	18/23	0,15 (0,06-0,43)

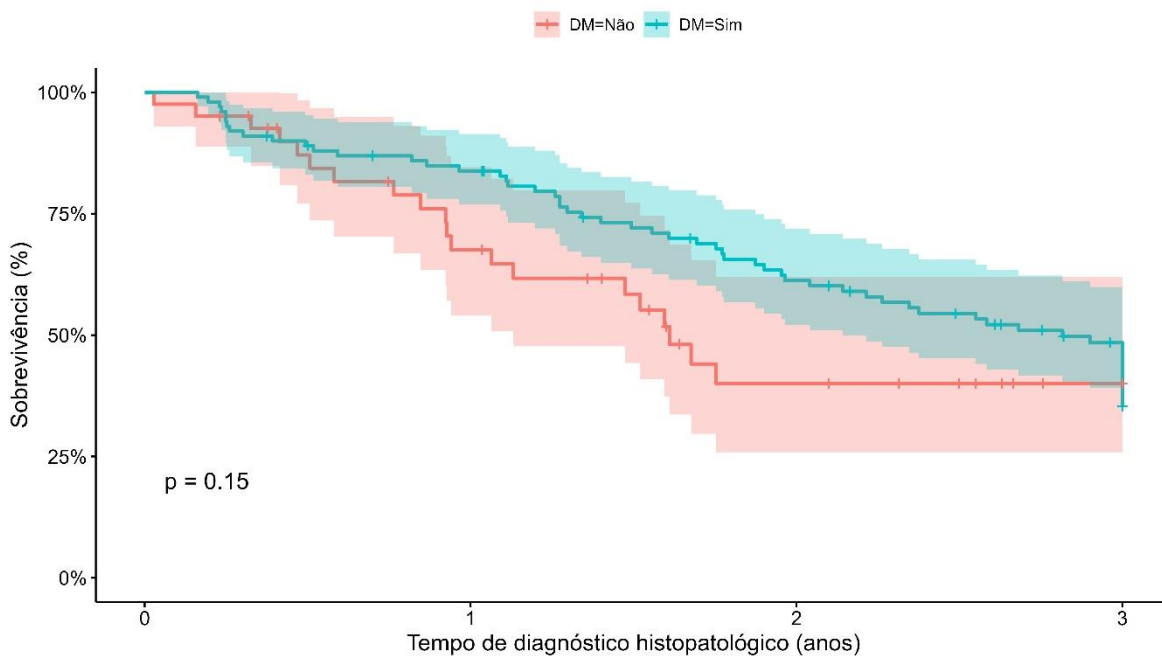
**Figura 13.3** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 13.3** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	7/36	0,67 (0,48-0,96)
DM sim	18/69	0,71 (0,60-0,83)

**Figura 13.4** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

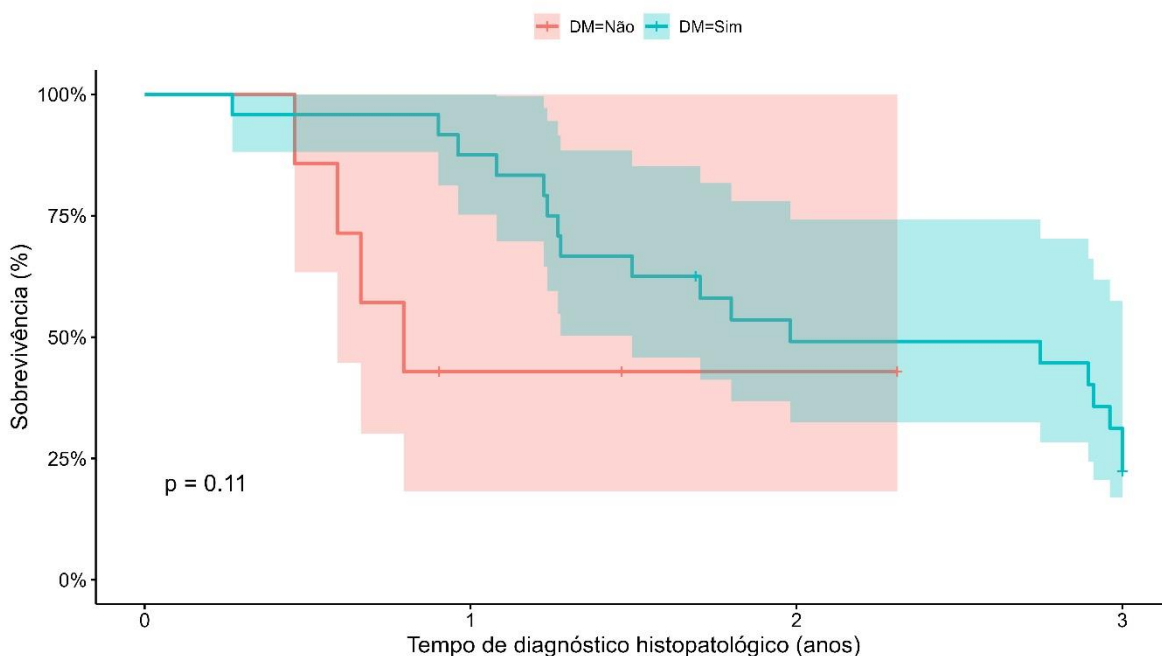


**Tabela 13.4** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	20/41	-
DM sim	58/100	0,35 (0,26-0,47)

\*Para a localização anatômica do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2 não foi possível fazer a curva de Kaplan-Meier de acordo a Diabetes Mellitus porque para esse estrato não houve pacientes sem diabetes.

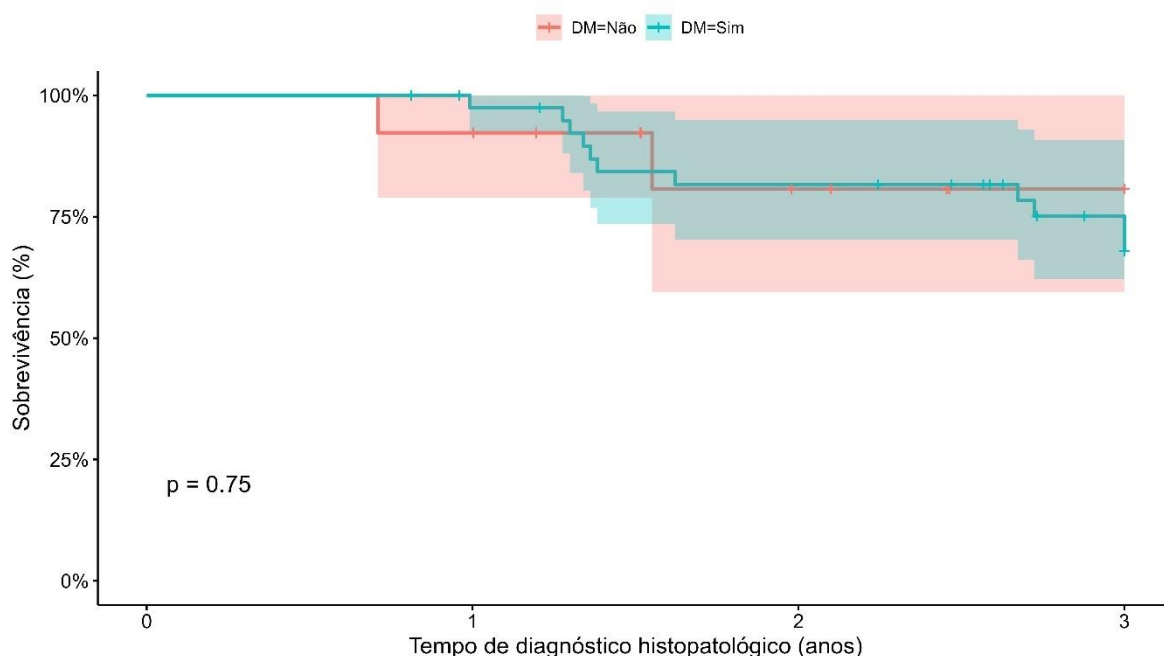
**Figura 13.5** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 13.5** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/7	-
DM sim	18/24	0,22 (0,10-0,48)

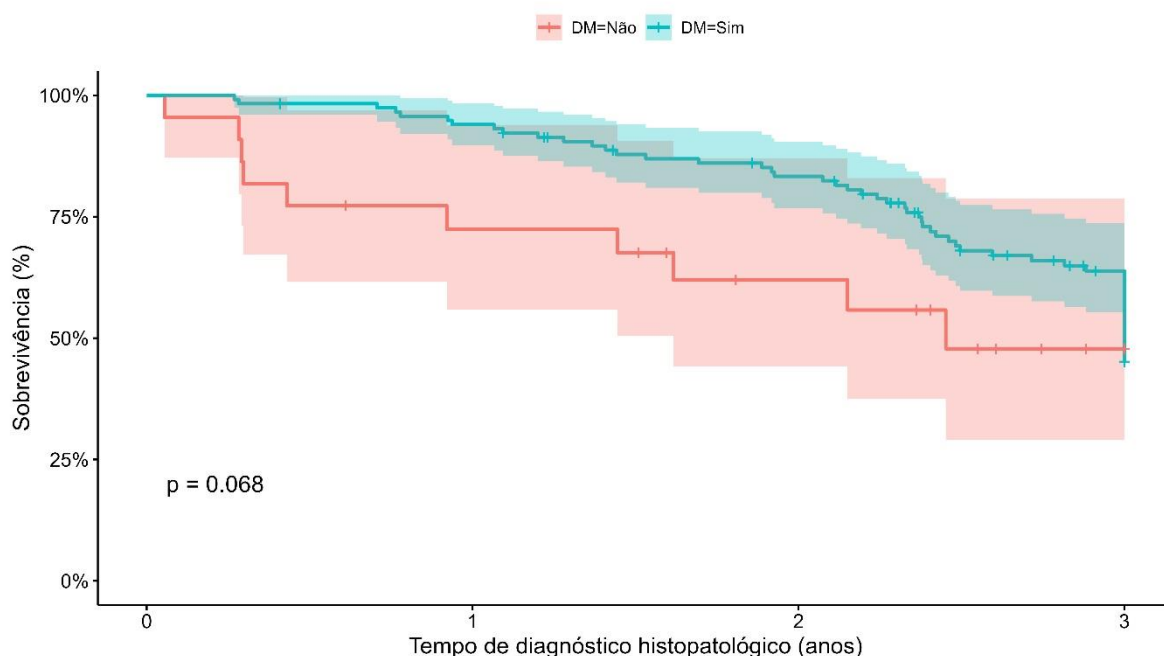
**Figura 13.6** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 13.6** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	2/13	-
DM sim	11/41	0,68 (0,54-0,86)

**Figura 13.7** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

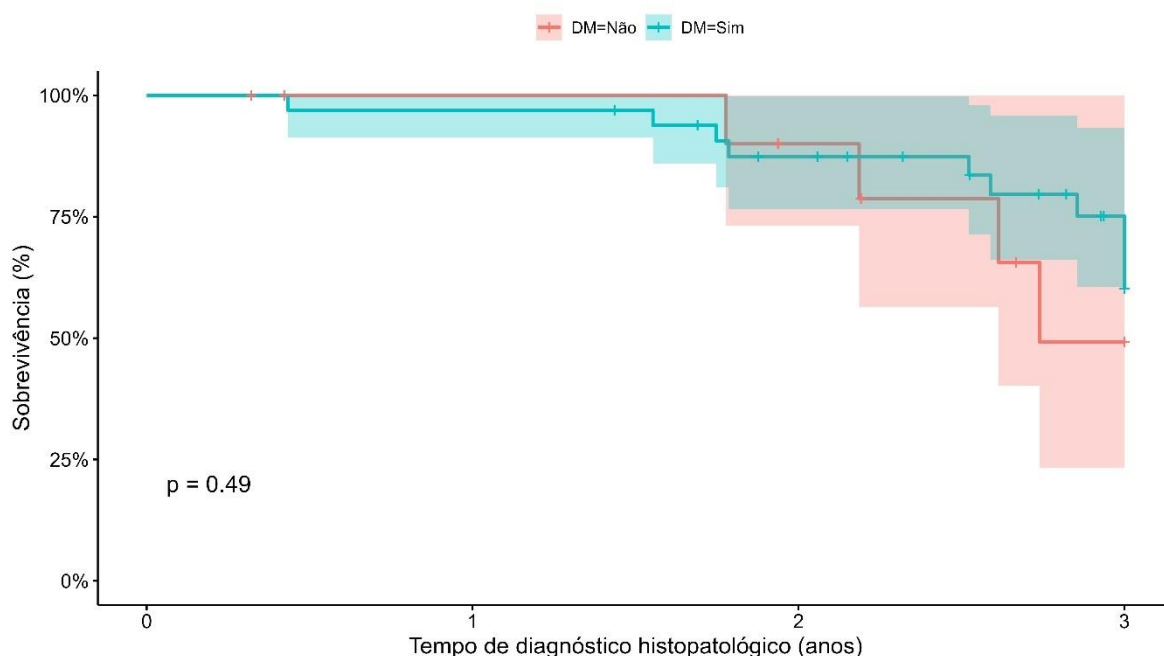




**Tabela 13.7** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	10/22	-
DM sim	56/117	0,45 (0,36-0,56)

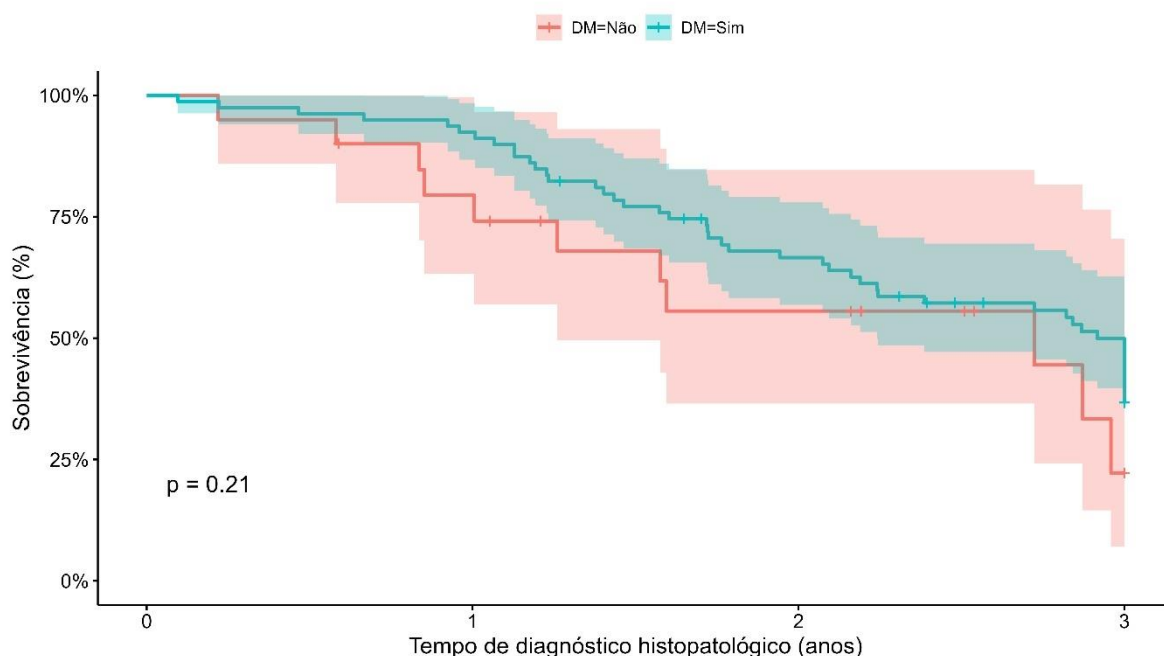
**Figura 13.8** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 13.8** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/12	0,49 (0,23-1)
DM sim	10/33	0,6 (0,43-0,84)

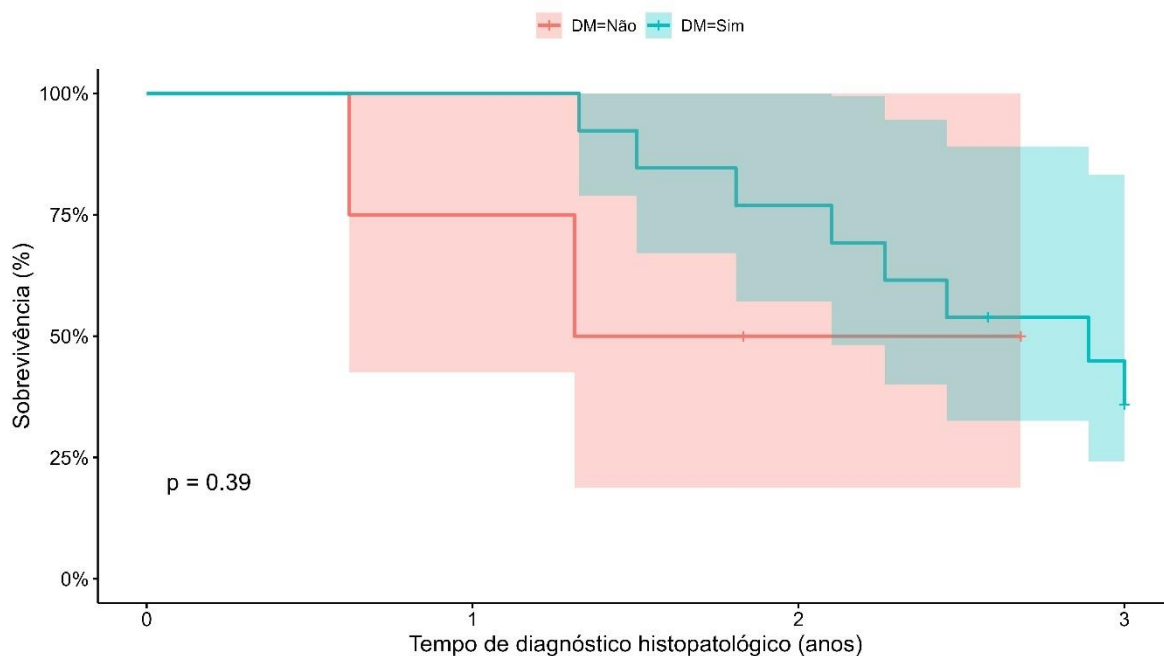
**Figura 13.9** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 13.9** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	11/20	0,22 (0,07-0,7)
DM sim	47/79	0,37 (0,27-0,5)

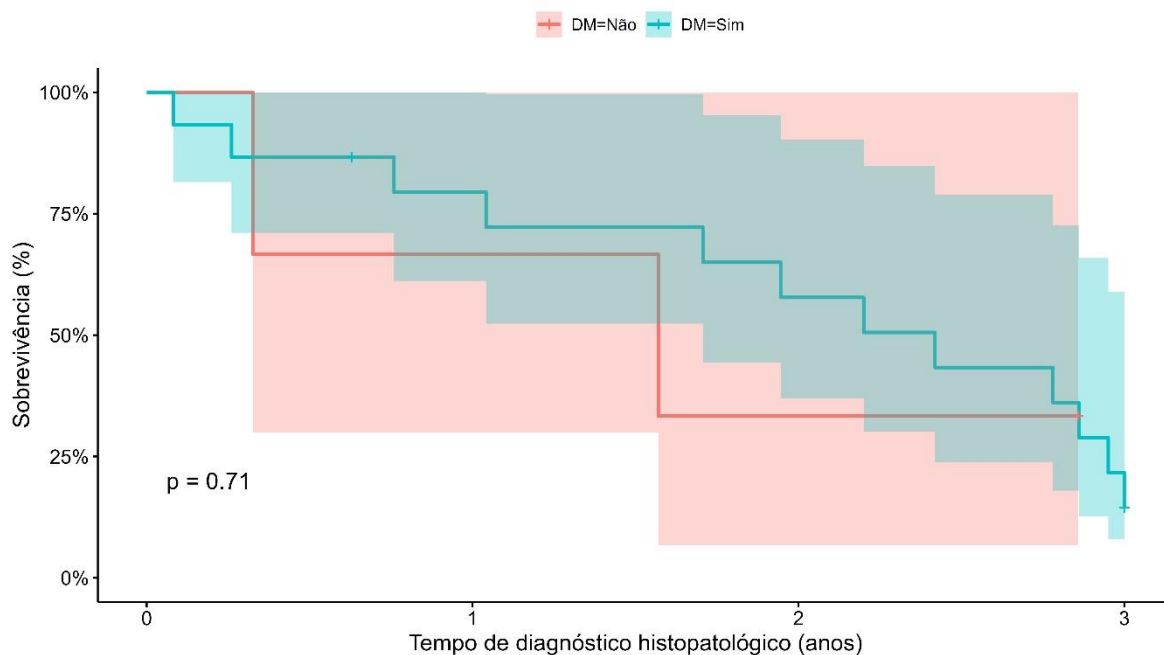
**Figura 13.10.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.10.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	2/4	-
DM sim	8/13	0,36 (0,17-0,77)

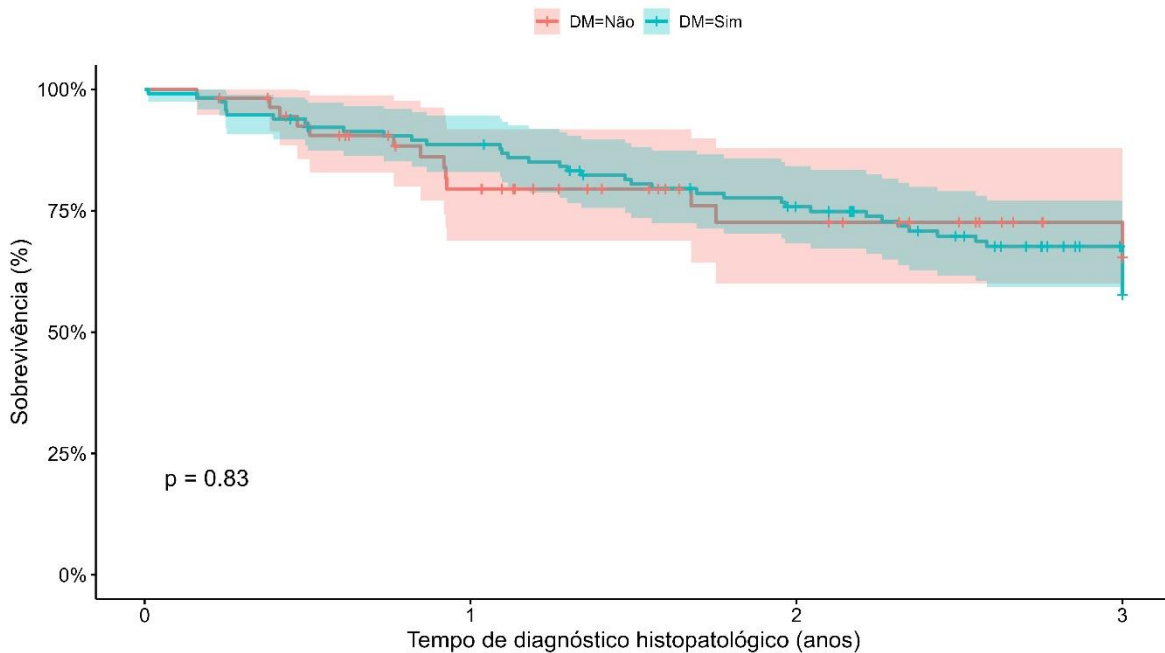
**Figura 13.11** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 13.11** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	2/3	-
DM sim	12/15	0,14 (0,04-0,52)

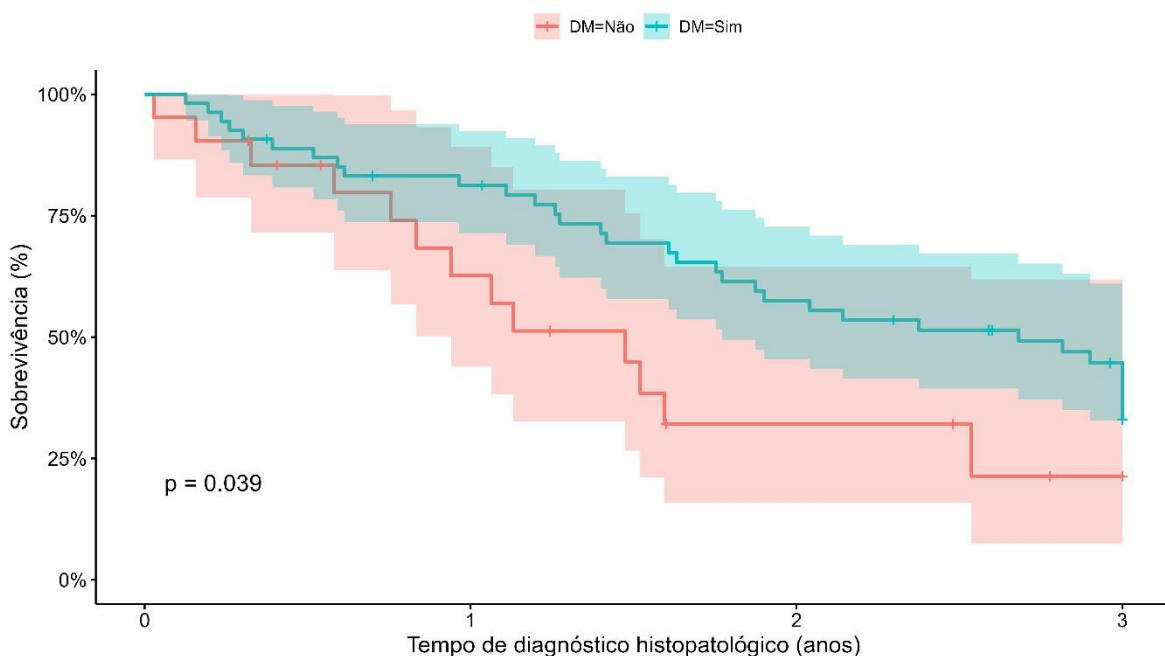
**Figura 13.12.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.12.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	13/55	0,65 (0,49-0,86)
DM sim	43/1115	0,58 (0,49-0,68)

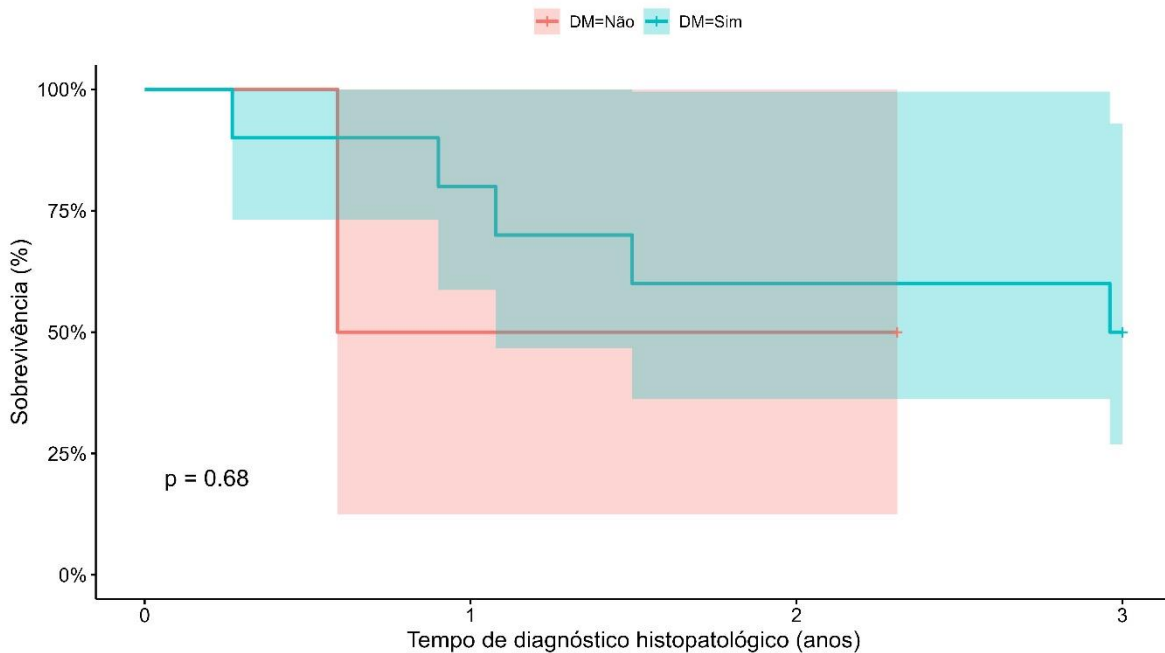
**Figura 13.13** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 13.13** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	13/21	0,21 (0,07-0,62)
DM sim	33/54	0,33 (0,22-0,50)

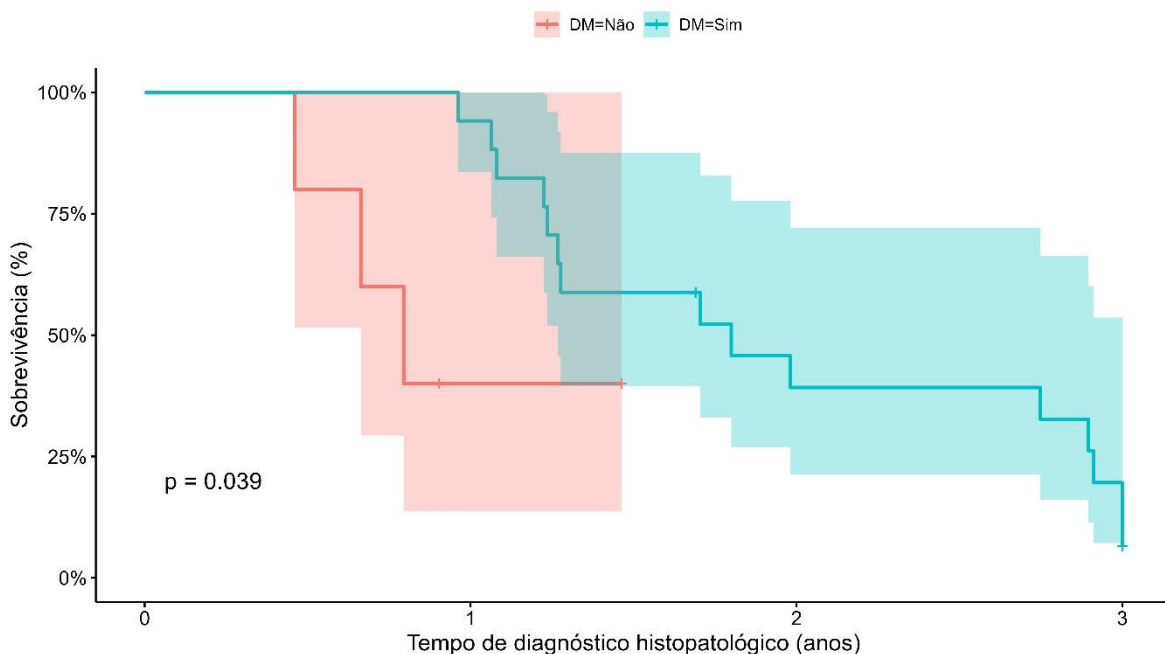
**Figura 13.14.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.14.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	1/2	-
DM sim	5/10	0,50 (0,27-0,93)

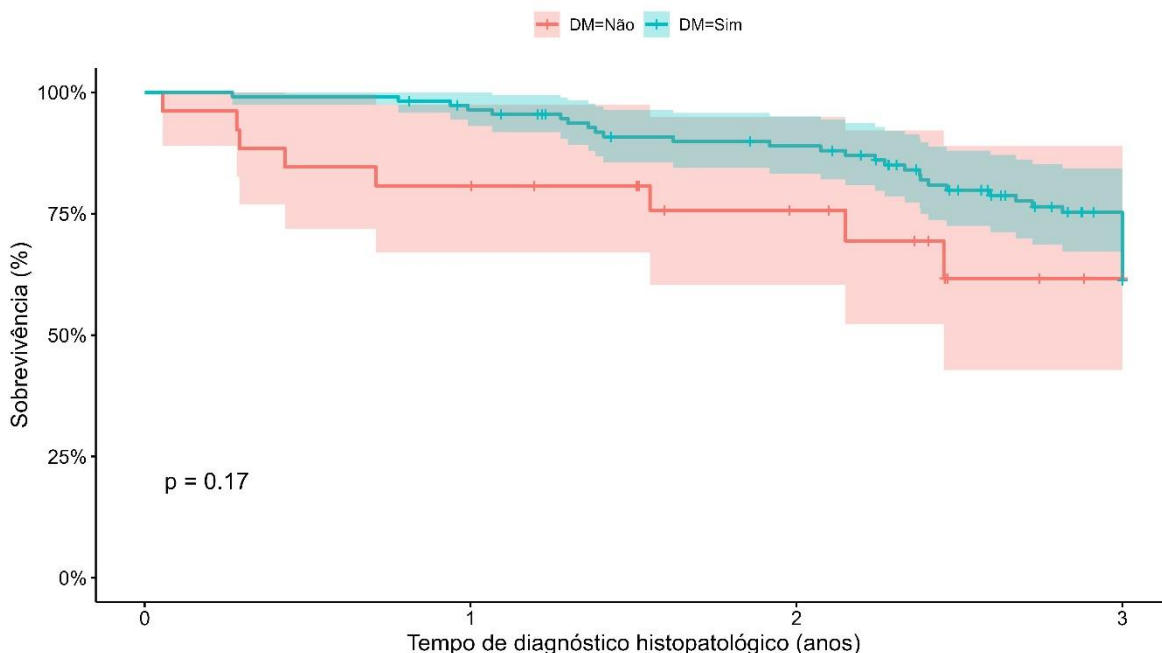
**Figura 13.15** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 13.15** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	3/5	-
DM sim	15/17	0,06 (0,01-0,43)

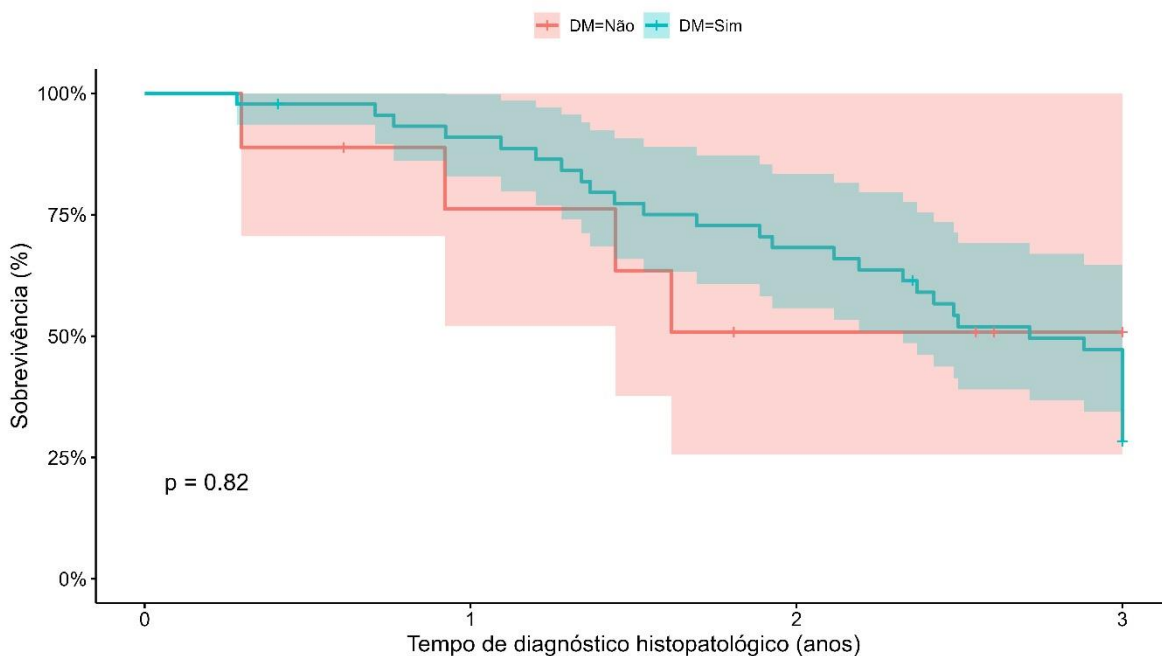
**Figura 13.16.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.16.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	8/26	0,61 (0,43-0,89)
DM sim	36/113	0,61 (0,52-0,72)

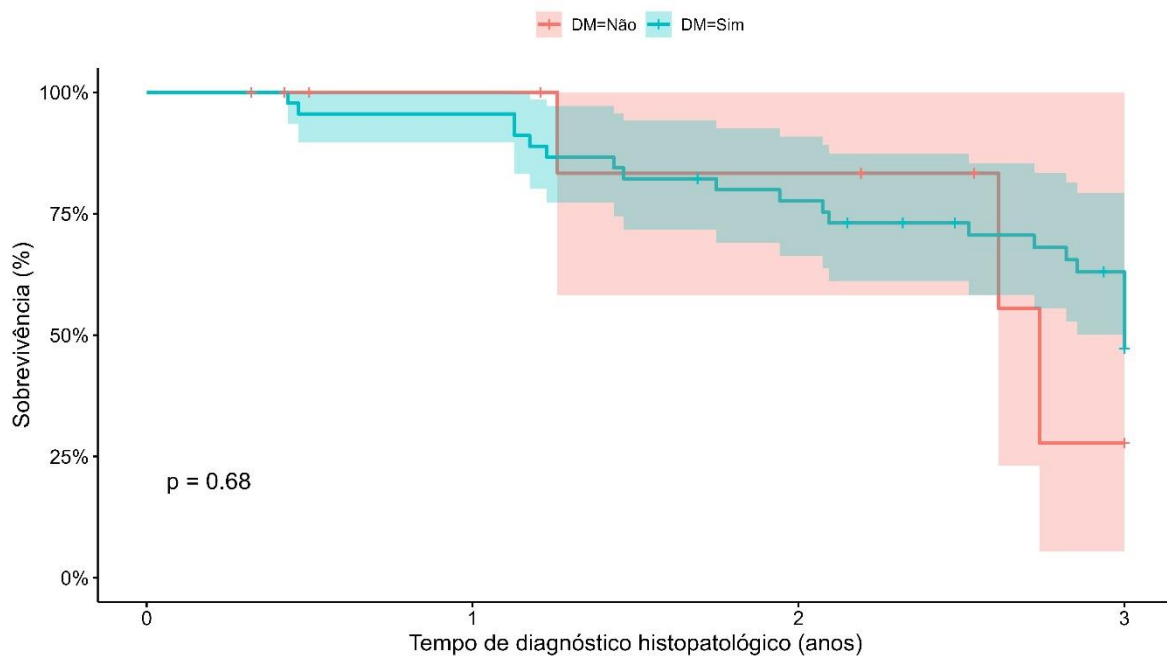
**Figura 13.17** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 13.17** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/9	-
DM sim	31/45	0,28 (0,18-0,46)

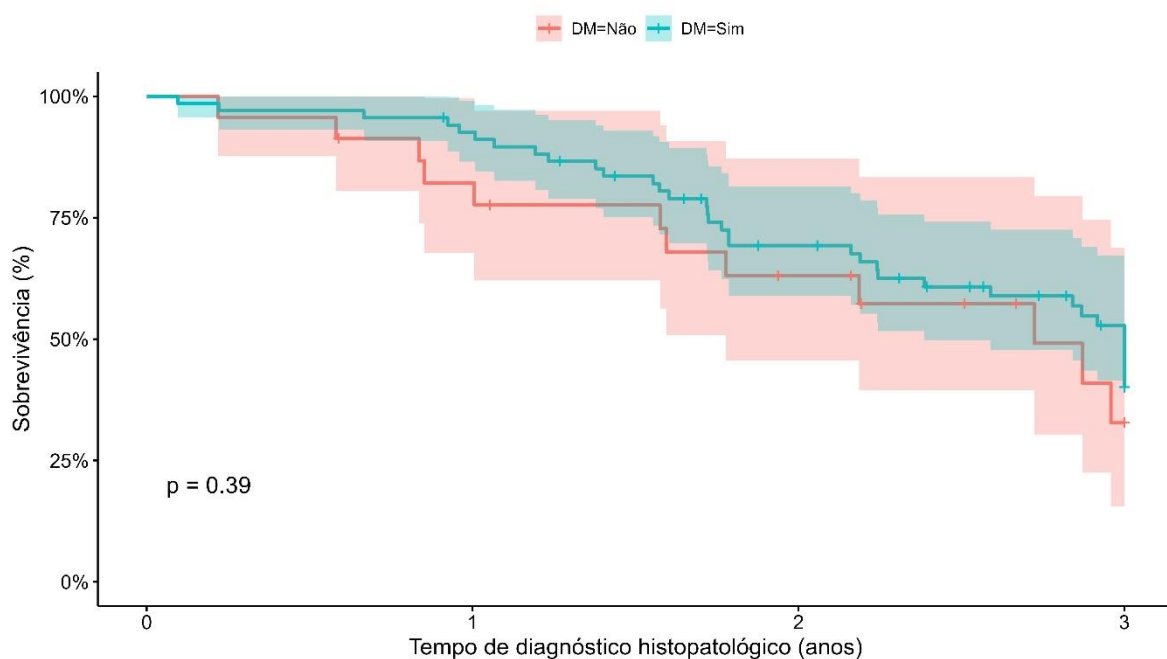
**Figura 13.18.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.18.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	3/10	0,28 (0,05-1)
DM sim	22/45	0,47 (0,34-0,65)

**Figura 13.19** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

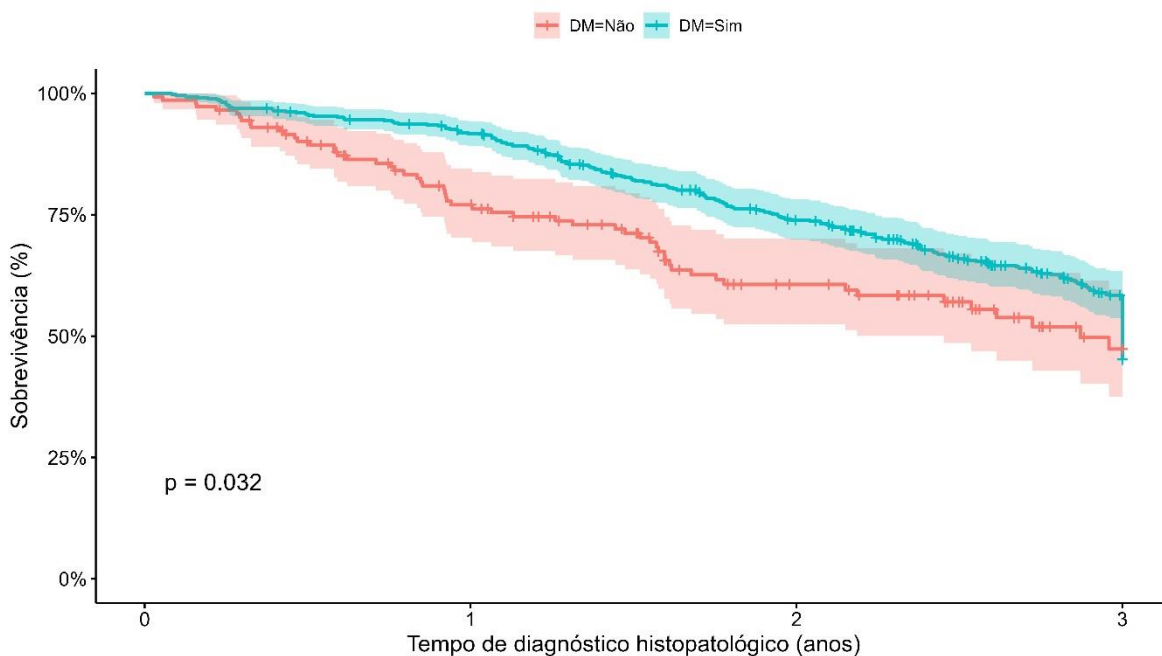


**Tabela 13.19** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	12/23	0,33 (0,16-0,69)
DM sim	35/68	0,40 (0,29-0,56)

Análises: álcool e tabaco segundo (DM)

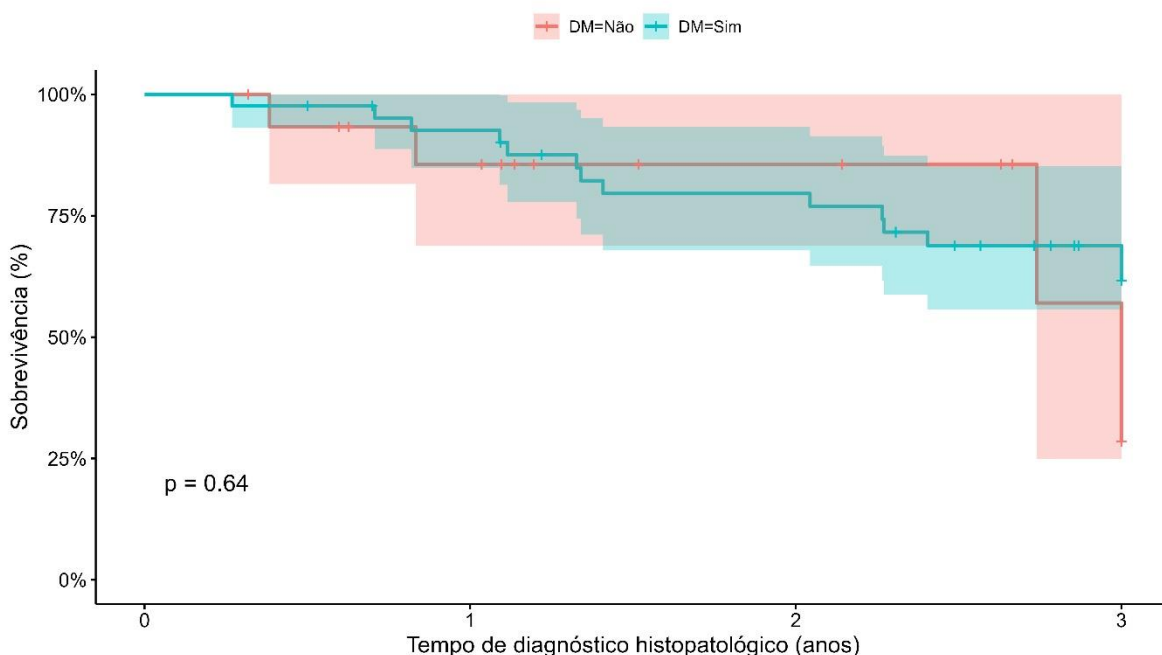
**Figura 13.20.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Consumo de álcool: sim.



**Tabela 13.20.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Consumo de álcool: sim.

Strata	Events/total	3 years
DM não	57/144	0,47 (0,38-0,58)
DM sim	217/446	0,45 (0,40-0,51)

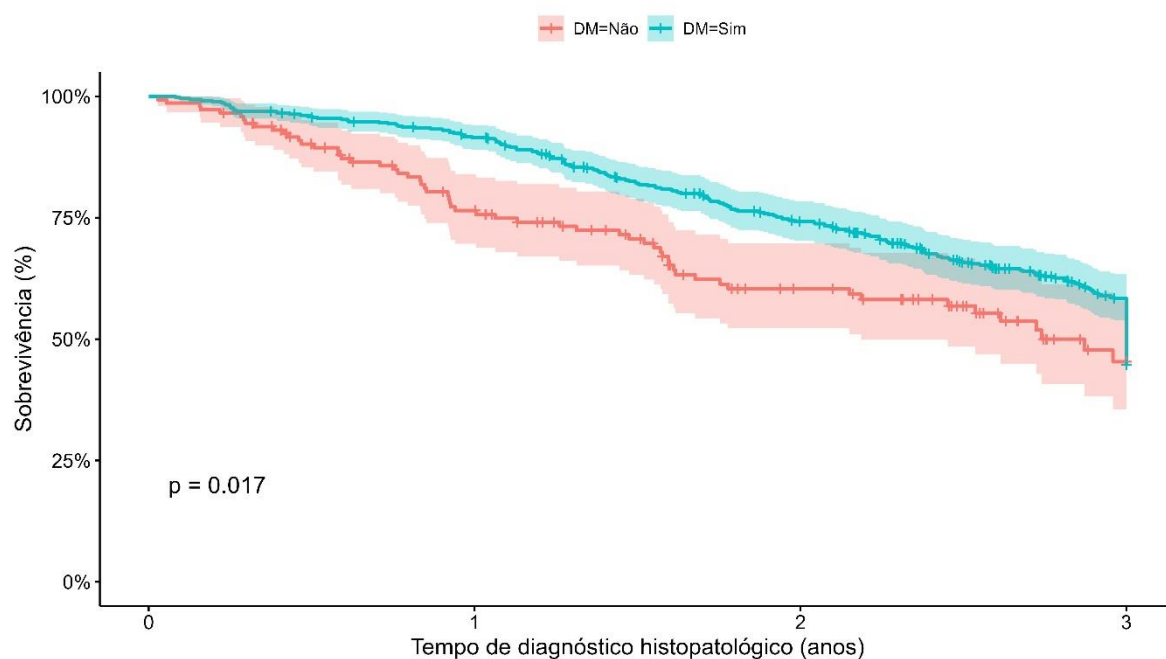
**Figura 13.21** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Consumo de álcool: não.



**Tabela 13.21** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Consumo de álcool: não.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/16	0,29 (0,06-1)
DM sim	14/42	0,62 (0,47-0,80)

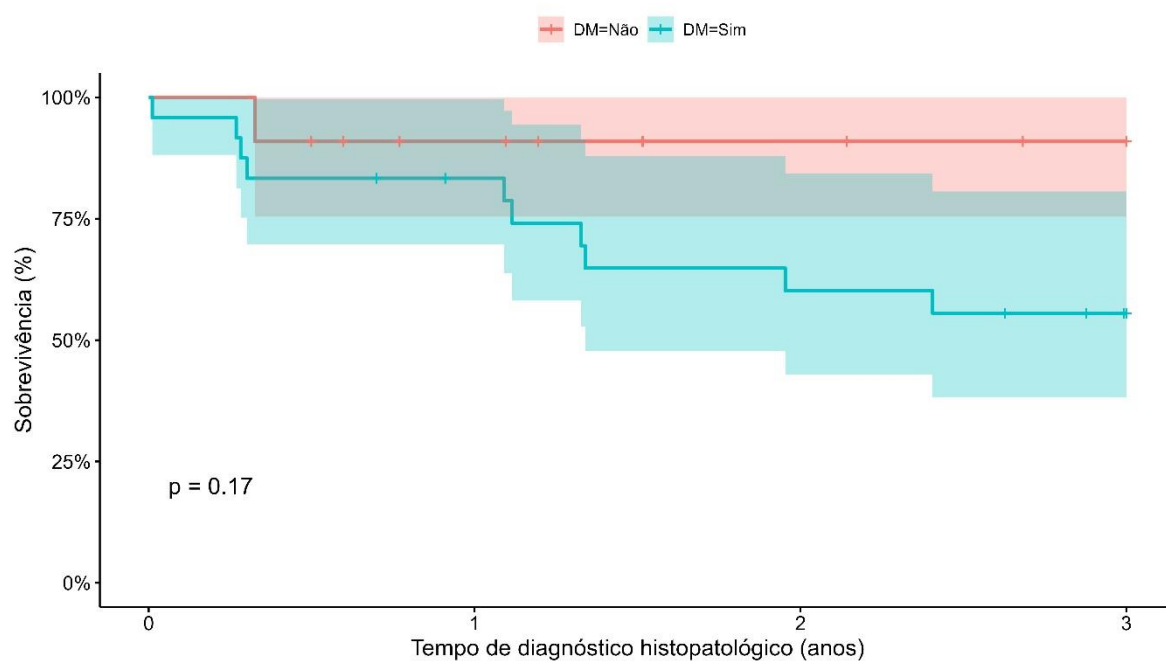
**Figura 13.22.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Tabagismo: sim.



**Tabela 13.22.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Tabagismo: sim.

Strata	Events/total	3 years
DM não	59/145	0,45 (0,35-0,58)
DM sim	225/461	0,45 (0,40-0,50)

**Figura 13.23** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Tabagismo: não.



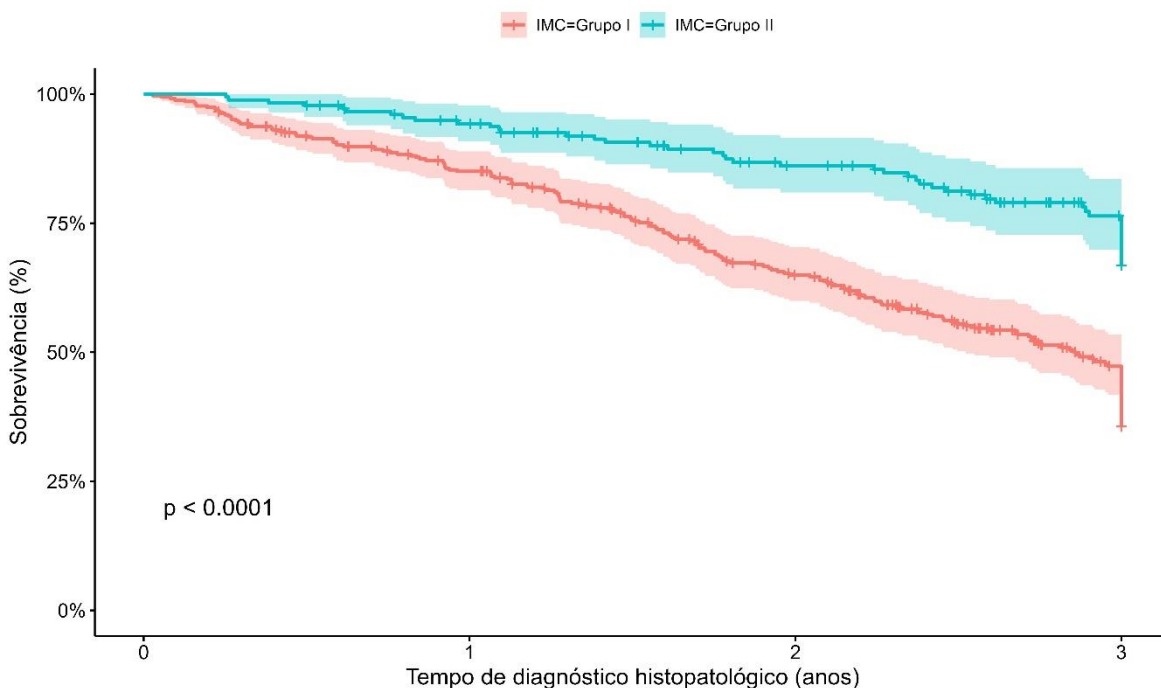
**Tabela 13.23** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Tabagismo: não.



Strata	Events/total	3 years
DM não	1/11	-
DM sim	10/24	-

IMC

**Figura 14.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC.

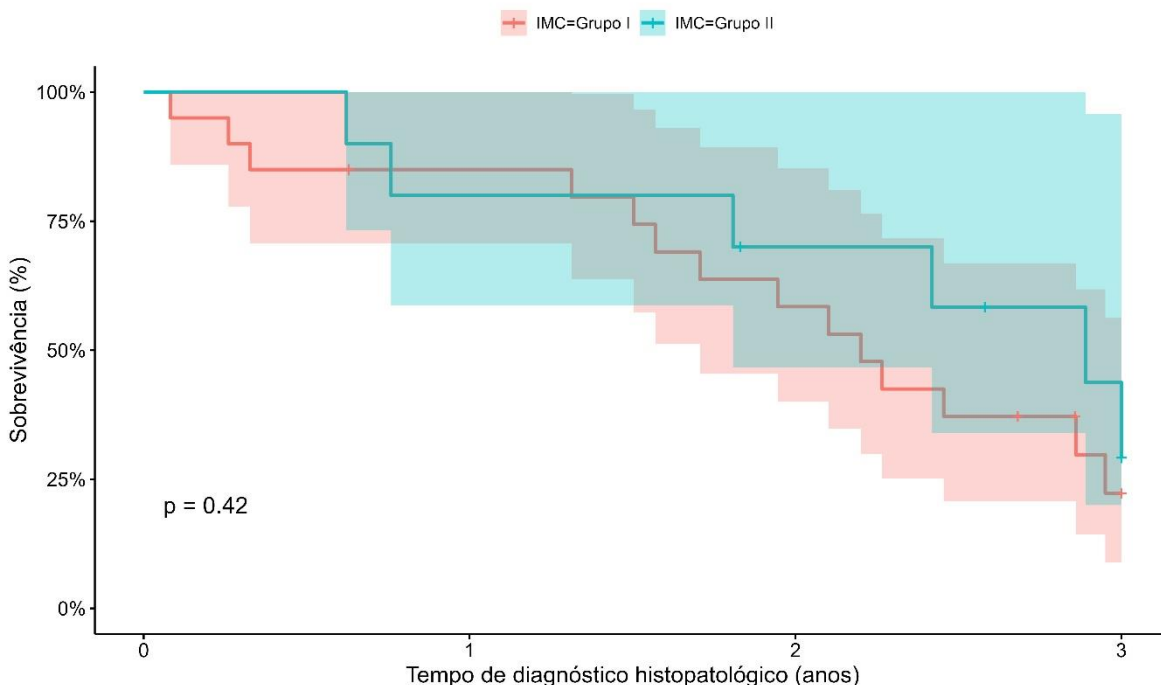


**Tabela 14.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC

Strata	Events/total	3 years
IMC: Grupo I	185/349	0,28(0,16-0,49)
IMC: Grupo II	47/178	0,3 (0,24-0,38)

Estratos segundo IMC

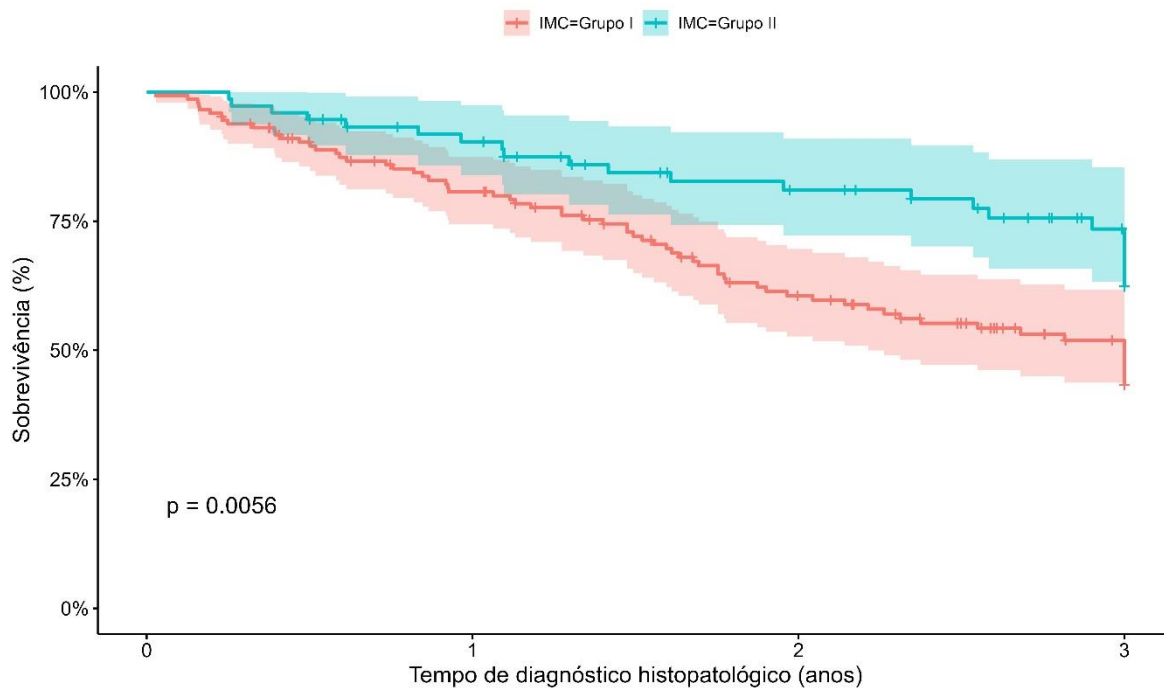
**Figura 15.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço.



**Tabela 15.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	16/20	0,22(0,09-0,56)
IMC II	6/10	0,29 (0,1-0,89)

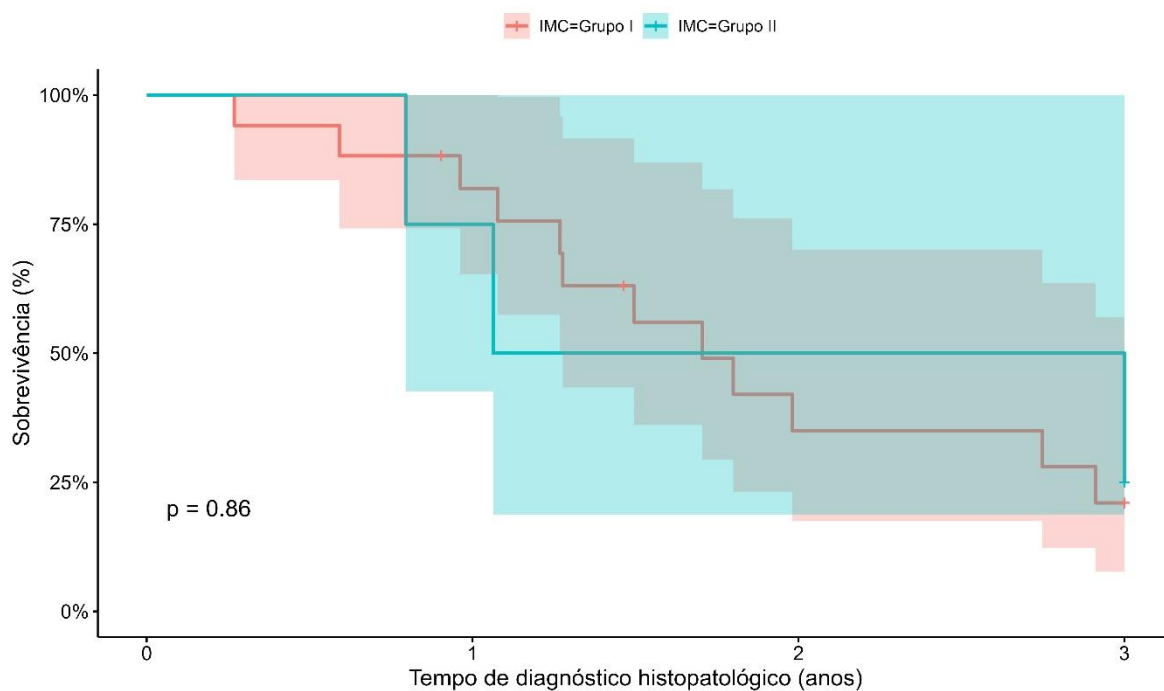
**Figura 16.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral.



**Tabela 16.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC.: Localização do tumor: cavidade oral.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	68/146	0,43(0,35-0,54)
IMC II	22/75	0,62 (0,51-0,77)

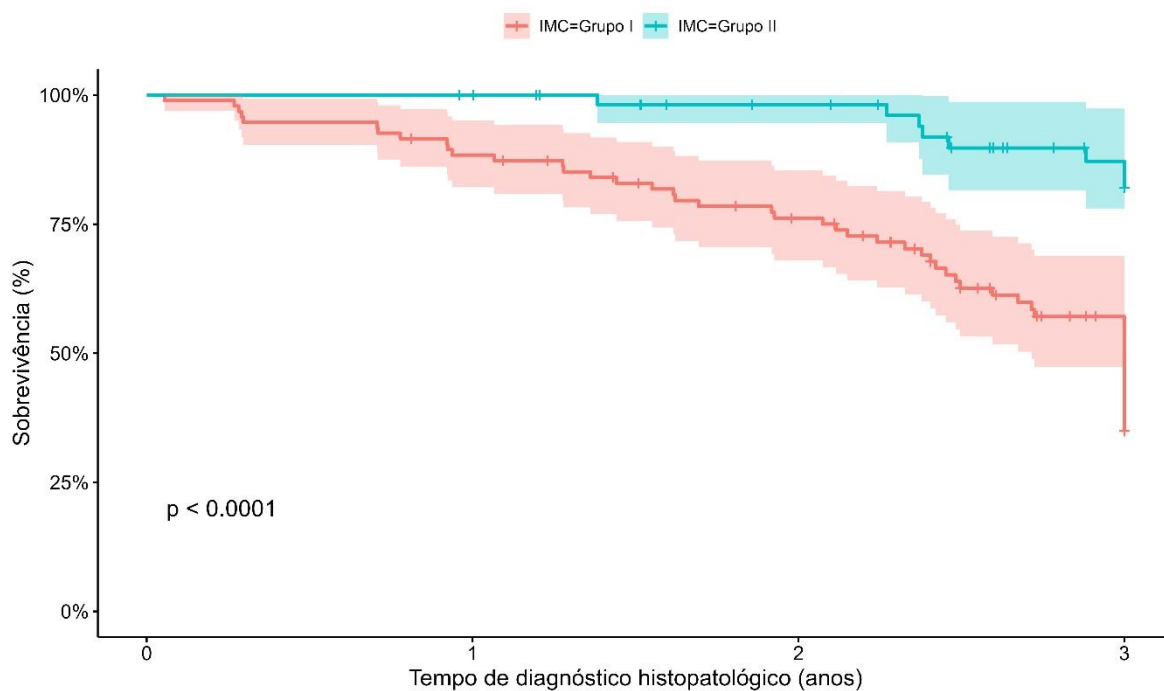
**Figura 17.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe.



**Tabela 17** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	12/17	0,21(0,08-0,57)
IMC: II	3/4	0,25 (0,05-1)

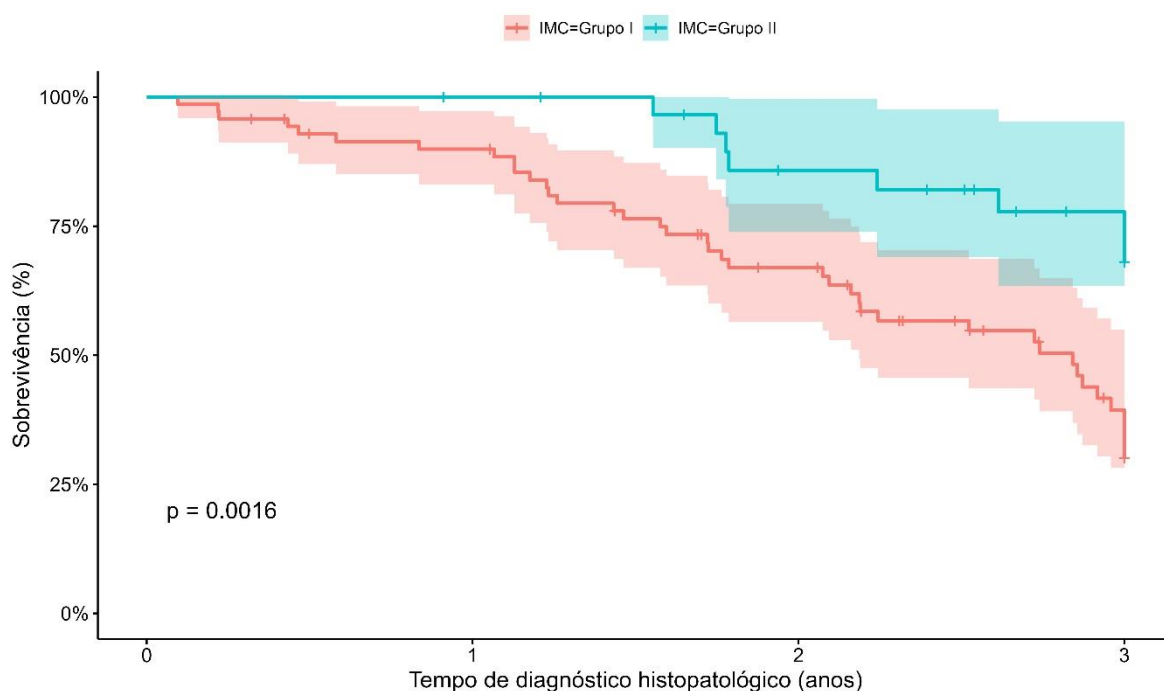
**Figura 18.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe.



**Tabela 18** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	51/95	0,35(0,25-0,48)
IMC II	8/58	0,82 (0,71-0,94)

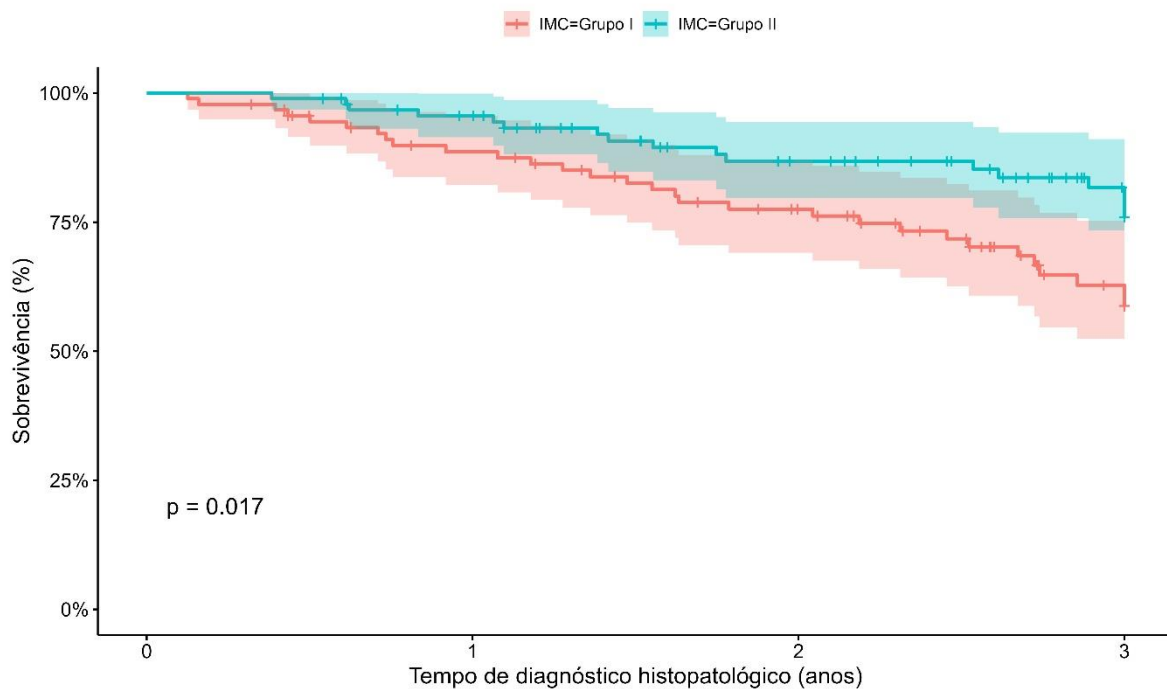
**Figura 19.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe.



**Tabela 19** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	40/71	0,30(0,20-0,46)
IMC II	8/31	0,68 (0,10-0,90)

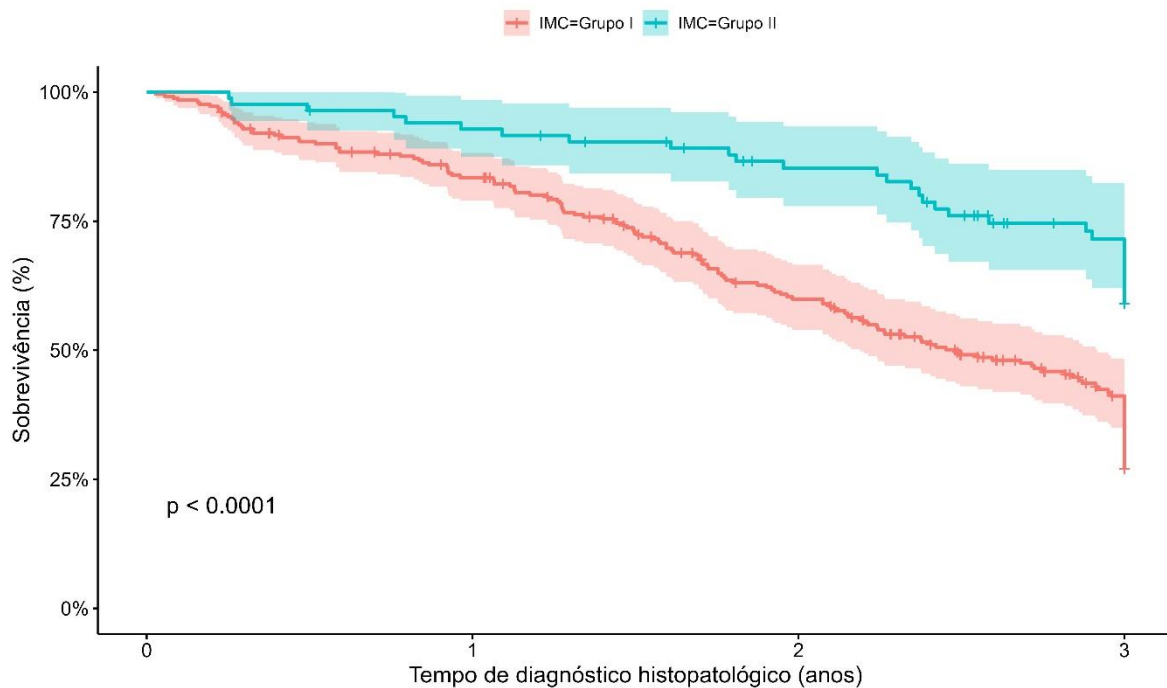
**Figura 20.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2



**Tabela 20** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2

Strata	Events/total	3 years
IMC I	30/92	0,59(0,48-0,72)
IMC II	17/93	0,76 (0,66-0,87)

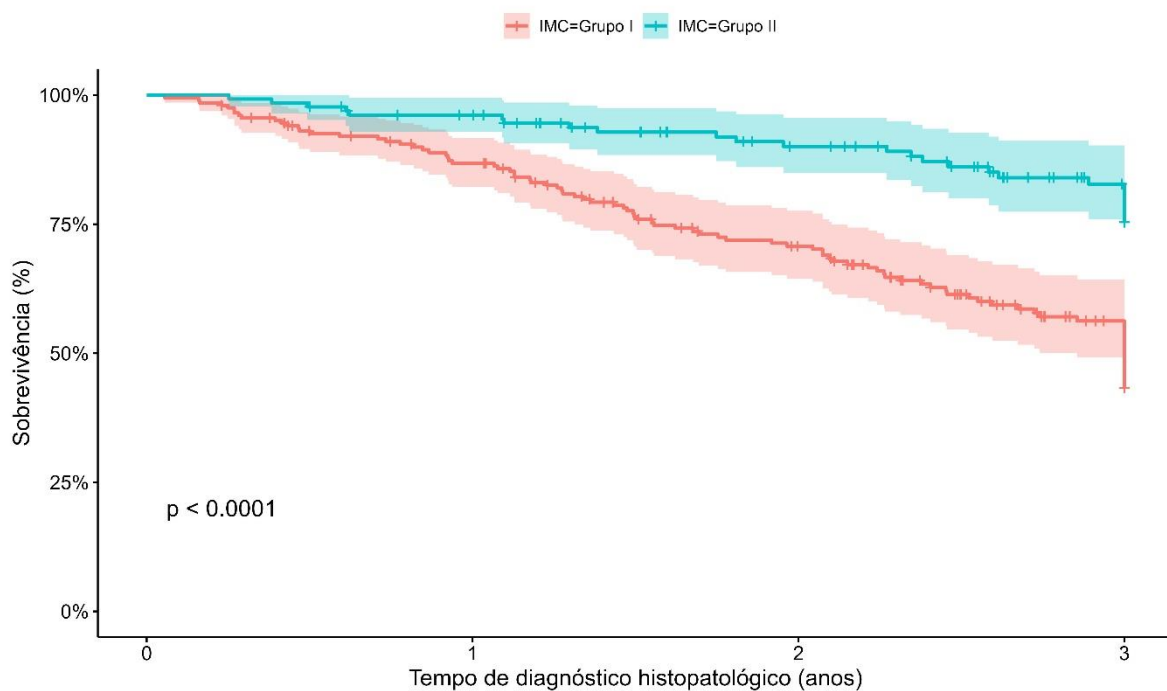
**Figura 21.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T3, T4a e T4b



**Tabela 21** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T3, T4a e T4b

Strata	Events/total	3 years
IMC I	155/252	0,27(0,21-0,34)
IMC II	30/84	0,59 (0,49-0,72)

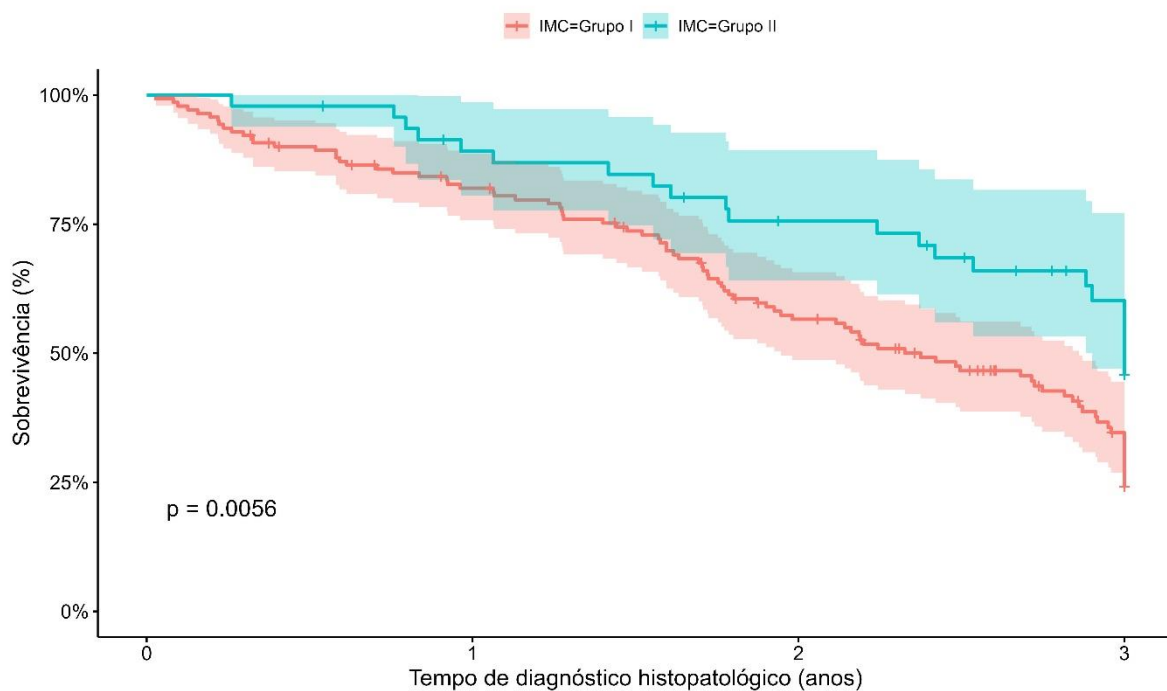
**Figura 22.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N0 e N1



**Tabela 22** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N0 e N1

Strata	Events/total	3 years
IMC I	92/203	0,43(0,36-0,52)
IMC II	25/131	0,75 (0,67-0,85)

**Figura 23.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3

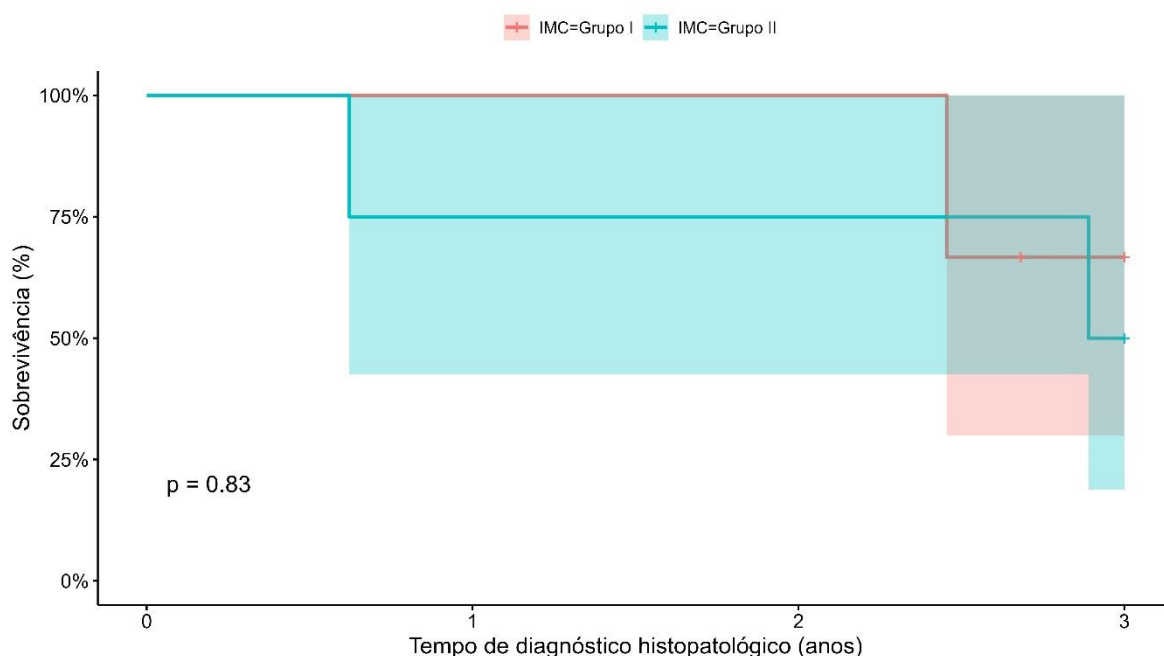


**Tabela 23** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3

Strata	Events/total	3 years
IMC I	92/141	0,24(0,17-0,34)
IMC II	22/47	0,46 (0,32-0,65)

Novas análises: localização do tumor e estadiamento (IMC)

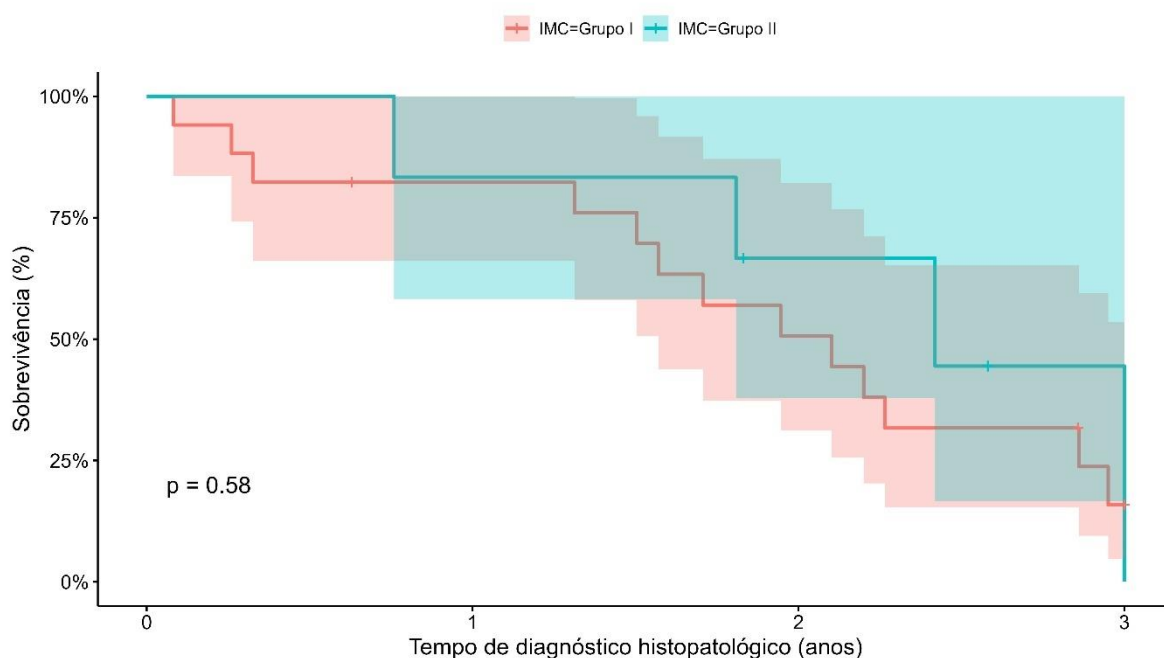
**Figura 23.1** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 23.1** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	1/3	-
IMC II	2/4	0,50 (0,19-1)

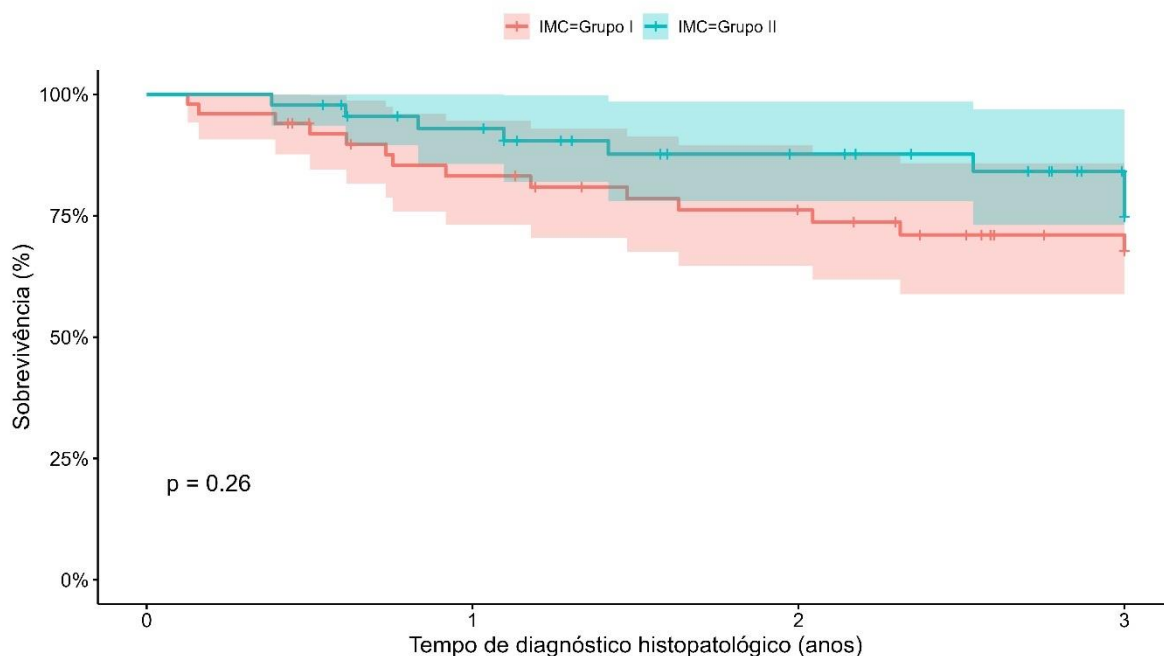
**Figura 23.2** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 23.2** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	13/17	0,16 (0,05-0,53)
IMC II	4/6	0

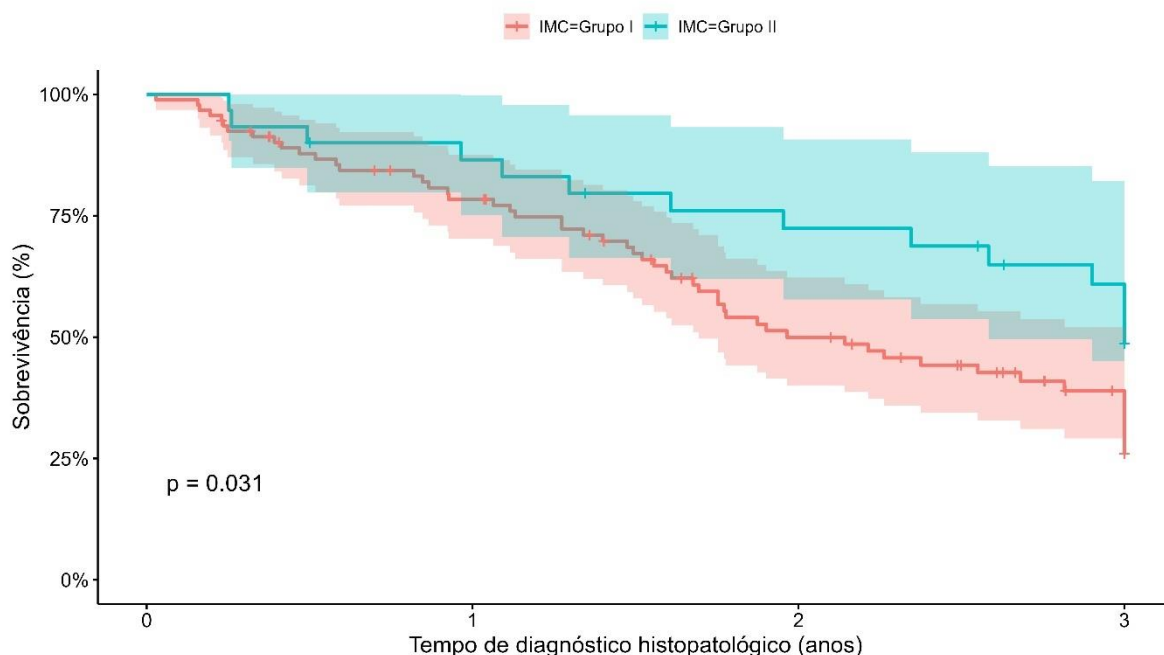
**Figura 23.3** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 23.3** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	14/50	0,68 (0,55-0,84)
IMC II	8/46	0,75 (0,60-0,93)

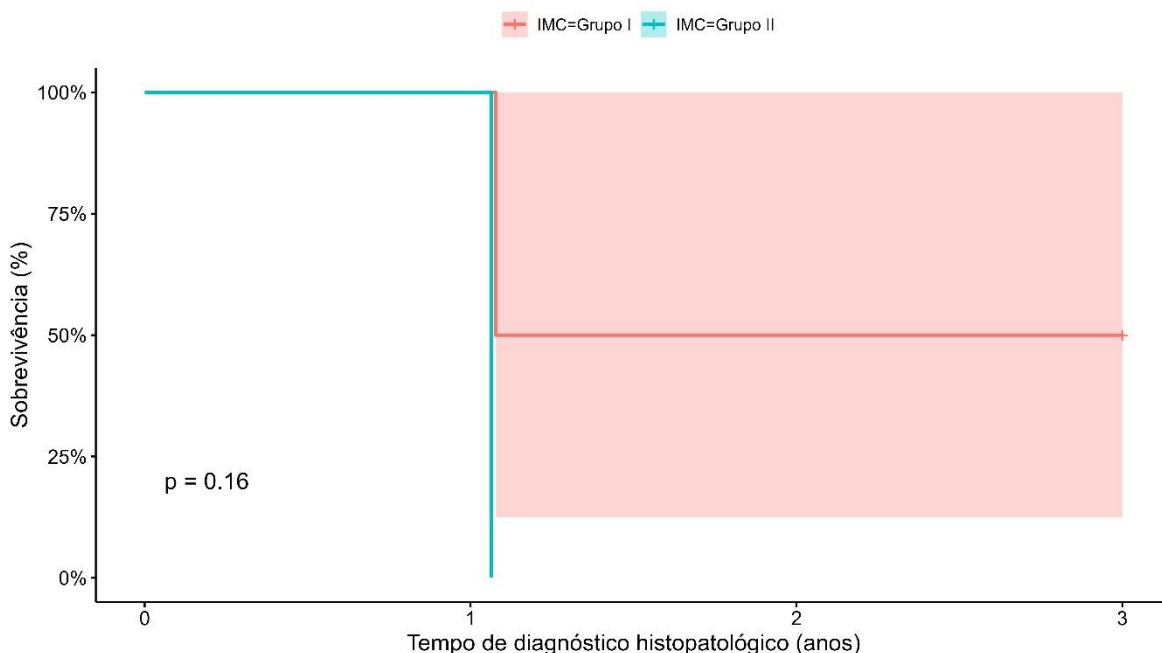
**Figura 23.4** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 23.4** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	54/92	0,26 (0,17-0,40)
IMC II	14/30	0,49 (0,33-0,72)

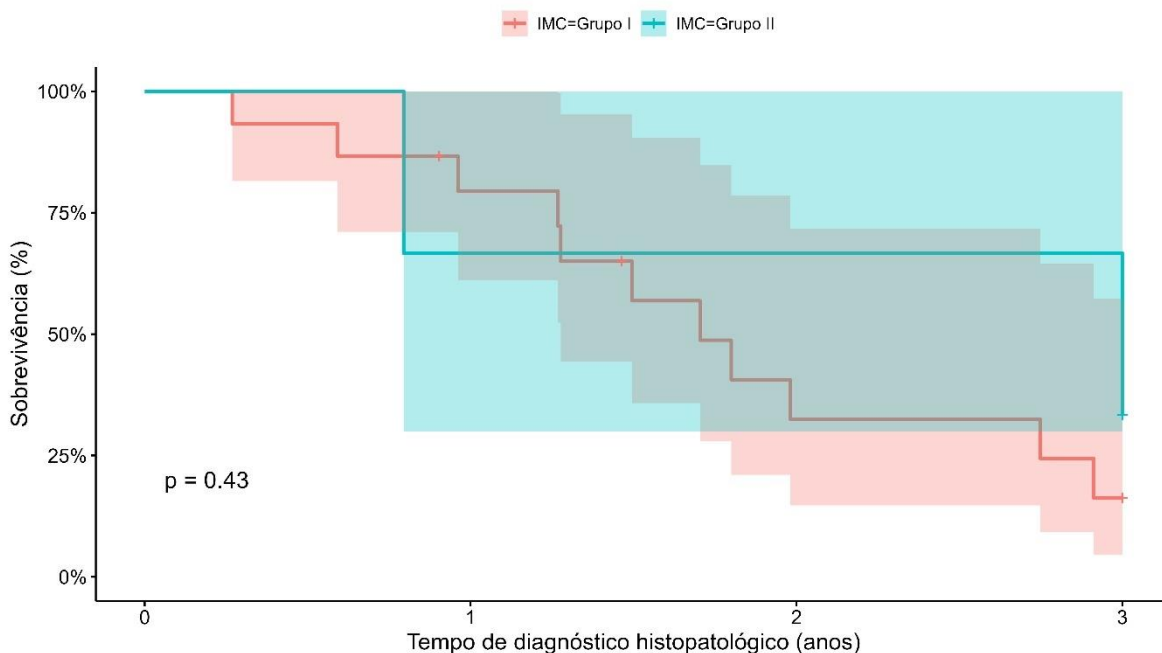
**Figura 23.5** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 23.5** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	1/2	-
IMC II	1/1	-

**Figura 23.6** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

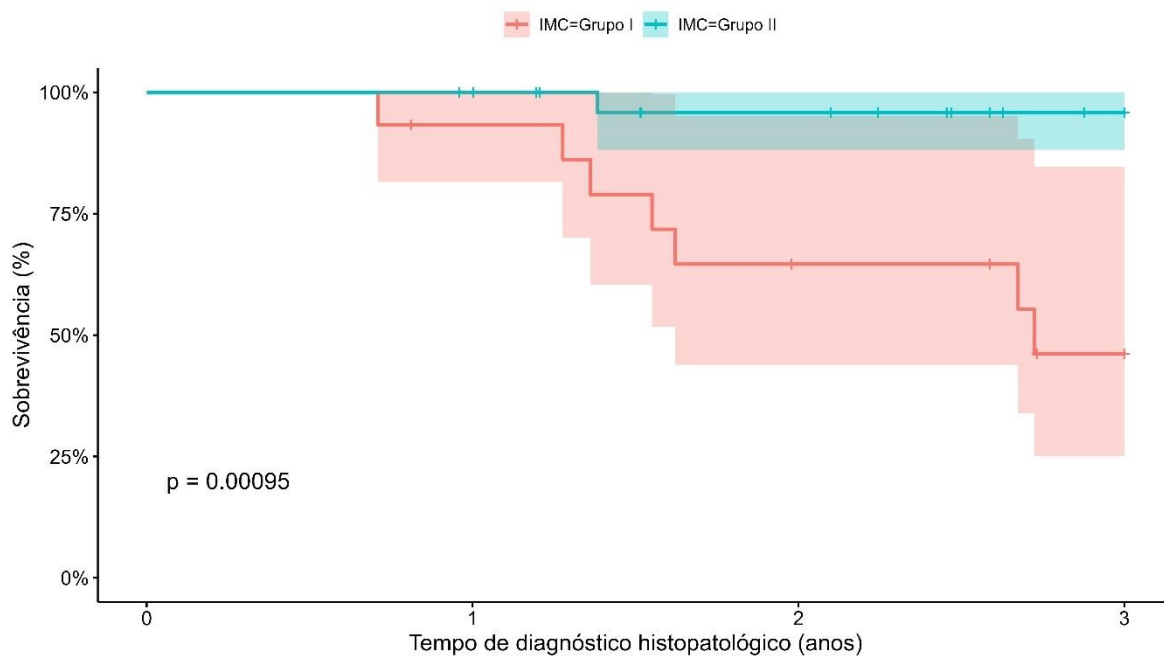


**Tabela 23.6** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
IMC: I	11/15	0,16 (0,05-0,57)
IMC: II	2/3	0,33 (0,07-1)



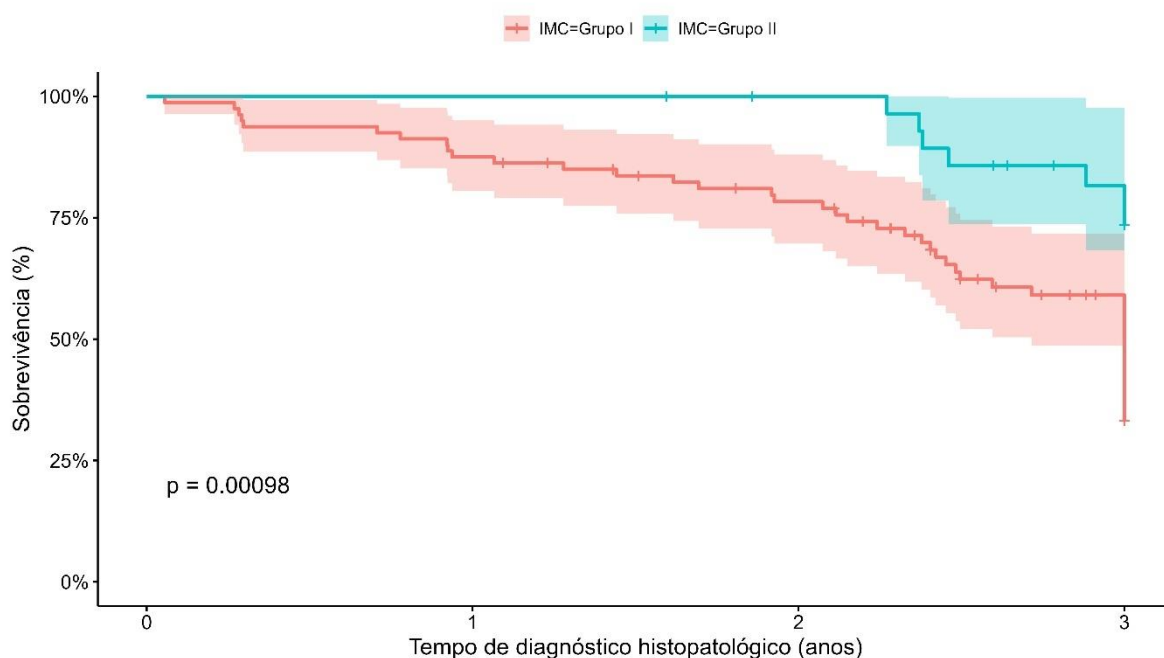
**Figura 23.7** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 23.7** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
IMC: Grupo I	7/15	0,46 (0,25-0,85)
IMC: Grupo II	1/28	-

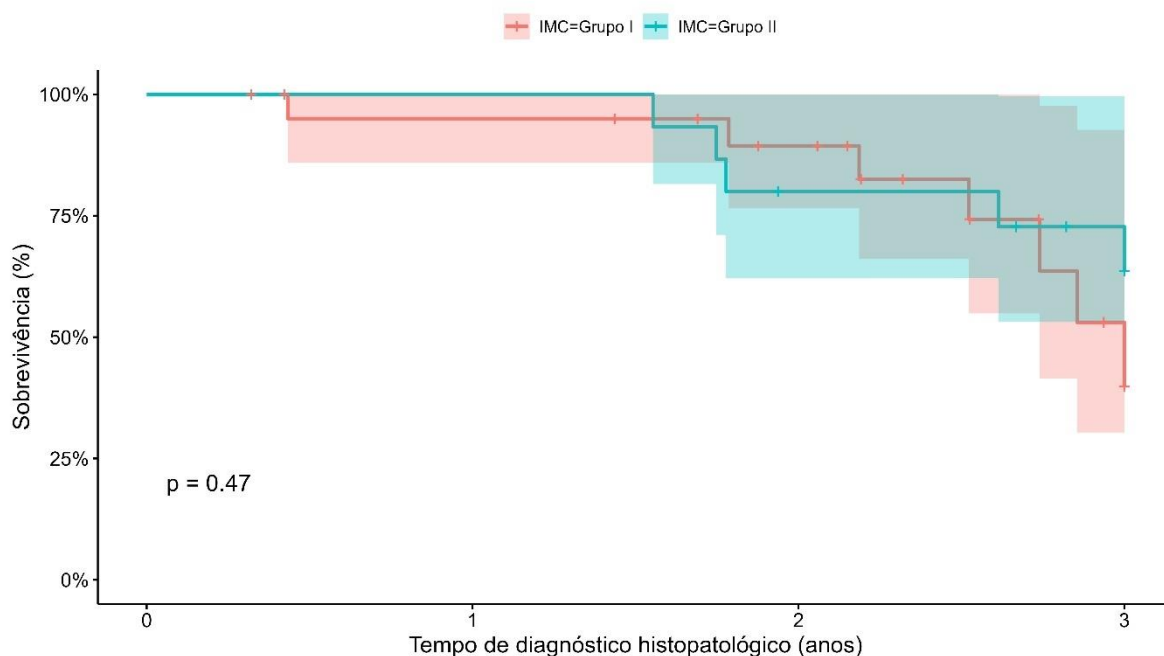
**Figura 23.8** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 23.8** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	44/80	0,33 (0,23-0,48)
IMC II	7/30	0,73 (0,58-0,93)

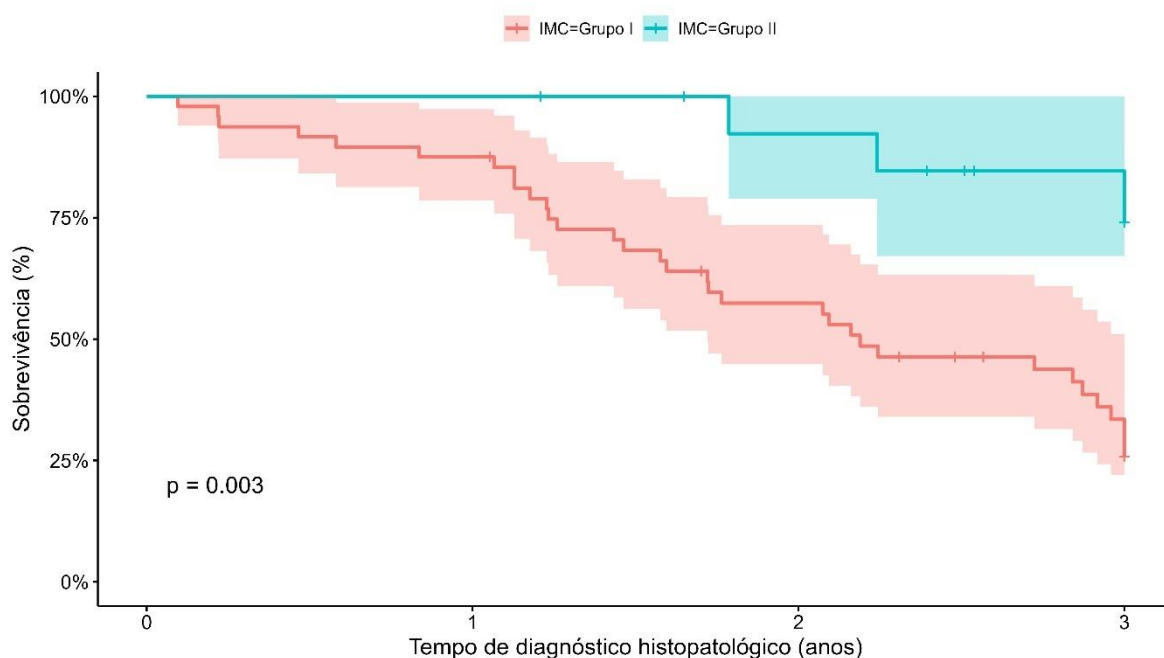
**Figura 23.9** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 23.9** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
IMC: Grupo I	7/22	0,4 (0,18-0,88)
IMC: Grupo II	5/15	0,64 (0,42-0,96)

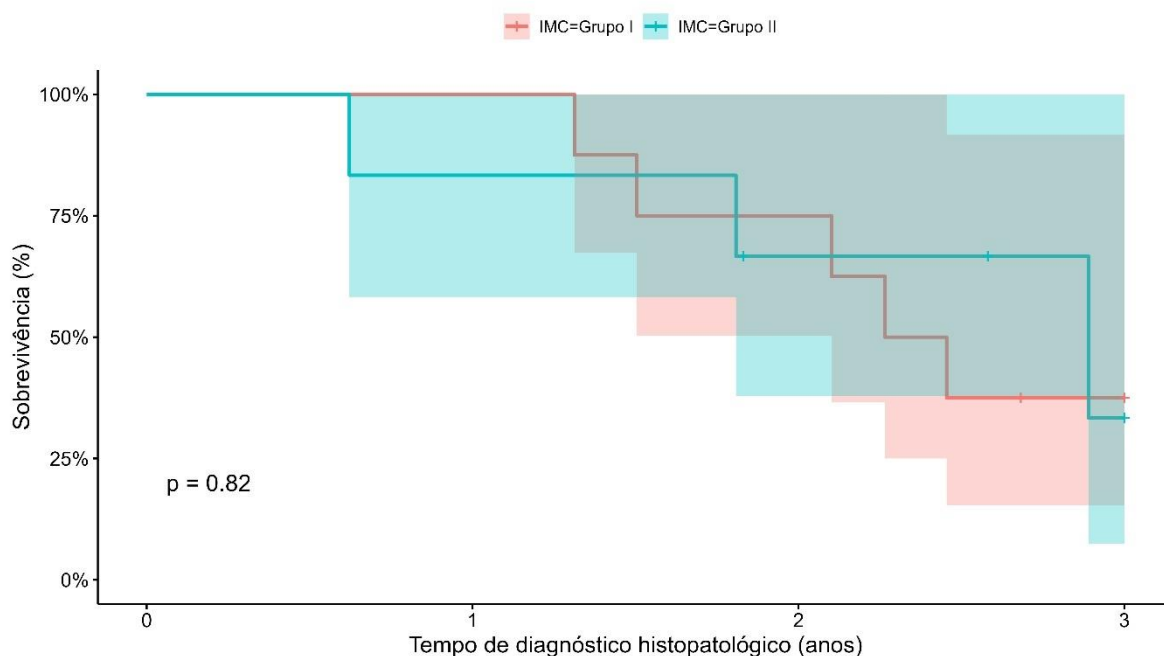
**Figura 23.10** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 23.10** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	33/48	0,26 (0,15-0,43)
IMC II	3/15	0,74 (0,52-1)

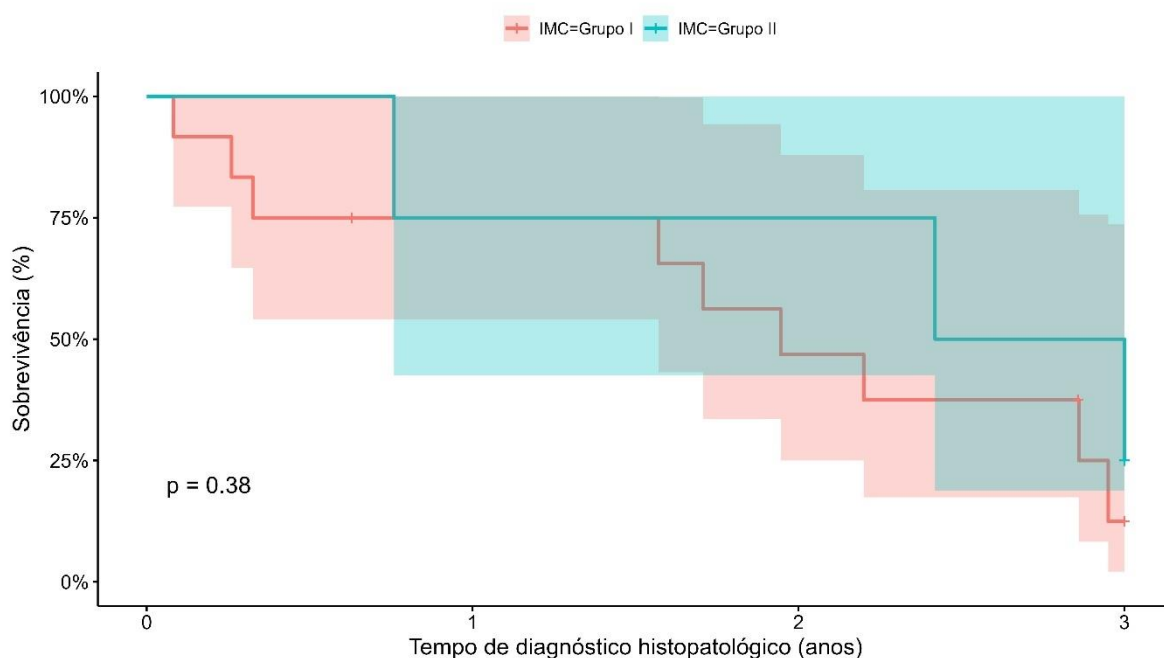
**Figura 23.11.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.11.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	5/8	-
IMC II	3/6	0,33 (0,07-1)

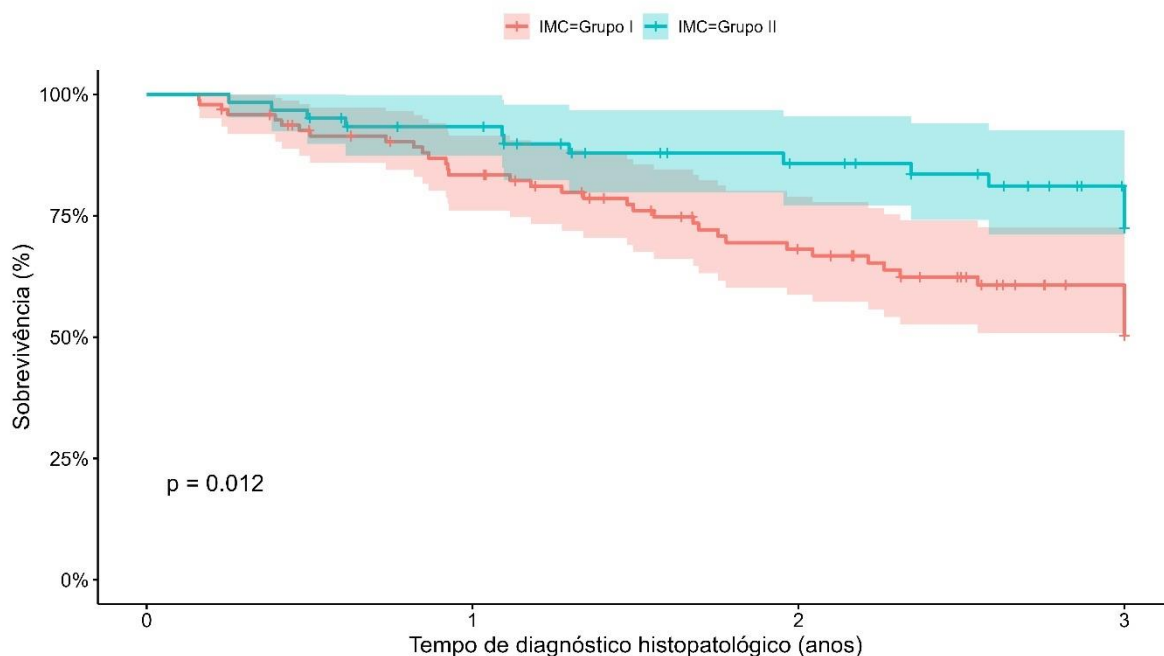
**Figura 23.12** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 23.12** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cabeça e pescoço e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	9/12	0,13 (0,02-0,74)
IMC II	3/4	0,25 (0,05-1)

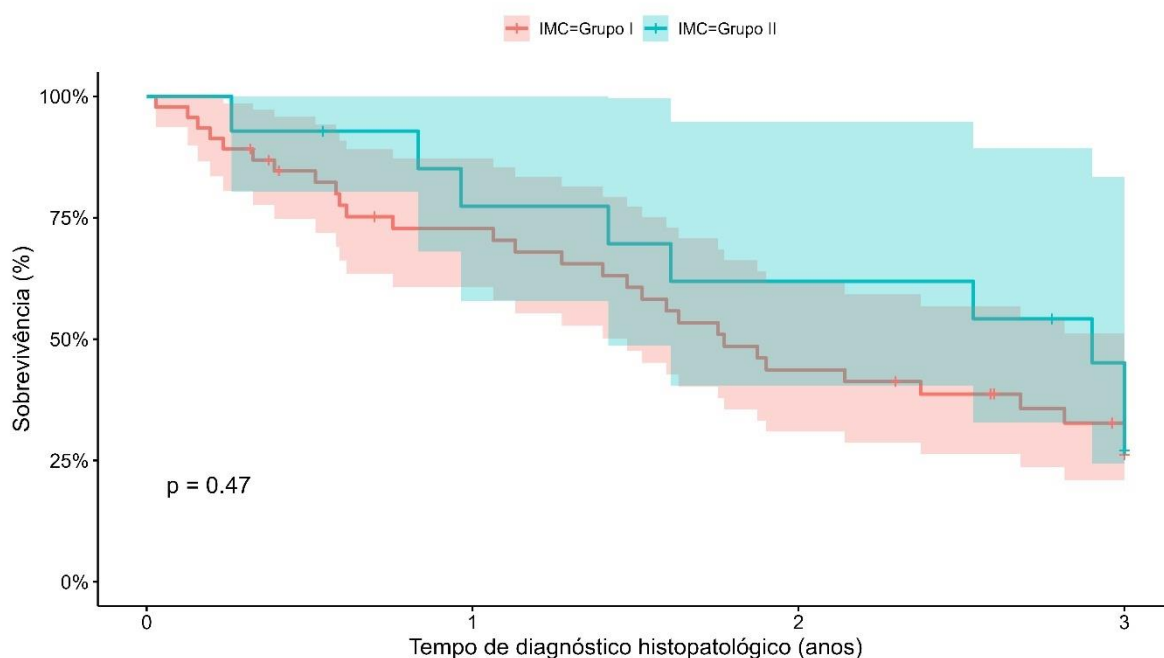
**Figura 23.13.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 23.13.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	37/95	0,5 (0,39-0,64)
IMC II	13/61	0,72 (0,60-0,87)

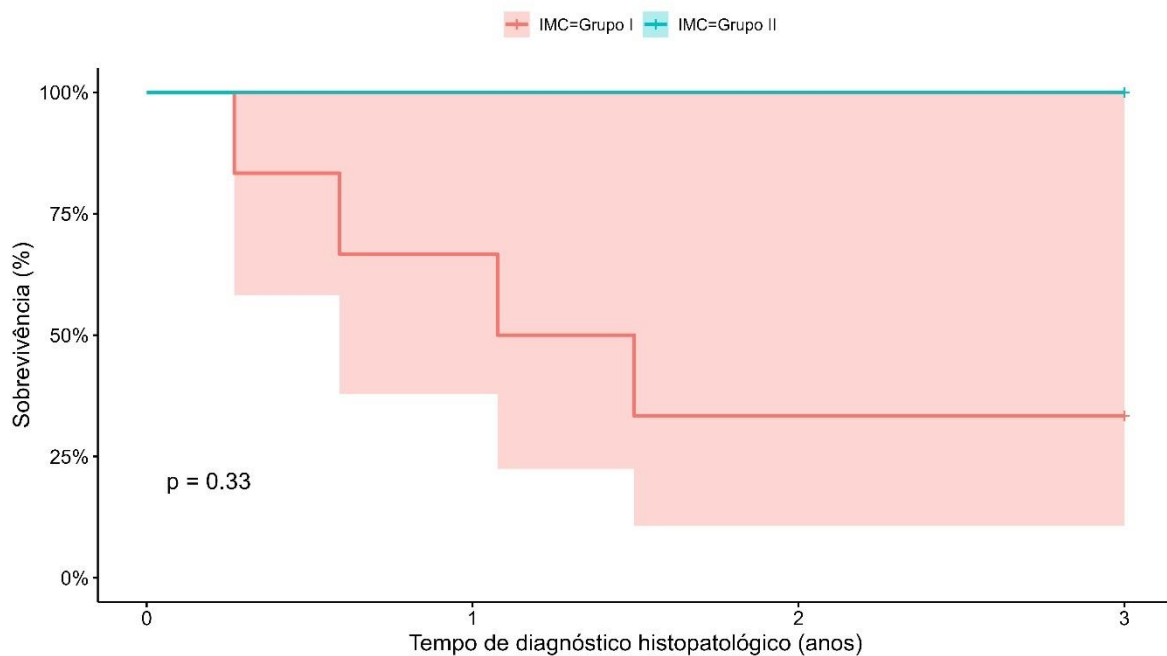
**Figura 23.14** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 23.14** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Cavidade oral e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	30/46	0,26 (0,15-0,45)
IMC II	9/14	0,27 (0,11-0,70)

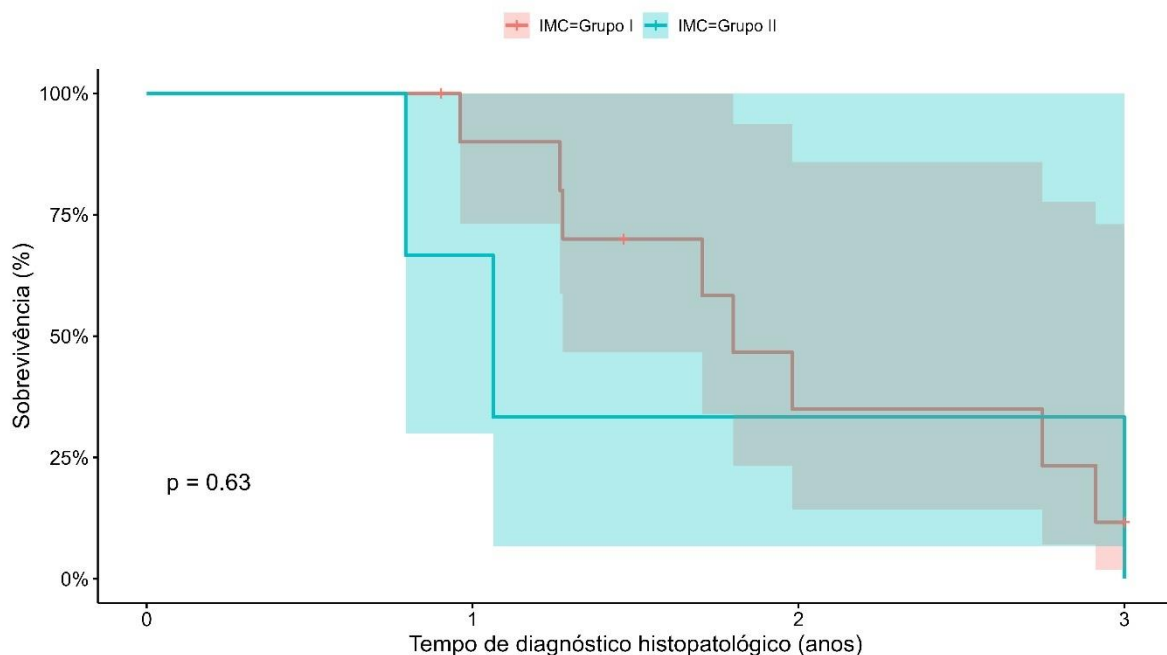
**Figura 23.15.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 23.15.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	4/6	-
IMC II	0/1	-

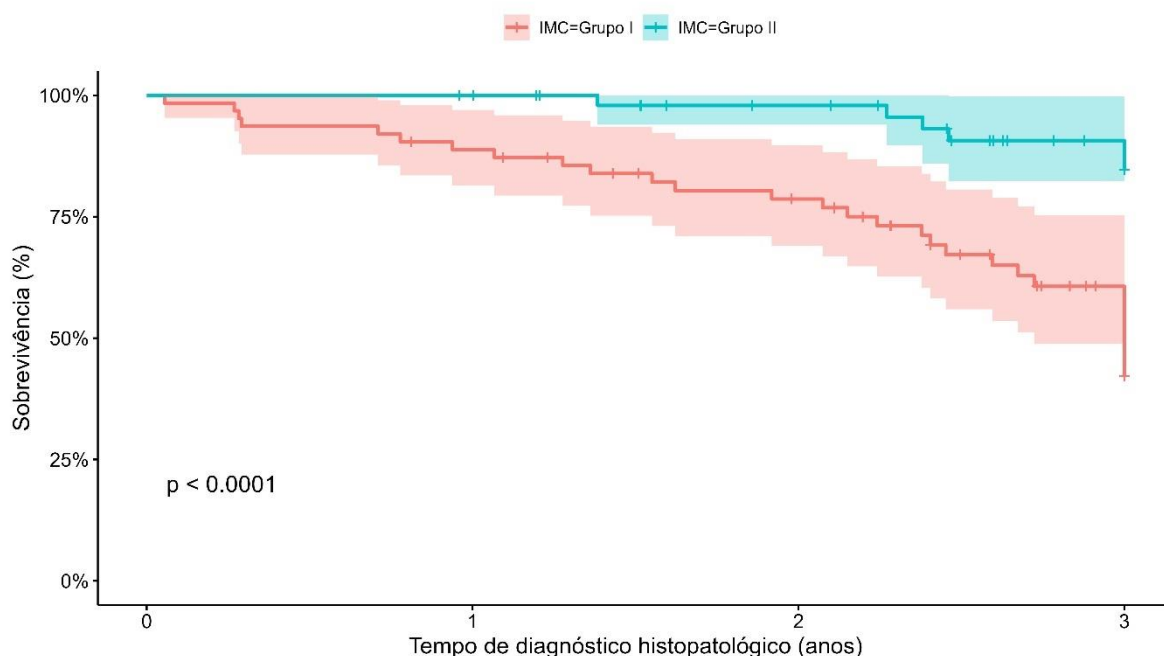
**Figura 23.16** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 23.16** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	8/11	0,12 (0,02-0,73)
IMC II	3/3	0

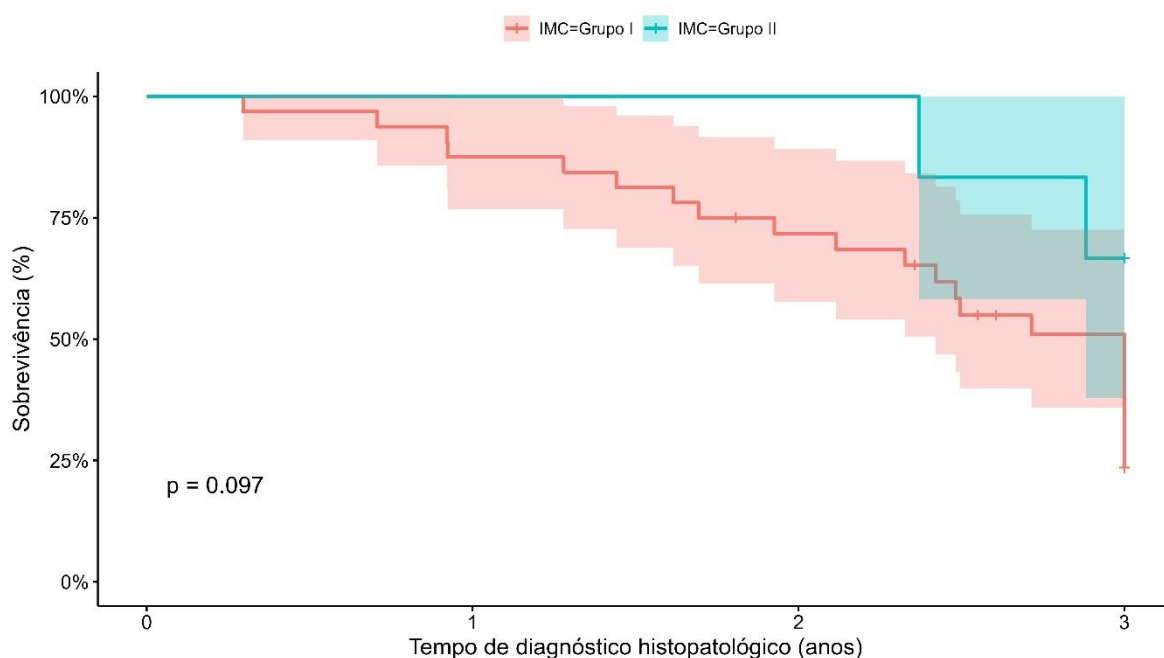
**Figura 23.17.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 13.17.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	29/63	0,42 (0,30-0,60)
IMC II	6/52	0,85 (0,74-0,97)

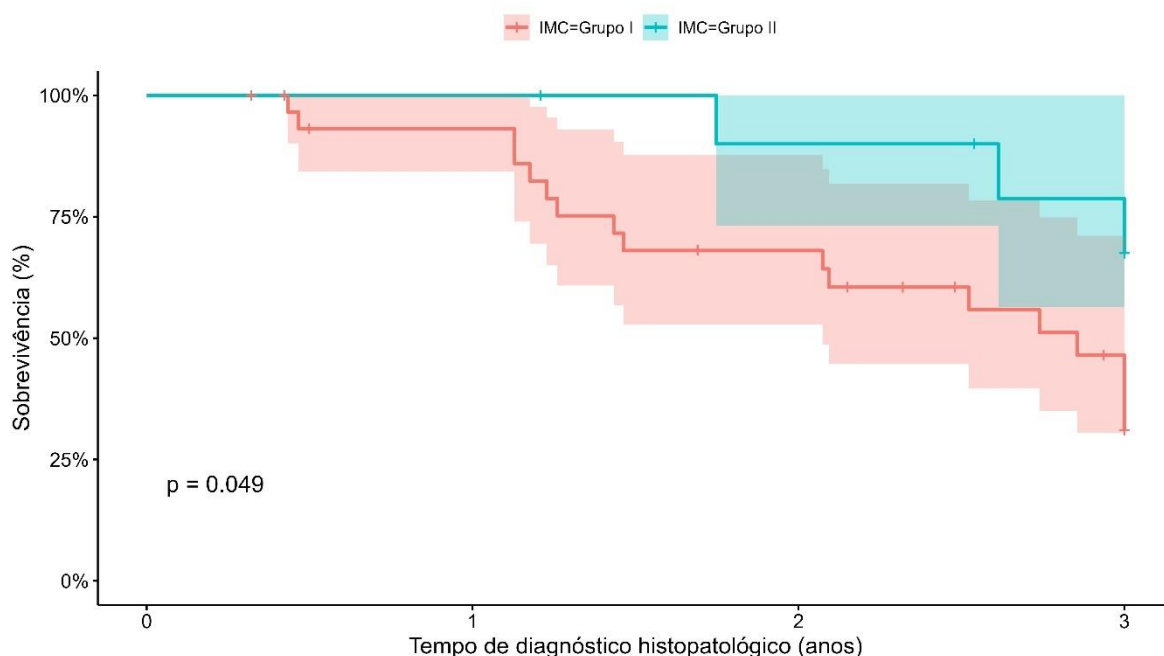
**Figura 23.18** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.



**Tabela 23.18** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	22/32	0,24 (0,12-0,47)
IMC II	2/6	0,71 (0,38-1)

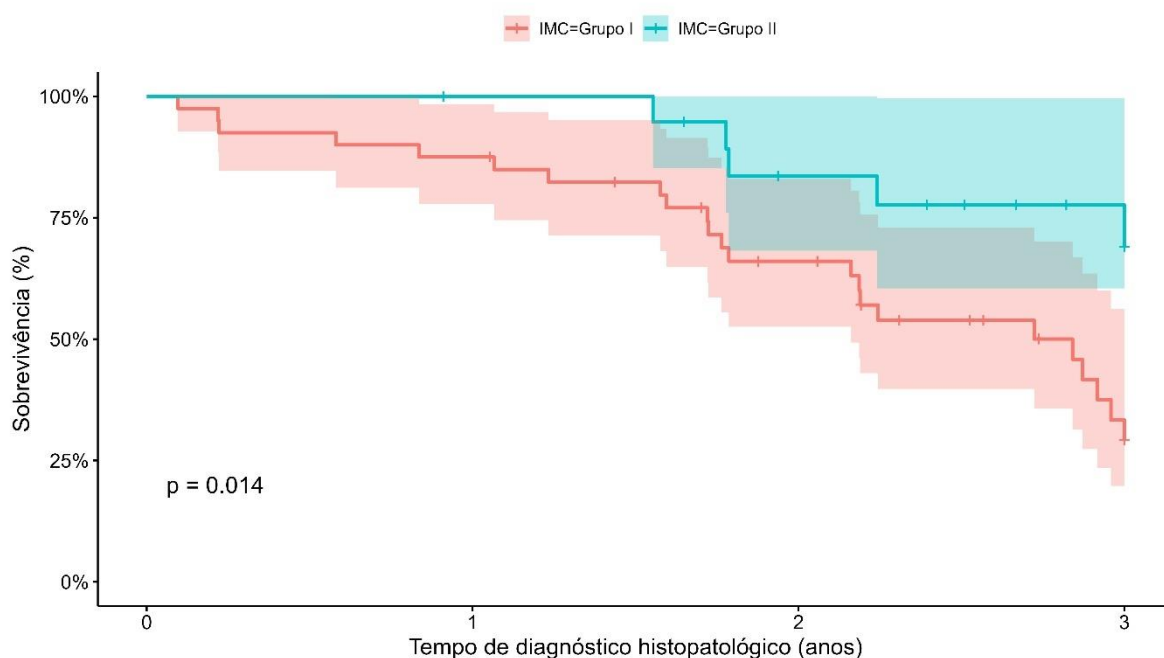
**Figura 23.19.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 23.19.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	17/31	0,31 (0,17-0,58)
IMC II	3/11	0,68 (0,43-1)

**Figura 23.20** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

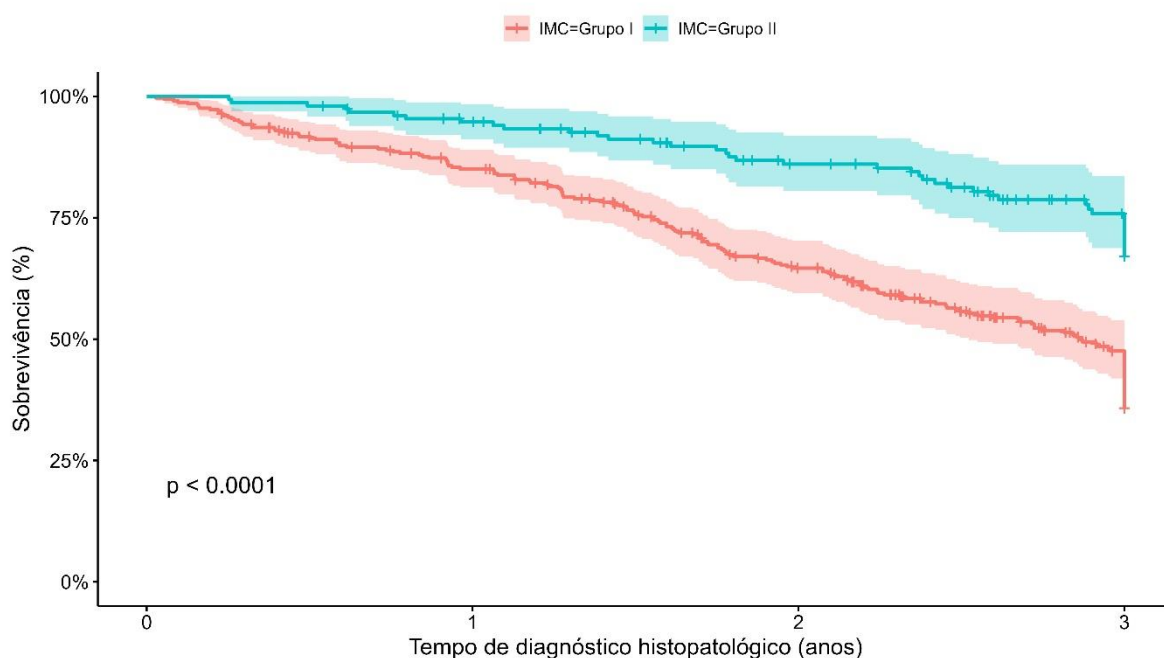


**Tabela 23.20** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe e N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	23/40	0,29 (0,16-0,52)
IMC II	5/20	0,69 (0,49-0,97)

Novas análises: álcool e tabaco segundo (ICM)

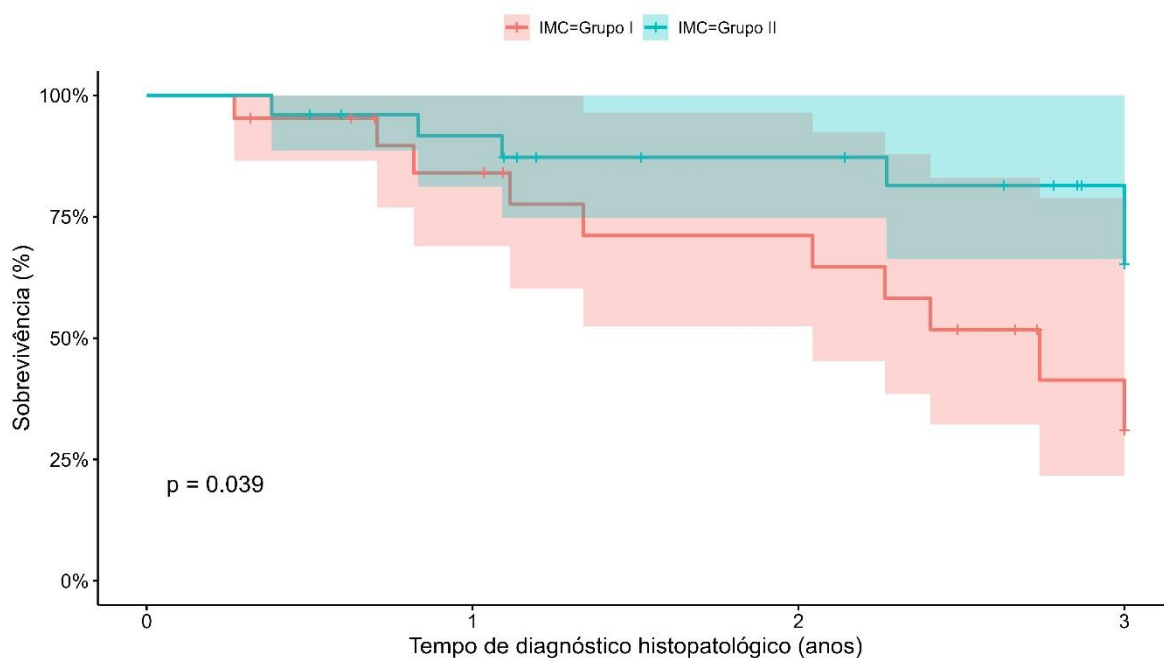
**Figura 23.21.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Consumo de álcool: sim.



**Tabela 23.21.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Consumo de álcool: sim.

Strata	Events/total	3 years
IMC: Grupo I	175/328	0,36 (0,30-0,42)
IMC: Grupo II	41/153	0,67 (0,59-0,76)

**Figura 23.22** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Consumo de álcool: não.

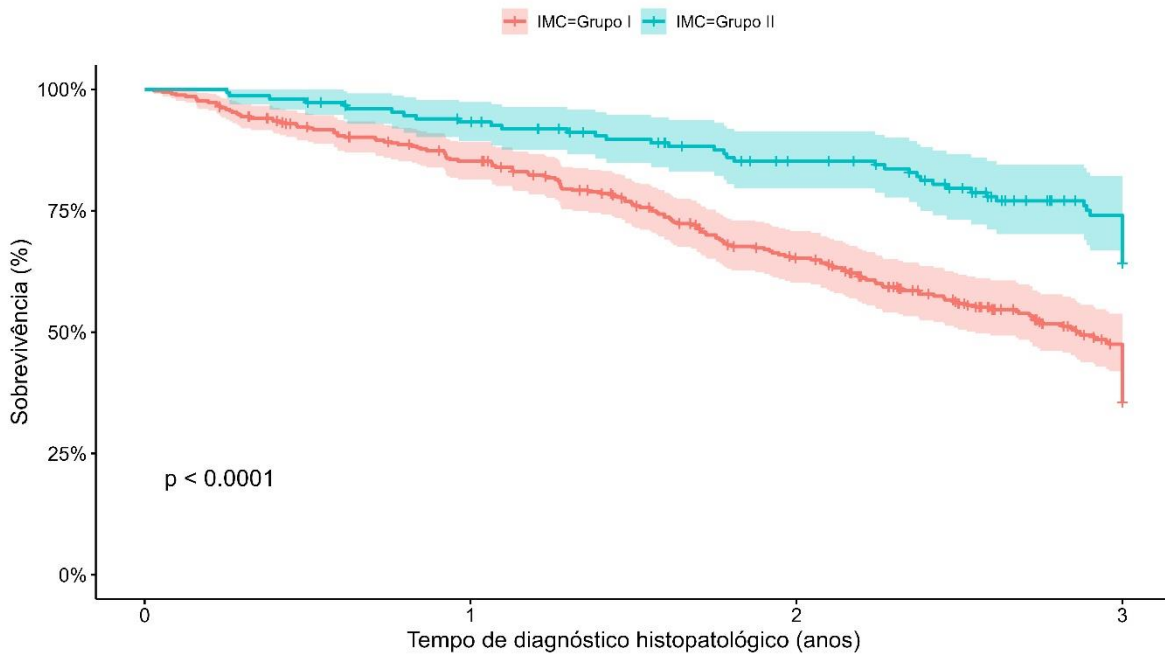


**Tabela 23.22** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Consumo de álcool: não.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	10/21	0,31 (0,13-0,73)
IMC II	6/25	0,65 (0,45-0,95)



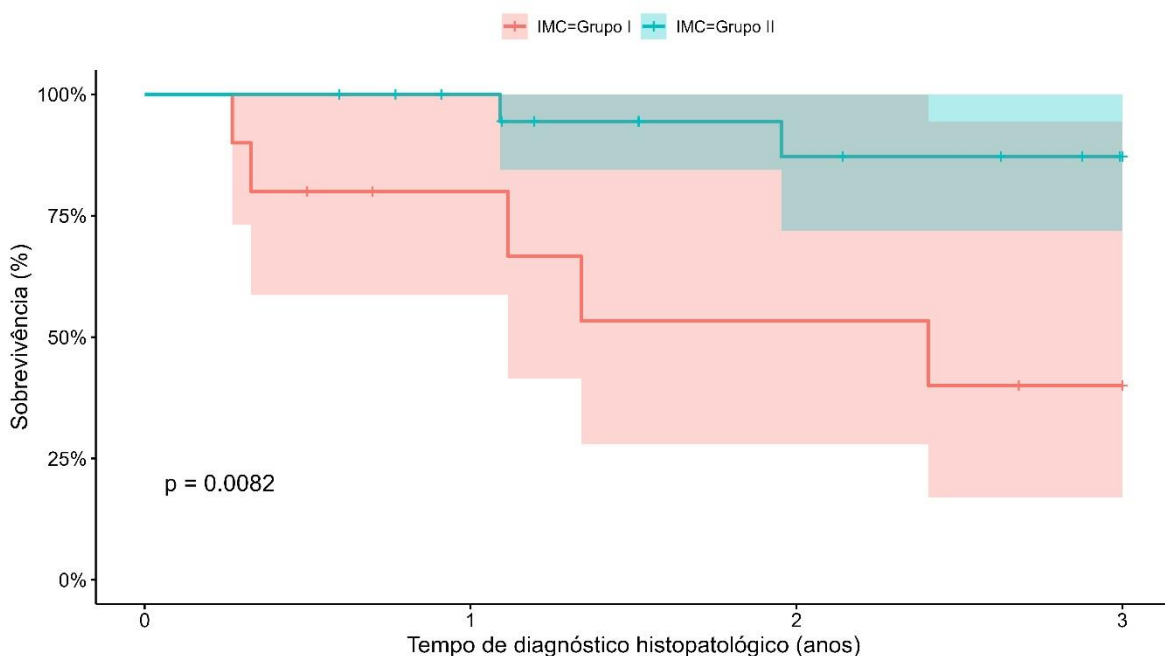
**Figura 23.23.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Tabagismo: sim.



**Tabela 23.23.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Tabagismo: sim.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	180/339	0,36 (0,30-0,42)
IMC II	44/150	0,64 (0,56-0,74)

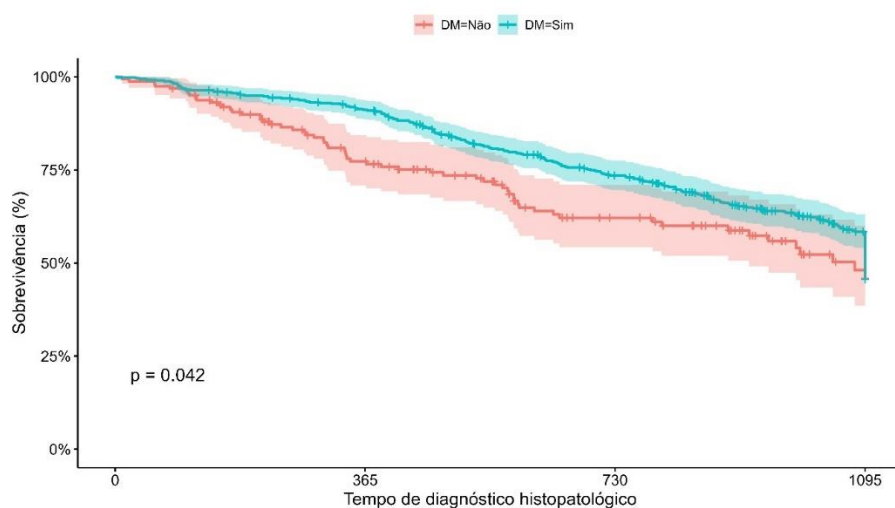
**Figura 23.24** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Tabagismo: não.



**Tabela 23.24** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Tabagismo: não.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	5/10	-
IMC II	2/21	-

**Figura 1.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

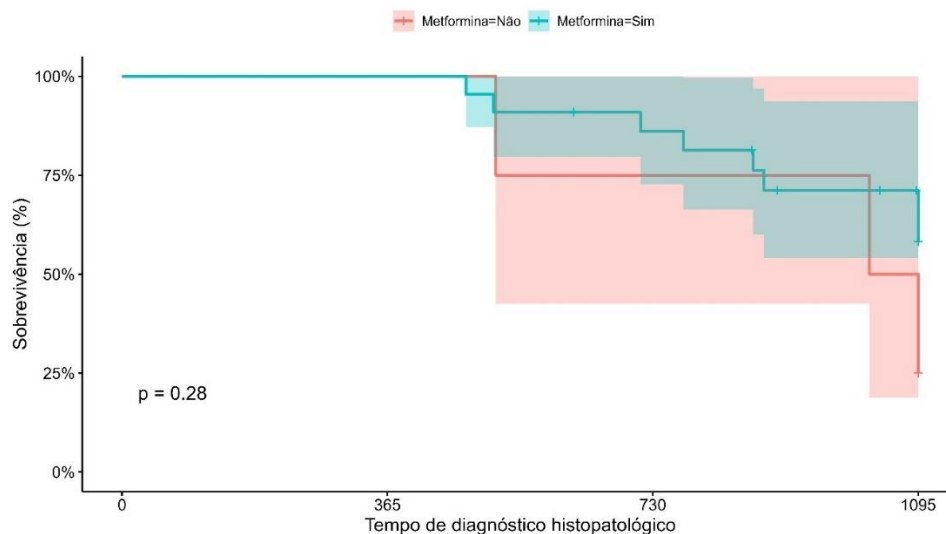


**Tabela 1.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus.

Strata	Events/total	3 years
DM não	62/161	0,46(0,36-0,58)
DM sim	240/498	0,46(0,41-0,51)

#### Metformina

**Figura 2.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

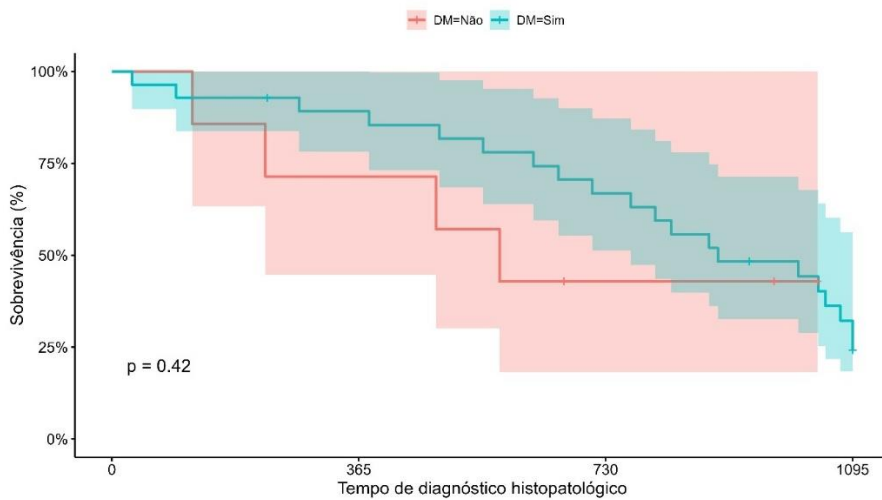


**Tabela 2.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Metformina.

Strata	Events/total	3 years
Metformina não	3/4	0,25(0,05-1)
Metformina sim	8/22	0,58(0,39-0,86)

#### Estratos segundo Diabetes Mellitus

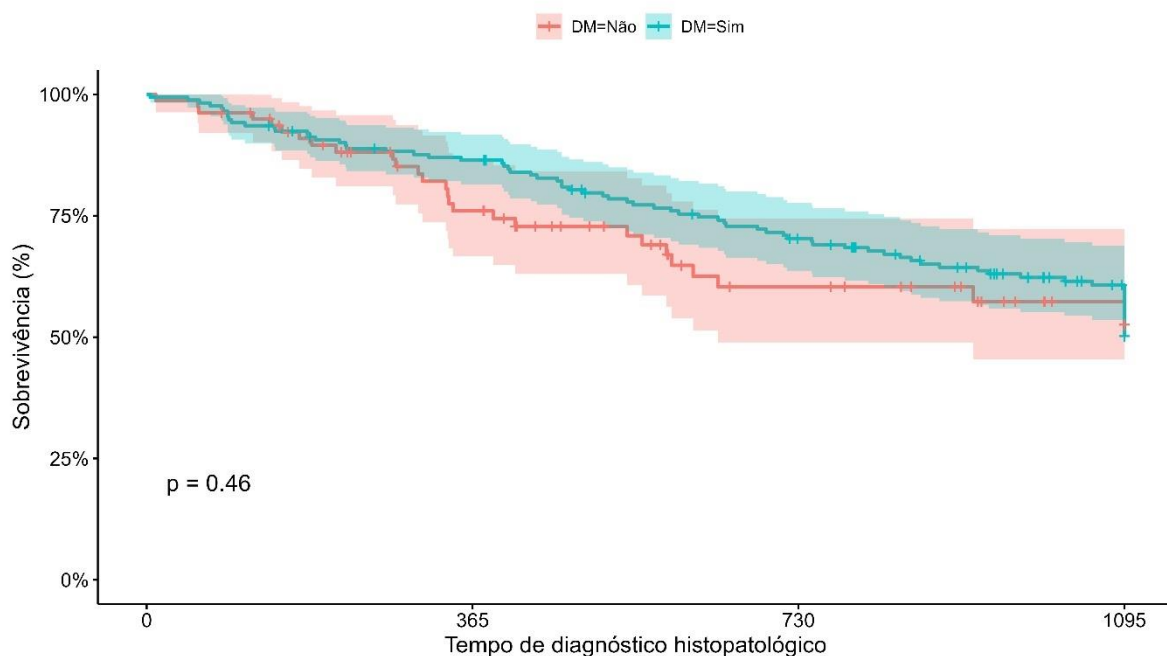
**Figura 3.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.



**Tabela 3.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/7	-
DM sim	8/28	0,24(0,12-0,48)

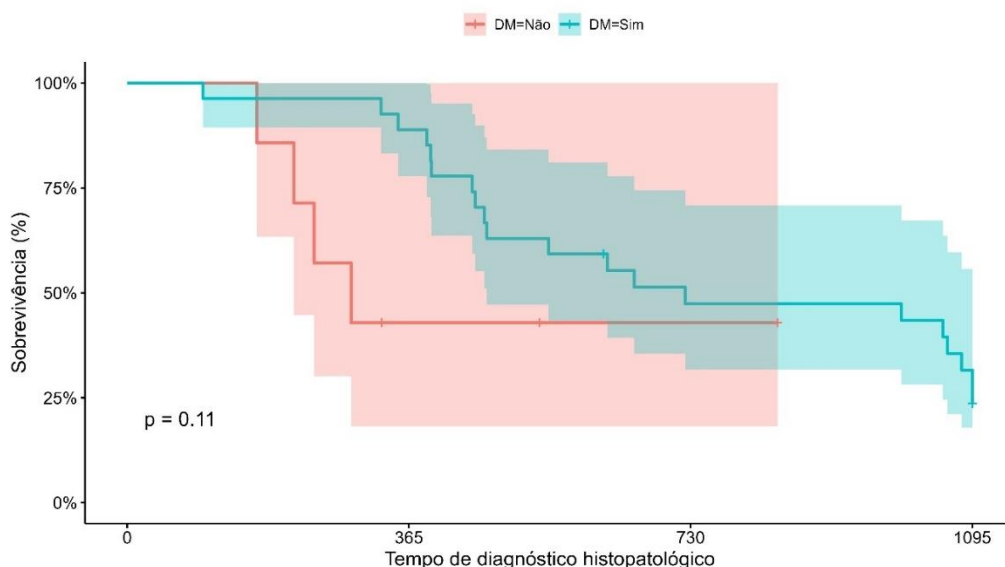
**Figura 4.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.



**Tabela 4.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: cavidade oral.

Strata	Events/total	3 years
DM não	27/79	0,53(0,39-0,7)
DM sim	76/171	0,5(0,43-0,59)

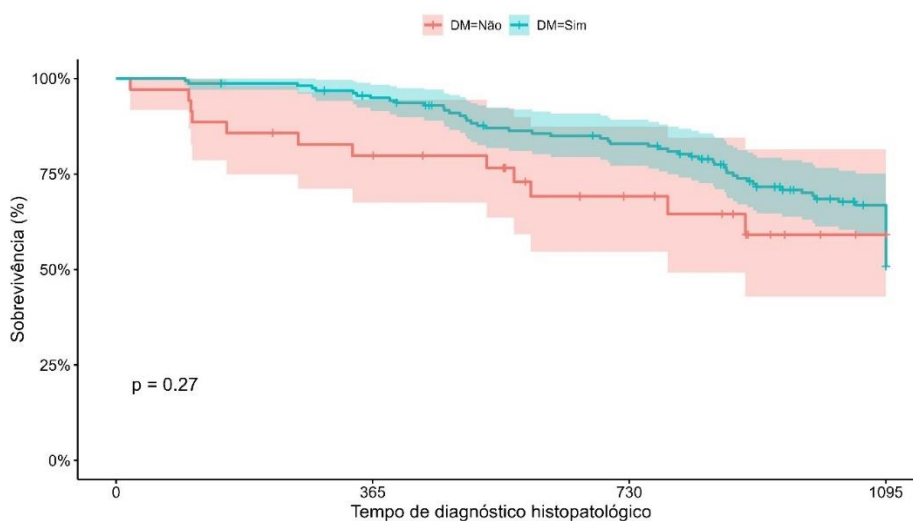
**Figura 5.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.



**Tabela 5.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Hipofaringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	4/7	-
DM sim	20/27	0,24(0,12-0,48)

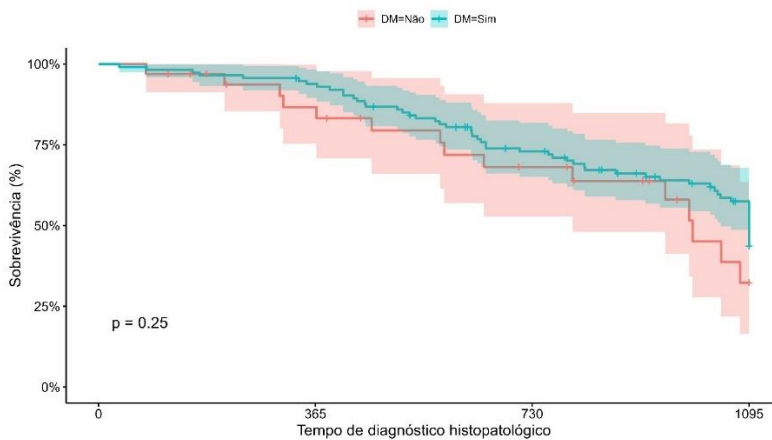
**Figura 6.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.



**Tabela 6.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Laringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	12/35	0,59 (0,43-0,81)
DM sim	67/158	0,51 (0,43-0,61)

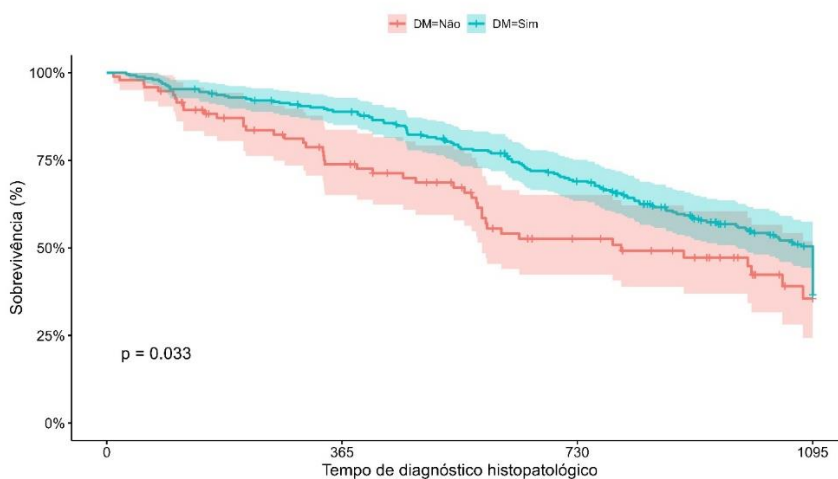
**Figura 7.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.



**Tabela 7.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. Localização do tumor: Orofaringe.

Strata	Events/total	3 years
DM não	15/33	0,32 (0,16-0,63)
DM sim	57/114	0,44 (0,35-0,55)

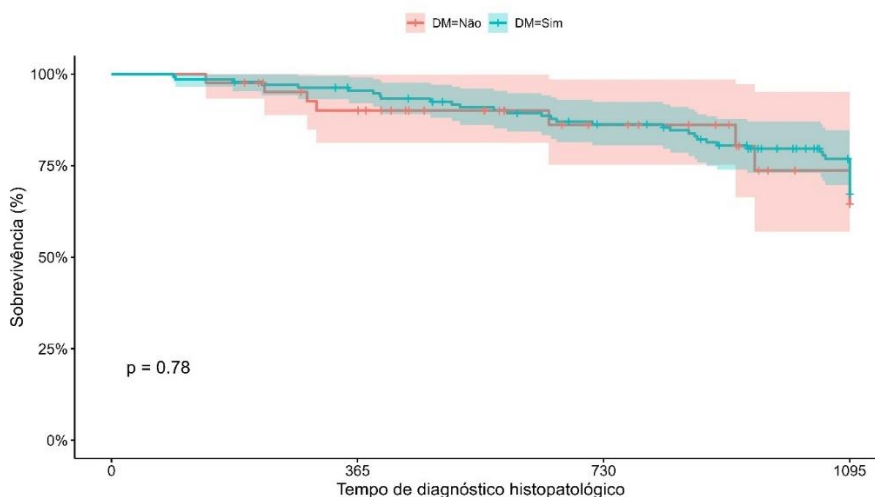
**Figura 8.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.



**Tabela 8.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo I.

Strata	Events/total	3 years
DM não	45/95	0,35 (0,24-0,52)
DM sim	140/254	0,37 (0,31-0,44)

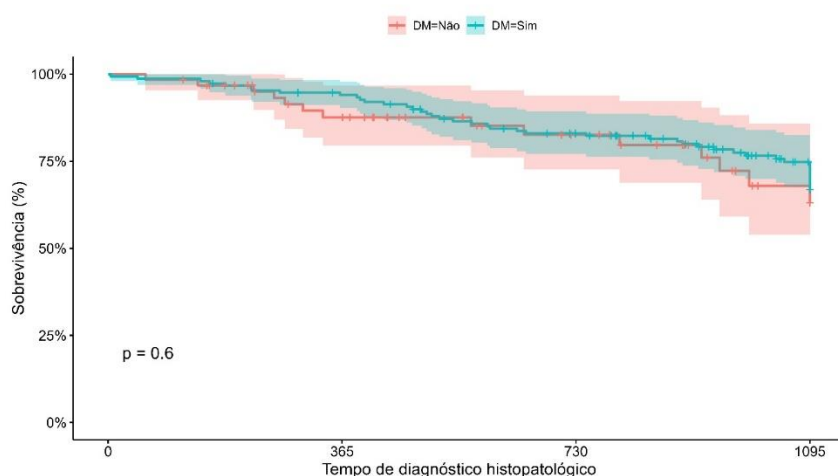
**Figura 9.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.



**Tabela 9.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. IMC: grupo II.

Strata	Events/total	3 years
DM não	8/43	0,64 (0,45-0,93)
DM sim	39/135	0,67 (0,59-0,76)

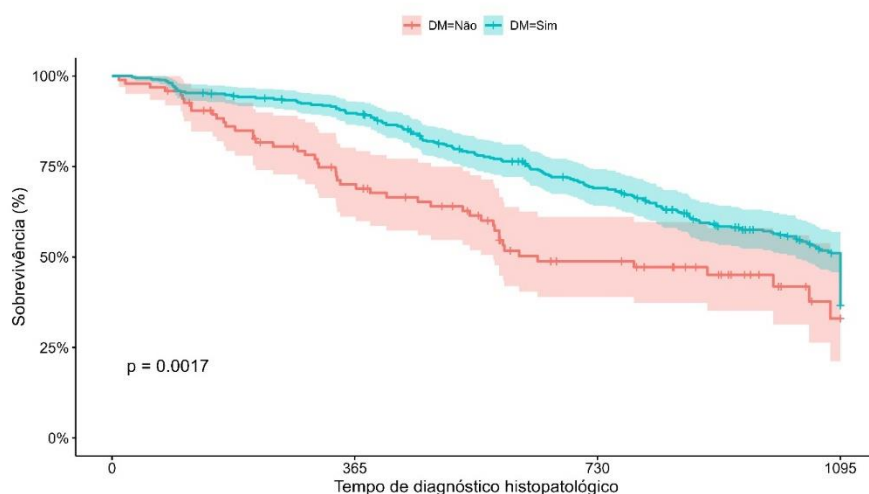
**Figura 10.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.



**Tabela 10.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2.

Strata	Events/total	3 years
DM não	14/63	0,63 (0,48-0,83)
DM sim	43/151	0,67 (0,59-0,76)

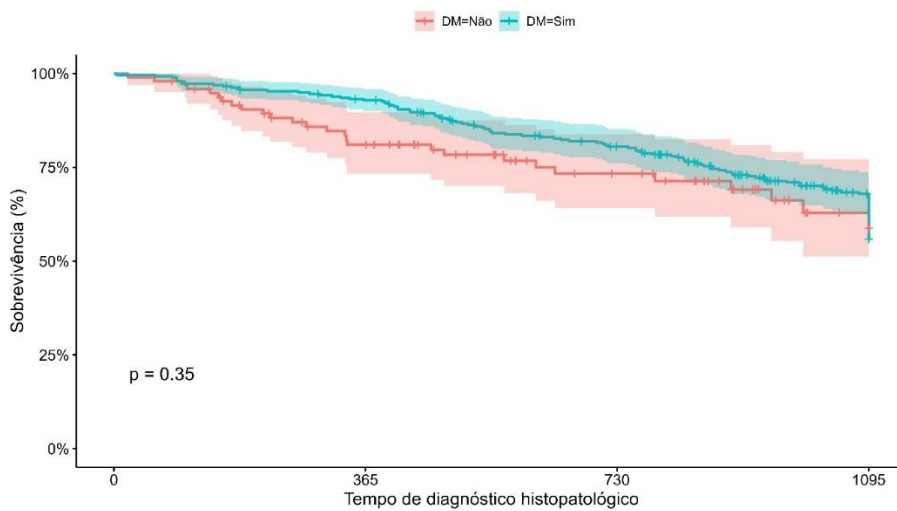
**Figura 11.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b.



**Tabela 11.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. T estágio clínico: T3, T4a e T4b.

Strata	Events/total	3 years
DM não	48/95	0,33(0,21-0,51)
DM sim	197/343	0,37 (0,31-0,43)

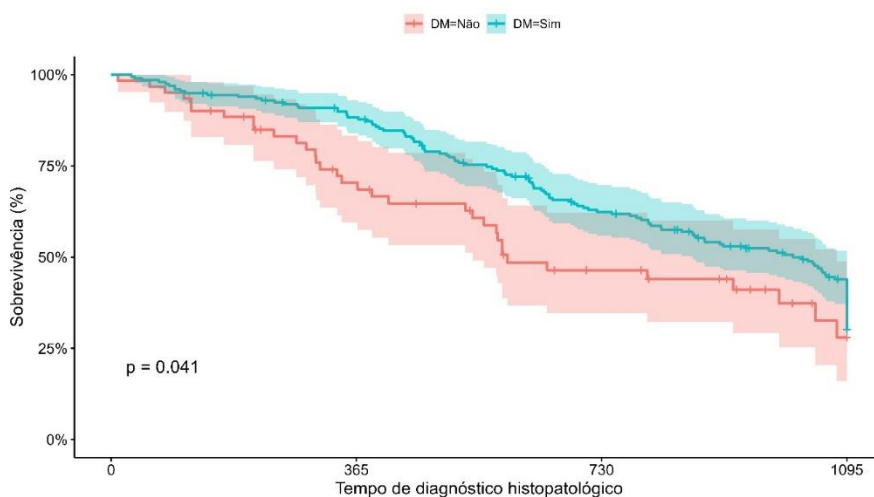
**Figura 12.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.



**Tabela 12.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N0 e N1.

Strata	Events/total	3 years
DM não	27/97	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	114/296	0,56 (0,5-0,62)

**Figura 13.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

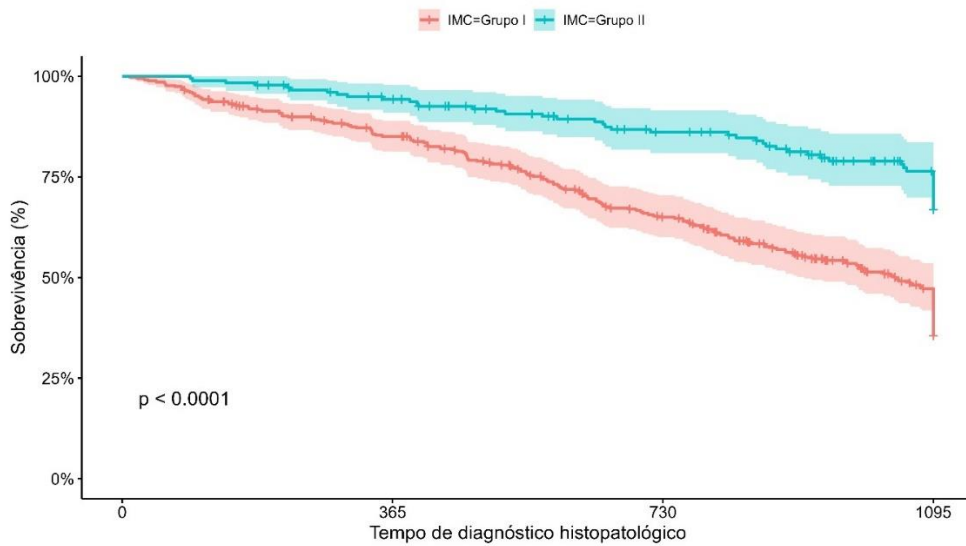


**Tabela 13.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo a Diabetes Mellitus. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3.

Strata	Events/total	3 years
DM não	34/61	0,59 (0,46-0,75)
DM sim	126/199	0,3 (0,24-0,38)

#### IMC

**Figura 14.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC.

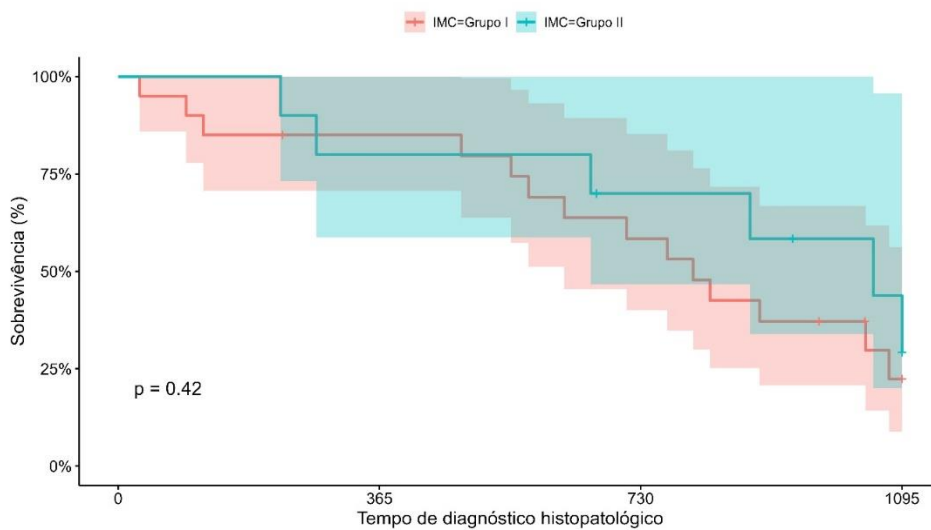


**Tabela 14.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	185/349	0,28(0,16-0,49)
IMC II	47/178	0,3 (0,24-0,38)

#### Estratos segundo IMC

**Figura 15.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

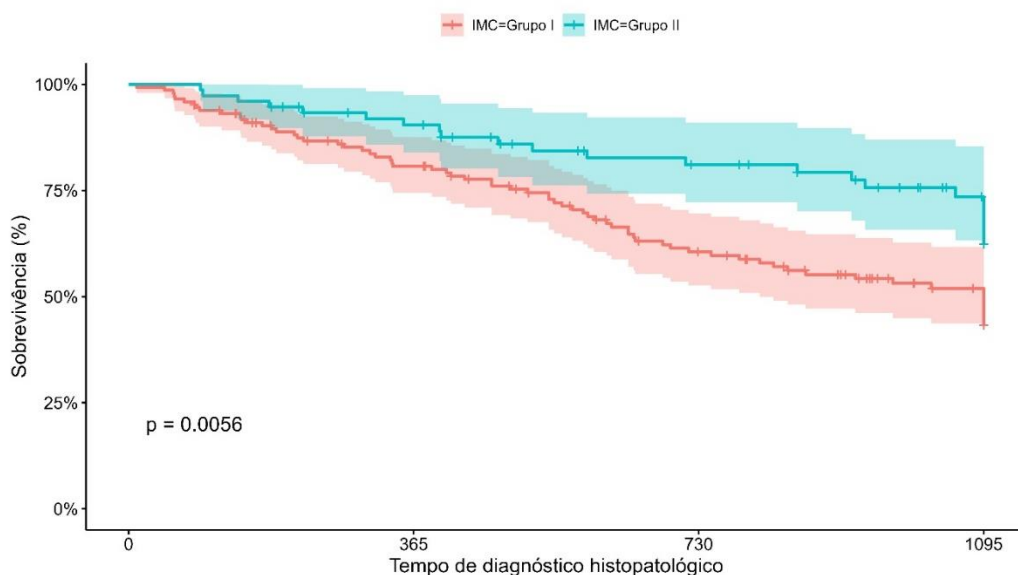


**Tabela 15.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cabeça e pescoço.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	16/20	0,22(0,09-0,56)
IMC II	6/10	0,29 (0,1-0,89)

**Figura 16.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: cavidade oral.

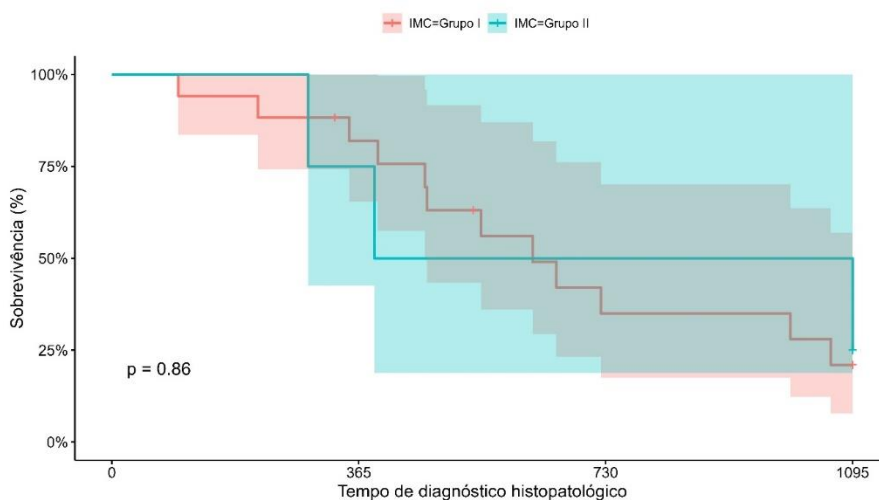




**Tabela 16.** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC.: Localização do tumor: cavidade oral.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	68/146	0,43(0,35-0,54)
IMC II	22/75	0,62 (0,51-0,77)

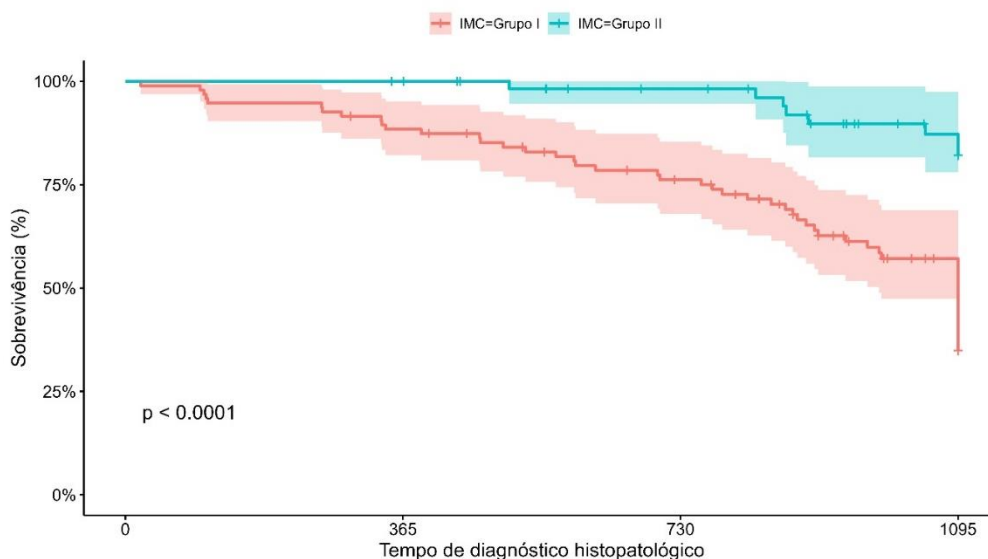
**Figura 17.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe.



**Tabela 17** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Hipofaringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	12/17	0,21(0,08-0,57)
IMC II	3/4	0,25 (0,05-1)

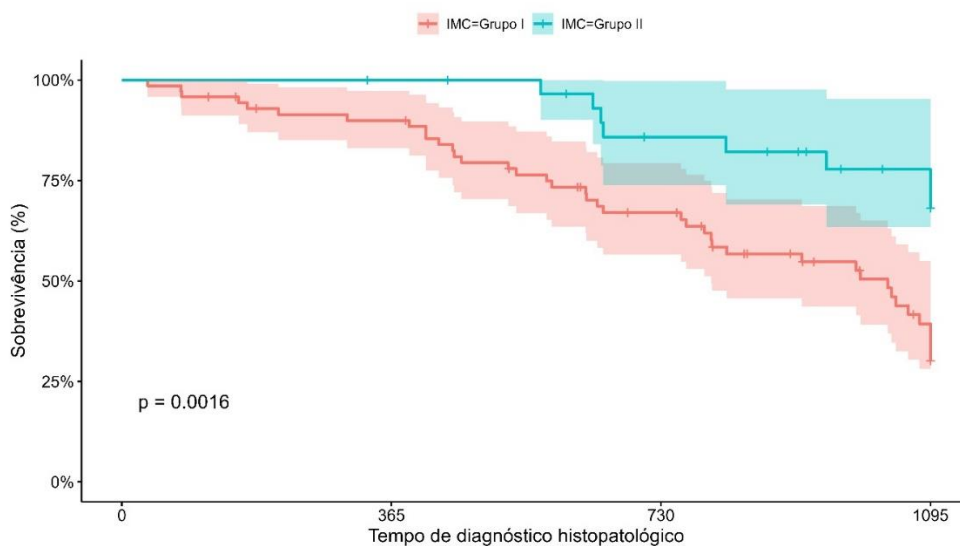
**Figura 18.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe.



**Tabela 18** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Laringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	51/95	0,35(0,25-0,48)
IMC II	8/58	0,82 (0,71-0,94)

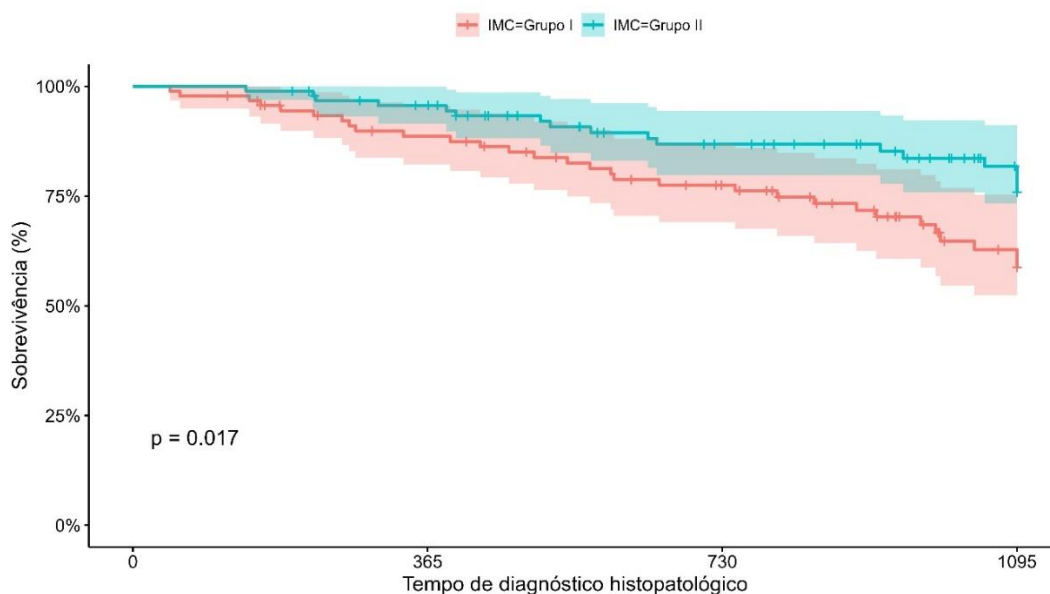
**Figura 19.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe.



**Tabela 19** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. Localização do tumor: Orofaringe.

Strata	Events/total	3 years
IMC I	40/71	0,30(0,20-0,46)
IMC II	8/31	0,68 (0,10-0,90)

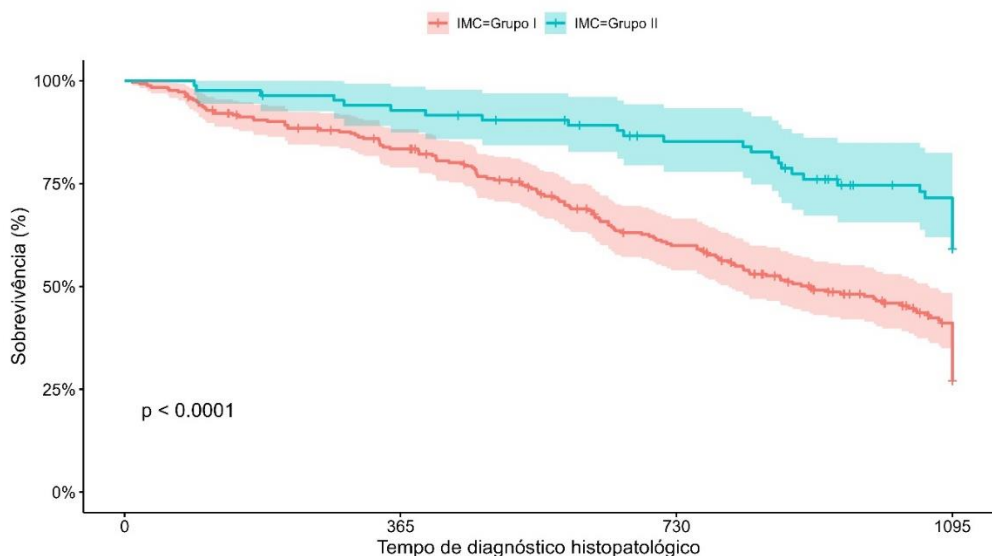
**Figura 20.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2



**Tabela 20** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T1, T1a, T1b e T2

Strata	Events/total	3 years
IMC I	30/92	0,59(0,48-0,72)
IMC II	17/93	0,76 (0,66-0,87)

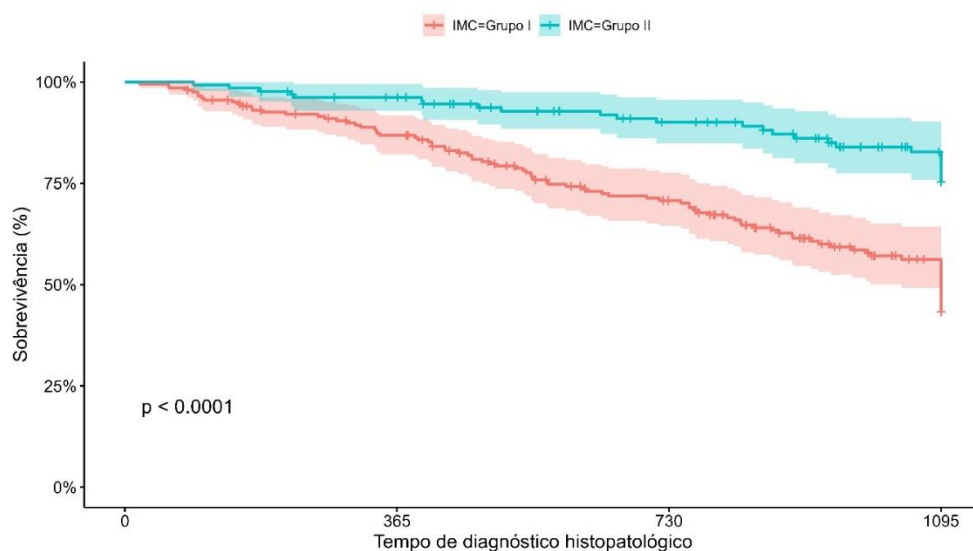
**Figura 21.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T3, T4a e T4b



**Tabela 21** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. T estágio clínico: T3, T4a e T4b

Strata	Events/total	3 years
IMC I	155/252	0,27(0,21-0,34)
IMC II	30/84	0,59 (0,49-0,72)

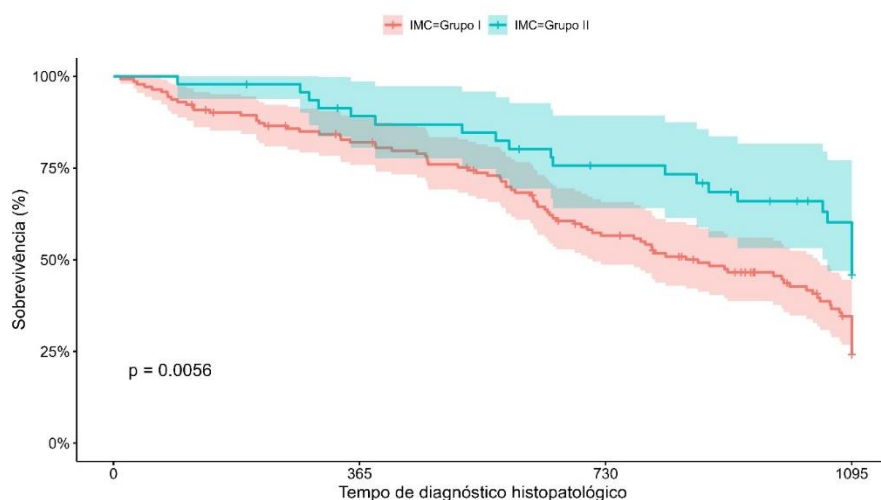
**Figura 22.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N0 e N1



**Tabela 22** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N0 e N1

Strata	Events/total	3 years
IMC I	92/203	0,43(0,36-0,52)
IMC II	25/131	0,75 (0,67-0,85)

**Figura 23.** Gráfico da curva de Kaplan-Meier do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3



**Tabela 23** Probabilidades de sobrevida do tempo de diagnóstico histopatológico até o desfecho de acordo o IMC. N estágio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3

Strata	Events/total	3 years
IMC I	92/141	0,24(0,17-0,34)
IMC II	22/47	0,46 (0,32-0,65)

**Tabela 25.** Tempo do diagnóstico histopatológico até o desfecho segundo pacientes com diabetes ou não nos diferentes estratos

	DM: sim				DM: Não				p-valor*
	M	MD	DP	IIQ	M	MD	DP	IIQ	
Cabeça e Pescoço	789,5	889,5	336,9	490,5	584	573	348,5	470,5	0,101
Cavidade Oral	800,2	987	354,6	594	557,6	496	348,7	644,5	<0,001
Hipofaringe	737,4	657	333,4	646	374,7	290	237,8	203	0,007
Laringe	896,8	1079	272,1	294,5	651,7	660	339,1	514	<0,001
Orofaringe	851,1	1030	293,5	467,8	675,6	789	349,9	627	0,003
IMC: Grupo I	795,3	900,5	325	548,2	558,1	551	354,3	699	<0,001
IMC: Grupo II	934,3	1095	268,7	223,5	681,7	668	317,5	549,5	<0,001
T Estádio clínico: T1, T1a, T1b e T2	894,6	1095	291,1	327	664,3	707	350,7	652	<0,001
T Estádio clínico: T3, T4a e T4b	813	943	324,3	547,5	548,3	538	335,8	612,5	<0,001
N Estádio clínico: N0 e N1	878,5	1086,5	298,5	353,2	612,5	575	348,5	654	<0,001
N Estádio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	775,1	867	333,9	594	559,4	538	345	640	<0,001

\*Teste U de Mann-Whitney

**Tabela 26.** Tempo do diagnóstico histopatológico até o desfecho segundo IMC nos diferentes estratos

	IMC: Grupo 1				IMC: Grupo 2				p-valor*
	M	MD	DP	IIQ	M	MD	DP	IIQ	
Cabeça e Pescoço	706,5	785	359,8	511,7	799,7	912,5	332	423	0,401
Cavidade Oral	679,4	705,5	370,9	757,8	806,9	1014	350,6	620,5	0,011
Hipofaringe	632,4	546	329,2	610	717	741,5	438,3	731,5	0,822
Laringe	826,1	931	311,1	490	956,4	1095	220,5	198,5	0,005
Orofaringe	739,2	798	332,5	584,5	922,6	1095	230,2	332,5	0,004
T Estádio clínico: T1, T1a, T1b e T2	772,8	919,5	345	600,5	847,1	1042	311,7	528	0,089
T Estádio clínico: T3, T4a e T4b	713,5	777	349,4	646,2	908,7	1095	281,7	245,8	<0,001
N Estádio clínico: N0 e N1	746,3	844	346,5	640,5	881,9	1095	296,5	399,5	<0,001
N Estádio clínico: N2, N2a, N2b, N2c e N3	702,1	751	354,2	627	849,4	1030	313,5	469,5	0,006

\*Teste U de Mann-Whitney

## 9.2 DOCUMENTOS COMISSÃO DE ÉTICA

### 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

#### I. Título do trabalho:

Análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço diabéticos em uso de metformina

#### II. Resumo do projeto:

O projeto tem como objetivo realizar a análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, diabéticos em uso de metformina, estratificando de acordo com idade, sexo e IMC (índice de massa corporal). Serão utilizados modelos logísticos de regressão, com variável dependente de probabilidade de sobrevivência, num período de 1, 3 e 5 anos (T1, T2, T3). As variáveis independentes serão sexo, idade, IMC (índice de massa corpórea), uso de metformina e diagnóstico de diabetes.

#### III. Pontue a proposta quanto aos itens abaixo

Característica	Pontuação (de 0 a 10)
1. Impacto científico	7
2. Originalidade e Inovação tecno-científica	7
3. Relevância dos objetivos	9
4. Número e volume de material biológico necessário	9
5. Exequibilidade	10
6. Metodologia e Fundamentação Científica	9
7. Potencial de capacitação de pesquisadores e de desenvolvimento do centro de pesquisa	9
8. Correlação com a proposta do <b>GencaPO II</b>	10
9. Integração dos centros participantes do <b>GencaPO II</b>	10
10. Potencial de aplicabilidade clínica	10
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>

#### IV. Faça uma análise sucinta do projeto destacando os pontos positivos e as deficiências

##### Pontos positivos:

- Os resultados do projeto poderão ampliar as conclusões de estudos anteriores do próprio grupo e de outros autores sobre a relação de metformim com câncer de cabeça e pescoço.
- Utilizando os termos de busca no PubMed "diabetes", "metformin", "head and neck neoplasms", foram obtidos 16 artigos de 2012 a 2022. Embora o tema já tenha sido estudado em relação a sobrevida, apenas dois trabalhos com autores brasileiros foram identificados, o de Figueiredo et al (2016) cujos pesquisadores principais fazem parte do GENCAPO, e o de Rêgo et al (2015), que é uma revisão sistemática. Portanto, o tema não está esgotado considerando amostras brasileiras.
- Os objetivos são pertinentes e a metodologia é adequada e de amplo conhecimento do grupo.
- O projeto utilizará dados e material do projeto GENCAPO já disponíveis.

##### Pontos negativos:

- Alguns itens do projeto deveriam ser enriquecidos com bibliografia recente.

#### V. O projeto possui financiamento próprio ou utilizará verba de sub-projeto GENCAPO? No caso de verba GENCAPO, apresentar orçamento e comprovação da disponibilidade da verba.

Não existem referências sobre financiamento.

**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

**VI. Outros comentários ou considerações sobre a proposta,**

**VII. Recomendação:**

Aprovação	X
Aprovação com ressalvas	
Rejeição	

**Resultado Final: PROJETO APROVADO**





**CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA**

**PARECER Nº. 128/2012**

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

**Folha de Rosto: 405501**

**Processo nº 25000.084206/2011-76**

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

**Pesquisador Responsável:** Dra. Eloiza Helena Tajara da Silva

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

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

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

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

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



Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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,

Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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



Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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 N°. 611/2011, os seguintes documentos foram apresentados: 1. Solicitação de recurso; 2. Resposta do Pesquisador; 3. Parecer Consubstanciado CEP – Famerp; 4. Folha de Rosto modificada; 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão de novembro/2011; 6. Projeto (anexo separado do recurso ao parecer CONEP 611/2011).

**Considerações sobre a análise do recurso ao Parecer CONEP N°. 611/2011, relativo ao projeto de pesquisa em questão:**

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

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

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

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

**Resposta:** “A Folha de Rosto foi retificada”.

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

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

## Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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

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

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

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

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

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

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

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

**Análise:** A adequação solicitada foi realizada. **Pendência atendida.**

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

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

**Análise:** A adequação solicitada foi realizada. **Pendência atendida.**

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



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

**Resposta:** “Esta informação foi acrescentada ao TCLE. Ver: linhas 3-5 do item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS do TCLE para casos

linhas 2-5 do item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS do TCLE para os controles”.

**Análise:** A adequação solicitada foi realizada. **Pendência atendida.**

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

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

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

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

Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

**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 Biorrespositório, 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 Biorrespositório é formalizado por meio de TCLE específico para cada pesquisa, conforme preconizado nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS)" (Resolução CNS 441/2011, item 6).

**Pendência não atendida.**

**Recurso:** "No item ANÁLISE DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS de ambos os TCLE, a frase a seguir foi retirada: "Ao concordar em participar da parte de coleta de amostras biológicas deste estudo, o(a) Sr.(a) concede agora a autorização para usos futuros dessas amostras que se relacionam com o objetivo do presente estudo".

No item NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO de ambos os TCLE, a frase "As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado continuará a ser armazenado para ser utilizado no futuro para ajudar os cientistas a aprender mais sobre as relações entre meio ambiente, alterações genéticas e saúde" foi modificada para: "As amostras biológicas obtidas serão utilizadas apenas para fins de investigação e para ajudar os cientistas a aprender mais sobre as relações entre meio ambiente, alterações genéticas e saúde."

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

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

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



Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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

**Análise:** A adequação solicitada foi realizada. **Pendência atendida.**

- g. Na página 2/2 (item BENEFÍCIOS POTENCIAIS) dos Termos se lê: “Não haverá benefícios diretos para você que não a satisfação de participar desta pesquisa para o possível benefício das gerações futuras. Sua participação é muito importante para o sucesso desta pesquisa científica” (não grifado no original). No entanto, a frase destacada pode induzir o sujeito a participar da pesquisa, uma vez que coloca sobre o indivíduo a pressão pelo alcance do sucesso do estudo. Solicita-se, portanto, que o trecho destacado seja retirado dos Termos.

**Resposta:** “A frase destacada foi retirada dos TCLEs”.

**Análise:** A adequação solicitada foi realizada. **Pendência atendida.**

- h. Conforme preconizado nos itens IV.1.i e V.6 da Resolução CNS 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.**

- i. Não foram apresentadas as formas de contato com o CEP responsável pelo acompanhamento do estudo, que poderá ser questionado em caso de denúncia ou dúvidas relativas à 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.**

5. Em diferentes pontos do projeto é declarada a intenção de uso de amostras armazenadas no contexto de pesquisa anterior (p. ex., "[...] a esta casuística serão agregados os pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de sangue periférico (1422 casos e 541 controles), 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:

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

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

**Análise:** A solicitação indicada foi atendida. **Pendência atendida.**

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

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

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

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

Salientamos que as frases abaixo foram retiradas do projeto:

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

Página 22, item 6.5: "Deve-se considerar que a esta casuística serão agregados os pacientes incluídos no projeto GENCAPO (Fase I) com disponibilidade de sangue periférico (1422 casos e 541 controles), 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



Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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

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

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

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

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

**Resposta:** “O documento é apresentado no DOCUMENTO 3”.

**Análise:** A solicitação indicada na Consideração “6” foi atendida. **Pendência atendida.**

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

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

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

**Pendência atendida.**

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

Situação: **Protocolo aprovado com recomendação.**

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

Cont. Parecer CONEP nº. 128/2012

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).

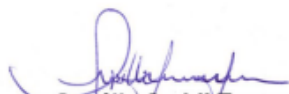
Caso ocorra modificação nessa informação, o CEP do 1º Centro deve ser informado para comunicação à CONEP. O CEP deve enviar cópia dessa comunicação para o pesquisador responsável do seu Centro. Ressalta-se que os centros que não possuem Comitês de Ética em Pesquisa - CEP, devem solicitar a CONEP a indicação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

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

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

Brasília, 02 de março de 2012.



**Gyselle Saddi Tannous**  
Coordenadora da CONEP/CNS/MS

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



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise de sobrevida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço diabéticos em uso de metformina

**Pesquisador:** CYNTHIA FONSECA DE ABREU

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62270222.9.0000.5421

**Instituição Proponente:** Faculdade de Saúde Pública USP/SP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.658.308

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivos da Pesquisa" e "Avaliação de Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo de informações básicas do projeto PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1985314.pdf de 11/08/22 e do projeto de pesquisa Projeto.pdf 18/07/22. Trata-se da 1.<sup>a</sup> versão apresentada.

O presente estudo irá utilizar dados secundários de um estudo de coorte proveniente do estudo Multicêntrico auto denominado Head and Neck Genome Project (GENCAPO II), que acompanhou pacientes de 5 hospitais de referência para o tratamento de câncer no Estado de São Paulo. Os participantes da pesquisa foram arrolados desde 2001 e tiveram seus dados socioeconômicos, comportamentais, anátomo-patológicos, clínicos e de seguimento coletados rotineiramente por uma equipe de profissionais vinculados ao projeto. O presente estudo realizará a análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com diagnóstico de malignidade de carcinoma epidermóide de acordo com CID 10(WHO), C01 neoplasia maligna da base da língua, C04 neoplasia maligna do assoalho da boca, C10 neoplasia maligna da orofaringe, C13 neoplasia maligna da hipofaringe, C32 neoplasiamaligna da laringe, diabéticos em uso de metformina.

**Endereço:** Av. Doutor Arnaldo, 715, localizado no prédio principal da Faculdade de Saúde Pública, andar térreo, sala de  
**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



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



Continuação do Parecer: 5.658.308

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### Objetivo Primário:

Este estudo tem como objetivo analisar a relação do uso de Metformina na determinação da sobrevida específica, ou observada, em pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço e diabetes tipo 2. Estimar a probabilidade do paciente com câncer de cabeça e pescoço, diabético em uso de metformina permanecer vivo ou morto num período de 1, 3 e 5 anos.

##### Objetivo Secundário:

Analisar a sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, diabéticos, em uso de metformina de acordo com sexo e idade. Analisar a sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, diabéticos em uso de metformina de acordo com seu IMC (índice de massa corpórea).

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### Riscos:

Riscos mínimos por se tratar de dados secundários extraídos do banco de dados do grupo GENCAPO II.

##### Benefícios:

Relacionar a sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço diabéticos em uso de metformina, pode beneficiar na busca de conhecimentos e informações que possam corroborar com futuros tratamentos e/ou melhora na qualidade de vida deste perfil de pacientes.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho do estudo: estudo de coorte que utilizará dados provenientes do estudo Multicêntrico autodenominado Head and Neck Genome Project (GENCAPO II)

Patrocinador: próprio

País de origem: Brasil

Número de participantes: 527

Centros de pesquisa: dados secundários do estudo GENCAPO II que coletou dados de 5 hospitais de referência para o tratamento de câncer no Estado de São Paulo: Hospital das Clínicas da Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP/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

Armazenamento de amostras: não

**Endereço:** Av. Doutor Arnaldo, 715, localizado no prédio principal da Faculdade de Saúde Pública, andar térreo, sala de  
**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

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



Continuação do Parecer: 5.658.308

Previsão de início do estudo: início da análise de dados em setembro de 2022, após aprovação de comitê de ética em pesquisa em seres humanos.

Estudo nacional, multicêntrico.

Pesquisa de caráter acadêmico para obtenção do título de doutora

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram observados óbices éticos nos documentos de estudo

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais (de 6 em 6 meses) e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente analisados pelo 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_1985314.pdf	11/08/2022 15:53:44		Aceito
Outros	Modificado_Formulario_Resposta_Pendencia.pdf	11/08/2022 15:52:46	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Outros	Modificado_Formulario_CEP_USP.pdf	11/08/2022 15:51:23	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Outros	Modificado_checklist_3.pdf	11/08/2022 15:50:30	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Outros	Modificado_checklist_2.pdf	11/08/2022 15:50:12	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Outros	Modificado_checklist_1.pdf	11/08/2022 15:49:23	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Modificado_Decl_Infraestrutura.pdf	11/08/2022 15:48:04	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Orçamento	Modificado_Orçamento_Cyntia.pdf	11/08/2022 15:45:13	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Folha de Rosto	Modificado_Folha_Rosto_Cyntia.pdf	11/08/2022 15:40:29	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Outros	CV_LATTES_CYNTIA.pdf	18/07/2022	CYNTIA FONSECA	Aceito

**Endereço:** Av. Doutor Arnaldo, 715, localizado no prédio principal da Faculdade de Saúde Pública, andar térreo, sala de  
**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

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



Continuação do Parecer: 5.658.308

Outros	CV_LATTES_CYNTIA.pdf	17:05:54	DE ABREU	Aceito
Outros	CNH_CYNTIA.jpg	18/07/2022 17:05:07	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_CONEP.pdf	18/07/2022 17:03:42	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_ComissaoCientifica_Final.pdf	18/07/2022 17:01:12	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PESQUISA.docx	18/07/2022 16:59:33	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/07/2022 16:57:35	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
Declaração de concordância	DECLARA_CONCORDANCIA.pdf	18/07/2022 16:54:25	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/07/2022 15:31:51	CYNTIA FONSECA DE ABREU	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 22 de Setembro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Kelly Polido Kaneshiro Olympio**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Doutor Arnaldo, 715, localizado no prédio principal da Faculdade de Saúde Pública, andar térreo, sala de  
**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

## 10. CURRICULO LATTES

### 10.1 PAOLO BOFFETTA

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/9176194477959826>
- ID Lattes: **9176194477959826**
- Última atualização do currículo em 29/04/2013

---

Possui graduação em Medicine pela Columbia University(1982), mestrado em Public Health pela University of Turin(1984) e doutorado em Public Health pela University of Turin(1988). Atualmente é Medicine and Director da Mount Sinai School of Medicine. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Epidemiologia. **(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)**

**CVLattes)**  
Identificação

---

#### Nome

Paolo Boffetta

#### Nome em citações bibliográficas

BOFFETTA, P.;BOFFETTA, P;BOFFETTA, PAOLO;BOFFETTA, P;BOFFETTA, P.;BOFFETTA, P. A.;BOFFETA, P.

#### Lattes iD

 <http://lattes.cnpq.br/9176194477959826>

Endereço

---

#### Formação acadêmica/titulação

##### 1986 - 1988

Doutorado em Public Health.  
University of Turin, UNITO, Itália.  
Título: xxxxxx, Ano de obtenção: 1988.  
Orientador: Frederica Perera.

##### 1982 - 1984

Mestrado em Public Health.  
University of Turin, UNITO, Itália.  
Título: xxxxxx, Ano de Obtenção: 1984.  
Orientador: Frederica Perera.

##### 1976 - 1982

Graduação em Medicine.  
Columbia University, COLUMBIA, Estados Unidos.  
Título: XXXXXXXX.  
Orientador: YYYYYYYY.  
Atuação Profissional

---

#### **Mount Sinai School of Medicine, MSSM, Estados Unidos.**

##### Vínculo institucional

##### 2010 - Atual

Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Medicine and Director

#### **University of Turin, UNITO, Itália.**

##### Vínculo institucional

##### 1989 - 1990

Vínculo: Research Fellow, Enquadramento Funcional: Research Fellow

**Vínculo institucional**

**1985 - 1986**

Vínculo: Research Fellow, Enquadramento Funcional: Research Fellow

**Vínculo institucional**

**1983 - 1985**

Vínculo: Resident, Enquadramento Funcional: Resident, Carga horária: 40

Áreas de atuação

1.

Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.  
Idiomas

**Inglês**

Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.

Produções

**Produção bibliográfica**

**Artigos completos publicados em periódicos**

Ordenar por

1.

GALLUS, SILVANO ; MUTTARAK, RAYA ; FRANCHI, MATTEO ; PACIFICI, ROBERTA ; COLOMBO, PAOLO ; **BOFFETTA, PAOLO** ; LEON, MARIA E. ; LA VECCHIA, CARLO . Why do smokers quit?. European Journal of Cancer Prevention **JCR** , v. 22, p. 96-101, 2013.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [52](#) | [SCOPUS24](#)

2.

SCHLESINGER, SABRINA ALEKSANDROVA, KRASIMIRA PISCHON, TOBIAS FEDIRKO, VERONIKA JENAB, MAZDA TREPO, ELISABETH **BOFFETTA, PAOLO** DAHM, CHRISTINA C. OVERVAD, KIM TJ NNELAND, ANNE HALKJAER, JYTTE FAGHERAZZI, GUY BOUTRON-RUAULT, MARIE-CHRISTINE CARBONNEL, FRANCK KAAKS, RUDOLF LUKANOVA, ANNEKATRIN BOEING, HEINER TRICHOPOULOU, ANTONIA BAMIA, CHRISTINA LAGIOU, PAGONA PALLI, DOMENICO GRIONI, SARA PANICO, SALVATORE TUMINO, ROSARIO VINEIS, PAOLO , *et al.* ; Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. International Journal of Cancer (Print) **JCR**, v. 132, p. 645-657, 2013.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [118](#) | [SCOPUS51](#)

3.

MALEKZADEH, R ; AGHCHELI, K ; SOTOUDEH, M ; MERAT, S ; ISLAMI, F ; KAMANGAR, F ; ABNET, C C ; SHAKERI, R ; POURSHAMS, A ; SEMNANI, S ; **BOFFETTA, P** ; DAWSEY, S M ; YE, W . Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit. British Journal of Cancer **JCR**, v. 107, p. 888-894, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [20](#) | [SCOPUS7](#)

4.

KANE, E. V. ; ROMAN, E. ; BECKER, N. ; BERNSTEIN, L. ; **BOFFETTA, P.** ; BRACCI, P. M. ; CERHAN, J. R. ; CHIU, B. C. - H. ; COCCO, P. ; COSTAS, L. ; FORETOVA, L. ; HOLLY, E. A. ; LA VECCHIA, C. ; MATSUO, K. ; MAYNADIE, M. ; SANJOSE, S. ; SPINELLI, J. J. ; STAINES, A. ; TALAMINI, R. ; WANG, S. S. ; ZHANG, Y. ; ZHENG, T. ; KRICKER, A. . Menstrual and reproductive factors, and hormonal contraception use: associations with non-Hodgkin lymphoma in a pooled analysis of InterLymph case-control studies. Annals of Oncology **JCR**, v. 23, p. 2362-2374, 2012.



**Citações:** WEB OF SCIENCE " [28](#) | [SCOPUS16](#)

5.

DUELL, E. J. ; LUCENTEFORTE, E. ; OLSON, S. H. ; BRACCI, P. M. ; LI, D. ; RISCH, H. A. ; SILVERMAN, D. T. ; JI, B. T. ; GALLINGER, S. ; HOLLY, E. A. ; FONTHAM, E. H. ; MAISONNEUVE, P. ; BUENO-DE-MESQUITA, H. B. ; GHADIRIAN, P. ; KURTZ, R. C. ; LUDWIG, E. ; YU, H. ; LOWENFELS, A. B. ; SEMINARA, D. ; PETERSEN, G. M. ; LA VECCHIA, C. ; **BOFFETTA, P.** . Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology JCR*, v. 23, p. 2964-2970, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [154](#) | [SCOPUS55](#)

6.

BECKER, NIKOLAUS ; SCHNITZLER, PAUL ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BRENNAN, PAUL ; FORETOVA, LENKA ; MAYNADIÉ, MARC ; NIETERS, ALEXANDRA ; STAINES, ANTHONY ; BENAVENTE, YOLANDA ; COCCO, PIERLUIGI ; SANJOSE, SILVIA . Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: results of a serological analysis within the European case-control study Epilymph. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology JCR*, v. 138, p. 1993-2001, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [46](#) | [SCOPUS28](#)

7.

MURTAGH, M.J. ; DEMIR, I. ; JENKINGS, K.N. ; WALLACE, S.E. ; MURTAGH, B. ; BONIOL, M. ; BOTA, M. ; LAFLAMME, P. ; **BOFFETTA, P.** ; FERRETTI, V. ; BURTON, P.R. . Securing the Data Economy: Translating Privacy and Enacting Security in the Development of DataSHIELD. *Public Health Genomics (Print) JCR*, v. 15, p. 243-253, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [13](#) | [SCOPUS9](#)

8.

MARRON, MANUELA **BOFFETTA, PAOLO** M LLER, HENRIK AHRENS, WOLFGANG POHLABELN, HERMANN BENHAMOU, SIMONE BOUCHARDY, CHRISTINE LAGIOU, PAGONA LAGIOU, ARETI SLÁMOVÁ, ALENA SCHEJBALOVÁ, MIRIAM MERLETTI, FRANCO RICHIARDI, LORENZO KJAERHEIM, KRISTINA AGUDO, ANTONIO CASTELLSAGUE, XAVIER MACFARLANE, TATIANA VICTOROVNA MACFARLANE, GARY JOHN TALAMINI, RENATO BARZAN, LUIGI CANOVA, CRISTINA SIMONATO, LORENZO BIGGS, ANNE-MARIE THOMSON, PETER CONWAY, DAVID IAN , *et al.* ; Risk of upper aerodigestive tract cancer and type of alcoholic beverage: a European multicenter case-control study. *European Journal of Epidemiology JCR*, v. 27, p. 499-517, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [14](#) | [SCOPUS5](#)

9.

WANG, J. B. ; JIANG, Y. ; LIANG, H. ; LI, P. ; XIAO, H. J. ; JI, J. ; XIANG, W. ; SHI, J. F. ; FAN, Y. G. ; LI, L. ; WANG, D. ; DENG, S. S. ; CHEN, W. Q. ; WEI, W. Q. ; QIAO, Y. L. ; **BOFFETTA, P.** . Attributable causes of cancer in China. *Annals of Oncology JCR*, v. 23, p. 2983-2989, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [74](#) | [SCOPUS42](#)

10.

JOHANSSON, MATTIAS ROBERTS, ANGUS CHEN, DAN LI, YAORYONG DELAHAYE-SOURDEIX, MANON ASWANI, NIRAJ GREENWOOD, MARK A. BENHAMOU, SIMONE LAGIOU, PAGONA HOLCÁTOVÁ, IVANA RICHIARDI, LORENZO KJAERHEIM, KRISTINA AGUDO, ANTONIO CASTELLSAGUÉ, XAVIER MACFARLANE, TATIANA V. BARZAN, LUIGI CANOVA, CRISTINA THAKKER, NALIN S. CONWAY, DAVID I. ZNAOR, ARIANA HEALY, CLAIRE M. AHRENS, WOLFGANG ZARIDZE, DAVID SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILIA LISSOWSKA, JOLANTA , *et al.* ; Using Prior Information from the Medical Literature in GWAS of Oral Cancer Identifies Novel Susceptibility Variant on Chromosome 4 - the AdAPT Method. *Plos One JCR*, v. 7, p. e36888, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [14](#) | [SCOPUS12](#)

11.

GAMBLE, JOHN F. ; NICOLICH, MARK J. ; **BOFFETTA, PAOLO** . Lung cancer and diesel exhaust: an updated critical review of the occupational epidemiology literature. *Critical Reviews in Toxicology* **JCR**, v. 42, p. 549-598, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 29 | [SCOPUS](#) 23

12.

ISLAMI, FARHAD ; **BOFFETTA, PAOLO** ; VAN SCHOOTEN, FREDERIK J. ; STRICKLAND, PAUL ; PHILLIPS, DAVID H. ; POURSHAMS, AKRAM ; FAZEL-TABAR MALEKSHAH, AKBAR ; GODSCHALK, ROGER ; JAFARI, ELHAM ; ETEMADI, ARASH ; ABUBAKER, SALAHADIN ; KAMANGAR, FARIN ; STRAIF, KURT ; MILLER, HENRIK ; SCHÜZ, JOACHIM ; MALEKZADEH, REZA . Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Among Never Smokers in Golestan Province, Iran, an Area of High Incidence of Esophageal Cancer - a Cross-Sectional Study with Repeated Measurement of Urinary 1-OHPG in Two Seasons. *Frontiers in Oncology* **JCR**, v. 2, p. 1, 2012.

**Citações:** [SCOPUS](#) 10

13.

HECK, JULIA E. ; MOORE, LEE E. ; LEE, YUAN-CHIN A. ; MCKAY, JAMES D. ; HUNG, RAYJEAN J. ; KARAMI, SARA ; GABORIEAU, VALÉRIE ; SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILA ; ZARIDZE, DAVID G. ; MUKERIYA, ANUSH ; MATES, DANA ; FORETOVA, LENKA ; JANOUT, VLADIMIR ; KOLLÁROVÁ, HELENA ; BENCKO, VLADIMIR ; ROTHMAN, NATHANIEL ; BRENNAN, PAUL ; CHOW, WONG-HO ; **BOFFETTA, PAOLO** . Xenobiotic Metabolizing Gene Variants and Renal Cell Cancer: A Multicenter Study. *Frontiers in Oncology* **JCR**, v. 2, p. 1, 2012.

**Citações:** [SCOPUS](#) 6

14.

**BOFFETTA, P.**; WINN, D. M. ; IOANNIDIS, J. P. ; THOMAS, D. C. ; LITTLE, J. ; SMITH, G. D. ; COGLIANO, V. J. ; HECHT, S. S. ; SEMINARA, D. ; VINEIS, P. ; KHOURY, M. J. . Recommendations and proposed guidelines for assessing the cumulative evidence on joint effects of genes and environments on cancer occurrence in humans. *International Journal of Epidemiology* **JCR**, v. 41, p. 686-704, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 36 | [SCOPUS](#) 24

15.

DENEO-PELLEGRINI, HUGO ; RONCO, ALVARO L. ; STEFANI, EDUARDO ; **BOFFETTA, PAOLO** ; CORREA, Pelayo ; MENDILAHARSU, MARÍA ; ACOSTA, GISELE . Food groups and risk of prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *CCC. Cancer Causes & Control* **JCR**, v. 23, p. 1031-1038, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 14 | [SCOPUS](#) 9

16.

KHADEMI, H. ; MALEKZADEH, R. ; POURSHAMS, A. ; JAFARI, E. ; SALAH, R. ; SEMNANI, S. ; ABAIE, B. ; ISLAMI, F. ; NASSERI-MOGHADDAM, S. ; ETEMADI, A. ; BYRNES, G. ; ABNET, C. C. ; DAWSEY, S. M. ; DAY, N. E. ; PHAROAH, P. D. ; **BOFFETTA, P.** ; BRENNAN, P. ; KAMANGAR, F. . Opium use and mortality in Golestan Cohort Study: prospective cohort study of 50 000 adults in Iran. *BMJ* **JCR**, v. 344, p. e2502-e2502, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 108 | [SCOPUS](#) 46

17.

TRAMACERE, IRENE ; PELUCCHI, CLAUDIO ; BONIFAZI, MARTINA ; BAGNARDI, VINCENZO ; ROTA, MATTEO ; BELLOCCO, RINO ; SCOTTI, LORENZA ; ISLAMI, FARHAD ; CORRAO, GIOVANNI ; **BOFFETTA, PAOLO** ; LA VECCHIA, CARLO ; NEGRI, EVA . A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. *European Journal of Cancer Prevention* **JCR**, v. 21, p. 268-273, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 20 | [SCOPUS](#) 15

18.

ROTA, MATTEO ; PASQUALI, ELENA ; SCOTTI, LORENZA ; PELUCCHI, CLAUDIO ; TRAMACERE, IRENE ; ISLAMI, FARHAD ; NEGRI, EVA ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BELLOCCO, RINO ; CORRAO, GIOVANNI ; LA VECCHIA, CARLO ; BAGNARDI, VINCENZO . Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology (Print) JCR*, v. 125, p. 758-763, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [33](#) | [SCOPUS22](#)

19.

FRULLANTI, ELISA ; LA VECCHIA, CARLO ; **BOFFETTA, PAOLO** ; ZOCCHETTI, CARLO . Vinyl chloride exposure and cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease JCR*, v. 44, p. 775-779, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [10](#) | [SCOPUS5](#)

20.

COTÉ, MICHELE L. LIU, MEI BONASSI, STEFANO NERI, MONICA SCHWARTZ, ANN G. CHRISTIANI, DAVID C. SPITZ, MARGARET R. MUSCAT, JOSHUA E. RENNERT, GAD ABEN, KATJA K. ANDREW, ANGELINE S. BENCKO, VLADIMIR BICKEBÖLLER, HEIKE **BOFFETTA, PAOLO** BRENNAN, PAUL BRENNER, HERMANN DUELL, ERIC J. FABIANOVA, ELEONORA FIELD, JOHN K. FORETOVA, LENKA FRIIS, S REN HARRIS, CURTIS C. HOLCATOVA, IVANA HONG, YUN-CHUL ISLA, DOLORES , *et al.* ; Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *European Journal of Cancer JCR*, v. 48, p. 1957-1968, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [91](#) | [SCOPUS30](#)

21.

MANI, SAMSON ; VAISSIÈRE, THOMAS ; ZARIDZE, DAVID ; HERCEG, ZDENKO ; HAINAUT, PIERRE ; KOIFMAN, SERGIO ; [PINTO, LUIS FELIPE RIBEIRO](#) ; SYLLA, BAKARY S. ; MENEZES, ANA M.B. ; FILHO, VICTOR WUNSCH ; SZYMA'SKA, KATARZYNA ; CURADO, MARIA PAULA ; BRENNAN, PAUL ; DAUDT, ALEXANDER ; TOMMASINO, MASSIMO ; CUENIN, CYRILLE ; BALASSIANO, KAREN ; MATOS, ELENA ; LIMA, SHEILA C.S. ; **BOFFETTA, PAOLO** ; FERRO, GILLES . DNA methylation changes associated with risk factors in tumors of the upper aerodigestive tract. *Epigenetics (Austin) JCR*, v. 7, p. 270-277, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [16](#) | [SCOPUS11](#)

22.

LI, P. ; DENG, S.- S. ; WANG, J.- B. ; IWATA, A. ; QIAO, Y.- L. ; DAI, X.- B. ; **BOFFETTA, P.** . Occupational and environmental cancer incidence and mortality in China. *Occupational Medicine JCR*, v. 62, p. 281-287, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [13](#) | [SCOPUS6](#)

23.

BELLOCCO, R. ; PASQUALI, E. ; ROTA, M. ; BAGNARDI, V. ; TRAMACERE, I. ; SCOTTI, L. ; PELUCCHI, C. ; **BOFFETTA, P.** ; CORRAO, G. ; LA VECCHIA, C. . Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Annals of Oncology JCR*, v. 23, p. 2235-2244, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [58](#) | [SCOPUS30](#)

24.

SHAKERI, RAMIN ; KAMANGAR, FARIN ; NASROLLAHZADEH, DARIUSH ; NOURAI, MEHDI ; KHADEMI, HOOMAN ; ETEMADI, ARASH ; ISLAMI, FARHAD ; MARJANI, HAJIAMIN ; FAHIMI, SAMAN ; SEPEHR, ALIREZA ; RAHMATI, ATIEH ; ABNET, CHRISTIAN C. ; DAWSEY, SANFORD M. ; BRENNAN, PAUL ; **BOFFETTA, PAOLO** ; MALEKZADEH, REZA ; MAJDZADEH, REZA . Is Opium a Real Risk Factor for Esophageal Cancer or Just a Methodological Artifact? Hospital and Neighborhood Controls in Case-Control Studies. *Plos One JCR*, v. 7, p. e32711, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [29](#) | [SCOPUS18](#)

25.

'T MANNETJE, A. ; BRENNAN, P. ; ZARIDZE, D. ; SZESZENIA-DABROWSKA, N. ; RUDNAI, P. ; LISSOWSKA, J. ; FABIANOVA, E. ; CASSIDY, A. ; MATES, D. ;

BENCKO, V. ; FORETOVA, L. ; JANOUT, V. ; FEVOTTE, J. ; FLETCHER, T. ; **BOFFETTA, P.** . Welding and Lung Cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom. *American Journal of Epidemiology* **JCR**, v. 175, p. 706-714, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 43 | [SCOPUS](#) 14

26.

SISTI, JULIA ; **BOFFETTA, PAOLO** . What proportion of lung cancer in never-smokers can be attributed to known risk factors?. *International Journal of Cancer (Print)* **JCR**, v. 131, p. 265-275, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 37 | [SCOPUS](#) 12

27.

LA VECCHIA, CARLO ; **BOFFETTA, PAOLO** . Role of stopping exposure and recent exposure to asbestos in the risk of mesothelioma. *European Journal of Cancer Prevention* **JCR**, v. 21, p. 227-230, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 42 | [SCOPUS](#) 23

28.

HAILE, R. W. JOHN, E. M. LEVINE, A. J. CORTESSIS, V. K. UNGER, J. B. GONZALES, M. ZIV, E. THOMPSON, P. SPRUIJT-METZ, D. TUCKER, K. L. BERNSTEIN, J. L. ROHAN, T. E. HO, G. Y. F. BONDY, M. L. MARTINEZ, M. E. COOK, L. STERN, M. C. CORREA, M. C. WRIGHT, J. SCHWARTZ, S. J. BAEZCONDE-GARBANATI, L. BLINDER, V. MIRANDA, P. HAYES, R. FRIEDMAN-JIMENEZ, G. , *et al.* ; A Review of Cancer in U.S. Hispanic Populations. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Online)* **JCR**, v. 5, p. 150-163, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 74 | [SCOPUS](#) 41

29.

URAYAMA, K. Y. JARRETT, R. F. HJALGRIM, H. DIEPSTRA, A. KAMATANI, Y. CHABRIER, A. GABORIEAU, V. BOLAND, A. NIETERS, A. BECKER, N. FORETOVA, L. BENAVENTE, Y. MAYNADIE, M. STAINES, A. SHIELD, L. LAKE, A. MONTGOMERY, D. TAYLOR, M. SMEDBY, K. E. AMINI, R.-M. ADAMI, H.-O. GLIMELIUS, B. FEENSTRA, B. NOLTE, I. M. VISSER, L. , *et al.* ; Genome-Wide Association Study of Classical Hodgkin Lymphoma and Epstein-Barr Virus Status-Defined Subgroups. *Journal of the National Cancer Institute (Print)* **JCR**, v. 104, p. 240-253, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 101 | [SCOPUS](#) 72

30.

**BOFFETTA, PAOLO**; FRYZEK, JON P. ; MANDEL, JACK S. . Occupational exposure to beryllium and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence. *Critical Reviews in Toxicology* **JCR**, v. 42, p. 107-118, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 29 | [SCOPUS](#) 17

31.

STEFANI, EDUARDO DE ; DENEOPELLEGRINI, HUGO ; RONCO, ALVARO L. ; **BOFFETTA, PAOLO** ; CORREA, Pelayo ; AUNE, DAGFINN ; MENDILAHARSU, MARÍA ; ACOSTA, GISELE ; SILVA, CECILIA ; LANDÓ, GABRIEL ; LUACES, MARÍA E. . Meat Consumption, Cooking Methods, Mutagens, and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: A Case-Control Study in Uruguay. *Nutrition and Cancer (Online)* **JCR**, v. 64, p. 294-299, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 26 | [SCOPUS](#) 18

32.

MCCORMACK, V ; PETO, J ; BYRNES, G ; STRAIF, K ; **BOFFETTA, P.** . Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *British Journal of Cancer* **JCR**, v. 106, p. 575-584, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) " 67 | [SCOPUS](#) 29

33.

SITAS, F. ; EGGER, S. ; URBAN, M. I. ; TAYLOR, P. R. ; ABNET, C. C. ; **BOFFETTA, P.** ; O'CONNELL, D. L. ; WHITEMAN, D. C. ; BRENNAN, P. ; MALEKZADEH, R. ; PAWLITA, M. ; DAWSEY, S. M. ; WATERBOER, T. . InterSCOPE Study: Associations

Between Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Human Papillomavirus Serological Markers. *Journal of the National Cancer Institute (Print) JCR*, v. 104, p. 147-158, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 61 | SCOPUS 45

34.

SCESNAITE, A. ; JARMALAITĖ, S. ; MUTANEN, P. ; ANTTILA, S. ; NYBERG, F. ; BENHAMOU, S. ; **BOFFETTA, P.** ; HUSGAFVEL-PURSIAINEN, K. . Similar DNA methylation pattern in lung tumours from smokers and never-smokers with second-hand tobacco smoke exposure. *Mutagenesis JCR*, v. 27, p. 423-429, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 25 | SCOPUS 24

35.

ROSENBERGER, A. BICKEBOLLER, H. MCCORMACK, V. BRENNER, D. R. DUELL, E. J. TJONNELAND, A. FRIIS, S. MUSCAT, J. E. YANG, P. WICHMANN, H.-E. HEINRICH, J. SZESZENIA-DABROWSKA, N. LISSOWSKA, J. ZARIDZE, D. RUDNAI, P. FABIANOVA, E. JANOUT, V. BENCKO, V. BRENNAN, P. MATES, D. SCHWARTZ, A. G. COTE, M. L. ZHANG, Z.-F. MORGENSTERN, H. OH, S. S. , *et al.* ; Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis (New York. Online) JCR*, v. 33, p. 587-597, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 55 | SCOPUS 23

36.

LI, QIAN CHUANG, SHU-CHUN ELUF-NETO, JOSE MENEZES, ANA MATOS, ELENA KOIFMAN, SERGIO WÜNSCH-FILHO, VICTOR FERNANDEZ, LETICIA DAUDT, ALEXANDER W. CURADO, MARIA PAULA WINN, DEBORAH M. FRANCESCHI, SILVIA HERRERO, ROLANDO CASTELLSAGUE, XAVIER MORGENSTERN, HAL ZHANG, ZUO-FENG LAZARUS, PHILIP MUSCAT, JOSHUA MCCLEAN, MICHAEL KELSEY, KARL T. HAYES, RICHARD B. PURDUE, MARK P. SCHWARTZ, STEPHEN M. CHEN, CHU BENHAMOU, SIMONE , *et al.* ; Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *International Journal of Cancer (Print) JCR*, v. dec15, p. n/a-n/a, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 16 | SCOPUS 15

37.

BOSETTI, CRISTINA ; BERTUCCIO, PAOLA ; NEGRI, EVA ; LA VECCHIA, CARLO ; ZEEGERS, MAURICE P. ; **BOFFETTA, PAOLO** . Pancreatic cancer: Overview of descriptive epidemiology. *Molecular Carcinogenesis (Print) JCR*, v. 51, p. 3-13, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 140 | SCOPUS 78

38.

**BOFFETTA, P.** ; **BOFFETTA, P.** HAZELTON, W. D. CHEN, Y. SINHA, R. INOUE, M. GAO, Y. T. KOH, W. P. SHU, X. O. GRANT, E. J. TSUJI, I. NISHINO, Y. YOU, S. L. YOO, K. Y. YUAN, J. M. KIM, J. TSUGANE, S. YANG, G. WANG, R. XIANG, Y. B. OZASA, K. NAGAI, M. KAKIZAKI, M. CHEN, C. J. PARK, S. K. SHIN, A. , *et al.* ; Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine--a pooled analysis of over 500 000 subjects in the Asia Cohort Consortium. *Annals of Oncology JCR*, v. 23, p. 1894-1898, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 29 | SCOPUS 21

39.

STOTT-MILLER, M. ; CHEN, C. ; CHUANG, S.-C. ; LEE, Y.-C. A. ; BOCCIA, S. ; BRENNER, H. ; CADONI, G. ; DAL MASO, L. ; LA VECCHIA, C. ; LAZARUS, P. ; LEVI, F. ; MATSUO, K. ; MORGENSTERN, H. ; MULLER, H. ; MUSCAT, J. ; OLSHAN, A. F. ; PURDUE, M. P. ; SERRAINO, D. ; VAUGHAN, T. L. ; ZHANG, Z.-F. ; **BOFFETTA, P.** ; HASHIBE, M. ; SCHWARTZ, S. M. . History of Diabetes and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention JCR*, v. 21, p. 294-304, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " 44 | SCOPUS 19



40.

WANG, DING ; ZHENG, WEI ; WANG, SHAO-MING ; WANG, JIAN-BING ; WEI, WEN-QIANG ; LIANG, HAO ; QIAO, YOU-LIN ; **BOFFETTA, PAOLO** . Estimation of Cancer Incidence and Mortality Attributable to Overweight, Obesity, and Physical Inactivity in China. *Nutrition and Cancer (Online)* **JCR**, v. 64, p. 48-56, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 40 | [SCOPUS](#) 26

41.

EDEFONTI, V. ; HASHIBE, M. ; AMBROGI, F. ; PARPINEL, M. ; BRAVI, F. ; TALAMINI, R. ; LEVI, F. ; YU, G. ; MORGENSTERN, H. ; KELSEY, K. ; MCCLEAN, M. ; SCHANTZ, S. ; ZHANG, Z. ; CHUANG, S. ; **BOFFETTA, P.** ; LA VECCHIA, C. ; DECARLI, A. . Nutrient-based dietary patterns and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Annals of Oncology* **JCR**, v. 23, p. 1869-1880, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 48 | [SCOPUS](#) 28

42.

COSTAS, LAURA ; CASABONNE, DELPHINE ; BENAVENTE, YOLANDA ; BECKER, NIKOLAUS ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BRENNAN, PAUL ; COCCO, PIERLUIGI ; FORETOVA, LENKA ; MAYNADIÉ, MARC ; STAINES, ANTHONY ; KANE, ELEANOR ; NIETERS, ALEXANDRA ; SANJOSÉ, SILVIA . Reproductive factors and lymphoid neoplasms in Europe: findings from the EpiLymph case-control study. *CCC. Cancer Causes & Control* **JCR**, v. 23, p. 195-206, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 17 | [SCOPUS](#) 15

43.

HAN, S. S. YEAGER, M. MOORE, L. E. WEI, M.-H. PFEIFFER, R. TOURE, O. PURDUE, M. P. JOHANSSON, M. SCELO, G. CHUNG, C. C. GABORIEAU, V. ZARIDZE, D. SCHWARTZ, K. SZESZENIA-DABROWSKA, N. DAVIS, F. BENCKO, V. COLT, J. S. JANOUT, V. MATVEEV, V. FORETOVA, L. MATES, D. NAVRATILOVA, M. **BOFFETTA, P.** BERG, C. D. GRUBB, R. L. , *et al.* ; The chromosome 2p21 region harbors a complex genetic architecture for association with risk for renal cell carcinoma. *Human Molecular Genetics* **JCR**, v. 21, p. 1190-1200, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 31 | [SCOPUS](#) 14

44.

BOSETTI, C. LUCENTEFORTE, E. SILVERMAN, D. T. PETERSEN, G. BRACCI, P. M. JI, B. T. NEGRI, E. LI, D. RISCH, H. A. OLSON, S. H. GALLINGER, S. MILLER, A. B. BUENO-DE-MESQUITA, H. B. TALAMINI, R. POLESEL, J. GHADIRIAN, P. BAGHURST, P. A. ZATONSKI, W. FONTHAM, E. BAMLET, W. R. HOLLY, E. A. BERTUCCIO, P. GAO, Y. T. HASSAN, M. YU, H. , *et al.* ; Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Annals of Oncology* **JCR**, v. 23, p. 1880-1888, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 216 | [SCOPUS](#) 73

45.

ROTA, MATTEO ; SCOTTI, LORENZA ; TURATI, FEDERICA ; TRAMACERE, IRENE ; ISLAMI, FARHAD ; BELLOCCO, RINO ; NEGRI, EVA ; CORRAO, GIOVANNI ; **BOFFETTA, PAOLO** ; LA VECCHIA, CARLO ; BAGNARDI, VINCENZO . Alcohol consumption and prostate cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* **JCR**, v. 21, p. 350-359, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 51 | [SCOPUS](#) 29

46.

ETEMADI, A. ; GOLOZAR, A. ; KAMANGAR, F. ; FREEDMAN, N. D. ; SHAKERI, R. ; MATTHEWS, C. ; ISLAMI, F. ; **BOFFETTA, P.** ; BRENNAN, P. ; ABNET, C. C. ; MALEKZADEH, R. ; DAWSEY, S. M. . Large body size and sedentary lifestyle during childhood and early adulthood and esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk population. *Annals of Oncology* **JCR**, v. 23, p. 1593-1600, 2012.

**Citações:** [WEB OF SCIENCE](#) = 23 | [SCOPUS](#) 15

47.

PESCH, BEATE KENDZIA, BENJAMIN GUSTAVSSON, PER JÖCKEL, KARL-HEINZ JOHNEN, GEORG POHLABELN, HERMANN OLSSON, ANN AHRENS, WOLFGANG GROSS, ISABELLE MERCEDES BRÜSKE, IRENE WICHMANN, HEINZ-ERICH MERLETTI, FRANCO RICHIARDI, LORENZO SIMONATO, LORENZO FORTES, CRISTINA SIEMIATYCKI, JACK PARENT, MARIE-ELISE CONSONNI, DARIO LANDI, MARIA TERESA CAPORASO, NEIL ZARIDZE, DAVID CASSIDY, ADRIAN SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILA RUDNAI, PETER LISSOWSKA, JOLANTA , [et al.](#) ; Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. International Journal of Cancer (Print) **JCR**, v. 131, p. 1210-1219, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [321](#) | [SCOPUS99](#)

48.

PELUCCHI, C. ; GALEONE, C. ; TRAMACERE, I. ; BAGNARDI, V. ; NEGRI, E. ; ISLAMI, F. ; SCOTTI, L. ; BELLOCCO, R. ; CORRAO, G. ; **BOFFETTA, P.** ; LA VECCHIA, C. . Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. Annals of Oncology **JCR**, v. 23, p. 1586-1593, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [33](#) | [SCOPUS22](#)

49.

CHUANG, S. C. JENAB, M. HECK, J. E. BOSETTI, C. TALAMINI, R. MATSUO, K. CASTELLSAGUÉ, X. FRANCESCHI, S. HERRERO, R. WINN, D. M. LA VECCHIA, C. MORGENSTERN, H. ZHANG, Z. F. LEVI, F. DAL MASO, L. KELSEY, K. MCCLEAN, M. D. VAUGHAN, T. LAZARUS, P. MUSCAT, J. RAMROTH, H. CHEN, C. SCHWARTZ, S. M. ELUF-NETO, JOSÉ HAYES, R. B. , [et al.](#) ; Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. CCC. Cancer Causes & Control **JCR**, v. 23, p. 69-88, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [90](#) | [SCOPUS40](#)

50.

CAMPA, DANIELE ; BUTTERBACH, KATJA ; SLAGER, SUSAN L. ; SKIBOLA, CHRISTINE F. ; DE SANJOSÉ, SILVIA ; BENAVENTE, YOLANDA ; BECKER, NIKOLAUS ; FORETOVA, LENKA ; MAYNADIE, MARC ; COCCO, PIERLUIGI ; STAINES, ANTHONY ; KAAKS, RUDOLF ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BRENNAN, PAUL ; CONDE, LUCIA ; BRACCI, PAIGE M. ; CAPORASO, NEIL E. ; STROM, SARA S. ; CAMP, NICOLA J. ; CERHAN, JAMES R. ; CONSORTIUM, GEC ; CANZIAN, FEDERICO ; NIETERS, ALEXANDRA . A comprehensive study of polymorphisms in the ABCB1, ABCC2, ABCG2, NR112 genes and lymphoma risk. International Journal of Cancer (Print) **JCR**, v. 131, p. 803-812, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [29](#) | [SCOPUS12](#)

51.

PETERS, S. KROMHOUT, H. OLSSON, A. C. WICHMANN, H.-E. BRUSKE, I. CONSONNI, D. LANDI, M. T. CAPORASO, N. SIEMIATYCKI, J. RICHIARDI, L. MIRABELLI, D. SIMONATO, L. GUSTAVSSON, P. PLATO, N. JOCKEL, K.-H. AHRENS, W. POHLABELN, H. **BOFFETTA, P.** BRENNAN, P. ZARIDZE, D. CASSIDY, A. LISSOWSKA, J. SZESZENIA-DABROWSKA, N. RUDNAI, P. FABIANOVA, E. , [et al.](#) ; Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. Thorax **JCR**, v. 67, p. 111-116, 2012.

**Citações:** WEB OF SCIENCE " [40](#) | [SCOPUS21](#)

52.

SAULNIER, AMANDINE VAISSIÈRE, THOMAS YUE, JIPING SIOUDA, MAHA MALFROY, MARINE ACCARDI, ROSITA CREVEAUX, MARION SEBASTIAN, SINTO SHAHZAD, NAVEED GHEIT, TARIK HUSSAIN, ISHRAQ TORRENTE, MARIELA MAFFINI, FAUSTO ANTONIO CALABRESE, LUCA CHIESA, FAUSTO CUENIN, CYRILLE SHUKLA, RUCHI FATHALLAH, IKBAL MATOS, ELENA DAUDT, ALEXANDER KOIFMAN, SERGIO WÜNSCH-FILHO, VICTOR MENEZES, ANA M.B. CURADO, MARIA-PAULA ZARIDZE, DAVID , [et al.](#) ; Inactivation of the putative

suppressor gene DOK1 by promoter hypermethylation in primary human cancers. *International Journal of Cancer (Print)* **JCR**, v. 130, p. 2484-2494, 2012.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [24](#) | **SCOPUS** [15](#)

**53.**

TEWARI, PRERNA ; RYAN, ANTHONY W. ; HAYDEN, PATRICK J. ; CATHERWOOD, MARK ; DRAIN, STEPHEN ; STAINES, ANTHONY ; GRANT, TIM ; NIETERS, ALEXANDRA ; BECKER, NIKOLAUS ; DE SANJOSE, SILVIA ; FORETOVA, LENKA ; MAYNARDIE, MARK ; COCCO, PIERLUIGI ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BRENNAN, PAUL ; CHANOCK, STEPHEN ; LAWLER, MARK ; BROWNE, PAUL V. . Genetic variation at the 8q24 locus confers risk to multiple myeloma. *British Journal of Haematology (Print)* **JCR**, v. 156, p. 133-136, 2012.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [3](#) | **SCOPUS** [3](#)

**54.**

TRAMACERE, I. ; PELUCCHI, C. ; BAGNARDI, V. ; ROTA, M. ; SCOTTI, L. ; ISLAMI, F. ; CORRAO, G. ; **BOFFETTA, P.** ; LA VECCHIA, C. ; NEGRI, E. . A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Annals of Oncology* **JCR**, v. 23, p. 287-297, 2012.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [71](#) | **SCOPUS** [43](#)

**55.**

LUCENTEFORTE, E. LA VECCHIA, C. SILVERMAN, D. PETERSEN, G. M. BRACCI, P. M. JI, B. T. BOSETTI, C. LI, D. GALLINGER, S. MILLER, A. B. BUENO-DE-MESQUITA, H. B. TALAMINI, R. POLESEL, J. GHADIRIAN, P. BAGHURST, P. A. ZATONSKI, W. FONTHAM, E. BAMLET, W. R. HOLLY, E. A. GAO, Y. T. NEGRI, E. HASSAN, M. COTTERCHIO, M. SU, J. MAISONNEUVE, P. , *et al.* ; Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology* **JCR**, v. 23, p. 374-382, 2012.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [126](#) | **SCOPUS** [64](#)

**56.**

ABEDI-ARDEKANI, BEHNOUSH ; KAMANGAR, FARIN ; SOTOUDEH, MASOUD ; VILLAR, STEPHANIE ; ISLAMI, FARHAD ; AGHCHELI, KARIM ; NASROLLAHZADEH, DARIUSH ; TAGHAVI, NOUSHIN ; DAWSEY, SANFORD M. ; ABNET, CHRISTIAN C. ; HEWITT, STEPHEN M. ; FAHIMI, SAMAN ; SAIDI, FARROKH ; BRENNAN, PAUL ; **BOFFETTA, PAOLO** ; MALEKZADEH, REZA ; HAINAUT, PIERRE . Extremely High Tp53 Mutation Load in Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Golestan Province, Iran. *Plos One* **JCR**, v. 6, p. e29488, 2011.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [22](#) | **SCOPUS** [12](#)

**57.**

LIAO, LINDA M. ; BRENNAN, PAUL ; VAN BEMMEL, DANA M. ; ZARIDZE, DAVID ; MATVEEV, VSEVOLOD ; JANOUT, VLADIMIR ; KOLLAROVA, HELLENA ; BENCKO, VLADIMIR ; NAVRATILOVA, MARIE ; SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILA ; MATES, DANA ; ROTHMAN, NATHANIEL ; **BOFFETTA, PAOLO** ; CHOW, WONG-HO ; MOORE, LEE E. . LINE-1 Methylation Levels in Leukocyte DNA and Risk of Renal Cell Cancer. *Plos One* **JCR**, v. 6, p. e27361, 2011.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [48](#) | **SCOPUS** [37](#)

**58.**

OLSSON, ANN C. ; GUSTAVSSON, PER ; ZARIDZE, DAVID ; MUKERIYA, ANUSH ; SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILA ; RUDNAI, PETER ; LISSOWSKA, JOLANTA ; FABIANOVA, ELEONORA ; MATES, DANA ; BENCKO, VLADIMIR ; FORETOVA, LENKA ; JANOUT, VLADIMIR ; FEVOTTE, JOELLE ; `T MANNETJE, ANDREA ; FLETCHER, TONY ; BRENNAN, PAUL ; **BOFFETTA, PAOLO** . Lung Cancer Risk Attributable to Occupational Exposures in a Multicenter Case-Control Study in Central and Eastern Europe. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* **JCR**, v. 53, p. 1262-1267, 2011.

**Citações:** **WEB OF SCIENCE** " [14](#) | **SCOPUS** [11](#)



59.

NASROLLAHZADEH, DARIUSH ; AGHCHELI, KARIM ; SOTOUDEH, MASOUD ; SHAKERI, RAMIN ; PERSSON, E. CHRISTINA ; ISLAMI, FARHAD ; KAMANGAR, FARIN ; ABNET, CHRISTIAN C. ; **BOFFETTA, PAOLO** ; ENGSTRAND, LARS ; DAWSEY, SANFORD M. ; MALEKZADEH, REZA ; YE, WEIMIN . Accuracy and Cut-Off Values of Pepsinogens I, II and Gastrin 17 for Diagnosis of Gastric Fundic Atrophy: Influence of Gastritis. Plos One **JCR**, v. 6, p. e26957, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [44](#)|[SCOPUS33](#)

60.

GOLOZAR, ASIEH ; KHADEMI, HOOMAN ; KAMANGAR, FARIN ; POUTSCHI, HOSSEIN ; ISLAMI, FARHAD ; ABNET, CHRISTIAN C. ; FREEDMAN, NEAL D. ; TAYLOR, PHILIP R. ; PHAROAH, PAUL ; **BOFFETTA, PAOLO** ; BRENNAN, PAUL J. ; DAWSEY, SANFORD M. ; MALEKZADEH, REZA ; ETEMADI, ARASH . Diabetes Mellitus and Its Correlates in an Iranian Adult Population. Plos One **JCR**, v. 6, p. e26725, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [50](#)|[SCOPUS26](#)

61.

GIBSON, TODD M. ; BRENNAN, PAUL ; HAN, SUMMER ; KARAMI, SARA ; ZARIDZE, DAVID ; JANOUT, VLADIMIR ; KOLLAROVA, HELEN ; BENCKO, VLADIMIR ; NAVRATILOVA, MARIE ; SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILA ; MATES, DANA ; SLAMOVA, ALENA ; PFEIFFER, RUTH M. ; STOLZENBERG-SOLOMON, RACHAEL Z. ; MAYNE, SUSAN T. ; YEAGER, MEREDITH ; CHANOCK, STEPHEN ; ROTHMAN, NAT ; CHOW, WONG-HO ; ROSENBERG, PHILIP S. ; **BOFFETTA, PAOLO** ; MOORE, LEE E. . Comprehensive Evaluation of One-Carbon Metabolism Pathway Gene Variants and Renal Cell Cancer Risk. Plos One **JCR**, v. 6, p. e26165, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [15](#)|[SCOPUS10](#)

62.

BENAVENTE, Y ; MBISA, G ; LABO, N ; CASABONNE, D ; BECKER, N ; MAYNADIE, M ; FORETOVA, L ; COCCO, P L ; NIETERS, A ; STAINES, A ; **BOFFETTA, P** ; BRENNAN, P ; WHITBY, D ; DE SANJOSÉ, S . Antibodies against lytic and latent Kaposi's sarcoma-associated herpes virus antigens and lymphoma in the European EpiLymph case-control study. British Journal of Cancer **JCR**, v. 105, p. 1768-1771, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [15](#)|[SCOPUS9](#)

63.

MOORE, LEE E. ; NICKERSON, MICHAEL L. ; BRENNAN, PAUL ; TORO, JORGE R. ; JAEGER, ERICH ; RINSKY, JESSICA ; HAN, SUMMER S. ; ZARIDZE, DAVID ; MATVEEV, VSEVOLOD ; JANOUT, VLADIMIR ; KOLLAROVA, HELLENA ; BENCKO, VLADIMIR ; NAVRATILOVA, MARIE ; SZESZENIA-DABROWSKA, NEONILIA ; MATES, DANA ; SCHMIDT, LAURA S. ; LENZ, PETRA ; KARAMI, SARA ; LINEHAN, W. MARSTON ; MERINO, MARIA ; CHANOCK, STEPHEN ; **BOFFETTA, PAOLO** ; CHOW, WONG-HO ; WALDMAN, FREDERIC M. ; ROTHMAN, NATHANIEL . Von Hippel-Lindau (VHL) Inactivation in Sporadic Clear Cell Renal Cancer: Associations with Germline VHL Polymorphisms and Etiologic Risk Factors. PLOS Genetics (Online) **JCR**, v. 7, p. e1002312, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [133](#)|[SCOPUS964](#).

TRICHOPOULOS, D. BAMIA, C. LAGIOU, P. FEDIRKO, V. TREPO, E. JENAB, M. PISCHON, T. NOTHLINGS, U. OVERVED, K. TJONNELAND, A. OUTZEN, M. CLAVEL-CHAPELON, F. KAAKS, R. LUKANOVA, A. BOEING, H. ALEKSANDROVA, K. BENETOU, V. ZYLIS, D. PALLI, D. PALA, V. PANICO, S. TUMINO, R. SACERDOTE, C. BUENO-DE-MESQUITA, H. B. VAN KRANEN, H. J. , *et al.* ; Hepatocellular Carcinoma Risk Factors and Disease Burden in a European Cohort: A Nested Case-Control Study. Journal of the National Cancer Institute (Print) **JCR**, v. 103, p. 1686-1695, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE \* [168](#)|[SCOPUS95](#)

WU, X. SCELO, G. PURDUE, M. P. ROTHMAN, N. JOHANSSON, M. YE, Y. WANG, Z. ZELENKA, D. MOORE, L. E. WOOD, C. G. PROKHORTCHOUK, E. GABORIEAU, V. JACOBS, K. B. CHOW, W.-H. TORO, J. R. ZARIDZE, D. LIN, J. LUBINSKI, J. TRUBICKA, J. SZESZENIA-DABROWSKA, N. LISSOWSKA, J. RUDNAI, P. FABIANOVA, E. MATES, D. JINGA, V. , [et al.](#) ; A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for renal cell carcinoma on 12p11.23. *Human Molecular Genetics JCR*, v. 21, p. 456-462, 2011.

**Citações:** WEB OF SCIENCE™ [73](#) SCOPUS [55](#)

## 10.2. CYNTHIA FONSECA DE ABREU

- Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1273820233322707>
- ID Lattes: **1273820233322707**
- Última atualização do currículo em 13/05/2022

---

Apresento minha formação no Magistério, 1993 (CNSL), atuação desde pré-escola e ensino fundamental, em escolas públicas e privadas; graduação em Fisioterapia, 1997(FIG); Especialista em Fisioterapia Respiratória, 2000 (UNIFESP/EPM); formação em Pesquisa Clínica, 2008, ( INVITARE); Mestrado em Bioética, 2012 (São Camilo), atualmente doutoranda em Epidemiologia, 2017, na Faculdade de Saúde Pública, (USP). Através do processo de formação técnico científica, atuação acadêmica, 7 anos como supervisora de de Pós Graduação do curso de Fisioterapia Respiratória UNIFESP/EPM, (1997 - 2004), hospitalar e em organização social, apresento habilidades como: atividades acadêmicas didático/metodológicas, organizacionais, elaboração, e/ou condução de protocolos de pesquisa, catalogação de artigos/evidências, treinamento e atualização educacional na área da saúde/educação. **(Texto informado pelo autor)**

### Identificação

---

Cynthia Fonseca de Abreu

**Nome**

**Nome em citações bibliográficas**

ABREU, C. F.

**Lattes iD**

 <http://lattes.cnpq.br/1273820233322707>

**Endereço**

---

**Endereço Profissional**

Hospital Geral Menino Jesus, Instituto de responsabilidade Social Sirio Libanes.  
R: Dos Ingleses,258  
Bela Vista  
01330010 - São Paulo, SP - Brasil  
Telefone: (11) 30160557  
URL da Homepage: [rh.expediente.hmj@irssl.org.br](mailto:rh.expediente.hmj@irssl.org.br)

**Formação acadêmica/titulação**

---

**2016**

Doutorado em andamento em Epidemiologia (Conceito CAPES 5).  
 Universidade de São Paulo, USP, Brasil.  
 Título: Levantamento do perfil epidemiológico de crianças com doenças crônicas internadas nos hospitais do município de São Paulo  
 Orientador: Paolo Boffeta.

**2010 - 2012**

Mestrado em Mestrado em Bioética.  
 Centro Universitário São Camilo, CUSC, Brasil.  
 Título: Cuidados Paliativos Pediátricos- A indicação a partir do diagnóstico de doenças crônicas sem chance de cura, Ano de Obtenção: 2012.  
 Orientador: Nelson Rodrigues dos Santos.  
 Coorientador: Grazia Maria Guerra.  
 Palavras-chave: doença crônica; Luto; cuidados paliativos pediátricos.  
 Grande área: Ciências da Saúde  
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva.  
 Setores de atividade: Outras atividades de serviços; Pesquisa e desenvolvimento científico; Saúde humana e serviços sociais.

**1999 - 2000**

Especialização em Fisioterapia Respiratória. (Carga Horária: 2600h).  
 Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP/EPM, Brasil.  
 Título: Ventilação Mecânica em Neonatologia.  
 Orientador: José Roberto Jardim.

**1992 - 1996**

Graduação em Fisioterapia.  
 Faculdades Integradas de Guarulhos, FIG, Brasil.

**1988 - 1992**

Ensino Médio (2º grau).  
 Colegio Nossa Senhora de Lourdes, CNSL, Brasil.

### **Formação Complementar**

**2011 - 2011**

La atención humana a la persona mayor en residencia. (Carga horária: 37h).  
 Centro de Humanización de La Salud, CHLS, Espanha.

**2011 - 2011**

XVI JORNADAS NACIONALES DE HUMANIZACION DE LA SALU. (Carga horária: 12h).  
 Centro de Humanización de La Salud, CHLS, Espanha.

**2008 - 2008**

Formação em Pesquisa Clínica. (Carga horária: 160h).  
 Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria, INVITARE, Brasil.

**1999 - 2000**

Fisioterapia Respiratoria.  
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.

**1997 - 1998**

Especialização em Fisioterapia Respiratória.  
Universidade Cidade de São Paulo, UNICID, Brasil. **Atuação Profissional**

---

**Faculdade Inspirar, INSPIRAR, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2014 - Atual**

Vínculo: Professor Convidado, Enquadramento Funcional: Professor Convidado,  
Carga horária: 20

**Outras informações**

Professora do curso de Pós Graduação em Fisioterapia em UTI adulto pediátrico e Neonatal. Módulo mensal aos finais de semana : Fisioterapia Aplicada à UTI Pediátrica e Neonatal.

**Instituto Folha Nova, IFN, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2013 - Atual**

Vínculo: Professor Visitante, Enquadramento Funcional: Coordenação de Projetos Socio/educativos, Carga horária: 12

**Outras informações**

Atuação em Instituição sem fins lucrativos que atua com profissionalização e orientação para adolescentes em situação de risco.

**Hospital Geral Menino Jesus, CLIPSI II, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2012 - 2013**

Vínculo: Celetista formal, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta, Carga horária: 30

**Interfisio, INTERFISIO, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2010 - Atual**

Vínculo: Professor Visitante, Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 16

**Outras informações**

Curso de Pós Graduação Modular de Especialização em UTI Pediátrica e Neonatal, sou responsável pelo módulo de Ventilação Mecânica e Monitorização Respiratória e Hemodinâmica, o curso acontece um final de semana por mês.

### **Dixtal Biomédica Indústria e Comércio, DIXTAL BIOMÉDICA, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2006 - 2012**

Vínculo: Professor visitante, Enquadramento Funcional: Palestrante em atividades científicas

**Outras informações**

Atuação em palestras e treinamentos em ventilação mecânica pediátrica e neonatal.

### **Centro Universitário São Camilo, CUSC, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2000 - 2011**

Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 25

**Outras informações**

Professora e supervisora do estágio em pediatria, com experiência anterior na equipe de coordenação do curso de fisioterapia e metodologia científica do curso, houve uma ausência no período de agosto de 2007 até o período de fevereiro de 2009, onde retornei as atividades no Centro Universitário São Camilo como supervisora em pediatria até dezembro de 2011.

### **Hospital Nossa Senhora de Lourdes, HNSL, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**1998 - 2000**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Plantonista, Carga horária: 24

### **Hospital do Cancer A.C.Camargo, HA.C.CAMARGO, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**1997 - 1998**

Vínculo: Celetista, Enquadramento Funcional: Fisioterapeuta, Carga horária: 30

### **Hospital Iguatemi, HI, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**1997 - 1998**

Vínculo: Autônoma, Enquadramento Funcional: Plantonista, Carga horária: 30

**Outras informações**

Atuação em UTI pediátrica e neonatal, enfermagem adulta e pediátrica.

**Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, HCFMB, Brasil.**

**Vínculo institucional**

**2016 - Atual**

Vínculo: Professor Visitante, Enquadramento Funcional: Palestrante, Carga horária: 4

**Outras informações**

Participação do programa Bioética no Dia Dia

### Áreas de atuação

**1.**

Grande área: Ciências da Saúde / Área: Fisioterapia e Terapia Ocupacional.

### Idiomas

**Inglês**

Compreende Bem, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

### Produções

### Produção bibliográfica

#### Capítulos de livros publicados

**1.**

**ABREU, C. F.** Procedimentos técnicos cuidados com a canula endotraqueal. Programa de Extubação. In: Conceição A.M Segre; Helenilce de Paula Fiod Costa; Umberto Gazi Lippi. (Org.). Perinatologia Fundamentos e Prática. 2ed. São Paulo: Sarvier, 2009, v. 1, p. 995-999.

**2.**

★ **ABREU, C. F.; Claudia Santana Ferreira** . Oxigenoterapia em pediatria e neonatologia. In: George Sarmiento. (Org.). Fisioterapia Respiratória em Pediatria e Neonatologia. 1ed. São Paulo: Manole, 2007, v. 1, p. 397-402.

**3.**

★ **ABREU, C. F.** Fisioterapia Respiratória nas Doenças Respiratórias Neonatais. In: Graziela Maria Maccari; Milton Harumi Miyoshi. (Org.). Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia. 1ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, v. 1, p. 213-226.

**4.**



**ABREU, C. F.;** [Graziela Maria Maccari](#) . Fisioterapia Respiratória. In: Miltom Harumi Miyoshi. (Org.). Clínica de Perinatologia. 1ed.Rio de Janeiro: Medsi, 2001, v. 1, p. 70-93.

## Apresentações de Trabalho

1. **ABREU, C. F.;** Garrido, D ; Bergamaschi, DP . Análise de Concordância de Bland Altman: Um estudo metodológico. 2016. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
2. **MARQUES, C. P. ; ABREU, C. F.** . Um olhar psicodramático sobre a cena bioética: Contribuições para a compreensão do papel do bioeticista. 2011. (Apresentação de Trabalho/Outra).
3. **ABREU, C. F.**. Ventilação Mecânica Pediátrica e Neonatal Atualidades. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
4. **ABREU, C. F.**. Desmame da Ventilação Mecânica em Pediatria e Neonatologia. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
5. **ABREU, C. F.**. Atualização da Fisioterapia em Neonatologia. 2006. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
6. **ABREU, C. F.**. Atualização da Fisioterapia Aplicada à Neonatologia. 2006. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
7. **ABREU, C. F.;** [Renata Faria Martins](#) . Atuação da Fisioterapia Respiratória no Abscesso Pulmonar. 2005. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
8. **ABREU, C. F.;** [Ana Sílvia Scavacini](#) ; [Sílvia Andréa Biscaro Salviano](#) . Atuação da fisioterapia na Pneumatocele. 2005. (Apresentação de Trabalho/Outra).

## Produção técnica

### Assessoria e consultoria

1. **ABREU, C. F.**. Revisão Científica de Manual. 2009.

### Trabalhos técnicos

## Bancas

### Participação em bancas de trabalhos de conclusão

#### Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1.

[KICHE, L. T.](#); [Gimenes A.C.O.](#); [ABREU, C. F.](#). Participação em banca de Livia Toni Kiche. A influência do posicionamento junto à pressão positiva na função pulmonar e hemodinâmica em RNPT. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo.

2.

[Fernanda Lanza](#); [ABREU, C. F.](#). Participação em banca de Karina Prestupa. Principais abordagens terapêuticas na bronquiolite viral aguda. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo.

3.

[Fernanda Lanza](#); [ABREU, C. F.](#). Participação em banca de Amanda Barbosa Corradi e Lucila Merighi Pires. Análise do pico expiratório e do VEF1 em crianças asmáticas submetidas a duas técnicas convencionais de fisioterapia respiratória. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo.

4.

[ABREU, C. F.](#). Participação em banca de Daniela Cassiano do Santos e Tatiana Bragenini Lourenço. Sequência de Pierre Robin: revisão bibliográfica. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo.

### Participação em bancas de comissões julgadoras

#### Outras participações

1.

[ABREU, C. F.](#). Abordagem Fisioterapêutica na Síndrome da Hipoventilação Congênita. 2003. Centro Universitário São Camilo.

2.

[ABREU, C. F.](#). Análise da Técnica de Oscilação Oral de Alta Frequência Associada com a Técnica de Expiração Forçada Através da Medida do Pico de Fluxo Expiratório em Crianças com Diagnóstico de Pneumonia. 2003. Centro Universitário São Camilo.

## Eventos

1.

- VII Fórum Internacional de Bioética "Clinical Ethics Consultation: Challenges and Opportunities". 2011. (Outra). **2.**
- VII Fórum Internacional de Bioética " Fim da vida: Tomada de decisão realizada na Europa". 2011. (Outra). **3.**
- VII Fórum Internacional de Bioética " Implantação da Ética nos Hospitais e Avaliação do impacto da consulta na Ética Clínica". 2011. (Outra). **4.**
- I Simpósio de Trauma ( Liga de Fisioterapia no Trauma da FMUSP.Trauma em Pediatria. 2010. (Simpósio). **5.**
- IX Workshop de Integração Docente. 2010. (Outra). **6.**
- VI Fórum Internacional de Bioética "Deliberação Moral:Procedimento para tomada de decisão". 2010. (Outra). **7.**
- VI Fórum Internacional de Bioética "Eutanásia e Dignidade". 2010. (Outra). **8.**
- VI Fórum Internacional de Bioética "Limites de Prolongamento da vida". 2010. (Outra). **9.**
- VIII Ágape Bioético. 2010. (Outra). **10.**
- X Ágape Bioético tema: " Cobaias Humanas". 2010. (Outra). **11.**
- III Congresso Carioca de Fisioterapia. Desmame da Ventilação Mecânica em Pediatria e Neonatologia. 2009. (Congresso). **12.**
- III Congresso Carioca de Fisioterapia da ASSOBRAFIR. Ventilação Mecânica Pediátrica e Neonatal Atualidades. 2009. (Congresso). **13.**
- Simpósio Internacional de Ventilação Mecânica.Ventilação Mecânica na Criança Asmática. 2009. (Simpósio). **14.**
- Simpósio Internacional de Ventilação Mecânica.Mecânica Respiratória em Pediatria. 2009. (Simpósio).

- 15.**  
I Curso de Pesquisa Clínica HC/FMUSP - Instituto da Criança. 2007. (Seminário).
- 16.**  
VI Workshop de Integração Docente. 2007. (Seminário).
- 17.**  
Curso de Neonatologia do CAPRIS.Fisioterapia Aplicada à Neonatologia. 2006.  
(Seminário).
- 18.**  
IV Fórum de Reformulação Curricular do CUSC. 2006. (Outra).
- 19.**  
Integração e Desenvolvimento Docente - IV Workshop de Integração do CUSC. 2005.  
(Outra).
- 20.**  
IV Encontro de Palnejamento Acadêmico do CUSC. 2005. (Encontro).
- 21.**  
IV Workshop de Integração "O uso de jogos no processo de ensino-aprendizagem.  
2005. (Oficina).
- 22.**  
Simpósio de Ventilação Mecânica.Atuação da Fisioterapia na Pneumatocele. 2005.  
(Simpósio).
- 23.**  
Simpósio de Ventilação Mecânica.Atuação da Fisioterapia no Abscesso Pulmonar. 2005.  
(Simpósio).
- 24.**  
Jornada de Pneumologia - UNIFESP/EPM.Manobras de Higiêne Brônquica- Evidências  
para o uso em pediatria eneonatologia. 2004. (Outra).
- 25.**  
Semana da Enfermagem do Hospital Infantil Cândido Fontoura.Cuidados e Manutenção  
da permabilidade das vias Aéreas. 2004. (Outra).
- 26.**  
Simpósio de Ventilação Mecânica.Atuação da Fisioterapia nas Atelectasias. 2004.  
(Simpósio).
- 27.**  
I curso de Reciclagem em Fisioterapia Respiratória Neonatal.Manobras de fisioterapia  
respiratória no atendimento do recém-nascido em insuficiência respiratória. 2003.  
(Outra).
- 28.**

- I Curso de Reciclagem em Fisioterapia Respiratória Neonatal.Papel da fisioterapia respiratória no atendimento do recém-nascido em insuficiência respiratória. 2003. (Outra).  
**29.**
- I Simpósio de Fisioterapia do Centro Universitário São Camilo.Criança Criticamente Enferma. 2003. (Simpósio).  
**30.**
- Semana de Atualização em Enfermagem.Manutenção e Permeabilidade das vias aéreas do RN em ventilação mecânica. 2003. (Oficina).  
**31.**
- V Simpósio Paulista sobre Berçário Normal e de Alto Risco.Atuação da Fisioterapia Respiratória em Berçário de Alto Risco. 2003. (Simpósio).  
**32.**
- Abordagem Respiratória.Abordagem respiratória na UTI neonatal. 2002. (Outra).  
**33.**
- Curso de Atualização- Fisioterapia em Neonatologia.Atuação da Fisioterapia Respiratória em Neonatologia. 2002. (Outra).  
**34.**
- Curso teórico prático de ventilação mecânica.Funcionamento do ventilador neonatal. 2002. (Outra).  
**35.**
- Curso teórico prático de ventilação mecânica.Cuidados com o recém-nascido ventilado. 2002. (Outra).  
**36.**
- Curso teórico-prático de ventilação mecânica convencional.Métodos convencionais de ventilação mecânica. 2002. (Outra).  
**37.**
- Curso de Cardiologia Infantil do HMVereador José Storópoli UNIFESP/EPM. 2001. (Outra).  
**38.**
- Curso Teórico-Prático de Reanimação Neonatal da UNIFESP/EPM. 2000. (Outra).  
**39.**
- IV Simpósio Internacional de Fisioterapia.Fisioterapia Aplicada à Neonatologia. 1999. (Simpósio).  
**40.**
- V simpósio de Ventilação Mecânica. 1999. (Simpósio).

## Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1.

**ABREU, C. F.;** Graziela Maria Maccari . I curso de reciclagem em fisioterapia respiratória neonatal. 2003. (Outro).

2.

★ **ABREU, C. F.** Curso teórico-prático de ventilação mecânica convencional. 2002. (Outro).

## Orientações

### Orientações e supervisões em andamento

#### Trabalho de conclusão de curso de graduação

1.

Fernanda Cristina Isoldi. Os Efeitos das Técnicas de Higiêne Brônquica em Recém-Nascidos Pré-termo e suas Complicações. Início: 2005. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. (Orientador).

### Orientações e supervisões concluídas

#### Trabalho de conclusão de curso de graduação

1.

Ana Paula Silva de Oliveira. "Broncoespasmo quando a causa pode ser o refluxo gastroesôfágico oculto". 2011. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

2.

Carina Hi Song. Oxigenoterapia pediátrica: Umidificar ou não. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

3.

Juliana Ramaldes e Roberta Milhiorini. Manipulação mínima de rotina em UTI de recém-nascidos pré-termo. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

4.

Vanessa Cristiane de Oliveira. Análise da Função Pulmonar em Adolescentes com Escoliose. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

5.

Fernanda Izzoldi. Levantamento bibliográfico sobre a atuação da fisioterapia respiratória em RNPT submetidos a VM. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

**6.**

Aline Roca Zomignani; Ana Luiza Rezende Carderari. Análise Comparativa de Pressão Máxima em Crianças de 4 a 17 anos. 2004. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

**7.**

Denise Caldeira. Os benefícios do posicionamento em recém-nascidos internados na UTI. 2003. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

**8.**

Luciane Ribeiro; Carla Fernanda de Vasconcelos. Os efeitos fisiológicos e parâmetros comportamentais da massagem terapêutica em recém-nascidos após o momento do exame PKU. 2003. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.

**9.**

Tatiana C. Aguiar; Vivian Spanholeto. Quantificação das manipulações de rotina em RNPT internados na UTI neonatal. 2003. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Fisioterapia) - Centro Universitário São Camilo. Orientador: Cyntia Fonseca de Abreu.