

**Efeitos da cessação do tabagismo no risco de câncer de cabeça e  
pescoço: estudo caso-controle**

**LUCIANE CAMPOS GISLON**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para a  
obtenção do título de Doutor em Ciências.**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr. Luiz Paulo Kowalski**

**Coorientadora: Dra. Maria Paula Curado**

**São Paulo**

**2022**

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Gislon, Luciane Campos.**

**Efeitos da cessação do tabagismo no risco de câncer de cabeça e pescoço: estudo caso-controle. / Luciane Campos Gislon. São Paulo, 2022.**

**77f.**

**Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Luiz Paulo Kowalski.**

**1. Neoplasias de cabeça e pescoço, 2. Fatores de risco, 3. Abandono do uso de tabaco**

**CDU 616**

**Aprovação da banca**

**Nome:** Luciane Campos Gislon

**Título:** Efeitos da cessação do tabagismo no risco de câncer de cabeça e pescoço: estudo caso-controle.

**Aprovado em:** 25/10/2022

**Banca examinadora**

Orientador: Dr. Luis Paulo Kowalski

Instituição: Fundação Antônio prodente

Membro da banca: Dr. Fábio de Abreu Alves

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Fabiano Rodrigues Palma

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí

Membro da banca: Dr<sup>a</sup>. Liliane Janete Grandó.

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Membro da banca: Dr<sup>a</sup> Sarah Freygang Mendes Pilati

Instituição: Universidade do Vale do Itajaí

“Tenho-vos dito estas coisas, para que em mim tenhais paz. No mundo tereis aflições, mas tende bom ânimo, eu venci o mundo”.

Jo 16:33.

Dedico esse trabalho ao meu esposo Hilário e à minha filha Caroline por me apoiarem sempre com amor, carinho e paciência em todos os momentos desta e de outras caminhadas...

Vocês são bênçãos na minha vida ... me fazem indestrutível.

“Eu gosto de você  
E gosto de ficar com você  
Meu riso é tão feliz contigo  
O meu melhor amigo é o meu amor”

Tribalistas

## AGRADECIMENTOS

À Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI) por investir em minha formação e me possibilitar a realização deste doutorado.

Aos participantes do estudo, casos e controles, que contribuíram para essa e tantas outras pesquisas. Gratidão pelo seu altruísmo e amor ao próximo.

Aos meus orientadores Dr. Luiz Paulo Kowalski e Dra. Maria Paula Curado pela oportunidade de participar do projeto InterCHANGE, pelos ensinamentos ao longo de todos estes anos e por não terem desistido de mim quando eu já não acreditava que conseguiria.

À Dra. Rossana Verónica Mendoza López pela paciência em me ensinar estatística e por me dar apoio quando eu precisei.

À Dra. Camila Martins pelas orientações e apoio para a análise estatística.

À minha querida ex-professora e amiga MSc. Elisabete Rabaldo Bottan, pela atenção, carinho e apoio incondicional em todos esses anos. Você conduziu meus primeiros passos na pesquisa, me trouxe para a UNIVALI e sempre desempenhou um papel significativo no meu crescimento profissional. Minha gratidão eterna!

A todos os pesquisadores do projeto InterChange, em especial ao Dr. Paul Brennan, Dr. José Roberto Vasconcelos De Podestá, Dr. José Carlos de Oliveira e Dra. Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler, obrigada por permitirem que eu participasse desse projeto formidável.

Ao Dr. Alexandre Bella Cruz pelo apoio fundamental à nossa turma durante o doutorado e por nunca ter me deixado desistir.

Aos meus colegas da UNIVALI que percorreram comigo a caminhada do doutorado, fazendo os trabalhos, estudando para provas, compartilhando ideias, café e bolo.

Aos meus colegas e amigos, docentes da UNIVALI e profissionais da secretaria de saúde de Itajaí, que muitas vezes seguraram as pontas sozinhos nas disciplinas, me substituíram em aula ou assumiram os pacientes quando precisei me ausentar para reuniões, orientações ou quando a minha cabeça estava em parafuso com a tese. Gratidão a todos!

A todos que torceram ou me ajudaram em algum momento nessa caminhada, minha gratidão sempre!

E ao fim de cada dia, ofereço a Deus minha Gratidão!

Luciane.

## RESUMO

Gislon, LC. **Efeitos da cessação do tabagismo no risco de câncer de cabeça e pescoço: estudo caso-controle.** [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

**INTRODUÇÃO:** O câncer de cabeça e pescoço representa o sexto câncer mais comum no mundo. É mais frequente em homens entre 40 e 65 anos de idade. Evidências apontam que a cessação do tabagismo promove a redução do risco dessa neoplasia. Contudo, a redução na prevalência do tabagismo na população não tem sido associada à redução das taxas de incidência dos cânceres de cabeça e pescoço em vários países. Observa-se crescimento proporcional do número de casos, principalmente entre homens acima de 60 anos de idade.

**OBJETIVO:** Investigar os fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em ex-fumantes e em homens de 60 anos ou mais em Goiânia (GO), São Paulo (SP) e Vitória (ES).

**MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo de caso-controle multicêntrico, parte do InterCHANGE (*International Consortium of Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology*), coordenado pela IARC (*Internacional Agency for Research on Cancer*), que investigou a relação entre fatores sociodemográficos, estilo de vida, hábitos alimentares e características nutricionais com os cânceres de cabeça e pescoço em ex-fumantes e em homens de 60 anos ou mais. Os dados foram coletados no Hospital Araújo Jorge, Goiânia; A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo; e Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória entre julho de 2011 a julho de 2018. Análises de regressão logística bivariada e múltipla foram realizadas para estimar odds ratios (ORs) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

**RESULTADOS:** Entre ex-fumantes, a cessação do tabagismo teve um impacto significativo após 11-20 anos (OR 0,22, IC 95%, 0,12-0,39) com uma redução de até 82% (IC 95%, 0,09-0,35) no risco para aqueles que pararam de fumar há mais de 20 anos em comparação com o grupo de até 5 anos de cessação. Uma história de tabagismo de alta intensidade (>40 maços-ano) aumentou o risco de câncer de cabeça e pescoço em 2,09 vezes (IC 95% 1,13–3,89), comparativamente ao grupo que fumou até 20 maços-ano. O consumo passado de bebida alcoólica (OR 1,99, IC 95%, 1,06–3,82) comparado a “nunca beber” foi associado ao risco de câncer de cabeça e pescoço em ex-fumantes. Houve uma diminuição do risco de câncer de cabeça e pescoço em ex-fumantes com escolaridade em nível de ensino médio (OR 0,38, IC 95%, 0,16–0,91) quando comparados aos analfabetos. Ex-fumantes com consumo moderado de vegetais (OR 0,49, IC 95%, 0,28–0,85) e frutas (OR 0,43, IC 95%, 0,25–0,73) tiveram menor risco de câncer de cabeça e pescoço do que aqueles com baixo consumo. Entre homens de 60 anos ou mais, o risco de câncer foi 6 vezes maior para cavidade oral (OR 6,03,

IC 95% 1,91-19,22) e orofaringe (OR 6,86, IC 95% 1,15-45,69) após 6-10 anos de cessação do tabagismo em comparação a não fumantes. Somente após a cessação por 11 anos para cavidade oral e mais de 20 anos para orofaringe o risco de câncer foi semelhante ao de nunca fumantes. O consumo de 15-60g de etanol/dia aumentou em mais de 5 vezes o risco de câncer de orofaringe (OR 5,49, IC 95% 1,57-23,32) em comparação à abstinência. O consumo frequente de tomate (cavidade oral e laringe), brócolis (orofaringe), vegetais (laringe), bananas e sucos de frutas (laringe) foi associado a reduções no risco de câncer de cabeça e pescoço em comparação com baixo consumo. **CONCLUSÃO:** A cessação do tabagismo leva a uma redução no risco de câncer de cabeça e pescoço, no entanto, o benefício não é imediato. Quanto mais cedo o hábito do tabagismo for abandonado maior será a redução do risco. Os fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em homens, acima dos 60 anos, são principalmente relacionados ao tabagismo e etilismo com risco persistente mesmo após a cessação do hábito de fumar.

**Palavras-chave:** Neoplasias de cabeça e pescoço. Fatores de risco. Tabagismo. Cessação do hábito de fumar. Idoso.



## ABSTRACT

Gislon, LC. **Effects of smoking cessation in the risk of head and neck cancer: a case-control study.** [Tese de Doutorado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

**INTRODUCTION:** Head and neck cancers (HNC) are the sixth most common cancer in the world. It is more frequent among men aged 40 to 65. There is evidence that smoking cessation helps to reduce the risk of head and neck cancer. However reduced prevalence of tobacco consumption in the population has not been associated with reduced incidence rates of head and neck cancer in several countries. A proportional increase in head and neck cancer rates has been observed, particularly among men aged 60 and over. **PURPOSE:** To investigate associated factors with head and neck cancer in former smokers and in men aged 60 and over, from Goiânia (GO), São Paulo (SP) e Vitória (ES). **MATERIAL AND METHODS:** It's a multicenter case-control study integrating InterCHANGE (International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology), coordinated by IARC (International Agency for Research on Cancer), which investigated the relation between sociodemographic characteristics, lifestyle, eating habits and nutritional status with head and neck cancer among former smokers and men aged 60 and over. Data collected at three Brazilian health centers (Araújo Jorge Hospital, Goiânia; A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo; and Santa Rita de Cássia Hospital, Vitória) from July 2011 to July 2018 were analyzed by bivariate and multiple logistic regression analyses to estimate odds ratios (ORs) with a 95% confidence interval (CI). **RESULTS:** 11-20 years after smoking cessation showed significant impact on HNC reduction (OR 0.22, 95% CI, 0.12-0.39), which reached 82% (95% CI, 0.09-0.35) among 20+ former smokers when compared to individuals who had stopped smoking for up to 5 years. A history of high-intensity smoking (>40 pack-years) increased HNC risk by 2.09 times (95% CI 1.13–3.89) when compared to subjects who smoked up to 20 pack-years. Past alcoholic beverage consumption (OR 1.99, 95% CI, 1.06–3.82) was also associated with head and neck cancer risk in former smokers when compared to no alcohol consumption. There was a decreased head and neck cancer risk in former smokers who had high school level of education (OR 0.38, 95% CI, 0.16–0.91) compared to illiterate former smokers. Former smokers with moderate intake of vegetables (OR 0.49, 95% CI, 0.28–0.85) and fruits (OR 0.43, 95% CI, 0.25–0.73), compared to those with low intake, had lower head and neck cancer risk. Among men aged 60 years and over, the risk of head and neck cancer was 6 times higher for oral cavity (OR 6.03, 95% CI, 1.91-19.22) and oropharynx (OR 6.86, 95% CI, 1.15-45.69) after 6-10 years of smoking

cessation, comparing with never smokers. The risk was similar to never smokers after 11 (oral cavity) and 20+ years (oropharynx) of smoking cessation. Drinking 15-60 g ethanol/day increased the risk of oropharyngeal cancer more than 5 times (OR 5.49, 95% CI, 1.57-23.32) compared to those who never drank. High intake of tomatoes (oral cavity and larynx), broccoli (oropharynx), vegetables (larynx), bananas and fruit juices (larynx) were associated with reduced cancer risk compared to low intake. **CONCLUSION:** Smoking cessation reduces the risk of head and neck cancer; however, the benefit is not immediate. The sooner the smoking cessation takes place, the greater the reduction in the risk of head and neck cancer. The associated factors with head and neck cancer among men aged 60 and over are related to smoking and alcohol beverage drinking. Even after smoking cessation men aged 60 and over had a high and persistent risk of head and neck cancer.

**Keywords:** Head and neck neoplasms. Risk factors. Tobacco smoking. Smoking cessation. Aged.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** Modelo teórico hierárquico das possíveis relações dos fatores sociodemográficos, variáveis relacionadas ao tabagismo e outras variáveis relacionadas ao estilo de vida com o desenvolvimento do carcinoma espinocelular de células escamosas (CEC) de cavidade oral, orofaringe e laringe .....**16**

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>ACP</b>	Análise de Componentes Principais
<b>CCP /NHC</b>	Câncer de Cabeça e Pescoço / Head and Neck Cancer
<b>CEC</b>	Carcinoma Espinocelular de Células Escamosas
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
<b>CID-O3</b>	Classificação Internacional de Doenças Para Oncologia
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
<b>DNA</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>g</b>	Gramas
<b>HPV</b>	Papiloma Vírus Humano
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IC / CI</b>	Intervalo de Confiança / Confidence Interval
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>INHANCE</b>	International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium
<b>InterCHANGE</b>	International Consortium of Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology
<b>INMETRO</b>	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>m</b>	Metro
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>08</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>09</b>
3.1	Delineamento do Estudo e Fonte dos Dados .....	09
3.2	Questões Éticas .....	09
3.3	População do Estudo .....	09
3.3.1	Casos .....	09
3.3.2	Controles .....	10
3.3.3	Tamanho da amostra .....	10
3.4	Coleta de Dados .....	11
3.5	Variáveis .....	12
3.5.1	Variável Dependente .....	12
3.5.2	Variáveis Independentes .....	12
3.6	Modelo Teórico .....	16
3.7	Análise Estatística.....	16
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>19</b>

### ANEXOS

<b>Anexo 1</b>	Questionário de coleta de dados
<b>Anexo 2</b>	Pareceres substanciados dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP)
<b>Anexo 3</b>	Resumo publicado em evento
<b>Anexo 4</b>	Primeiro artigo: Submetido à revista Cancer Epidemiology.
<b>Anexo 5</b>	Segundo artigo: A ser submetido (periódico ainda não selecionado).

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), que compreende as neoplasias das vias aéreas superiores, é o sexto câncer mais comum no mundo. Estes tumores são de origem epitelial e o tipo histológico mais comum é o Carcinoma espinocelular de células escamosas que é responsável por cerca de 90% dos casos (Curado e Hashibe 2009). Em 2020, foram registrados cerca de 660.740 novos casos de cânceres na região de cabeça e pescoço (Sung et al. 2021). Na América do Sul, as taxas mais altas de câncer de cavidade oral e laringe foram observadas no Brasil, em homens, acima de 40 anos (Curado et al. 2016).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 15.190 casos de câncer de cavidade oral e 7.650 casos de câncer de laringe para cada ano do triênio 2020-2022. Para os estados de São Paulo, Goiás e Espírito Santo foram estimados, respectivamente, 6.280, 690 e 420 novos casos de cânceres de cavidade oral e laringe (INCA 2019).

Os diferentes padrões geográficos de distribuição dos cânceres na região de cabeça e pescoço são indicativos de diferenças na distribuição dos fatores de risco (Johnson et al. 2011). Os fatores de risco ligados ao CCP são múltiplos e incluem o consumo de tabaco (Berthiller et al. 2016; Di Credico et al. 2019; Akinkugbe et al. 2020), bebida alcoólica (Cohen et al. 2018; Akinkugbe et al. 2020), uma dieta pobre em frutas e verduras (Kawakita et al. 2017; Galvão de Podestá et al. 2019) e a infecção pelo HPV (Young et al. 2015; Akinkugbe et al. 2020).

O CCP é mais comum em homens do que em mulheres (Tshering et al. 2020; Khare et al. 2021; Sung et al. 2021; Park et al. 2022). As taxas de incidência do CCP são maiores na faixa etária de 40 a 65 anos de idade (Gugić e Strojjan 2010; Delagranda et al. 2018; Tshering et al. 2020) com crescimento proporcional maior entre idosos do que entre jovens (Bajpai et al. 2021). A exceção são os cânceres de orofaringe com maior crescimento dos casos entre jovens, provavelmente devido ao aumento dos cânceres atribuídos ao HPV (Bajpai et al. 2021).

Para adultos jovens, o CCP relacionado ao HPV é mais comum e é considerado como um subconjunto distinto de tumores por ter menor associação ao tabagismo e etilismo e que, mesmo em estádios mais avançados, têm uma menor chance de recorrência e melhor prognóstico de sobrevida global (Toporcov et al. 2015; Tumban 2019).

Em indivíduos mais velhos, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas são os fatores de risco mais importantes (Schlecht et al. 1999a,b; Hashibe et al. 2009; Warnakulasuriya et al. 2010; Marron et al. 2010; Lubin et al. 2011; Wyss et al. 2013; Winn et al. 2015; Berthiller

et al. 2016; Cao et al. 2016; Akinkugbe et al. 2020) e, conjuntamente determinam 75 a 90% dos casos desses tumores (Hashibe et al. 2009).

Os tumores atribuídos ao tabagismo são responsáveis pela morte de mais de 1,2 milhões de adultos de meia-idade a cada ano. Tanto homens quanto mulheres tabagistas têm, respectivamente, 93% e 58% maior risco de apresentarem cânceres do que não tabagistas (Saito et al. 2017). Evidências indicam que a fumaça do tabaco atua tanto como iniciadora quanto como promotora na carcinogênese (Hazelton; Clements e Moolgavkar 2005).

A ação carcinogênica do cigarro é atribuída às substâncias provenientes da combustão do tabaco, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, hidrocarbonetos orgânicos voláteis, n-nitrosaminas, aminas aromáticas e aldeídos (Warnakulasuriya et al. 2010; Jethwa e Khariwala 2017). Além disso, fumar pode desencadear reações oxidativas com produção de radicais livres. O excesso de oxigênio nos tecidos pode causar danos ao DNA resultando em mutagênese e alteração no ciclo celular (Zain 2001).

Mesmo o fumo de baixa intensidade é um fator de risco para o CCP. Em um estudo, com dados do consórcio INHANCE, observou-se que o risco de CCP foi 1,5 vezes maior para aqueles que fumavam até 3 cigarros por dia e duas vezes maior para os que fumavam de 3 a 5 cigarros ao dia em comparação a não fumantes. Esta associação entre baixa frequência de tabagismo e CCP foi consistente também entre indivíduos que nunca ingeriram bebidas alcoólicas (Berthiller et al. 2016).

As estimativas de risco para os cânceres de cavidade oral e faringe são maiores para os indivíduos que começaram a fumar antes dos 15 anos de idade do que para aqueles que iniciaram esse hábito mais tarde. A análise da duração do tabagismo mostrou que o risco de o câncer faríngeo permaneceu relativamente constante nos primeiros 30 anos, mas dobrou depois desse tempo. O risco foi aproximadamente duas vezes maior em indivíduos que fumaram mais de 20 cigarros por dia em comparação aos que fumaram menores quantidades (Varela-Lema et al. 2010).

Existe uma interação entre o consumo de bebidas alcoólicas e tabaco que aumenta o gradiente dose resposta (Hashibe et al. 2007; Hashibe et al. 2009; Maasland et al. 2014; Dal Maso et al. 2016; Cohen et al. 2018; Akinkugbe et al. 2020). A interação entre o etilismo e o tabagismo é biologicamente plausível, uma vez que o álcool presente nas bebidas alcoólicas pode agir como solvente para agentes cancerígenos na fumaça do cigarro e aumentar a permeabilidade da mucosa a estes carcinógenos (Maasland et al. 2014).

A associação entre etilismo e CCP é mais intensa entre pacientes mais velhos do que entre os mais jovens (Hashibe et al. 2009; Toporcov et al. 2015). A cessação do etilismo foi

associada a um risco 40% menor de câncer de cabeça e pescoço após mais de 20 anos em comparação com o etilismo atual (Marron et al. 2010). Foram necessários mais de 20 anos de cessação para que o risco de ex-etilistas fosse comparável ao de não etilistas (Rehm et al. 2007; Marron et al. 2010).

Entre não etilistas, o tabagismo foi associado a um aumento do risco de CCP com uma relação dose-resposta para a frequência, duração do hábito e número de maços-ano. Entre os não tabagistas, o etilismo foi associado com um aumento do risco de CCP para orofaringe, hipofaringe e laringe, apenas, quando bebidas alcoólicas foram consumidas em alta frequência (Hashibe et al. 2007).

Boing et al (2011) observaram que indivíduos com menor escolaridade e que exerciam trabalhos manuais apresentaram maior risco de CCP. Essa associação não foi totalmente explicada pelos padrões diferenciais de uso de tabaco e bebidas alcoólicas entre os diversos estratos sociais. O estudo de Stanford-Moore et al. (2018) evidenciou que a relação entre tabagismo e o etilismo com o CCP mais forte entre aqueles de menor condição socioeconômica. Outro estudo apontou que indivíduos com baixo nível educacional apresentaram um risco aumentado em 2,5 vezes, que não pôde ser atribuído ao tabagismo, etilismo ou a dietas com baixo teor de frutas e vegetais. Um padrão semelhante foi observado para renda, indicando que tanto o baixo nível educacional quanto baixa renda são fatores de risco para o CCP independentemente do tabagismo e do etilismo (Conway et al, 2015).

Evidências apontam que parar de fumar colabora para diminuir o risco aos cânceres de cabeça e pescoço (Schlecht et al. 1999a; Nakamura et al. 2009; Warnakulasuriya et al. 2010; Varela-Lema et al. 2010; Marron et al. 2010; Winn et al. 2015; Cao et al. 2016; Saito et al. 2017; Di Credico et al. 2019).

A cessação do tabagismo é benéfica, não somente por reduzir os riscos associados ao uso do tabaco, mas também por diminuir os riscos associados ao etilismo. Em curto prazo, a cessação do tabagismo pode reduzir moderadamente o consumo de bebidas alcoólicas em cerca de 11,5%. A partir de 5 anos a cessação do tabagismo pode levar a reduções no consumo de bebidas alcoólicas superiores a 50%. Quanto maior o tempo de cessação do tabagismo menor o consumo de bebidas alcoólicas (Ukert 2017).

O efeito da cessação do tabagismo sobre o risco de câncer em diversos sítios foi avaliado no estudo de Saito et al. (2017). Os autores observaram que o risco de câncer em homens foi reduzido para o mesmo nível de nunca fumantes após mais de 21 anos de cessação. Para mulheres, o risco de o câncer foi semelhante ao de nunca fumantes após 11 anos de cessação. A velocidade de atenuação do risco, após a cessação do tabagismo, variou de acordo com o



sítio do câncer. Os benefícios da cessação apareceram mais cedo para indivíduos que tiveram menor intensidade e/ou menor duração do tabagismo.

Para os cânceres de laringe, o risco relativo diminuiu com o tempo, desde a cessação, com reduções de cerca de 60% após 10-15 anos. Contudo, ex-fumantes ainda apresentam riscos elevados de câncer de laringe em comparação com nunca fumantes (Bosetti et al 2006). Em relação aos cânceres de cavidade oral e faringe, verificou-se que embora sejam observadas reduções do risco já nos primeiros 10 anos após a cessação esse só é reduzido significativamente após 10 anos de cessação (Varela-Lema et al. 2010).

Apesar do risco mais elevado de ex-fumantes em comparação aos nunca fumantes, os indivíduos que abandonaram o tabagismo apresentam riscos menores do que aqueles que continuam fumando. Um estudo demonstrou que indivíduos que param de fumar por volta dos 40 anos evitaram, aproximadamente, 80% do excesso de risco em relação a fumantes; quando a cessação ocorreu em torno dos 30 anos evitou-se cerca de 90% do risco. Mesmo os ex-fumantes que pararam de fumar por volta da quinta década de vida, reduziram pela metade o excesso de risco aos 75 anos em comparação à fumantes (Bosetti et al. 2008).

Evidências apontam que a cessação do tabagismo, por 1 a 4 anos, diminui em 30% o risco de CCP em comparação aos tabagistas. Contudo, somente após 20 ou mais anos de cessação, o risco de câncer de cavidade oral e faringe torna-se semelhante ao de nunca fumantes (Marron et al. 2010). Em relação ao sítio anatômico, observou-se que o risco para ex-fumantes com 10 ou mais anos de cessação é reduzido em um terço para laringe e para a metade na cavidade oral e faringe em comparação com fumantes (Di Credico et al. 2019).

Os efeitos tópicos da dieta sobre a mucosa oral podem reduzir ou aumentar a absorção de substâncias cancerígenas modulando os efeitos deletérios do tabaco e do álcool. Evidências apontam que há uma associação entre alta frequência de consumo de frutas e hortaliças e um risco reduzido de CCP (Boeing et al, 2006; Edefonti et al., 2012; Toporcov et al. 2015; Kawakita et al. 2017; Galvão de Podestá et al. 2019). Em um estudo caso controle observou-se uma associação inversa entre maior ingestão de frutas e verduras com o câncer de boca e orofaringe entre fumantes e alcoolistas que não foi observado entre não fumantes (Toporcov et al. 2012).

O alto consumo de folatos, a partir de uma dieta combinada com suplementação, foi associado a um risco reduzido de CCP. Os *odds ratios* (ORs) foram mais elevados entre aqueles que ingeriam grandes quantidades de bebidas alcoólicas com baixo consumo de folatos, quando comparados com indivíduos com alto consumo de folatos e que bebiam pouco ou não bebiam.

Essa observação é coerente com a hipótese de que o álcool interfere com o metabolismo do folato (Galeone et al, 2015).

A ação protetora conferida por uma alimentação rica em frutas e verduras é atribuída à presença de nutrientes e fitoquímicos que podem interferir nas diferentes fases da carcinogênese. Os polifenóis da dieta podem modular processos envolvidos na carcinogênese, através da ação anti-inflamatória e eliminação de toxinas, prevenção do stress oxidativo, sinalização celular e indução da apoptose, estimulação imunológica, ação estrogênica e antiestrogênica. A quercetina, presente em algumas frutas, possui funções antioxidantes, pode induzir a parada do ciclo celular e apoptose, modulando o crescimento de linhagens de células cancerígenas e prevenindo danos ao DNA. Nutrientes como os carotenóides, clorofila e fibras, presentes em vegetais, podem reduzir o risco de câncer devido à compostos naturais contendo enxofre que possuem a capacidade de modular o metabolismo de agentes carcinógenos e conferem proteção contra o estresse oxidativo (Niedzwiecki et al. 2016). Em contrapartida, a ingestão de alimentos fritos, com alto teor de gordura, carnes processadas e doces foi positivamente associada ao CCP (Boeing et al, 2006; Bradshaw et al. 2012; Chuang et al. 2012; Edefonti et al. 2012).

Além do consumo alimentar, o estado nutricional, aferido pelo IMC, pode também interferir no risco de CCP. Estudos apontaram um risco de CCP maior entre indivíduos com baixo peso e menor para aqueles com sobrepeso e obesidade, em comparação com eutróficos (Gaudet et al, 2010; Lubin et al. 2010; Lubin et al. 2011). Este resultado é controverso e atribuído por alguns autores à causalidade reversa, ou seja, à possibilidade de manifestações iniciais de câncer levarem à problemas nutricionais e ao emagrecimento e o sobrepeso ou obesidade terem atenuado o efeito do tabagismo e do consumo excessivo de bebidas alcoólicas (Gaudet et al, 2010; Varela-Lema et al. 2010).

Estudos apontam uma associação positiva entre o papiloma vírus humano (HPV) e o CCP, com maior incidência entre não fumantes na faixa etária de 40 a 50 anos. Os fatores de risco incluem um número maior de parceiros para sexo oral e vaginal durante a vida. A vacinação contra o HPV, antes do início da vida sexualmente ativa, pode reduzir o risco do CCP (Young et al. 2015). Os pacientes com CCP relacionado ao HPV tendem a ser mais jovens, com histórico mínimo ou ausente de tabagismo e etilismo. Pacientes com CCP relacionados ao HPV têm um prognóstico melhorado, particularmente aqueles com tumores na orofaringe (Mendenhall e Logan 2009).

A partir do exposto, fica claro que o desenvolvimento dos cânceres de cabeça e pescoço é um processo complexo. Envolve a interação entre causas internas, como fatores genéticos e o

estado nutricional, com fatores comportamentais e socioeconômicos que podem interagir aumentando ou reduzindo o risco de acordo com os graus e combinações das diferentes exposições (Winn et al. 2015).

A maior exposição dos homens aos fatores de risco como tabaco e bebidas alcoólicas determina uma incidência de câncer maior para o sexo masculino do que para o sexo feminino. Essa diferença é mais evidente com o aumento da idade, pois os idosos têm uma exposição mais prolongada a carcinógenos químicos e ambientais (Gugić e Strojan, 2010; Delagrande et al. 2018; Tshering et al. 2020; Khare et al. 2021; Park et al. 2022). Assim, com o aumento da expectativa de vida e aumento na proporção de idosos observa-se um aumento na proporção de idosos com CCP (Magnano et al. 2018).

O Relatório da Organização Mundial da Saúde sobre a epidemia do tabaco mostra que o consumo global de tabaco caiu de 1,397 bilhão no ano 2000 para 1,337 bilhão em 2018. Esta tendência de queda foi impulsionada principalmente pelo declínio do uso entre mulheres. Contudo, no mesmo período, o uso do tabaco pelo sexo masculino aumentou entre 2000 e 2018. A partir do ano de 2018, as projeções do relatório apontam, pela primeira vez, uma tendência de queda na prevalência do tabagismo entre homens. Ainda assim, a meta de redução em 30% do uso global de tabaco até 2025 não será alcançada. Embora a queda nas taxas de prevalência entre mulheres ultrapasse a meta, a projeção de queda para homens, no período de 2010-2025, é de apenas 18,8%. Em relação às regiões da OMS, as projeções apontam que a região das Américas é a única na qual a meta de redução de 30% na prevalência do tabagismo será alcançada até 2025. (WHO, 2019). No Brasil observam-se reduções na prevalência do tabagismo para ambos os sexos e aumento na proporção de ex-fumantes (Szklo e Szklo 2015; (WHO, 2019). Ainda assim, dados da Pesquisa Nacional de Saúde apontam 20,9 milhões de brasileiros são usuários de tabaco (IBGE 2020).

É consenso que parar de fumar é uma importante medida para a redução do risco de CCP (Schlecht et al. 1999a,b; Bosetti et al. 2008; Nakamura et al. 2009; Warnakulasuriya et al. 2010; Marron et al. 2010; Varela-Lema et al. 2010; Wyss et al. 2013; Winn et al. 2015; Berthiller et al. 2016; Cao et al. 2016; Saito et al. 2017; Di Credico et al. 2019; Akinkugbe et al. 2020). Contudo, nem sempre parar de fumar pode ser o suficiente para evitar um CCP, pois vários anos após a cessação ex-fumantes ainda apresentam risco elevado (Schlecht et al. 1999a,b; Varela Lema et al. 2010; Marron et al. 2010; Bosetti et al 2006).

Estudos demonstram que é necessário de 10 a 20 anos para que o risco do ex-fumante seja reduzido ao mesmo nível de não fumantes (Schlecht et al. 1999a,b; Varela Lema et al. 2010; Marron et al. 2010; Bosetti et al 2006). Assim, dependendo da idade na qual a cessação

ocorre, pode não haver tempo suficiente para que o risco diminua. Particularmente, homens com 60 anos ou mais, continuarão sofrendo os efeitos do tabaco por vários anos, podendo desenvolver um CCP antes que o risco seja significativamente reduzido.

É biologicamente plausível que ex-fumantes possam ter gradações diferentes no risco de CCP de acordo com os diferentes graus de intensidade e duração de sua exposição aos agentes carcinogênicos do tabaco e a outras exposições (de risco ou protetoras) como etilismo, hábitos alimentares, estado nutricional e fatores socioeconômicos. Resta, então, questionar: Quais esforços os clínicos poderiam empreender para potencializar o benefício obtido com a cessação do tabagismo? Quais comportamentos os ex-tabagistas deveriam evitar? Quais deveriam ser estimulados?

Na busca por estas respostas, percebe-se a necessidade de estudar ex-fumantes, em especial homens de 60 anos ou mais, de forma a identificar quais exposições são relevantes para o CCP nesta população. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi investigar os fatores associados ao CCP em ex-fumantes e em homens de 60 anos ou mais em três capitais brasileiras.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Investigar os fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em ex-fumantes e em homens de 60 anos ou mais em três capitais brasileiras.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar se há associação entre o câncer de cabeça e pescoço e o tempo de cessação do tabagismo em ex-fumantes.
- Verificar associações entre o câncer de cabeça e pescoço e fatores sociodemográficos em ex-fumantes e em homens com 60 anos ou mais.
- Verificar associações entre o câncer de cabeça e pescoço e tempo de exposição e intensidade do tabagismo em ex-fumantes e em homens com 60 anos ou mais.
- Verificar associações entre o câncer de cabeça e pescoço e o consumo de bebidas alcoólicas em ex-fumantes e em homens com 60 anos ou mais.
- Verificar associações entre o câncer de cabeça e pescoço e o consumo de frutas e verduras em ex-fumantes e em homens com 60 anos ou mais.
- Verificar associações entre o câncer de cabeça e pescoço e o Índice de Massa Corpórea (IMC) em ex-fumantes e em homens com 60 anos ou mais.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E FONTE DOS DADOS**

Este é um estudo de caso-controle multicêntrico, parte do *International Consortium of Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology* (InterCHANGE), coordenado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (Perdomo et al. 2015). Foram incluídos dados de casos e controles recrutados entre de julho/2011 a julho/2018 pela Associação de Combate ao Câncer - Hospital Araújo Jorge (Goiânia-GO); A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo-SP) e Associação Feminina de Combate ao Câncer Hospital Santa Rita de Cássia (Vitória-ES).

#### **3.2 QUESTÕES ÉTICAS**

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer- A. C. Camargo/SP sob o número 1670/12c e no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob número 16525/2011 (Anexo 2). Todos os entrevistados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esta pesquisa seguiu os preceitos da Declaração de Helsinki.

#### **3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

##### **3.3.1 CASOS**

Pacientes atendidos na Associação de Combate ao Câncer - Hospital Araújo Jorge (Goiânia-GO); A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo-SP) e Associação Feminina de Combate ao Câncer Hospital Santa Rita de Cássia (Vitória-ES), recrutados de julho/2011 a julho/2018, com diagnóstico de carcinoma espinocelular (CEC) primário de cavidade oral (C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0–C03.9, C04.0–C04.9, C05.0, C06.0–C06.9), orofaringe (C01.0–C01.9, C02.4, C05.1–C05.2, C09.0–C09.9, C10.0–C10.9) e laringe (C32.0–C32.9). No primeiro artigo foram avaliados apenas os ex-fumantes com idades que variaram de 18 a 95 anos de idade. Para o segundo artigo foram avaliados todos os homens de 60 a 95 anos de idade.

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide recidivado e/ou já tratados para câncer e/ou com mais de um tumor, assim como pacientes em fase final da

doença. Todos os casos foram confirmados por histologia e classificados conforme a CID-O3 (WHO, 2013).

### **3.3.2 CONTROLES**

Os controles, para o primeiro artigo, foram apenas ex-fumantes de 18 a 95 anos de idade; para o segundo artigo, foram homens de 60 a 95 anos de idade com qualquer status de tabagismo. Os controles na região de São Paulo foram recrutados em campanhas de prevenção de câncer; em Goiânia, foram pacientes de hospitais da rede pública estadual, não especializados em oncologia; já em Vitória, os controles foram acompanhantes não parentes dos pacientes com câncer.

Os controles hospitalares foram selecionados a partir de uma lista restrita de doenças crônicas não relacionadas ao consumo de bebidas alcoólicas, tabaco ou hábitos alimentares e que não tinham ultrapassado um mês de internação quando recrutados. As doenças do grupo controle hospitalar foram: doenças endócrinas e metabólicas; doenças do aparelho gênito-urinário; doenças da pele, tecido subcutâneo e musculoesqueléticas; trauma; doenças do aparelho gastrointestinal; distúrbios circulatórios; doenças do ouvido, olho e mastoide; casos de cirurgia plástica; doenças do sistema nervoso; pequenas cirurgias; lombalgia; infecção do trato urinário.

### **3.2.3 TAMANHO DA AMOSTRA**

De 2011 a 2018, um total de 931 casos e 894 controles foram registrados no banco de dados do InterCHANGE no Brasil (homens e mulheres, não fumantes, fumantes e ex-fumantes de 18 a 95 anos de idade).

Para o primeiro artigo foram selecionados os dados unicamente dos ex-fumantes. Não fumantes e fumantes, além de pacientes com dados inconsistentes foram excluídos. Ao final obteve-se uma amostra de 229 casos e 318 controles. O tamanho da amostra foi calculado utilizando como parâmetro o estudo de Marron et al. (2010) que obteve uma estimativa de associação (Odds Ratio) de 0,23 para associação entre o CCP e a cessação do tabagismo por mais de 20 anos. A taxa de exposição estimada foi de 5,6% para os casos e de 12% entre controles. O nível de significância adotado foi 5% e o poder estatístico foi 90%. Assim, estimou-se que seria necessária uma amostra de no mínimo 157 casos e 157 controles, limite que foi ultrapassado pela amostra do estudo.

Para o segundo artigo foram selecionados os dados de todos os homens com 60 anos ou mais com qualquer status de tabagismo. Homens com menos de 60 anos, mulheres de qualquer idade ou pacientes com dados inconsistentes foram excluídos da amostra. Ao final obteve-se uma amostra de 326 casos e 302 controles. O tamanho da amostra foi calculado utilizando como parâmetro o estudo de Toporcov et al. (2015) que obteve uma estimativa de associação (Odds Ratio) de 4,35 para associação entre o CCP e status de tabagismo. A taxa de exposição estimada foi de 91,6% para os casos e de 71,5% entre controles. O nível de significância adotado foi 5% e o poder estatístico foi 90%. Assim, estimou-se que seria necessária uma amostra de, no mínimo, 73 casos e 73 controles, limite que foi ultrapassado pela amostra do estudo.

### **3.3 COLETA DE DADOS**

Os dados utilizados neste estudo foram coletados em uma entrevista padronizada, aplicada em cada centro de pesquisa, por enfermeiros e acadêmicos previamente treinados, no intervalo máximo de até 6 meses após o diagnóstico. Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão eram informados sobre o objetivo do estudo e convidados a participar. Caso desejassem participar, assinavam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Nas entrevistas, casos e controles responderam a um mesmo questionário estruturado (anexo 1) com o qual foram coletadas e registradas informações sobre fatores sociodemográficos (centro clínico de recrutamento dos pacientes, sexo, idade, escolaridade e raça auto-referida) e variáveis de estilo de vida (tabagismo, etilismo e hábitos alimentares relacionados à frequência de relato de consumo vegetais e frutas e frequência de escovação).

Para a obtenção do Índice de Massa Corpórea (IMC) foram coletados dados de peso e estatura. Os pacientes foram pesados com balanças da marca Balmak®, com capacidade para 200 Kg e precisão de 0,1 Kg, calibradas pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). Para a aferição do peso foi solicitado aos participantes que esvaziassem a bexiga e subissem na balança, descalços, em posição ereta, com o mínimo de roupas. A estatura foi aferida após a obtenção do peso, em um estadiômetro, com precisão de 1 mm, acoplado à balança. Os indivíduos foram orientados a permanecer em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo e cabeça posicionada com o plano de Frankfurt paralelo ao solo. Os dados de peso e altura de cada participante foram utilizados para calcular o seu Índice de Massa Corpórea (IMC), obtido pela fórmula  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$  (WHO, 2000).



Os dados do estudo InterCHANGE estão arquivados no banco de dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) no endereço <https://interchangedb.iarc.fr>.

### 3.4 VARIÁVEIS

#### 3.4.1 VARIÁVEL DEPENDENTE

A presença de carcinoma espinocelular primário de cavidade oral, orofaringe e laringe: caso: presença do quadro; controle: ausência do quadro descrito.

#### 3.4.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

##### 3.4.2.1 Artigo 1

##### Variáveis sociodemográficas:

- a) **Centro Clínico:** Foi classificado de acordo com o local de recrutamento dos participantes.
- b) **Sexo:** Foi classificada em “feminino” e “masculino”.
- c) **Idade:** Variável classificada em “menos de 40 anos”, “41-50 anos”, “51-60 anos”, “61-70 anos” e “mais de 70 anos”.
- d) **Raça/cor:** Variável coletada por autoclassificação (auto-referida) em preta, parda, branca, amarela ou indígena. Devido a um pequeno número, asiáticos, indígenas foi criada a categoria raça “não branca” na qual foram agrupados os participantes que referiram raças preta, parda, amarela e indígena. Os participantes que referiram a raça branca foram classificados como raça “branca”.
- e) **Escolaridade:** Variável categorizada como “analfabeto”, “ensino fundamental”, “ensino médio” e “ensino superior”.

##### Variáveis de estilo de vida relacionadas ao tabagismo:

- a) **Tempo de cessação do tabagismo:** Foram considerados ex-fumantes indivíduos que cessaram o hábito do tabagismo há pelo menos 12 meses. O tempo de cessação do tabagismo foi categorizado em: “até 5 anos”, “de 6-10 anos”, “de 11- 20 anos”, “mais de 20 anos”.

- b) **Tempo de exposição ao tabagismo:** Tempo em anos decorrido desde a iniciação até a cessação do hábito de fumar. Essa variável classificada em: “1-15 anos”, “16-25 anos”, “mais de 25 anos”.
- c) **Intensidade do tabagismo:** O consumo médio de cigarros fumados ao dia foi dividido por 20 (o número de cigarros em um maço) e multiplicado pelo período em anos de duração do hábito, resultando na medida “maços-ano”. Essa variável foi categorizada em: “até 20 maços-ano”, “de 21-40 maços-ano”, “mais de 40 maços-ano”.

#### **Variáveis de estilo de vida não relacionadas ao tabagismo:**

- a) **Consumo de bebidas alcoólicas:** Presença ou não do hábito atual ou pregresso de consumir bebidas alcoólicas, sendo categorizado em "não etilista", "ex-etilista" e "etilista".
- b) **Consumo alimentar:** Variável categorizada em: “consumo de verduras/legumes” (vegetais, folhas verdes, brócolis, cenoura e tomate) e “consumo de frutas” (frutas cítricas, maçã ou pera, banana e sucos de frutas). A Análise de Componentes Principais (ACP) foi utilizada para agrupar a frequência de consumo relatada pelos casos e controles (nunca; <1 por mês; 1 a 3 vezes por mês; 1 a 2 vezes por semana; na maioria dos dias, mas não todos os dias e todos os dias) em scores de consumo que foram categorizados em tercís. Categorização e respectivos escores para ingestão de verduras/legumes: “baixo consumo” (<10,74), “consumo intermediário” (10,74–12,9) e “alto consumo” (> 12,955). Categorização e respectivos escores para ingestão de frutas: “baixo consumo” (<9,75), “consumo intermediário” (9,75–11,83) e alto consumo (> 11,83).

#### **Variável relacionada ao Estado Nutricional:**

- a) **Índice de Massa Corpórea (IMC):** Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela fórmula  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$ . Variável classificada para adultos como: “baixo peso” ( $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ), “eutrófico” ( $IMC 18,5 \text{ a } 24,9 \text{ Kg/m}^2$ ), “sobrepeso” ( $IMC 25 \text{ a } 30 \text{ Kg/m}^2$ ) e “obesidade” ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ) (WHO 2000b).

### 3.4.2.2 Artigo 2

#### Variáveis sociodemográficas:

- a) **Idade:** Variável classificada em “60-69” anos e “igual ou maior de 70 anos”.
- b) **Raça/cor:** Variável coletada por autoclassificação (auto-referida) em preta, parda, branca, amarela ou indígena. Devido a um pequeno número, asiáticos, indígenas foi criada a categoria raça “não branca” na qual foram agrupados os participantes que referiram raças preta, parda, amarela e indígena. Os participantes que referiram a raça branca foram classificados como raça “branca”.
- c) **Escolaridade:** Variável categorizada como “analfabeto”, “ensino fundamental”, “ensino médio” e “ensino superior”.

#### Variáveis de estilo de vida relacionadas ao tabagismo:

- a) **Consumo de tabaco:** Foram considerados fumantes indivíduos que informaram fumar diariamente produtos contendo tabaco, como por exemplo, cigarro, charuto ou cachimbo por pelo menos 1 ano. Foram considerados ex-fumantes indivíduos que cessaram o uso de produtos contendo tabaco por pelo menos 12 meses sem apresentar recaídas. O consumo de tabaco foi categorizado em: “nunca fumante”, “fumante atual”, “ex-fumante com até 5 anos de cessação”, “ex-fumante com 6-10 anos de cessação”, “ex-fumante com 11-20 anos de cessação”, “ex-fumante com mais de 20 anos de cessação”.
- b) **Tempo de exposição ao tabagismo:** Tempo em anos decorrido desde a iniciação até a cessação do hábito de fumar. Variável classificada em “até 40 anos”, “41-50 anos” e “mais de 50 anos”.
- c) **Idade de início do tabagismo:** Idade na qual o participante com histórico de tabagismo iniciou o hábito. Foi categorizada em: “até 15 anos” e “acima de 15 anos”.
- d) **Intensidade do tabagismo:** O consumo médio de cigarros fumados ao dia foi dividido por 20 (o número de cigarros em um maço) e multiplicado pelo período em anos de duração do hábito, resultando na medida “maços-ano”. Essa variável foi categorizada em: “até 20 maços-ano”, “de 21-40 maços-ano”, “mais de 40 maços-ano”.

**Variáveis de estilo de vida não relacionadas ao tabagismo:**

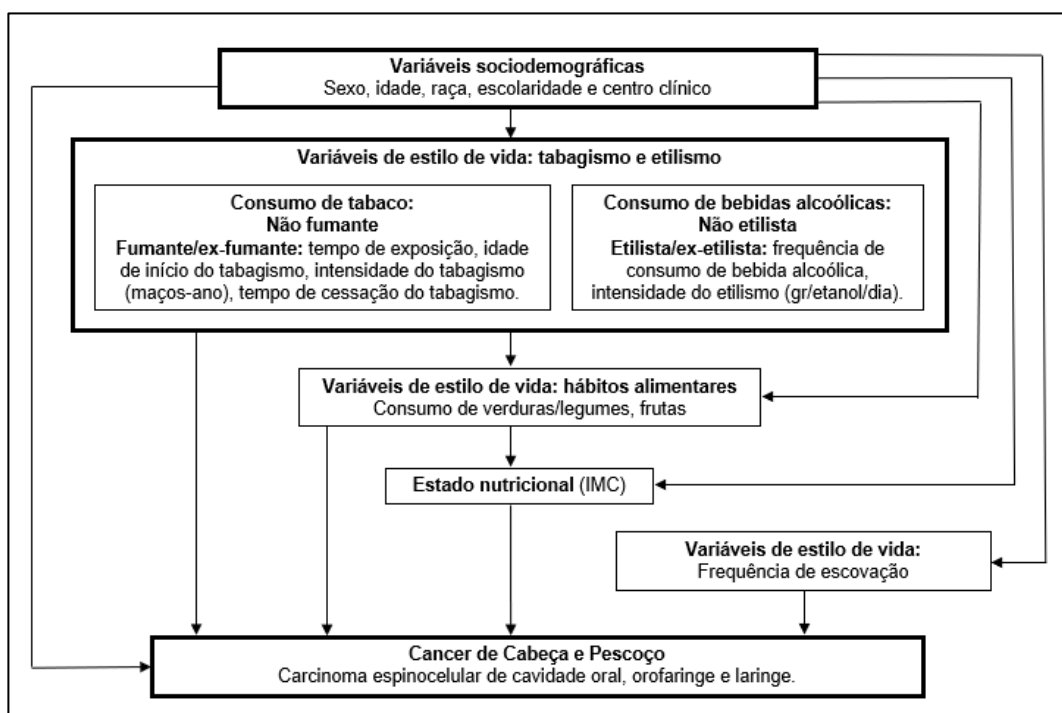
- a) **Consumo de bebidas alcoólicas:** Presença ou não do hábito atual ou pregresso de consumir bebidas alcoólicas. Foi categorizada em "não etilista", "ex-etilista" e "etilista".
- b) **Frequência de consumo de bebida alcoólica:** Foi categorizada em: “até 3 vezes por semana”, “4 - 6 vezes por semana” e “todos os dias”.
- c) **Intensidade do etilismo:** O volume de bebida alcoólica ingerido por dia foi convertido em mililitros (ml). Em seguida, esse volume foi multiplicado pelo teor alcoólico de cada tipo de bebida (cerveja 5%, vinho 12%, destilados 41%) e pela densidade do etanol ( $d=0,79$  g/L) (WHO 2000a), de forma a obter a quantidade em gramas de etanol consumida a cada dia. A quantidade de etanol ingerida por dia foi categorizada em “até 14g etanol/dia”, “15-60g etanol/dia”, “>60g etanol/dia”.
- d) **Frequência de escovação dental.** A frequência de escovação dental foi categorizada como “mais de 2 vezes/dia”, “1-2 vezes/dia” e “menos de 1 vez ao dia”.
- e) **Consumo alimentar:** O consumo alimentar foi avaliado de acordo com a frequência do relato de consumo de alimentos in natura ou minimamente processados (vegetais, folhas verdes, brócolis, cenoura e tomate, frutas cítricas, sucos de frutas, maçãs ou peras, banana). O consumo de cada grupo de alimentos foi categorizado em “até menos de 1 vez por mês”, “1-3 vezes por mês”, “1 - 2 vezes/semana” e “maioria/todos os dias”.

**Variável relacionada ao Estado Nutricional:**

- a) **Índice de Massa Corpórea (IMC):** Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela fórmula  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$ . Índice de Massa Corpórea (IMC) classificado para pacientes acima dos 60 anos. Foi categorizada em: “baixo peso” ( $IMC < 23 \text{ Kg/m}^2$ ), “eutrófico” (MC entre 23,0 e 28,0  $\text{Kg/m}^2$ ), “sobrepeso” ( $IMC 28$  a 30  $\text{Kg/m}^2$ ) e “obesidade” ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ) (PAHO 2001).

### 3.5 MODELO TEÓRICO

Na Figura 1 pode ser observado o Modelo Teórico adotado relacionado à associação entre as variáveis e o desfecho.



**Figura 1.** Modelo teórico hierárquico das possíveis relações entre os fatores sociodemográficos, variáveis de estilo de vida e estado nutricional com o desenvolvimento do Carcinoma Espinocelular de Células Escamosas (CEC) de cavidade oral, orofaringe e laringe.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio das frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram aplicados para verificar associações entre as variáveis (sociodemográficas, estilo de vida e estado nutricional) ao desfecho carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. A medida de associação estimada foi o odds ratio (OR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC) por meio de regressão logística não condicional.

Análises de regressão logística bivariada e múltipla foram realizadas. Na modelagem múltipla, as variáveis que apresentaram valores de  $p < 0,20$ , na primeira exploração (análise bivariada) foram incluídas. O processo de modelagem foi baseado no método stepwise forward de um modelo simples para um complexo. Os critérios para testar se o modelo final aderiu aos pressupostos necessários para a análise de regressão logística foram: 1)  $> 10\%$  de mudança nos valores de OR; 2) melhora na acurácia pelo IC 95% (intervalo mais curto); 3) os graus de

liberdade totais permitidos para cada variável de desfecho não foram excedidos; 4) significância das covariáveis incluídas. No artigo 1 centro clínico, idade e sexo foram incluídos como variáveis de ajuste no modelo final. No artigo 2 não houve a inclusão de variáveis de ajuste. Em cada um dos artigos, o modelo final foi testado pelo teste de qualidade de ajuste de Hosmer-Lemeshow e ajustado para todas as variáveis. Por fim, realizou-se a exploração das interações entre as covariáveis significantes do modelo final. As interações significativas foram incluídas para controlar os efeitos no modelo final. O nível de significância estatística adotado foi 5%. Os dados foram analisados utilizando-se o ambiente R 4.0.4 (R Core Team, 2021).

## 4 CONCLUSÃO

A cessação do tabagismo leva a uma redução no risco de CCP entre ex fumantes, no entanto, o benefício não é imediato. Quanto mais cedo o hábito do tabagismo for abandonado maior será a redução do risco. Os fatores associados ao CCP em homens, acima dos 60 anos, são principalmente relacionados ao tabagismo e etilismo com altos riscos persistentes mesmo após a cessação do tabagismo.

Considerando que a redução da probabilidade do CCP propiciada pela cessação do tabagismo não é imediata, é importante que ex-fumantes sejam alvo de medidas de prevenção secundária para diagnóstico precoce de CCP, em especial homens com 60 anos ou mais.

Nossos resultados apoiam esforços de saúde pública para diminuir a exposição ao tabaco e às bebidas alcoólicas entre jovens e idosos para evitar os riscos associados aos cânceres de cabeça e pescoço na terceira idade.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akinkugbe AA, Garcia DT, Brickhouse TH, Mosavel M. Lifestyle risk factor related disparities in oral cancer examination in the U.S: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 Jan 31; 20 (1). doi: 10.1186/s12889-020-8247-2.

Bajpai S, Zhang N, Lott DG. Tracking changes in age distribution of head and neck cancer in the United States from 1975 to2016. *Clin Otolaryngol*. 2021 Nov;46(6):1205-1212. doi: 10.1111/coa.13817.

Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Santos AB, Boccia S et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol* 2016; 45 (3):835–45. doi: 10.1093/ije/dyv146.

Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes & Control*. 2006 Sep;17(7):957–69. doi:10.1007/s10552-006-0036-4.

Boing AF, Antunes JLF, de Carvalho MB, de Góis Filho JF, Kowalski LP, Michaluart P et al. How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2010 Aug 18; 65(8):709-14. doi: 10.1136/jech.2009.097691.

Bosetti C, Gallus S, Peto R, Negri E, Talamini R, Tavani A et al. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (4):468-73. doi: 10.1093/aje/kwm318.

Bosetti C, Garavello W, Gallus S, La Vecchia C. Effects of smoking cessation on the risk of laryngeal cancer: an overview of published studies. *Oral Oncol* 2006; 42 (9):866–72. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.02.008.

Bradshaw PT, Siega-Riz AM, Campbell M, Weissler MC, Funkhouser WK, Olshan AF. Associations between dietary patterns and head and neck cancer: the Carolina head and neck cancer epidemiology study. *Am J Epidemiol* 2012; 175(12):1225-33. doi: 10.1093/aje/kwr468.



Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde 2019: informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde. IBGE; 2020. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101748.pdf>. [2022 28 out.].

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.

Cao, W, Liu Z, Gokavarapu S, Chen Y, Yang R, Ji T. Reformed smokers have survival benefits after head and neck câncer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54(7):818-25. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.013.

Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, Liu Q, Cai Y, Zhang Z et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in Southern China. *Am J Epidemiol* 2017; 185(12):1272-80. doi: 10.1093/aje/kwx018.

Chuang S-C, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsua K et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* 2012; 23(1):69–88. doi: 10.1007/s10552-011-9857-x.

Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018; 30(4):381–95. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.001.

Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Ahrens W et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer* 2015; 136(5):1125-39. doi: 10.1002/ijc.29063.

Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*. 2009 21(3):194-200. doi: 10.1097/CCO.0b013e32832a68ca.

Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, Di Maso M, Gini A, Franchin G et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol* 2016; 31(4):385-93. doi: 10.1007/s10654-015-0028-3.

Delagranda A, Leterme G, Chirpaz E, Ferdynus C, Fernandez C, Rubin F et al. Epidemiological features of cancers of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx cancer in Réunion Island. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Jun;135(3):175-181. doi: 10.1016/j.anorl.2018.01.008.

Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: a bivariate spline model approach. *Oral Oncol* 2019; 94:47–57. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.006.

Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R et al. 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. *Ann Oncol.* 2012; 23(7):1869-80. doi: 10.1093/annonc/mdr548.

Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2015;136(4):904-914. doi:10.1002/ijc.29044.

Galvão de Podestá OP, Peres SV, Salaroli LB, Cattafesta M, de Podestá JRV, von Zeidler SLV et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One* 2019; 14(7): e0220067.

Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J 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. *Int J Epidemiol* 2010; 39(4):1091-1102.

Gugić J, Strojan P. Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2012 Aug 10;18(1):16-25. doi: 10.1016/j.rpor.2012.07.014.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsaque X, Chen C, Curado MP et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99 (10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179.

Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen 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(2): 541-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.

Hazelton WD, Clements MS, Moolgavkar, SH. Multistage Carcinogenesis and Lung Cancer Mortality in Three Cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5): 1171-81. doi: 10.1158/1055-9965.

Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(3):411-423. doi:10.1007/s10555-017-9689-6.

Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta PC, Dimba E, Chindia M, Otoh EC et al. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer: causes and solutions. *Adv Dent Res* 2011; 23(2): 237-46. doi: 10.1177/0022034511402082.

Kawakita D, Yuan-Chin AL, Turati F, Parpinel M, Decarli A, Serraino D et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2017;141(9):1811-21. doi: 10.1002/ijc.30886.

Khare M, Dewangan Y, Nayak T, Singh DK, Vibhakar V, Ramesh K. Oral and Esophageal Cancer: Incidence, Prevalence and Correlation in General Indian Population: A retrospective Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021 Jun;13(Suppl 1):S221-S224. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_695\_20.

Kowalski LP, Nishimoto IN, Oliveira BV, Curado MP, Fava AS, Torloni H et al. Looking beyond tobacco and alcohol: the role of lifestyle and other environmental risk factors for laryngeal cancer. *Appl cancer res* 2005; 25(1):10-9.

Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, et al. 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. *Am J Epidemiol* 2010; 171(12):1250-61. doi: 10.1093/aje/kwq088.

Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22(9):1217-31. doi: 10.1007/s10552-011-9792-x.

Maasland DHE, Van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 2014; 14 (187):12–15. doi: 10.1186/1471-2407-14-187.

Magnano, M., Bertone, F., Andreis, M., Boffano, P., & Machetta, G. (2018). Management of head and neck cancer in older patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(4), 369–375. doi:10.1016/j.oooo.2018.01.022.

Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, Zaridze V, Wunsch-Filho V, Winn BM et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010; 39 (1):182–96. doi: 10.1093/ije/dyp291.

Mendenhall WM, Logan HL. Human papillomavirus and head and neck cancer. *Am J Clin Oncol*. 2009 Oct;32(5):535-9. doi: 10.1097/COC.0b013e31818b8fee.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.

Nakamura K, Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Woodward M. The hazards and benefits associated with smoking and smoking cessation in Asia: a meta-analysis of prospective studies. *Tob Control* 2009; 18(5):345-53. doi:10.1136/tc.2008.028795.

Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*. 2016;8 (9): E552. doi: 10.3390/nu8090552.

Nishimoto IN, Pintos J, Schlecht NF, Torloni H, Carvalho AL, Kowalski LP et al. Assessment of control selection bias in a hospital-based case-control study of upper aero-digestive tract cancers. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002; 7(3):131-41.

[PAHO]. Pan American Health Organization. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin America and Caribbean (SABE): preliminary report. In: XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee; 9-11 Jun 2001. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53898>> [2022 mai 10].

Park JO, Nam IC, Kim CS, Park SJ, Lee DH, Kim HB, et al. Sex Differences in the Prevalence of Head and Neck Cancers: A 10-Year Follow-Up Study of 10 Million Healthy People. *Cancers (Basel)*. 2022 May 20;14(10):2521. doi: 10.3390/cancers14102521.

Perdomo S, Curado MP, Kowalski LP, Ribeiro F, de Podestá JRV, Oliveira JC, et al. InterChange: a Latin American initiative for head and neck cancer research. *Head & Neck* 2015;37(s1): E80. doi: 10.1002/hed.24138.

Poisson T, Dallongeville J, Evans A, Ducimetierre P, Amouyel P, Yarnell J et al. Fruit and vegetable intake and smoking cessation. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66(11):1247-53. doi: 10.1038/ejcn.2012.70.

Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol drinking cessation and its effect on esophageal and head and neck cancers: a pooled analysis. *Int J Cancer*. 2007 Sep 1;121(5):1132-7. doi: 10.1002/ijc.22798.

Saito E, Inoue M, Tsugane S, Ito H, Matsuo K, Wakai K et al. Smoking cessation and subsequent risk of cancer: a pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan. *Cancer Epidemiol* 2017; 51:98–108. doi: 10.1016/j.canep.2017.10.013.

Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* 1999a; 10(4):412-18. doi: 10.1097/00001648-199907000-00009.

Schlecht, NF, Franco EL, Pintos J, Negassa A, Kowalski, LP. Oliveira BV et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 1999b; 150(11):1129-37. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009938.

Stanford-Moore G, Bradshaw PT, Weissler MC, Zevallos JP, Brennan P, Anantharaman D et al. Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes & Control* 2018; 29: 863-73. doi.org/10.1007/s10552-018-1062-8.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 0:1–41. doi:10.3322/caac.21660.

Szklo AS, de Souza MC, Szklo M, de Almeida LM. Smokers in Brazil: who are they? *Tob Control*. 2016 Sep;25(5):564-70. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052324.

The R project Statistical Computing [Internet]. 2021. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>.

Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LDB, Vaccarezza GF, Biazevic MGH, Brasileiro RS et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? *Nutr Cancer* 2012; 64(8):1182-89. doi: 10.1080/01635581.2012.721155.

Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):169-85. doi: 10.1093/ije/dyu255.

Tshering P, Dorjee S, Dendup T, Dorji T, Wangmo D. Epidemiological and histopathological characteristics of head and neck cancers in Bhutan from 2011 to 2017: a retrospective

descriptive study. *Ecancermedicalscience*. 2020 Apr 15;14:1024. doi: 10.3332/ecancer.2020.1024.

Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*. 2019 Oct 9;11(10):922. doi: 10.3390/v11100922.

Ukert B. The short- and long-run effects of smoking cessation on alcohol consumption. *International Journal of Health Economics and Management* 2017; 17(4):495-515. doi: 10.1007/s10754-017-9220-1.

Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA, Barros-Dios JM. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett* 2010; 288(1):28–35. doi: 10.1016/j.canlet.2009.06.015.

Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Peidró EC, Preshaw PM, Walter C et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J* 2010; 60(1):7–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20361572>.

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

Winn DM, Lee Y-CA, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis* 2015;21(6):685-93. doi: 10.1111/odi.12342.

World Health Organization. *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*. 3<sup>rd</sup> ed. Malta: WHO; 2013.

World Health Organization. *International Guide for monitoring alcohol consumption and related harm*. Geneva, 2000a. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/WHO\\_MSD\\_MSB\\_00.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [2022 5 jun.].

World Health Organization. Global Health Observatory. Overweight and obesity. 2000b. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> [2021 11 nov.].

World Health Organization. Global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2025, third edition. Geneva: World Health Organization; 2019.

Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (5):679-90. doi: 10.1093/aje/kwt029.

Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2015; 51(8):727–30. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.

Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer--a brief overview. *Oral Oncol*. 2001; 37(3): 205-10. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00133-0.



**Anexo 1** - Questionário de coleta de dados

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE  
Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida

## Parte A

Número de identificação BRI-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|\_|

(a ser utilizado nos espécimes biológicos) Centro No. do indivíduo

*País:**Centros:*

BRI - Brasil

1. São Paulo

2. Goiânia

3. Vitória

*Número do indivíduo* = número consecutivo, por centro

A1 Status |\_|

(1) Caso; (2) Controle

Prontuário médico No. ....

A2 Nome: .....

A3 Nome da mãe: .....

A4 Hospital [CL] |\_|\_|

A5 Principal razão para a admissão no hospital (diagnóstico principal)|\_|\_|\_|\_|-|\_|\_|

CID-10

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

A6 Data da admissão no hospital (ou visita)|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

Dia Mês Ano

A7 Entrevistador [LC]|\_|

## Parte B – INFORMAÇÕES GERAIS

B1 Data da entrevista|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

Dia Mês Ano

- B2 Início da entrevista|\_|\_|h |\_|\_|min
- B3 Término da entrevista|\_|\_|h |\_|\_|min
- B4 Sexo|\_|  
(1) Masculino; (2) Feminino
- B5 Qual a sua idade?|\_|\_|
- B6 Qual a sua data de nascimento?|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|  
Dia Mês Ano
- B7 Em que cidade ou distrito você mora?  
[usar os primeiros dígitos do CEP]|\_|\_|\_|\_|\_|
- B8 Há quantos anos você vive nesse lugar?|\_|\_|  
(se há menos de um ano, codifique como 00)
- B9 Se você mora nesse lugar há menos de um ano, onde você morava antes?  
[usar os primeiros 5 dígitos do CEP]|\_|\_|\_|\_|\_|
- B10 Você já frequentou a escola?|\_|  
(1) Sim (2) Não
- B11 Qual o seu grau de escolaridade? [CL]|\_|  
(0) Analfabeto  
(1) Ensino Fundamental Incompleto  
(2) Ensino Fundamental Completo (terminou a 8a série)  
(3) Ensino Médio Completo (terminou o 3o colegial)  
(4) Ensino Superior Completo
- B12 Qual a sua raça (cor da pele)?|\_|  
(1) Branco (2) Negro (3) Pardo ou Mulato (4)Amarelo (Asiático) (5)Indígena

Parte C – HÁBITO DE FUMAR

C1 Você fuma ou já fumou em média um cigarro, um charuto ou um cachimbo regularmente, durante pelo menos 1 ano?

(1) Não, nunca (2) Somente no passado (3) Sim, ainda

Se Sim ou somente no passado,

C2 Normalmente, quantos cigarros/ por dia, você fuma ou fumava?

C3 Você fuma ou já fumou charutos?

(1) Sim (2) Não

C4 Quantos charutos por dia?

C5 Você fuma ou já fumou cachimbo?

(1) Sim (2) Não

C6 Quantos cachimbos você fuma por dia?

C7 Idade em que começou a fumar (isto é, fumando na maioria dos dias)

Somente para ex-fumantes:

C8 Idade em que parou de fumar

C9 Você parou de fumar porque estava doente?

(1) Sim (2) Não

#### Parte D – HÁBITOS ALIMENTARES E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

D. Antes de você ficar doente, com qual frequência você consumia os seguintes alimentos e bebidas?

1=nunca

2=menos que uma vez por mês

3=1-3 vezes por mês

4=uma ou duas vezes por semana

5=na maioria dos dias, mas não todos os dias

6=todos os dias

D1 De maneira geral, com qual frequência você come legumes e verduras (excluindo batatas)?

D2 Folhas verdes cruas e vegetais

- D3 Brócolis, Repolho, Couve
- D4 Cenoura
- D5 De maneira geral, com qual frequência você come frutas frescas?  
(Incluindo salada de frutas e suco de frutas [natural])
- D6 Suco de frutas (natural)
- D7 Maçãs ou peras
- D8 Frutas cítricas (laranja, limão, mexerica)
- D9 Tomates frescos
- D10 Bananas
- D11 Feijão
- D12 Arroz
- D13 Se você se lembra, pode por favor me dizer qual era o seu peso dois anos atrás?     
kg
- D14 Qual era o seu peso quando você tinha 30 anos?    kg
- D15 Qual é o seu peso atual?    Kg
- D16 Qual é a sua altura?    cm

#### Parte E – CONSUMO DE BEBIDAS (ÁLCOOL E CHIMARRÃO)

- E1 Você ingere ou já ingeriu bebidas alcoólicas? [se 'Não, nunca', vá para a questão E10]
- (1) Sim (2) Somente no passado (3) Não, nunca
- E2 Quantas vezes por semana você consome ou consumia bebidas alcoólicas?

0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)

E3 Quantas vezes por semana você consumiu bebidas alcoólicas antes do meio-dia?

0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)

Para pessoas que consomem bebidas alcoólicas atualmente ou já consumiram no passado

O quanto normalmente você bebe em uma semana?

*Nota: Se o entrevistado responder em um intervalo (exemplo: de 2 a 3 garrafas), usar a maior quantidade (exemplo: 3 garrafas)*

E4 Cachaça ou outros destilados (vodca, uísque, tequila, rum, gim)

doses/semana ou  garrafas/semana

E5 Vinho

taças/semana ou  garrafas/semana

E6 Cerveja

latas/semana ou  garrafas/semana

E7 Qual foi a maior quantidade de cachaça que você já bebeu em um único dia?  garrafas

Se você somente consumia bebidas alcoólicas no passado:

E8 Há quantos anos parou de beber?

E9 Você parou de beber porque estava doente?

(1) Sim (2) Não

E10 Mate (Chimarrão)

Você bebe ou já bebeu chimarrão?

Sim, ainda bebe; (2) Nunca; (3) Somente no passado

E11 Qual é o seu consumo médio diário de chimarrão? |\_|\_|\_|\_|\_| mililitros

E12 Em qual temperatura você normalmente bebe ou bebia o chimarrão? |\_|\_|

(1) Frio; (2) Morno; (3) Quente; (4) Muito quente

#### Parte F – EXAME REALIZADO PELO ENTREVISTADOR

##### Medidas Antropométricas

F1 Peso (kg) |\_|\_|\_|\_|\_|

F2 Altura (cm) |\_|\_|\_|\_|\_|

## Anexo 2 – Pareceres consubstanciados do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



**A.C. Camargo Cancer Center**  
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA  
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 09 de abril de 2018.

Ao

**Dr. Luiz Paulo Kowalski.**

**Aluna: Aluna: Luciane Campos Gislon (Doutorado)**

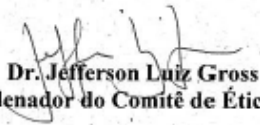
**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1670/12C**

**“Efeitos da cessação do tabagismo no risco de Câncer de Cabeça e Pescoço: Estudo Caso Controle.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **03/04/2018**, **tomaram conhecimento e aprovaram** o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado: “Estudo de câncer da cabeça e pescoço no Brasil – Estudo InterCHANGE.”, registrado neste CEP sob nº. 1670/12. O projeto afiliado em referência será Tese de Doutorado da aluna *Luciane Campos Gislon*, sob orientação do *Dr. Luiz Paulo Kowalski*.
- Tese de Doutorado, datado de fevereiro de 2018.

Atenciosamente,



**Dr. Jefferson Luiz Gross**

**1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

São Paulo, 02 de julho de 2012.

Ao

**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski.**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1670/12**

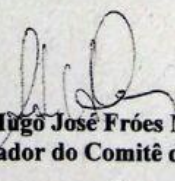
**“Estudo de câncer de cabeça e pescoço no Brasil – Estudo InterCHANGE”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 26/06/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 08/05/2012, **aprovaram** a realização do projeto de estudo em referência, datado de Junho de 2011, os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido para Casos e para Controles, o Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida e o Questionário de Acompanhamento sobre Hábitos e Estilos de Vida e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedades das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre a Publicação dos Dados de Pesquisa Utilizando Amostras Fornecidas e Processadas pelo Biobanco do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Biobanco do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo;
- Lista de Centros Participantes do Estudo;
- Declaração de Concordância do Pesquisador com o Delineamento do Protocolo;
- Aprovação do Estudo no País de Origem;
- Parecer CONEP nº 681/2011, datado de 25 de outubro de 2011;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.**

Atenciosamente,



**Dr. Antonio Hugo José Fróes Marques Campos**  
**2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1



PROTOCOLO CEP/ACCG Nº 055/2011

Goiânia, 24/03/2011

**INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES):** Dr. José Carlos de Oliveira**PESQUISADORES PARTICIPANTES:** Dra. Maria Paula Curado, Biol. Edésio Martins, Dra. Renata de Bastos Ascenço Soares, Dra. Rita de Cássia Gonçalves de Alencar, Dr. Elismauro Francisco de Mendonça, Dr. Antonio de Paula Machado Gontijo, Dr. Alexandre João Meneghini e En<sup>º</sup>. Matinair Siqueira Mineiro.**TÍTULO:** "Estudo de câncer de cabeça e pescoço no Brasil"**Área Temática:** Grupo I – Cooperação Estrangeira**Área de conhecimento:** Ciências da Saúde/Medicina**Versão do estudo:** Brasil – agosto de 2010**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:** 10 de abril de 2010**Local de Realização:** Hospital Araújo Jorge/ACCG – Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – 1º. CENTRO

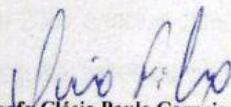
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da ACCG **analisou e aprovou** o projeto de Pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e os mesmos foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

Os pesquisadores deverão aguardar o parecer favorável da CONEP-Comissão Nacional de Ética em pesquisa para inicial o estudo. Este CEP/ACCG fará o encaminhamento do protocolo completo para aquele Conselho.

Em caso de aprovação da CONEP e após iniciar a pesquisa, o Pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/ACCG, **relatórios semestrais** do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

**O não encaminhamento de relatórios semestrais implicará na suspensão imediata da pesquisa e comunicado à CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.**

O CEP/ACCG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em pesquisa – Item 13*).

  
**Filósoto-Clécio Paulo Carneiro Filho**  
Vice-Coordenador do CEP/ACCG



ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS

(62) 3878-7000 | 3243-7000  
Rua 239, nº 206, St. Universitário  
Goiânia · Goiás · Brasil · CEP 74.605-070  
[www.accg.org.br](http://www.accg.org.br)



Comitê de Ética em Pesquisa – CIAS  
CENTRO INTEGRADO DE ATENÇÃO A SAÚDE  
Unimed Vitória

Vitória, 27 de junho de 2011.

Projeto No: 318/2011

Parecer: 21/2011  Inicial  Conclusão

**Título: Estudo de Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil**

**Instituição: Hospital Santa Rita de Cássia**

**Pesquisador: José Roberto V de Podestá**

**Grupo e Área Temática Especial: IA**

**Prezado Pesquisador**

Após o recebimento e apreciação do projeto e das respostas as pendências formuladas, seguem as observações deste Comitê:

1. Adequar os objetivos de acordo com hipóteses formuladas em linha com a justificativa do projeto.

**Parecer do CEP:** pendência atendida

2. Incluir, na metodologia os critérios de seleção (inclusão e exclusão) amostral assim como características outras que sejam pertinentes. Explicitar, ainda na metodologia, o estudo piloto, e sua metodologia.

**Parecer do CEP:** Pendência atendida. O estudo piloto não foi contemplado na metodologia, mas é citado na página 17.

3. Justificar ausência do cálculo amostral

**Parecer do CEP:** Pendência atendida. É citado na página 10 (metodologia) que a amostra será de conveniência.

4. Adequar o TCLE à CNS 347/05 de Janeiro 2005 e incluir campos para identificação de quem aplicou o TCLE. É direito inalienável do sujeito de pesquisa saber ou não querer saber sobre seus resultados de exames realizados em sua propriedade biológica, tenha ou não aplicabilidade clínica. Pede-se, portanto, para rever a informação sobre o tema no TCLE.

**Parecer do CEP:** pendência atendida. TCLE devidamente adequado e, sobe nossa avaliação, dentro dos critérios éticos e alinhados com a resolução 196/1996 e suas complementares.



Comitê de Ética em Pesquisa - CIAS  
CENTRO INTEGRADO DE ATENÇÃO A SAÚDE  
Unimed Vitória

5. Corrigir o cronograma

**Parecer do CEP:** pendência atendida. Cronograma corrigido.

6. Incluir Declarações de Infraestrutura de todas as instituições hospitalares participantes, inclusive a do Hospital que assina a Folha de Rosto.

**Parecer do CEP:** pendência atendida. Declarações entregues.

7. Informar no dossiê se as amostras biológicas permanecerão identificadas e no país ou se serão exportadas e/ou desvinculadas dos respectivos sujeitos.

**Parecer do CEP:** pendência atendida

### CONCLUSÃO

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa acima citado, foi considerado:

## APROVADO

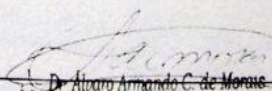
É parecer desse comitê que o referido projeto e demais documentos apresentados, **atende** aos aspectos da Resolução **CNS 196/96** e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Estamos aguardando o parecer final da CONEP.

Foram aprovados os seguintes documentos:

- Projeto de pesquisa versão de 1º de abril de 2011;
- Declaração de infraestrutura versão 27 de abril de 2011;
- Respostas as pendências versão 27 de abril de 2011;

O primeiro relatório de andamento do projeto deverá ser encaminhado a este CEP até o dia 27 de dezembro de 2011.

Atenciosamente,

  
Dr. Álvaro Armando Carneiro de Moraes  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em  
Serres Humanos do CIAS

**Anexo 3** – Resumo publicado em evento, em 11/03/2021

HEADSpAcE

HNC SCIENTIFIC SESSION  
11 MARCH 2021

ABSTRACT #1

**RISK FACTORS ASSOCIATED WITH HEAD AND NECK CANCER IN FORMER SMOKERS**Luciane Campos Gislou, Fundação Antônio Prudente, [A.C. Camargo Cancer Center](#), São Paulo, [Brazil](#)

**Introduction:** The reduction of tobacco consumption among the population is not associated with a reduction in the incidence of head and neck cancer (HNC) in several countries.

**Objective:** To investigate the reduction of the probability of HNC in former smokers in association with sociodemographic and behavioral factors.

**Materials and Methods:** Multicenter case-control study, with 260 former smokers with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and larynx and 343 controls. The data were analyzed using unconditional logistic regression.

**Results:** Time since smoking cessation greater than 20 years reduced the chance of HNC by up to 86%. Higher intensity of smoking in the past (> 40 pack/years) increased the chance by 1.90 times (95% CI 1.01-3.56). Past (OR 2.59, 95% CI, 1.28-5.27) and current (OR 2.45, 95% CI, 1.15-5.22) consumption of alcoholic beverages was positively associated with the chance of HNC. Higher school level (OR 0.37, 95% CI, 0.15-0.91) and higher categories of intake of vegetables (OR 0.52, 95% CI, 0.30-0.90) and fruits (OR 0.24, 95% CI, 0.13-0.44) decreased the probability of HNC in former smokers.

**Conclusion:** The reduction in the chance of HNC in former smokers is directly proportional to a longer time since smoking cessation. The intensity of smoking and alcohol consumption increases the likelihood of HNC. Higher education and higher consumption of vegetables and fruits reduce the probability of HNC in former smokers.

**Anexo 4** – Primeiro artigo: Submetido à revista Cancer Epidemiology.

**RISK FACTORS ASSOCIATED WITH HEAD AND NECK CANCER IN  
FORMER SMOKERS: A BRAZILIAN MULTICENTRIC STUDY.**

**Abstract:**

**Background:** Reduced tobacco consumption in the population has not been associated with reduced incidence rates of head and neck cancer in several countries. **Objective:** To investigate factors associated with head and neck cancer in former smokers in a case control study in three Brazilian cancer centers. **Methods:** A multicenter case-control study was conducted with 260 former smokers diagnosed with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and 343 controls (former smokers without head and neck cancer). Univariate and multiple logistic regression analyses were conducted to estimate odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (CIs). **Results:** Time since smoking cessation of >20 years reduced head and neck cancer risk by up to 86%. A history of high-intensity smoking (>40 pack-years) increased HNC risk by 1.90 times (95% CI 1.01–3.56). Past and current alcohol consumption (OR 2.59, 95%CI, 1.28–5.27; OR 2.45, 95%CI, 1.15–5.22, respectively) were associated with head and neck cancer risk in former smokers. There was a decreased head and neck cancer risk in former smokers with high school level (OR 0.37, 95%CI, 0.15–0.91), high intake of vegetables (OR 0.52, 95%CI, 0.30–0.90) and of fruits (OR 0.24, 95%CI, 0.13–0.44). **Conclusion:** Head and neck cancer risk in former smokers begin to decrease after 11 years of smoking cessation, Former smokers with past and current alcohol consumption show a persistent risk for HNC.

**Keywords:** Epidemiology. Head and neck neoplasms. Risk factors. Tobacco smoking. Smoking cessation.

**Highlights:**

- Early smoking cessation reduces HNC likelihood in former smokers.
- Former smokers with past and current alcohol consumption show a persistent risk for HNC.
- High intake of vegetables and fruits reduces HNC risk in former smokers.

## Introduction

Head and neck cancer (HNC) represents the sixth most common cancer in the world, with an estimated 660,740 new oral cavity, larynx, and oropharynx cancers in 2020 [1]. The main risk factors for HNC are tobacco smoking [2–4] and alcohol beverage consumption [4,5], low intake of fruits and vegetables [6,7], and human papillomavirus infection (HPV) [4,8]. Alcohol and tobacco may interact to increase risk-dose response gradients for HNC [9,10].

There is evidence that smoking cessation reduce the risk of head and neck cancer [3,11–16]. Studies comparing former smokers and current smokers found an inverse association between smoking cessation and HNC [11-13, 17–19]. Former smokers have been reported to have a reduced risk of HNC, relative to smokers, after  $\geq 10$  years of cessation [3,11,12]. However, there is not much information regarding the protective factors on HNC risk in former smokers [6,20].

The aim of this study was to investigate risk factors such as lifestyle and sociodemographic data, associated with HNC in former smokers from three Brazilian cancer centers.

## Methods

This study is a multicenter case-control study that is part of the InterCHANGE study coordinated by the IARC [21]. Data collected from July of 2011 to July of 2018 at three Brazilian centers (Association to Combat Cancer in Goiás Hospital Araújo Jorge, Goiânia; A. C. Camargo Cancer Center Hospital, São Paulo; and the Women's Association to Combat Cancer Santa Rita de Cássia Hospital, Vitória) were analyzed.

Patients recruited into the InterCHANGE study were diagnosed with squamous cell carcinoma (SCC) of the oral cavity, larynx, oropharynx, confirmed by histology, between the ages of 18 years and 95 years old. Patients with recurrent SCC or other cancers and those who had already underwent antineoplastic treatment were excluded. Patients in end-stage disease and those unable to answer the epidemiological questionnaire due to mental or other clinical conditions were also excluded.

Controls included outpatients recruited via cancer prevention campaigns in São Paulo, non-oncology patients recruited from public hospitals in Goiânia, and companions of patients with non-HNC cancers in Vitória. Controls enrolled from hospital inpatient populations were selected from a shortlist of patients with chronic illnesses unrelated to

alcohol, tobacco, or eating habits, who had been hospitalized for less than a month at the time of recruitment.

All former smokers with SCC of oral cavity, oropharynx and larynx from InterCHANGE study (three Brazilians centers) population were included. The tumor sites codes were: oral cavity (C00.3–C00.9, C02.0–C02.3, C03.0–C03.9, C04.0–C04.9, C05.0, C06.0–C06.9), oropharynx (C01.0–C01.9, C02.4, C05.1–C05.2, C09.0–C09.9, C10.0–10.9), and larynx (C32.0–C32.9), according to the ICD-O3 [22].

The following variables were analyzed: sex, age, race, schooling level, clinical center, years of exposure to tobacco, pack-years consumption before cessation, number of years of smoking cessation, alcohol beverage consumption, intake of vegetables and fruits, and body mass index (BMI) [23]. For the descriptive analysis of the qualitative variables, absolute and relative frequencies are presented. For the quantitative variables, measures of position and dispersion were obtained, such as mean, median, standard deviation, minimum, and maximum values.

The eating habits were evaluated according to the frequency of consumption report of greens and vegetables (e.g., greens/leaves, broccoli, cabbage, kale, carrots, and tomatoes) and fresh fruits (e.g. citrus fruits, apples, and bananas) as well as natural fruit juices.

Principal component analysis (PCA) was applied to group the frequency of consumption related by participants of greens and vegetables and fruits (never; <1 a month; 1 to 3 times a month; 1 to 2 times a week; on most days but not every day and every day), thus making it possible to record food intake scores, which were later categorized into terciles (green and vegetable score: <10.74, 10.74–12.9, >12.955 and fruit score: <9.75, 9.75–11.83, >11.83).

Chi-square or Fisher's exact tests were applied to verify associations between covariates (demographic information, exposure to tobacco, alcohol drinking, and eating habits). Student's t-tests were used to detect age-related differences.

The estimated association measure was the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI) obtained through unconditional logistic regression. Univariate and multiple binary logistic regression analyses were performed. In the multiple variable modelling, variables that presented p values < 0.20 were tested. Clinical center, age, and sex were included as adjustment variables in the final model. Variables were tested stepwise from the lowest to the highest p value. The criteria for testing whether the final

model adhered to the assumptions required for logistic regression analysis were: 1) OR values did not change by >10%; 2) accuracy improved by 95%CI; 3) total degrees of freedom allowed for each outcome variable were not exceeded; and 4) final model passed the Hosmer-Lemeshow quality-of-fit test. The final model was adjusted for all variables. The level of statistical significance adopted was 5%. SPSS software (version 25, IBM) was used for data analysis.

This study was approved by the Committee on Ethics in Research in Human Beings of Antônio Prudente Foundation Cancer Hospital - A.C. Camargo Cancer Center (no. 1670/12c) and the National Council of Research Ethics (CONEP, no. 16525/2011).

## **Results**

The risk of HNC in former smokers did not differ in relation to clinical centers. The cases were slightly older than controls (62 and 59.9 years respectively), had a higher frequency of low BMI (25.1%, N=65), and being alcohol beverage drinkers (30.9%, N=80). There was a reduction in the risk of HNC over 20 years of smoking cessation (OR 0.13, 95%CI, 0.08-0.21), having elementary or high school, being overweight and obese, being in the upper two terciles of vegetable and of fruit intake. Factors that were independently associated with increased risk of HNC in former smokers were a time of tobacco exposure over 25 years, OR 4.09, 95%CI, 2.51-6.68), smoking more than  $\geq 21$  pack-years, underweight, and being a former or current alcohol beverage drinker (Table 1).



**Table 1.** Socio-demographic factors, lifestyle and eating habits in former smokers with head and neck cancer (InterCHANGE Brazil, 2011–2018).

	Cases (n=260) n (%)	Controls (n=343) n (%)	OR <sup>1</sup>	95%CI	p-value	n missing
<b>Clinical center</b>						
Center 1	76 (29.2%)	90 (26.2%)	1			0
Center 2	108 (41.5%)	138 (40.2%)	0.93	0.62–1.38	0.706	
Center 3	76 (29.2%)	115 (33.5%)	0.78	0.51–1.19	0.254	
<b>Sex</b>						
Female	37 (14.2%)	49 (14.3%)	1			0
Male	223 (85.8%)	294 (85.7%)	1.01	0.63–1.59	0.985	
<b>Age (years)</b>						
Mean (SD)	62 (10.8)	59.91 (10.2)				
Median (range)	62 (27–95)	60 (28–81)	1.02	1.00–1.04	<b>0.016</b>	0
<b>Race</b>						
White	160 (62.3%)	157 (45.9%)	1			4
Non-white	97 (37.7%)	185 (54.1%)	0.51	0.37–0.72	<b>&lt;0.001</b>	
<b>School level</b>						
Illiterate	41 (15.8%)	28 (8.2%)	1			0
Elementary school	154 (59.2%)	206 (60.1%)	0.51	0.30–0.86	<b>0.012</b>	
High school	35 (13.5%)	84 (24.5%)	0.28	0.15–0.53	<b>&lt;0.001</b>	
Higher education	30 (11.5%)	25 (7.3)	0.82	0.40–1.68	0.586	
<b>Tobacco smoking (years)</b>						
1–15 years	26 (10.9%)	89 (27.6%)	1			42
16–25 years	41 (17.2%)	91 (28.2%)	1.54	0.87–2.73	0.137	
>25 years	171 (71.8%)	143 (44.3%)	4.09	2.51–6.68	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Cumulative smoking</b>						
≤20 pack-years	79 (33.3%)	183 (57%)	1			45
21–40 pack-years	72 (30.4%)	85 (26.5%)	1.96	1.30–2.96	<b>0.001</b>	
>40 pack-years	86 (36.3%)	53 (16.5%)	3.76	2.44–5.79	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Smoking cessation (years)</b>						
≤5 years	106 (43.1%)	43 (12.8%)	1			20
6–10 years	47 (19.1%)	46 (13.6%)	0.41	0.24–0.71	<b>0.001</b>	
11–20 years	49 (19.9%)	110 (32.6%)	0.18	0.11–0.29	<b>&lt;0.001</b>	
>20 years	44 (17.9%)	138 (40.9%)	0.13	0.08–0.21	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Alcohol beverage drinking</b>						
Never	28 (10.8%)	72 (21%)	1			1
Former	151 (58.3%)	165 (48.1%)	2.35	1.44–3.84	<b>0.001</b>	
Current	80 (30.9%)	106 (30.9%)	1.94	1.15–3.28	<b>0.013</b>	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Eutrophic	108 (41.7%)	133 (39%)	1			3
Low weight	65 (25.1%)	22 (6.5%)	3.64	2.11–6.28	<b>&lt;0.001</b>	
Overweight	58 (22.4%)	108 (31.7%)	0.66	0.44–0.99	<b>0.047</b>	
Obese	28 (10.8%)	78 (22.9%)	0.44	0.27–0.73	<b>0.001</b>	

**Intake of greens and vegetables<sup>2</sup>**

Low intake (<10.74)	114 (43.8%)	82 (23.0%)	1			0
Moderate intake (10.74–12.95)	78 (30%)	129 (37.6%)	0.43	0.29–0.65	< <b>0.001</b>	
High intake (>12.955)	68 (26.2%)	132 (38.5%)	0.37	0.25–0.56	< <b>0.001</b>	

**Intake of fruits<sup>2</sup>**

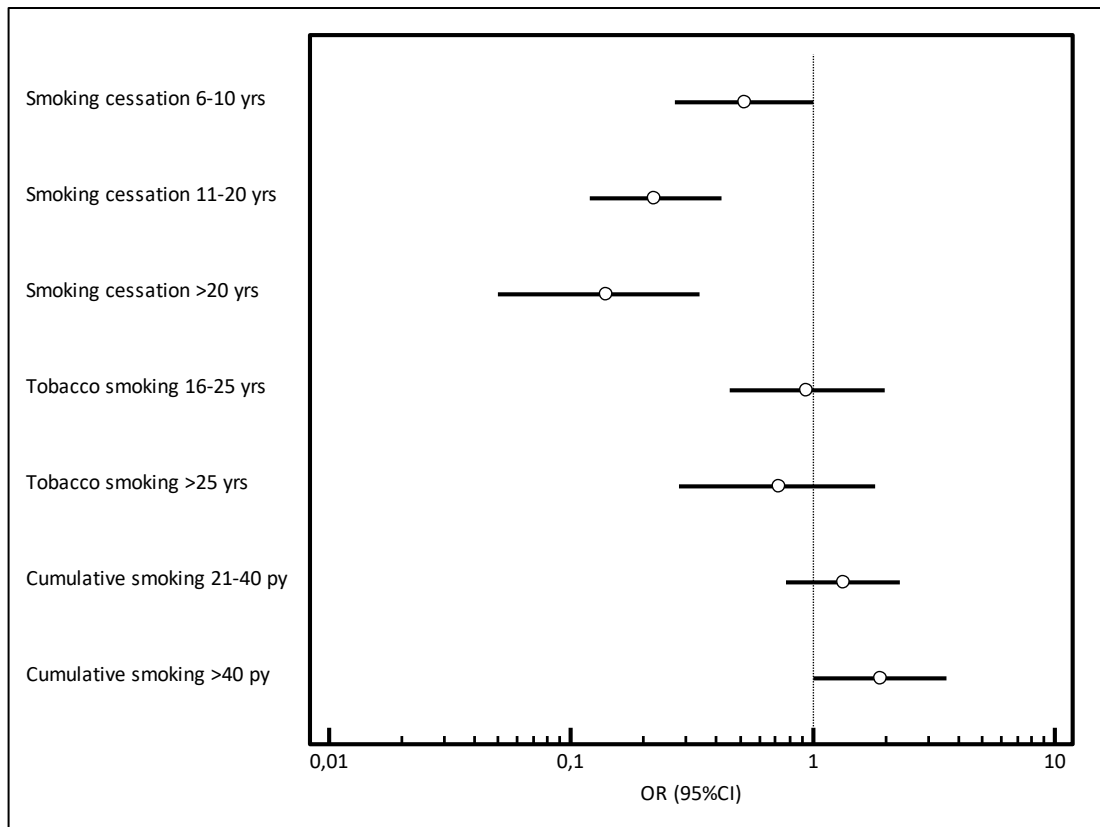
Low intake (<9.75)	131 (50.6%)	71 (20.7%)	1			1
Moderate intake (9.75–11.83)	71 (27.4%)	130 (37.9%)	0.30	0.20–0.45	< <b>0.001</b>	
High intake (>11.83)	57 (22%)	142 (41.4%)	0.22	0.14–0.33	< <b>0.001</b>	

---

<sup>1</sup> Univariate analysis; <sup>2</sup> score of fruit and vegetable intake based on PCA; OR odds ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

In multiple logistic regression modeling, smoking cessation had a significant impact after 11-20 years (OR 0.22, 95% CI, 0.12-0.42) with the risk reduction reaching 86% for people who had quit smoking more than 20 years. The consumption of more than 40 pack-years increased HNC risk by 1.90 times (Figure 1).

**Figure 1.** Odds ratios (ORs) adjusted for tobacco exposure-related variables, InterCHANGE Brazil, 2011–2018.



OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; py: pack-years.

Past and current consumption of alcoholic beverages increased the risk of HNC among former smokers by 1.59 to 2.45 times, respectively. There was a 48% decrease in the risk of HNC among former smokers who consumed moderate quantities of vegetables and high and intermediate intake of fruits ranging from 60% to 76%, respectively (Table 2).

**Table 2.** Multiple logistic regression analysis of factors associated with Head and Neck Cancer in former smokers, InterCHANGE Brazil, 2011–2018.

Variables		OR	95%CI		p-value
Clinical center	Center 1	1			
	Center 2	0.84	0.47	1.51	0.555
	Center 3	0.62	0.34	1.13	0.120
Sex	Female	1			
	Male	0.80	0.40	1.62	0.541
Age (years)		1.02	0.99	1.05	0.213
Race	White	1			
	Non-white	0.45	0.28	0.72	<b>0.001</b>
School level	Illiterate	1			
	Elementary	0.63	0.29	1.35	0.232
	High school	0.37	0.15	0.91	<b>0.030</b>
	Higher education	1.54	0.53	4.44	0.423
Tobacco smoking (years)	1–15 years	1			
	16–25 years	0.94	0.45	1.97	0.874
	>25 years	0.72	0.28	1.80	0.477
Cumulative smoking	≤20 pack-years	1			
	21–40 pack-years	1.33	0.77	2.29	0.311
	>40 pack-years	1.90	1.01	3.56	<b>0.045</b>
Smoking cessation	≤5 years	1			
	6–10 years	0.52	0.27	1.01	0.055
	11–20 years	0.22	0.12	0.42	<b>&lt;0.001</b>
	>20 years	0.14	0.05	0.34	<b>&lt;0.001</b>
Alcohol beverage	Never	1			
	Former	2.59	1.28	5.27	<b>0.008</b>
	Current	2.45	1.15	5.22	<b>0.020</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Eutrophic	1			
	Low weight	4.09	2.01	8.34	<b>&lt;0.001</b>
	Overweight	0.76	0.44	1.30	0.309
	Obese	0.50	0.27	0.94	<b>0.030</b>
intake of greens and vegetables <sup>1</sup>	1 <sup>st</sup> tercile (low intake)	1			
	2 <sup>nd</sup> tercile (moderate intake)	0.52	0.30	0.90	<b>0.019</b>
	3 <sup>rd</sup> tercile (high intake)	0.61	0.34	1.10	0.100
intake of fruits <sup>1</sup>	1 <sup>st</sup> tercile (low intake)	1			
	2 <sup>nd</sup> tercile (moderate intake)	0.40	0.23	0.68	<b>0.001</b>
	3 <sup>rd</sup> tercile (high intake)	0.24	0.13	0.44	<b>&lt;0.001</b>

<sup>1</sup> Intake scores based on PCA. Model adjusted for all analysis variables. Hosmer-Lemeshow = 5.856 (p = 0.663). OR, odds ratio; CI, confidence interval.

## Discussion

The potential benefit of smoking cessation on HNC risk has mostly been examined by comparing groups of smokers and former smokers [12,17–19]. In the present study the effects of smoking cessation were examined in former smokers. We found that smoking cessation decreased HNC risk by up to 86% for those who quit more than 21 years. These findings are similar to previous studies of reductions in the range of 30–90%, with rate reductions varying and in relation to pack years, duration, and years since cessation [3,11,12,17–19].

Former smokers who quit the habit 11–20 years had a 78% reduced risk of HNC compared to former smokers who quit up to 5 years, which is similar to Varela-Lema et al. [11] showing up to 70% reductions in risk after 10 years of smoking cessation. The HNC risk for former smokers, more than 10 years after cessation, was halved compared to current smokers with the same years of duration and intensity [3]. Reductions of about 60% were found for laryngeal cancer after 10–15 years of smoking cessation [17]. In Brazil, the risk of HNC was estimated to be four times lower for former smokers than for current smokers [12]. In this study that the benefit was greater after 20 years of cessation, reaching an 86% reduction in the probability of HNC, consistent with the results reported by Marron et al. [19].

The present data indicate that HNC risk in former smokers increases when the history of consumption is more than 40 pack-years, regardless of the duration of smoking. We observed that risk reduction with smoking cessation was inversely proportional to the intensity of past use. Similar results have been observed in other studies [24–26]. There is a dose-response relationship between smoking and HNC, with an increased risk for higher numbers of cigarettes per day and duration of smoking for former smokers compared to never smokers [2]. Moreover, for the same smoking load, individuals who smoked fewer cigarettes per day for a longer period of time were more likely to have HNC than those who smoked more cigarettes for less time [27]. Further studies are needed to better understand the relationship between smoking intensity and years of smoking in former smokers.

Our results showing that former and current drinkers have a 2.5 times higher risk of developing HNC than people who have never drunk alcoholic beverages. This indicates that alcohol exposure is an independent risk factor for HNC in former smokers, similarly to Hashibe et al. [26].

Marron et al. [19] suggest that the benefits of cessation of alcohol consumption for decreasing HNC risk do not become significant until 20 years after stopping, whereas smoking cessation has beneficial effects within a shorter period of time. Schlecht et al. [28] found that alcohol can exacerbate tobacco-associated risk and act as an independent risk factor.

The high to intermediate consumption of vegetables and fruits can reduced the risk of getting HNC are consistent with other studies [6,20,29–34]. Vegetable consumption and fruit consumption were each independently inversely associated with HNC risk, regardless of smoking cessation. An inverse trend relating increased intake to reduced risk of HNC was observed for fruit consumption, but not for vegetable intake. We cannot rule out the possibility that the intake of fruits and vegetables may have been a confounding variable in our study in that former smokers may eat more fruits and vegetables than current smokers [35].

There was an increased HNC risk for underweight and a decreased HNC risk among obese. Gaudet et al. [36] found that people with a low BMI had a heightened probability of getting HNC, regardless of tobacco and alcohol consumption. However, it is not possible to rule out reverse causality in that study or in ours. Reverse causality is a difficult barrier to overcome, especially given the difficulty of establishing the temporality of disease onset.

A high school level education was positively associated with a low probability of HNC. Prior studies have been suggestive of positive associations of low level of education with HNC [37,38].

The limitations of this study are those from case-control studies, including potential selection bias and participants' memory bias. Notwithstanding, our study suggests that former smokers should continue to be considered a high-risk group because cessation as an isolated factor may not be enough to prevent HNC.

## **Conclusion**

Smoking cessation leads to a reduced probability of HNC however, the benefit is not immediate. Thus, former smokers should be included screening programs for early diagnosis of HNC.

## **References**

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 0:1–41. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Berthiller J, Straif K, Agudo A, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol*.

- 2016;45(3):835-845. doi:10.1093/ije/dyv146
- [3] Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A bivariate spline model approach. *Oral Oncol*. 2019;94:47-57. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.05.006
- [4] Akinkugbe AA, Garcia DT, Brickhouse TH, Mosavel M. Lifestyle risk factor related disparities in oral cancer examination in the U.S.: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020;20:153. doi:10.1186/s12889-020-8247-2.
- [5] Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;30:381–95. doi:10.1016/j.coms.2018.06.001.
- [6] Galvão De Podestá OP, Peres SV, Salaroli LB, et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One* 2019;14:e0220067. doi:10.1371/journal.pone.0220067.
- [7] Kawakita D, Lee Y-CA, Turati F, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2017;141:1811–21. doi:10.1002/ijc.30886.
- [8] Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2015;51:727–30. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.
- [9] Dal Maso L, Torelli N, Biancotto E, et al. Combined effect of tobacco smoking and alcohol drinking in the risk of head and neck cancers: a re-analysis of case-control studies using bi-dimensional spline models. *Eur J Epidemiol* 2016;31:385–93. doi:10.1007/s10654-015-0028-3.
- [10] Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: Results

- from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 2014;14:12–5. doi:10.1186/1471-2407-14-187.
- [11] Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA, Barros-Dios JM. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett* 2010;288:28–35. doi:10.1016/j.canlet.2009.06.015.
- [12] Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski LP. Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Epidemiology* 1999;10:412–8. doi:10.1097/00001648-199907000-00012.
- [13] Saito E, Inoue M, Tsugane S, et al. Smoking cessation and subsequent risk of cancer: A pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan. *Cancer Epidemiol* 2017;51:98–108. doi:10.1016/j.canep.2017.10.013.
- [14] Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J* 2010;60:7–30. doi:10.1922/IDJ.
- [15] Winn DM, Lee Y-CA, Hashibe M, Boffetta P, INHANCE consortium. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis* 2015;21:685–93. doi:10.1111/odi.12342.
- [16] Cao W, Liu Z, Gokavarapu S, Chen YM, Yang R, Ji T. Reformed smokers have survival benefits after head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:818–25. doi:10.1016/j.bjoms.2016.06.013.
- [17] Bosetti C, Garavello W, Gallus S, La Vecchia C. Effects of smoking cessation on the risk of laryngeal cancer: an overview of published studies. *Oral Oncol* 2006;42:866–72. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.02.008.
- [18] 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. doi:10.1093/aje/kwm318.



- [19] Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010;39:182–96. doi:10.1093/ije/dyp291.
- [20] Chuang S, Jenab M, Heck JE, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* 2012;23:69–88. doi:10.1007/s10552-011-9857-x.
- [21] Perdomo S, Curado MP, Kowalski LP, Ribeiro F, de Podestá JRV, Oliveira JC, et al. InterChange: a Latin American initiative for head and neck cancer research. *Head & Neck* 2015;37(s1):E80. doi: 10.1002/hed.24138.
- [22] World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases for Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Malta: WHO; 2013.
- [23] World Health Organization (WHO). Global Health Observatory. Overweight and obesity. 2000. Available: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/)
- [24] Chang ET, Liu Z, Hildesheim A, et al. Active and Passive Smoking and Risk of Nasopharyngeal Carcinoma: A Population-Based Case-Control Study in Southern China. *Am J Epidemiol* 2017;185:1272–80. doi:10.1093/aje/kwx018.
- [25] Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178:679–90. doi:10.1093/aje/kwt029.
- [26] Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777–89. doi:10.1093/jnci/djk179.
- [27] Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2009;170:937–47. doi:10.1093/aje/kwp222.

- [28] Schlecht NF, Franco EL, Pintos J, et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol*. 1999;150(11):1129-1137. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009938.
- [29] Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LDB, et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? *Nutr Cancer* 2012;64:1182–9. doi:10.1080/01635581.2012.721155.
- [30] Bradshaw PT, Siega-Riz AM, Campbell M, Weissler MC, Funkhouser WK, Olshan AF. Associations between dietary patterns and head and neck cancer: the Carolina head and neck cancer epidemiology study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1225–33. doi:10.1093/aje/kwr468.
- [31] Marchioni DML, Fisberg RM, de Góis Filho JF, et al. Fatores dietéticos e câncer oral: estudo caso-controlado na Região Metropolitana de São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica* 2007;23:553–64. doi:10.1590/S0102-311X2007000300014.
- [32] Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: The prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 2006;17:957–69. doi:10.1007/s10552-006-0036-4.
- [33] Nishimoto IN, Pintos J, Schlecht NF, et al. Assessment of control selection bias in a hospital-based case-control study of upper aero-digestive tract cancers. *J Cancer Epidemiol Prev* 2002;7:131–41.
- [34] Kowalsk LP, Nishimoto IN, Carvalho AL, et al. Looking Beyond Tobacco and Alcohol: The Role of Lifestyle and Other Environmental Risk Factors for Laryngeal Cancer. *Appl Cancer Res* 2005;25:10–9.
- [35] Poisson T, Dallongeville J, Evans A, et al. Fruit and vegetable intake and smoking cessation. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1247–53. doi:10.1038/ejcn.2012.70.
- [36] Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, 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. *Int J Epidemiol* 2010;39:1091–102. doi:10.1093/ije/dyp380.
- [37] Boing AF, Antunes JLF, de Carvalho MB, et al. How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *J Epidemiol Community Health* 2011;65:709–14. doi:10.1136/jech.2009.097691.
- [38] Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer* 2015;136:1125–39. doi:10.1002/ijc.29063.

Após alterações solicitadas pelos revisores e editor da revista este artigo foi publicado na revista *Cancer Epidemiology*:

Gislon LC, Curado MP, López RVM, de Oliveira JC, Vasconcelos de Podestá JR, Ventorin von Zeidler S, Brennan P, Kowalski LP. Risk factors associated with head and neck cancer in former smokers: A Brazilian multicentric study. *Cancer Epidemiol*. 2022 Jun;78:102143. doi: 10.1016/j.canep.2022.102143. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378425/>

**Anexo 5** – Segundo artigo: a ser submetido (periódico ainda não selecionado).

## **FATORES ASSOCIADOS AO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO EM HOMENS COM 60 ANOS OU MAIS**

### **Resumo**

**Objetivo:** Investigar fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em homens com 60 anos ou mais. **Método:** Estudo caso-controle multicêntrico com homens de 60 a 95 anos, sendo 326 casos (carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço) e 302 controles. Análises de regressão logística bivariada e múltipla foram realizadas para estimar Odds Ratios (OR) com intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** O risco de câncer foi 6 vezes maior para cavidade oral (OR 6,03, IC 95% 1,91-19,22) e orofaringe (OR 6,86, IC 95% 1,15-45,69) após 6-10 anos de cessação do tabagismo em comparação a não fumantes. Somente após a cessação por 11 anos ou mais para cavidade oral e mais de 20 anos para orofaringe o risco de câncer foi semelhante ao de nunca fumantes. O consumo de 15-60g etanol/dia aumentou em mais de 5 vezes o risco de câncer de orofaringe (OR 5,49, IC 95% 1,57-23,32) em comparação à abstinência. O consumo frequente de tomate (cavidade oral e laringe), brócolis (orofaringe), vegetais (laringe), bananas e sucos de frutas (laringe) foi associado a reduções no risco em comparação com baixo consumo. **Conclusão:** Os fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em homens acima dos 60 anos são relacionados ao tabagismo e etilismo com alto risco persistente mesmo após a cessação do tabagismo.

**Palavras-chave:** Neoplasias de cabeça e pescoço. Fatores de risco. Tabagismo. Consumo de bebidas alcoólicas. Cessação do hábito de fumar. Idoso.

### **Introdução**

O câncer de cabeça e pescoço (CCP), que compreende neoplasias das vias aerodigestivas superiores, é o sexto câncer mais comum no mundo, com cerca de 660.740 novos casos em 2020 [1]. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 15.190 casos de câncer de cavidade oral e 7.650 casos de câncer de laringe para cada ano do triênio 2020-2022 [2].

Os fatores de risco ligados ao CCP são relacionados a fatores socioeconômicos, tabagismo, etilismo, dieta pobre em frutas e verduras e à infecção pelo HPV [3-13]. O CCP é mais comum em homens do que em mulheres [1, 14-16]. As taxas de incidência do CCP são maiores na faixa etária de 40 a 65 anos de idade [14, 17-18] com crescimento proporcional

maior entre idosos do que entre jovens [19]. A exceção são os cânceres de orofaringe com maior crescimento dos casos entre jovens, provavelmente devido ao aumento dos cânceres atribuídos ao HPV [19].

Com o aumento da expectativa de vida, a proporção de idosos aumentou na maioria dos países do mundo. Assim, o objetivo desse estudo foi investigar os fatores associados ao câncer de cabeça e pescoço em homens brasileiros com idade igual ou superior a 60 anos.

## **Materiais e Métodos**

Este é um estudo caso-controle multicêntrico, parte do *International Consortium of Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology* (InterCHANGE), coordenado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) que investiga fatores associados aos cânceres de cabeça e pescoço em países da América Latina. Para o presente estudo, foram analisados os dados dos participantes do sexo masculino com idades entre 60 a 95 anos (326 casos e 302 controles) coletados de Julho de 2011 a julho de 2018 nos três centros colaboradores do Brasil: Hospital Araújo Jorge (Goiânia-GO); A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo-SP) e Hospital Santa Rita de Cássia (Vitória-ES).

Os casos foram pacientes do sexo masculino com 60 anos ou mais, com diagnóstico de Carcinoma Espinocelular primário (CEC) de cavidade oral (C00.3-C00.9, C02.0-C02.3, C03.0-C03.9, C04.0-C04.9, C05.0, C06.0-C06.9), orofaringe (C01.0-C01.9, C02.4, C05.1-C05.2, C09.0-C09.9, C10.0-10.9) e laringe (C32.0-C32.9). Foram excluídos pacientes com diagnóstico de Carcinoma Espinocelular recidivado e/ou já tratados para câncer e/ou com mais de um tumor, assim como pacientes em fase final da doença. Todos os casos foram confirmados por histologia e classificados conforme a CID-O3 [20].

O grupo controle incluiu homens com 60 anos ou mais, recrutados em campanhas de prevenção de câncer em São Paulo; pacientes de hospitais da rede pública estadual, não especializados em oncologia em Goiânia e acompanhantes não parentes dos pacientes com câncer em Vitória. Os controles hospitalares foram selecionados a partir de uma lista restrita de doenças crônicas não relacionadas ao álcool, tabaco e que não tinham ultrapassado um mês de internação. As doenças do grupo controle hospitalar foram: doenças endócrinas e metabólicas; doenças do aparelho gênito-urinário; doenças da pele, tecido subcutâneo e musculoesqueléticas; trauma; doenças do aparelho gastrointestinal; distúrbios circulatórios; doenças do ouvido, olho e mastoide; casos de cirurgia plástica; doenças do sistema nervoso; pequenas cirurgias; lombalgia; infecção do trato urinário.

Para a coleta de dados foi aplicada uma entrevista para obter dados sociodemográficos, estilo de vida e hábitos alimentares. O peso e a estatura do participante foram aferidos com a utilização de uma balança com estadiômetro acoplado, calibrada pelo Instituto Nacional de Metrologia do Brasil. O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado dividindo o peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros do participante.

A variável de desfecho foi a presença de carcinoma espinocelular primário de cavidade oral, orofaringe e laringe. As variáveis independentes foram: variáveis sociodemográficas, variáveis de estilo de vida e estado nutricional. As variáveis sociodemográficas foram: idade categorizada como “60-69 anos” e “70 anos ou mais”; raça/cor auto-referida categorizada em “branca” e “não branca” (preta, parda, branca, amarela ou indígena) e escolaridade categorizada como “analfabeto”, “ensino fundamental”, “ensino médio” e “ensino superior”.

O consumo de tabaco foi categorizado como “fumante”, “ex-fumante com até 5 anos de cessação”, “ex-fumante com 6-10 anos de cessação”, “ex-fumante com 11-20 anos de cessação”, “ex-fumante com mais de 20 anos de cessação” e “não fumante”. Foram considerados ex-fumantes indivíduos que cessaram o uso de produtos contendo tabaco por pelo menos 1 ano sem apresentar recaídas.

A idade de início do tabagismo foi categorizada em “até 15 anos” e “acima de 15 anos”. O tempo de exposição ao tabagismo foi classificado em: “até 40 anos”, “41-50 anos” e “mais de 50 anos”. A intensidade do tabagismo foi categorizada em “ $\leq 20$  maços-ano”, “21-40 maços-ano”, e “ $> 40$  maços-ano”.

O consumo de bebida alcoólica foi categorizado em “não etilista”, “ex-etilista” e “etilista”. Foram considerados ex-etilistas indivíduos que cessaram o uso de bebidas alcoólicas por pelo menos 1 ano sem apresentar recaídas. A frequência do consumo de bebida alcoólica foi categorizada em “até 3 vezes por semana”, “4 a 6 vezes por semana”, “todos os dias”. A quantidade de etanol ingerida por dia pelos etilistas foi categorizada em “até 14g etanol/dia”, “15-60g etanol/dia”, “ $> 60$ g etanol/dia”.

A frequência de escovação dental foi categorizada como “mais de 2 vezes/dia”, “1-2 vezes/dia” e “menos de 1 vez ao dia”.

O consumo alimentar foi avaliado de acordo com a frequência do relato de consumo de alimentos in natura ou minimamente processados como vegetais, folhas verdes, brócolis, cenoura e tomate, frutas cítricas, sucos de frutas, maçãs ou peras e banana. O consumo de cada grupo de alimentos foi categorizado em “até menos de 1 vez por mês”, “1-3 vezes por mês”, “1 a 2 vezes/semana” e “maioria/todos os dias”.

A variável estado nutricional foi avaliada utilizando o Índice de Massa Corpórea (IMC) que foi classificado para pacientes acima dos 60 anos em: “baixo peso” (IMC <23 Kg/m<sup>2</sup>), “eutrófico” (IMC entre 23,0 e 28,0 Kg/m<sup>2</sup>), “sobrepeso” (IMC 28 a 30 Kg/m<sup>2</sup>) e “obesidade” (IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>) [21].

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio das frequências absolutas e relativas. O teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram aplicados para verificar associações entre as variáveis (sociodemográficas, estilo de vida e estado nutricional) ao desfecho carcinoma espinocelular de cavidade oral, orofaringe e laringe. A medida de associação estimada foi o odds ratio (OR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) obtido por meio de regressão logística não condicional.

Análises de regressão logística bivariada e múltipla foram realizadas para os cânceres de cabeça e pescoço em conjunto (cavidade oral, orofaringe e laringe) e segundo localização anatômica.

Na modelagem múltipla as variáveis que apresentaram valores de  $p < 0.20$ , na primeira exploração (análise bivariada) foram incluídas. O processo de modelagem foi baseado no método stepwise forward de um modelo simples para um complexo. Os critérios para testar se o modelo final aderiu aos pressupostos necessários para a análise de regressão logística foram: 1) > 10% de mudança nos valores de OR; 2) melhora na acurácia pelo IC 95% (intervalo mais curto); 3) os graus de liberdade totais permitidos para cada variável de desfecho não foram excedidos; 4) significância das covariáveis incluídas. O modelo final foi testado pelo teste de qualidade de ajuste de Hosmer-Lemeshow e ajustado para todas as variáveis. Por fim, realizou-se a exploração das interações entre as covariáveis significantes no modelo final. As interações significativas foram incluídas para controlar os efeitos no modelo final. Os dados foram analisados utilizando-se o ambiente R 4.0.4 [22].

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do AC Camargo Câncer Center (nº 1670/12c) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, nº 16525/2011).

## **Resultados**

Foram avaliados 628 indivíduos (326 casos e 302 controles), sendo 162 casos de câncer de cavidade oral (49,8%), 82 casos de câncer de laringe (25,2%) e 81 casos de câncer de orofaringe (24,9%). Entre os fumantes os casos representaram 82,1% (n=165) e os controles 17,9% (n=36). Os etilistas foram 59,7% (n=136) dos casos e 40,4% (n=92) dos controles (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características sociodemográficas, hábitos e estilo de vida entre homens de 60 anos ou mais para casos e controles (InterCHANGE Brasil, 2011-2018).

Características	Câncer de Cabeça e Pescoço					Cavidade Oral					Orofaringe					Laringe				
	Controles (302)	Casos (326)	OR <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p	Controles (302)	Casos (162)	OR <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p	Controles (302)	Casos (81)	OR <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p	Controles (302)	Casos (82)	OR <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
<b>Idade</b>																				
≤60-69	198 (49,4)	203 (50,6)	Ref.			198 (67,8)	94 (32,2)	Ref.			198 (77,0)	59 (23,0)	Ref.			198 (80,2)	49 (19,8)	Ref.		
≥70	104 (45,8)	123 (54,2)	1,15	0,83-1,60	0,391	104 (60,5)	68 (39,5)	1,38	0,93-2,04	0,109	104 (82,5)	22 (17,5)	0,71	0,41-1,22	0,216	104 (75,9)	33 (24,1)	1,28	0,78-2,12	0,330
<b>Raça</b>																				
Branca	158 (45,3)	191 (54,7)	Ref.			158 (63,7)	90 (36,3)	Ref.			158 (75,6)	51 (24,4)	Ref.			158 (76,3)	49 (23,7)	Ref.		
Não branca	144 (52,9)	128 (47,1)	0,74	0,54-1,01	0,058	144 (67,6)	69 (32,4)	0,84	0,57-1,24	0,380	144 (84,2)	27 (15,8)	0,58	0,35-0,98	<b>0,039</b>	144 (81,8)	32 (18,2)	0,72	0,43-1,18	0,190
<b>Escolaridade</b>																				
Analfabeto	22 (25,9)	63 (74,1)	Ref.			22 (37,3)	37 (62,7)	Ref.			22 (64,7)	12 (35,3)	Ref.			22 (61,1)	14 (38,9)	Ref.		
Ensino fundamental	197 (50,0)	197 (50,0)	0,35	0,21-0,59	<b>&lt;0,001</b>	197 (68,6)	90 (31,4)	0,27	0,16-0,49	<b>&lt;0,001</b>	197 (78,5)	54 (21,5)	0,50	0,23-1,08	0,074	197 (79,1)	52 (20,9)	0,41	0,20-0,87	<b>0,017</b>
Ensino médio	56 (59,0)	39 (41,1)	0,24	0,13-0,46	<b>&lt;0,001</b>	56 (71,8)	22 (28,2)	0,23	0,11-0,48	<b>&lt;0,001</b>	56 (91,8)	5 (8,2)	0,16	0,05-0,52	<b>&lt;0,001</b>	56 (82,4)	12 (17,7)	0,34	0,13-0,84	<b>0,017</b>
Ensino superior	27 (50,9)	26 (49,1)	0,34	0,16-0,69	<b>0,003</b>	27 (67,5)	13 (32,5)	0,29	0,12-0,67	<b>&lt;0,001</b>	27 (75,0)	9 (25,0)	0,61	0,22-1,71	0,348	27 (87,1)	4 (12,9)	0,23	0,07-0,81	<b>0,017</b>
<b>IMC</b>																				
Eutrófico	138 (56,3)	107 (43,7)	Ref.			138 (71,5)	55 (28,5)	Ref.			138 (83,1)	28 (16,9)	Ref.			138 (85,7)	23 (14,3)	Ref.		
Baixo peso	61 (26,1)	173 (73,9)	3,66	2,49-5,38	<b>&lt;0,001</b>	61 (42,7)	82 (57,3)	3,37	2,14-5,32	<b>&lt;0,001</b>	61 (57,6)	45 (42,5)	3,64	2,08-6,36	<b>&lt;0,001</b>	61 (57,0)	46 (43,0)	4,52	2,52-8,12	<b>&lt;0,001</b>
Sobrepeso	55 (68,8)	25 (31,3)	0,59	0,34-1,00	<b>0,049</b>	55 (79,7)	14 (20,3)	0,64	0,33-1,24	<b>&lt;0,001</b>	55 (93,2)	4 (6,8)	0,36	0,12-1,07	<b>&lt;0,001</b>	55 (88,7)	7 (11,3)	0,76	0,31-1,88	<b>&lt;0,001</b>
Obesidade	47 (70,2)	20 (29,9)	0,55	0,31-0,98	<b>0,041</b>	47 (82,5)	10 (17,5)	0,53	0,25-1,13	<b>&lt;0,001</b>	47 (92,2)	4 (7,8)	0,42	0,14-1,26	<b>&lt;0,001</b>	47 (88,7)	6 (11,3)	0,77	0,29-1,99	<b>&lt;0,001</b>
<b>Consumo de tabaco</b>																				
Nunca fumante	114 (82,6)	24 (17,4)	Ref.			114 (87,7)	16 (12,3)	Ref.			114 (97,4)	3 (2,6)	Ref.			114 (95,8)	5 (4,2)	Ref.		
Fumante atual	36 (17,9)	165 (82,1)	21,77	12,32-38,46	<b>&lt;0,001</b>	36 (30,5)	82 (69,5)	16,23	8,44-31,20	<b>&lt;0,001</b>	36 (45,6)	43 (54,4)	45,39	13,28-155,12	<b>&lt;0,001</b>	36 (48,0)	39 (52,0)	24,70	9,05-67,38	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante ≤5 anos	15 (24,2)	47 (75,8)	14,88	7,18-30,86	<b>&lt;0,001</b>	15 (41,7)	21 (58,3)	9,98	4,29-23,20	<b>&lt;0,001</b>	15 (57,7)	11 (42,3)	27,87	6,97-111,37	<b>&lt;0,001</b>	15 (50,0)	15 (50,0)	22,80	7,25-71,75	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante 6-10 anos	16 (40,0)	24 (60,0)	7,13	3,30-15,40	<b>&lt;0,001</b>	16 (61,5)	10 (38,5)	4,45	1,73-11,49	<b>&lt;0,001</b>	16 (72,7)	6 (27,3)	14,25	3,24-62,69	<b>&lt;0,001</b>	16 (66,7)	8 (33,3)	11,40	3,32-39,15	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante 11-20 anos	44 (61,1)	28 (38,9)	3,02	1,58-5,77	<b>&lt;0,001</b>	44 (81,5)	10 (18,5)	1,62	0,68-3,84	0,271	44 (83,0)	9 (17,0)	7,77	2,01-30,05	<b>&lt;0,001</b>	44 (83,0)	9 (17,0)	4,66	1,48-14,69	<b>0,005</b>



Ex-fumante >20 anos	76 (73,1)	28 (26,9)	1,75	0,94-3,25	0,074	76 (80,9)	18 (19,2)	1,69	0,81-3,51	0,159	76 (93,8)	5 (6,2)	2,50	0,58-10,77	0,205	76 (93,8)	5 (6,2)	1,50	0,42-5,36	0,530
<b>Idade de início do tabagismo</b>																				
Nunca fumante	114 (82,6)	24 (17,4)	Ref.			114 (87,7)	16 (12,3)	Ref.			114 (97,4)	3 (2,6)	Ref.			114 (95,8)	5 (5,2)	Ref.		
≤ 15 anos	96 (36,2)	169 (63,8)	8,36	5,04-13,88	<0,001	96 (53,3)	84 (46,7)	6,23	3,42-11,36	<0,001	96 (69,6)	42 (30,4)	16,63	5,00-55,33	<0,001	96 (69,1)	43 (30,9)	10,21	3,89-26,81	<0,001
>15 anos	81 (41,3)	115 (58,7)	6,74	3,99-11,39	<0,001	81 (60,0)	54 (40,0)	4,75	2,54-8,88	<0,001	81 (69,8)	31 (30,2)	14,54	4,30-49,2	<0,001	81 (73,6)	29 (26,4)	8,16	3,03-21-99	<0,001
<b>Tempo exposição ao tabagismo</b>																				
Nunca fumante	114 (82,6)	24 (17,4)	Ref.			114 (87,7)	16 (12,3)	Ref.			114 (97,4)	3 (2,6)	Ref.			114 (95,8)	5 (4,2)	Ref.		
≤40 anos	110 (61,5)	69 (38,6)	2,98	1,75-5,08	<0,001	110 (75,3)	36 (24,7)	2,33	1,22-4,44	<0,001	110 (85,3)	19 (14,7)	6,56	1,89-22,80	<0,001	110 (88,7)	14 (11,3)	2,90	1,01-8,33	<0,001
41-50 anos	41 (28,1)	105 (71,9)	12,16	6,88-21,49	<0,001	41 (46,6)	47 (53,4)	8,17	4,18-15,97	<0,001	41 (58,6)	29 (41,4)	26,88	7,77-92,98	<0,001	41 (58,6)	29 (41,4)	16,12	5,85-44,45	<0,001
>50 anos	25 (19,1)	106 (80,9)	20,14	10,84-37,42	<0,001	25 (32,5)	52 (67,5)	14,82	7,30-30,08	<0,001	25 (51,0)	24 (49,0)	36,48	10,18-130,67	<0,001	25 (46,3)	29 (53,7)	26,45	9,31-75,06	<0,001
<b>Maços-ano</b>																				
Nunca fumante	114 (82,6)	24 (17,4)	Ref.			114 (87,7)	16 (12,3)	Ref.			114 (97,4)	3(2,6)	Ref.			114 (95,8)	5 (4,2)	Ref.		
≤20 maços-ano	73 (56,2)	57 (43,9)	3,71	2,12-6,49	<0,001	73 (68,2)	34 (31,8)	3,32	1,71-6,44	<0,001	73 (83,9)	14 (16,1)	7,29	2,02-26,24	<0,001	73 (90,1)	8 (9,9)	2,50	0,79-7,93	0,110
21-40 maços-ano	48 (39,0)	75 (61,0)	7,42	4,20-13,13	<0,001	48 (52,8)	43 (47,3)	6,38	3,28-12,42	<0,001	48 (75,0)	16 (25,0)	12,67	3,53-45,48	<0,001	48 (75,0)	16 (25,0)	7,60	2,63-21,92	<0,001
>40 maços-ano	54 (26,9)	147 (73,1)	12,93	7,54-22,18	<0,001	54 (49,1)	56 (50,9)	7,39	3,88-14,06	<0,001	54 (56,3)	42 (43,8)	29,56	8,77-26,24	<0,001	54 (52,9)	48 (47,1)	20,27	7,63-53,80	<0,001
<b>Consumo de bebida</b>																				
Não etilista	87 (73,7)	31 (26,3)	Ref.			87 (82,9)	18 (17,1)	Ref.			87 (95,6)	4 (4,4)	Ref.			87 (90,6)	9 (9,4)	Ref.		
Ex etilista	123 (44,2)	155 (55,8)	3,54	2,20-5,68	<0,001	123 (63,7)	70 (36,3)	2,75	1,53-4,94	<0,001	123 (74,1)	43 (25,9)	7,60	2,63-21,96	<0,001	123 (74,6)	42 (25,5)	3,30	1,53-7,13	0,002
Etilista	92 (40,4)	136 (59,7)	4,15	2,55-6,76	<0,001	92 (56,4)	71 (43,6)	3,73	2,06-6,76	<0,001	92 (73,6)	33 (26,4)	7,80	2,65-22,93	<0,001	92 (74,8)	31 (25,2)	3,26	1,47-7,23	0,003
<b>Frequência de consumo de bebida alcoólica</b>																				
Não etilista	91 (68,4)	42 (31,6)	Ref.			91 (81,3)	21 (18,8)	Ref.			91 (91,9)	8 (8,1)	Ref.			91 (87,5)	13 (12,5)	Ref.		
Até 3 vezes/ semana	107 (60,5)	70 (39,6)	1,42	0,88-2,28	0,148	107 (74,3)	37 (25,7)	1,50	0,82-2,74	0,190	107 (89,2)	13 (10,8)	1,38	0,55-3,48	0,491	107 (84,3)	20 (15,8)	1,31	0,62-2,78	0,483
4 a 6 vezes/ semana	12 (31,6)	26 (68,4)	4,69	2,16-10,20	<0,001	12 (44,4)	15 (55,6)	5,42	2,21-13,26	<0,001	12 (70,6)	5 (29,4)	4,74	1,33-16,86	0,100	12 (66,7)	6 (33,3)	3,50	1,12-10,94	0,024
Todos os dias	92 (32,9)	188 (67,1)	4,43	2,84-6,89	<0,001	92 (50,8)	89 (49,2)	4,19	2,40-7,32	<0,001	92 (62,6)	55 (37,4)	6,80	3,07-15,08	<0,001	92 (68,2)	43 (31,9)	3,27	1,65-6,49	<0,001

<b>Intensidade do etilismo</b>																				
Não etilista	87 (73,7)	31 (26,3)	Ref.			87 (82,9)	18 (17,1)	Ref.			87 (95,6)	4 (4,4)	Ref.			87 (90,6)	9 (9,4)	Ref.		
Até 14g etanol/dia	80 (58,0)	58 (42,0)	2,03	1,20-3,46	<b>0,008</b>	80 (71,4)	32 (28,6)	1,93	1,01-3,71	<b>&lt;0,001</b>	80 (88,9)	10 (11,1)	2,72	0,82-9,01	0,091	80 (84,2)	15 (15,8)	1,81	0,75-4,37	0,181
15-60 g etanol/dia	84 (44,0)	107 (56,0)	3,57	2,17-5,89	<b>&lt;0,001</b>	84 (61,3)	53 (38,7)	3,05	1,65-5,63	<b>&lt;0,001</b>	84 (78,5)	23 (21,5)	5,96	1,98-17,95	<b>&lt;0,001</b>	84 (73,0)	31 (27,0)	3,57	1,60-7,94	<b>0,001</b>
>60 g etanol/dia	49 (28,7)	122 (71,4)	6,99	4,12-11,84	<b>&lt;0,001</b>	49 (47,1)	55 (52,9)	5,43	2,87-10,26	<b>&lt;0,001</b>	49 (54,4)	41 (45,6)	18,20	6,15-53,84	<b>&lt;0,001</b>	49 (65,3)	26 (34,7)	5,13	2,23-11,82	<b>&lt;0,001</b>
<b>Frequência de escovação dental</b>																				
> 2 vezes/dia	106 (58,9)	74 (41,1)	Ref.			106 (76,8)	32 (23,2)	Ref.			106 (84,1)	20 (15,9)	Ref.			106 (83,5)	21 (16,5)	Ref.		
1-2 vezes/dia	138 (49,5)	141 (50,5)	1,46	1,00-2,14	<b>0,048</b>	138 (67,0)	68 (33,0)	1,63	1,00-2,67	<b>0,049</b>	138 (78,9)	37 (21,1)	1,42	0,78-2,59	0,250	138 (79,3)	36 (20,7)	1,32	0,73-2,39	0,364
< 1 vez/dia	49 (32,7)	101 (67,3)	2,95	1,88-4,64	<b>&lt;0,001</b>	49 (45,4)	59 (54,6)	3,99	2,31-6,90	<b>&lt;0,001</b>	49 (71,0)	20 (29,0)	2,16	1,07-4,38	0,030	49 (69,0)	22 (31,0)	2,27	1,14-4,51	<b>0,018</b>
<b>Consumo de vegetais</b>																				
< 1 vez/mês	4 (11,8)	30 (88,2)	Ref.			4 (25,0)	12 (75,0)	Ref.			4 (50,0)	4 (50,0)	Ref.			4 (22,2)	14 (77,8)	Ref.		
1-3 vezes/mês	10 (22,2)	35 (77,8)	0,47	0,13-1,64	0,228	10 (30,3)	23 (69,7)	0,77	0,20-2,97	<b>&lt;0,001</b>	10 (62,5)	6 (37,5)	0,60	0,11-3,34	0,558	10 (62,5)	6 (37,5)	0,17	0,04-0,77	<b>&lt;0,001</b>
1-2 vezes/semana	66 (41,0)	95 (59,0)	0,19	0,06-0,57	<b>0,001</b>	66 (60,6)	43 (39,5)	0,22	0,07-0,72	<b>&lt;0,001</b>	66 (74,2)	23 (25,8)	0,35	0,08-1,51	0,144	66 (69,5)	29 (30,5)	0,13	0,04-0,41	<b>&lt;0,001</b>
Maioria/todos os dias	222 (57,5)	164 (42,5)	0,10	0,03-0,29	<b>&lt;0,001</b>	222 (72,8)	83 (27,2)	0,12	0,04-0,40	<b>&lt;0,001</b>	222 (82,5)	47 (17,5)	0,21	0,05-0,88	<b>0,019</b>	222 (87,1)	33 (12,9)	0,04	0,01-0,14	<b>&lt;0,001</b>
<b>Consumo de folhas verdes</b>																				
< 1 vez/mês	16 (25,0)	48 (75,0)	Ref.			16 (39,0)	25 (61,0)	Ref.			16 (76,2)	5 (23,8)	Ref.			16 (47,1)	18 (52,9)	Ref.		
1-3 vezes/mês	21 (32,8)	43 (67,2)	0,68	0,32-1,47	0,330	21 (47,7)	23 (52,3)	0,70	0,30-1,66	0,419	21 (67,7)	10 (32,3)	1,52	0,43-5,35	0,509	21 (67,7)	10 (32,3)	0,42	0,15-1,16	0,093
1-2 vezes/semana	78 (41,3)	111 (58,7)	0,47	0,25-0,90	<b>0,020</b>	78 (60,9)	50 (39,1)	0,41	0,20-0,84	<b>0,014</b>	78 (72,2)	30 (27,8)	1,23	0,41-3,66	0,708	78 (71,6)	31 (28,4)	0,35	0,16-0,78	<b>0,009</b>
Maioria/todos os dias	187 (60,5)	122 (39,5)	0,22	0,12-0,40	<b>&lt;0,001</b>	187 (74,8)	63 (25,2)	0,22	0,11-0,43	<b>&lt;0,001</b>	187 (84,2)	35 (15,8)	0,60	0,21-1,74	0,342	187 (89,1)	23 (11,0)	0,11	0,05-0,24	<b>&lt;0,001</b>
<b>Consumo de brócolis</b>																				
< 1 vez/mês	25 (26,6)	69 (73,4)	Ref.			25 (43,9)	32 (56,1)	Ref.			25 (67,6)	12 (32,4)	Ref.			25 (50,0)	25 (50,0)	Ref.		
1-3 vezes/mês	34 (39,1)	53 (60,9)	0,56	0,30-1,06	0,073	34 (54,8)	28 (45,2)	0,64	0,31-1,33	0,231	34 (72,3)	13 (27,7)	0,80	0,31-2,04	0,635	34 (73,9)	12 (26,1)	0,36	0,15-0,83	<b>&lt;0,001</b>
1-2 vezes/semana	108 (44,4)	135 (55,6)	0,45	0,27-0,76	<b>0,003</b>	108 (63,5)	62 (36,5)	0,45	0,24-0,82	<b>&lt;0,001</b>	108 (73,0)	40 (27,0)	0,77	0,35-1,68	0,513	108 (76,6)	33 (23,4)	0,31	0,16-0,60	<b>&lt;0,001</b>

Maioria/ todos os dias	135 (66,8)	67 (33,2)	0,18	0,10-0,31	<0,001	135 (77,6)	39 (22,4)	0,23	0,12-0,43	<0,001	135 (90,0)	15 (10,0)	0,23	0,01-0,55	<0,001	135 (91,8)	12 (8,2)	0,09	0,04-0,20	<0,001
<b>Consumo de cenoura</b>																				
< 1 vez/mês	39 (30,7)	88 (69,3)	Ref.			39 (47,6)	43 (52,4)	Ref.			39 (66,1)	20 (33,9)	Ref.			39 (60,9)	25 (39,1)	Ref.		
1-3 vezes/mês	33 (40,7)	48 (59,3)	0,64	0,36-1,15	0,138	33 (54,1)	28 (45,9)	0,77	0,40-1,50	0,439	33(75,0)	11 (25,0)	0,65	0,27-1,55	0,330	33 (78,6)	9 (21,4)	0,43	0,17-1,04	0,057
1-2 vezes/ semana	136 (55,5)	109 (44,5)	0,35	0,23-0,56	<0,001	136 (73,9)	48 (26,1)	0,32	0,19-0,55	<0,001	136 (84,0)	26 (16,1)	0,37	0,19-0,74	<b>0,004</b>	136 (80,0)	34 (20,0)	0,39	0,21-0,73	<b>0,003</b>
Maioria/ todos os dias	94 (54,3)	79 (45,7)	0,37	0,23-0,60	<0,001	94 (69,1)	42 (30,9)	0,41	0,23-0,71	<0,001	94 (80,3)	23 (19,7)	0,48	0,24-0,97	<b>0,038</b>	94 (87,0)	14 (13,0)	0,23	0,11-0,49	<0,001
<b>Consumo de tomates</b>																				
< 1 vez/mês	10 (17,2)	48 (82,8)	Ref.			10 (29,4)	24 (70,6)	Ref.			10 (55,6)	8 (44,4)	Ref.			10 (38,5)	16 (61,5)	Ref.		
1-3 vezes/mês	10 (22,2)	35 (77,8)	0,73	0,27-1,94	0,526	10 (32,3)	21 (67,7)	0,88	0,30-2,51	<0,001	10 (58,8)	7 (41,2)	0,88	0,23-3,34	0,845	10 (58,8)	7 (41,2)	0,44	0,13-1,52	0,191
1-2 vezes/ semana	77 (46,4)	89 (53,6)	0,24	0,11-0,51	<0,001	77 (61,6)	48 (38,4)	0,26	0,11-0,59	<0,001	77 (80,2)	19 (19,8)	0,31	0,11-0,89	<b>0,024</b>	77 (77,8)	22 (22,2)	0,18	0,07-0,45	<0,001
Maioria/ todos os dias	205 (57,4)	152 (42,6)	0,15	0,08-0,32	<0,001	205 (75,1)	68 (24,9)	0,14	0,06-0,30	<0,001	205 (81,7)	46 (18,3)	0,28	0,10-0,75	<b>0,008</b>	205 (84,7)	37 (15,3)	0,11	0,05-0,27	<0,001
<b>Consumo de frutas</b>																				
< 1 vez/mês	9 (15,0)	51 (85,0)	Ref.			9 (28,1)	23 (71,9)	Ref.			9 (40,9)	13 (59,1)	Ref.			9 (37,5)	15 (62,5)	Ref.		
1-3 vezes/mês	19 (28,8)	47 (71,2)	0,44	0,18-1,06	<b>0,063</b>	19 (38,8)	30 (61,2)	0,62	0,24-1,62	0,324	19 (67,9)	9 (32,1)	0,33	0,10-1,05	<0,001	19 (70,4)	8 (29,6)	0,25	0,08-0,81	<0,001
1-2 vezes/ semana	60 (43,2)	79 (56,8)	0,23	0,11-0,51	<0,001	60 (57,7)	44 (42,3)	0,29	0,12-0,68	<0,001	60 (81,1)	14 (18,9)	0,16	0,06-0,45	<0,001	60 (75,0)	20 (25,0)	0,20	0,08-0,53	<0,001
Maioria/ todos os dias	214 (59,3)	147 (40,7)	0,12	0,06-0,25	<0,001	214 (77,0)	64 (23,0)	0,12	0,05-0,27	<0,001	214 (83,0)	44 (17,1)	0,14	0,06-0,35	<0,001	214 (84,6)	39 (15,4)	0,11	0,04-0,27	<0,001
<b>Consumo de sucos de fruta</b>																				
< 1 vez/mês	59 (36,4)	103 (63,6)	Ref.			59 (62,1)	36 (37,9)	Ref.			59 (67,1)	29 (33,0)	Ref.			59 (60,8)	38 (39,2)	Ref.		
1-3 vezes/mês	45 (45,5)	54 (54,6)	0,69	0,41-1,14	0,148	45 (60,8)	29 (39,2)	1,06	0,57-1,97	0,864	45 (77,6)	13 (22,4)	0,59	0,27-1,26	0,169	45 (79,0)	12 (21,1)	0,41	0,19-0,88	<0,001
1-2 vezes/ semana	96 (53,9)	82 (46,1)	0,49	0,32-0,76	<b>0,001</b>	96 (64,0)	54 (36,0)	0,92	0,54-1,57	0,764	96 (88,1)	13 (11,9)	0,28	0,13-0,57	<0,001	96 (87,3)	14 (12,7)	0,23	0,11-0,45	<0,001
Maioria/ /todos os dias	102(54,8)	84(45,2)	0,47	0,31-0,73	<0,001	102 (71,3)	41 (28,7)	0,66	0,38-1,14	0,136	102 (80,3)	25 (19,7)	0,50	0,27-0,93	<b>0,027</b>	102 (85,0)	18 (15,0)	0,27	0,14-0,52	<0,001
<b>Consumo de maçãs/peras</b>																				

< 1 vez/mês	40 (25,0)	120 (75,0)	Ref.			40 (40,0)	60 (60,0)	Ref.			40 (58,8)	28 (41,2)	Ref.			40 (55,6)	32 (44,4)	Ref.		
1-3 vezes/mês	56 (45,9)	66 (54,1)	0,39	0,24-0,65	<0,001	56 (62,9)	33 (37,1)	0,39	0,22-0,71	<0,001	56 (77,8)	16 (22,2)	0,41	0,20-0,85	<0,001	56 (76,7)	17 (23,3)	0,38	0,19-0,78	<0,001
1-2 vezes/semana	108 (54,6)	90 (45,5)	0,27	0,18-0,44	<0,001	108 (69,7)	47 (30,3)	0,29	0,17-0,49	<0,001	108 (81,8)	24 (18,2)	0,32	0,16-0,61	<0,001	108 (85,7)	18 (14,3)	0,21	0,11-0,41	<0,001
Maioria/todos os dias	98 (67,1)	48 (32,9)	0,16	0,10-0,27	<0,001	98 (82,4)	21 (17,7)	0,14	0,08-0,27	<0,001	98 (89,1)	12 (10,9)	0,17	0,08-0,38	<0,001	98 (86,7)	15 (13,3)	0,19	0,09-0,39	<0,001
<b>Consumo de frutas cítricas</b>																				
< 1 vez/mês	21 (25,9)	60 (74,1)	Ref.			21 (40,4)	31 (59,6)	Ref.			21 (60,0)	14 (40,0)	Ref.			21 (58,3)	15 (41,7)	Ref.		
1-3 vezes/mês	28 (31,5)	61 (68,5)	0,76	0,39-1,49	0,426	28 (43,1)	37 (56,9)	0,90	0,43-1,88	0,769	28 (75,7)	9 (24,3)	0,48	0,18-1,32	0,154	28 (65,1)	15 (34,9)	0,75	0,30-1,87	0,536
1-2 vezes/semana	78 (44,3)	98 (55,7)	0,44	0,25-0,78	0,005	78 (61,4)	49 (38,6)	0,43	0,22-0,82	0,010	78 (74,3)	27 (25,7)	0,52	0,23-1,16	0,108	78 (78,8)	21 (21,2)	0,38	0,17-0,86	0,017
Maioria/todos os dias	175 (62,5)	105 (37,5)	0,21	0,12-0,36	<0,001	175 (79,9)	44 (20,1)	0,17	0,09-0,32	<0,001	175 (85,4)	30 (14,6)	0,26	0,12-0,56	<0,001	175 (85,0)	31 (15,1)	0,25	0,12-0,53	<0,001
<b>Consumo de bananas</b>																				
< 1 vez/mês	6 (13,6)	38 (86,4)	Ref.			6 (27,3)	16 (72,7)	Ref.			6 (37,5)	10 (62,5)	Ref.			6 (33,3)	12 (66,7)	Ref.		
1-3 vezes/mês	12 (26,7)	33 (73,3)	0,43	0,15-1,29	0,126	12 (35,3)	22 (64,7)	0,69	0,21-2,22	0,530	12 (75,0)	4 (25,0)	0,20	0,04-0,91	<0,001	12 (63,2)	7 (36,8)	0,29	0,08-1,13	0,070
1-2 vezes/semana	51 (37,8)	84 (62,2)	0,26	0,10-0,66	0,003	51 (56,7)	39 (43,3)	0,29	0,10-0,80	0,130	51 (69,9)	22 (30,1)	0,26	0,08-0,80	<0,001	51 (69,9)	22 (30,1)	0,22	0,07-0,65	0,004
Maioria/todos os dias	233 (58,1)	168 (41,9)	0,11	0,05-0,28	<0,001	233 (73,5)	84 (26,5)	0,14	0,05-0,36	<0,001	233 (84,4)	43 (15,6)	0,11	0,04-0,32	<0,001	233 (85,0)	41 (15,0)	0,09	0,03-0,25	<0,001

<sup>a</sup> Análise bivariada. IMC: Índice de Massa Corpórea. OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística p<0,05. Valores omissos: Cavidade oral: raça = 3; IMC = 2; Consumo de tabaco = 6; idade do início do tabagismo = 19; tempo de exposição ao tabagismo = 26; maços-ano = 26; consumo de bebida alcoólica = 3; intensidade do uso de álcool = 6; frequência de escovação dental = 12; consumo de vegetais, folhas verdes, brócolis, cenoura, tomate, frutas cítricas maçãs/peras e bananas = 1; consumo de sucos de fruta = 2. Orofaringe: raça = 3; escolaridade = 1; IMC = 1; Consumo de tabaco = 5; idade do início do tabagismo = 16; tempo de exposição ao tabagismo = 18; maços-ano = 18; consumo de bebida alcoólica = 1; intensidade do uso de álcool = 5; frequência de escovação dental = 13; consumo de vegetais, folhas verdes, brócolis, cenoura, tomate, frutas cítricas, sucos de fruta, maçãs/peras = 1; consumo de bananas = 2. Laringe: raça = 1; IMC = 1; Consumo de tabaco = 2; tempo de exposição ao tabagismo = 17; maços-ano = 18; frequência de consumo de bebida alcoólica = 8; intensidade do uso de álcool = 3; frequência de escovação dental = 12.

No modelo de regressão múltipla para os cânceres de cabeça e pescoço (em conjunto) observou-se reduções no risco de CCP diretamente proporcionais ao tempo de cessação do tabagismo. Contudo, o risco de câncer ainda foi 4 vezes maior (OR 4,72, IC 95%, 1,83-12,49) após 6-10 anos de cessação, em comparação à não fumantes. O risco de CCP só foi semelhante ao de não fumantes após mais de 20 anos de cessação do tabagismo. Observou-se uma interação entre obesidade e a intensidade de uso de álcool. No modelo ajustado para essa interação o baixo peso (OR 4,64, IC 95% 1,33-16,92) e obesidade (OR 10,64, IC 95% 2,11-53,70) foram associados ao risco de câncer; o consumo de 15-60 g. etanol/dia e de mais de 60 g. etanol/dia aumentou o risco de câncer em 3 (OR 3,51, IC 95% 1,21-10,85) a 7 (OR 7,26, IC 95% 2,32-24,48), respectivamente (Tabela 2).

**Tabela 2:** Modelos de regressão logística múltipla para Câncer de Cabeça e Pescoço (CCP) em homens com 60 anos ou mais (InterCHANGE Brasil, 2011-2018).

Variáveis	OR ajustada <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p	OR ajustada <sup>b</sup>	IC 95%	valor de p
<b>Raça</b>						
Branca	Ref.			Ref.		
Não branca	0,44	0,28 – 0,70	<b>0,001</b>	0,41	0,26 – 0,66	<b>&lt;0,001</b>
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	Ref.			Ref.		
Ensino fundamental	0,41	0,20 – 0,81	<b>0,012</b>	0,34	0,16 – 0,70	<b>0,005</b>
Ensino médio	0,35	0,14 – 0,82	<b>0,017</b>	0,29	0,11 – 0,70	<b>0,007</b>
Ensino superior	0,83	0,32 – 2,16	0,702	0,74	0,27 – 1,98	0,547
<b>IMC</b>						
Eutrófico	Ref.			Ref.		
Baixo peso	2,75	1,64 – 4,64	<b>&lt;0,001</b>	4,64	1,33 – 16,92	<b>0,017</b>
Sobrepeso	0,55	0,27 – 1,10	0,094	1,26	0,14 – 7,53	0,815
Obesidade	0,76	0,37 – 1,53	0,444	10,64	2,11 – 53,70	<b>0,004</b>
<b>Consumo de tabaco</b>						
Nunca fumante	Ref.			Ref.		
Fumante atual	13,68	6,79 – 28,67	<b>&lt;0,001</b>	15,18	7,33 – 32,80	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante ≤5 anos	10,01	4,24 – 24,85	<b>&lt;0,001</b>	10,59	4,38 – 27,11	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante 6–10 anos	4,72	1,83 – 12,49	<b>0,001</b>	4,39	1,66 – 11,95	<b>0,003</b>
Ex-fumante 11–20 anos	3,20	1,50 – 6,99	<b>0,003</b>	3,45	1,58 – 7,73	<b>0,002</b>
Ex-fumante >20 anos	1,82	0,87 – 3,86	0,115	1,82	0,85 – 3,93	0,125
<b>Intensidade do uso de álcool</b>						
Não etilista	Ref.			Ref.		
Até 14g etanol/dia	1,61	0,77 – 3,40	0,205	2,75	0,89 – 8,87	0,082
15-60 g etanol/dia	1,63	0,81 – 3,32	0,173	3,51	1,21 – 10,85	<b>0,024</b>
>60 g etanol/dia	2,88	1,39 – 6,06	<b>0,005</b>	7,26	2,32 – 24,48	<b>0,001</b>
<b>Consumo de brócolis</b>						
< 1 vez/mês	Ref.			Ref.		
1-3 vezes/mês	0,91	0,39 – 2,13	0,826	0,73	0,29 – 1,78	0,486
1-2 vezes/semana	0,55	0,26 – 1,12	0,102	0,48	0,22 – 1,01	0,057
Maioria/todos os dias	0,31	0,14 – 0,65	<b>0,002</b>	0,25	0,11 – 0,56	<b>0,001</b>
<b>Consumo de tomates</b>						
< 1 vez/mês	Ref.			Ref.		
1-3 vezes/mês	1,11	0,31 – 4,03	0,870	1,12	0,30 – 4,25	0,862
1-2 vezes/semana	0,32	0,12 – 0,83	<b>0,022</b>	0,32	0,11 – 0,86	<b>0,028</b>
Maioria/todos os dias	0,24	0,09 – 0,59	<b>0,003</b>	0,23	0,08 – 0,59	<b>0,003</b>

<sup>a</sup>Modelo ajustado por raça, escolaridade, IMC, consumo de tabaco, intensidade do uso de álcool, consumo de brócolis e consumo de tomate; teste de Hosmer-Lemeshow: p=0,435. <sup>b</sup>Modelo ajustado por raça, escolaridade, IMC, consumo de tabaco, intensidade do uso de álcool, consumo de brócolis e consumo de tomate, incluindo o ajuste para a interação entre obesidade e intensidade do uso de álcool; teste de Hosmer-Lemeshow: p=0,284. IMC: Índice de Massa Corpórea. OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística p<0,05.

O risco de câncer de cavidade oral foi semelhante ao de não fumantes somente após 11 anos de cessação do tabagismo. Não foi observada associação entre a frequência de escovação dental e o câncer de cavidade oral. Observou-se uma interação entre baixo peso e cessação do tabagismo entre 11-20 anos. O ajuste para essa interação interferiu nas variáveis baixo peso, consumo de tabaco e consumo de bebida alcoólica (Tabela 3).

**Tabela 3:** Modelo de regressão logística múltipla para Câncer de Cavidade Oral em homens com 60 anos ou mais (InterCHANGE Brasil, 2011-2018).

Variáveis	OR ajustada <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p	OR ajustada <sup>b</sup>	IC 95%	valor de p
<b>Idade</b>						
≤60-69	Ref.					
≥70	1,80	1,05 – 3,13	<b>0,034</b>	1,97	1,11 – 3,53	<b>0,021</b>
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	Ref.					
Ensino fundamental	0,27	0,12 – 0,58	<b>0,001</b>	0,25	0,10 – 0,59	<b>0,002</b>
Ensino médio	0,25	0,09 – 0,67	<b>0,006</b>	0,23	0,08 – 0,66	<b>0,007</b>
Ensino superior	0,40	0,13 – 1,22	0,113	0,53	0,15 – 1,75	0,304
<b>IMC</b>						
Eutrófico	Ref.					
Baixo peso	2,56	1,41 – 4,69	<b>0,002</b>	1,10	0,27 – 4,25	0,893
Sobrepeso	0,63	0,27 – 1,37	0,253	1,40	0,24 – 6,71	0,685
Obesidade	0,63	0,24 – 1,53	0,325	0,43	0,02 – 3,05	0,464
<b>Consumo de tabaco</b>						
Nunca fumante	Ref.					
Fumante atual	11,76	5,41 – 26,92	<b>&lt;0,001</b>	8,61	2,74 – 30,04	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante ≤5 anos	8,72	3,17 – 25,03	<b>&lt;0,001</b>	12,26	2,79 – 60,58	<b>0,001</b>
Ex-fumante 6–10 anos	6,03	1,91 – 19,22	<b>0,002</b>	6,50	1,27 – 33,89	<b>0,024</b>
Ex-fumante 11–20 anos	2,01	0,74 – 5,34	0,163	0,78	0,14 – 3,49	0,755
Ex-fumante >20 anos	1,53	0,64 – 3,66	0,340	1,40	0,38 – 5,14	0,610
<b>Consumo de bebida alcoólica</b>						
Não etilista	Ref.					
Ex etilista	1,08	0,50 – 2,36	0,840	0,99	0,43 – 2,30	0,987
Etilista	2,22	1,03 – 4,91	<b>0,044</b>	1,97	0,87 – 4,51	0,105
<b>Consumo de tomates</b>						
< 1 vez/mês	Ref.					
1-3 vezes/mês	1,41	0,37 – 5,42	0,613	1,40	0,33 – 6,02	0,651
1-2 vezes/semana	0,33	0,12 – 0,94	<b>0,040</b>	0,28	0,09 – 0,84	<b>0,027</b>
Maioria/todos os dias	0,18	0,06 – 0,48	<b>0,001</b>	0,16	0,05 – 0,45	<b>0,001</b>

<sup>a</sup>Modelo ajustado por idade, escolaridade, IMC, consumo de tabaco, consumo de bebida alcoólica e consumo de tomate; teste de Hosmer-Lemeshow:  $p=0,282$ . <sup>b</sup>Modelo ajustado por idade, escolaridade, IMC, consumo de tabaco, consumo de bebida alcoólica e consumo de tomate, incluindo o ajuste para a interação entre baixo peso e 11-20 anos de cessação; teste de Hosmer-Lemeshow:  $p=0,769$ . IMC: Índice de Massa Corpórea. OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística  $p<0,05$ .

O modelo de regressão múltipla para câncer de orofaringe mostrou que 11-20 anos após a cessação do tabagismo o risco de câncer foi 6 vezes maior (OR 6,35, IC 95% 1,51-33,61) em comparação a não fumantes. Após mais de 20 anos de cessação do tabagismo o risco de câncer foi semelhante ao de não fumantes. O consumo de 15 a 60g etanol/dia aumentou em mais de 5 vezes o risco de câncer de orofaringe (OR 5,49, IC 95% 1,57-23,32) em comparação à abstinência. Não foram encontradas interações significativas para câncer de orofaringe (Tabela 4).

**Tabela 4:** Modelo de regressão logística múltipla para Cancer de Orofaringe em homens com 60 anos ou mais (InterCHANGE Brasil, 2011-2018).

Variáveis	OR ajustada <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p
<b>Raça</b>			
Branca	Ref.		
Não branca	0,36	0,16 – 0,75	<b>0,008</b>
<b>IMC</b>			
Eutrófico	Ref.		
Baixo peso	3,16	1,33 – 7,65	<b>0,009</b>
Sobrepeso	0,12	0,02 – 0,52	<b>0,012</b>
Obesidade	0,50	0,10 – 1,79	0,327
<b>Consumo de tabaco</b>			
Nunca fumante	Ref.		
Fumante atual	22,76	6,28 – 112,38	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante ≤5 anos	18,95	4,01 – 111,99	<b>&lt;0,001</b>
Ex-fumante 6–10 anos	6,86	1,15 – 45,69	<b>0,035</b>
Ex-fumante 11–20 anos	6,34	1,51 – 33,61	<b>0,017</b>
Ex-fumante >20 anos	2,78	0,60 – 15,22	0,201
<b>Intensidade do uso de álcool</b>			
Não etilista	Ref.		
Até 14g etanol/dia	2,83	0,68 – 13,27	0,161
15-60 g etanol/dia	5,49	1,57 – 23,32	<b>0,012</b>
>60 g etanol/dia	7,59	2,21 – 31,74	<b>0,002</b>
<b>Consumo de brócolis</b>			
< 1 vez/mês	Ref.		
1-3 vezes/mês	2,10	0,50 – 9,23	0,315
1-2 vezes/semana	1,08	0,33 – 3,69	0,894
Maioria/todos os dias	0,27	0,07 – 1,00	<b>0,049</b>

<sup>a</sup>Modelo ajustado por raça, IMC, consumo de tabaco, intensidade do uso de álcool e consumo de brócolis; teste de Hosmer-Lemeshow: p=0,525. IMC: Índice de Massa Corpórea. OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística p<0,05.

Para a laringe, o tabagismo foi associado ao risco de câncer, tanto para aqueles que iniciaram o hábito com até 15 anos (OR 10,21, IC 95%, 2,77-53,35) como para os que iniciaram



com mais de 15 anos (OR 14,17, IC 95%, 3,87-74,28), em comparação com não fumantes. Não foram encontradas interações significativas para câncer de laringe (Tabela 5).

**Tabela 5:** Modelo de regressão logística múltipla para Câncer de Laringe em homens com 60 anos ou mais (InterCHANGE Brasil, 2011-2018).

Variáveis	OR ajustada <sup>a</sup>	IC 95%	valor de p
<b>Raça</b>			
Branca	Ref.		
Não branca	0,30	0,13 – 0,63	<b>0,002</b>
<b>IMC</b>			
Eutrófico	Ref.		
Baixo peso	5,06	2,20 – 12,16	<b>&lt;0,001</b>
Sobrepeso	0,58	0,16 – 1,81	0,367
Obesidade	0,67	0,19 – 2,16	0,517
<b>Idade de início do tabagismo</b>			
Nunca fumante	Ref.		
≤ 15 anos	10,21	2,77 – 53,35	<b>0,002</b>
> 15 anos	14,17	3,87 – 74,28	<b>&lt;0,001</b>
<b>Frequência de consumo de bebida alcoólica</b>			
Não etilista	Ref.		
≤ 3 vezes/semana	2,31	0,69 – 8,57	0,188
4 a 6 vezes/semana	10,74	1,90 – 64,76	<b>0,008</b>
Todos os dias	4,65	1,50 – 16,60	<b>0,011</b>
<b>Consumo de vegetais</b>			
< 1 vez/mês	Ref.		
1-3 vezes/mês	0,19	0,02 – 1,50	0,119
1-2 vezes/semana	0,52	0,10 – 2,62	0,430
Quase todos os dias	0,15	0,03 – 0,74	<b>0,023</b>
<b>Consumo de tomates</b>			
< 1 vez/mês	Ref.		
1-3 vezes/mês	1,81	0,24 – 12,82	0,554
1-2 vezes/semana	0,17	0,04 – 0,73	<b>0,020</b>
Quase todos os dias	0,25	0,05 – 1,08	0,068
<b>Consumo de sucos de fruta</b>			
< 1 vez/mês	Ref.		
1-3 vezes/mês	0,35	0,11 – 1,06	0,069
1-2 vezes/semana	0,20	0,06 – 0,55	<b>0,003</b>
Maioria/todos os dias	0,39	0,15 – 1,02	0,056
<b>Consumo de banana</b>			
< 1 vez/mês	Ref.		
1-3 vezes/mês	0,04	0,00 – 0,50	<b>0,016</b>
1-2 vezes/semana	0,13	0,02 – 0,81	<b>0,031</b>
Maioria/todos os dias	0,08	0,01 – 0,51	<b>0,008</b>

<sup>a</sup>Modelo ajustado por raça, IMC, idade de início do tabagismo, frequência de consumo de bebida alcoólica, consumo de vegetais, tomate, sucos de fruta e banana; teste de Hosmer-Lemeshow: p=0,724. IMC: Índice de Massa Corpórea. OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confiança de 95%. Significância estatística p<0,05.

## Discussão

De uma forma geral, os estudos sobre os CCP em pacientes com 60 anos ou mais têm abordado, principalmente aspectos relacionados ao tratamento, prognóstico e sobrevida do idoso com câncer [18, 24-28]. Recentemente, alguns estudos foram conduzidos para avaliar os fatores associados ao risco de CCP, comparando pacientes em diferentes faixas etárias, com idades de corte que variaram de 30 a 50 anos [29-34]. Contudo, não identificamos estudos que avaliaram os fatores associados aos CCP exclusivamente em indivíduos a partir da sexta década de vida. Até onde sabemos, esta é a primeira pesquisa que estuda os fatores de risco do CCP neste grupo etário. Devido à ausência de outros estudos, para fins de comparação de nossos resultados, utilizaremos pesquisas com participantes de grupos etários heterogêneos.

Em relação à idade, encontramos associações de maior risco para o câncer de cavidade oral em indivíduos com 70 anos ou mais, comparados àqueles na faixa etária dos 60 anos [18, 24]. Infere-se que, mesmo entre os idosos, pode haver gradações diferentes de risco de CCP, que aumentam com a idade, o que reforça a necessidade de vigilância constante.

Com a idade, a eficiência dos mecanismos de reparo do DNA e do sistema imunológico diminui, resultando no acúmulo de mutações e em uma redução da vigilância imunológica contra células cancerígenas [18]. O tratamento de pacientes mais velhos com CCP é um desafio, pois a maior idade pode ser um fator de mau prognóstico para estes pacientes. O envelhecimento promove alterações fisiológicas e declínio funcional com maior prevalência de comorbidades que aumentam o risco de morte do paciente [24-26, 28, 35, 36].

Para idosos de 60 anos ou mais, não encontramos associações entre qualquer uma das localizações dos cânceres de cabeça e pescoço com a frequência de escovação dental, diferente de outros estudos [11, 37, 38].

Ser tabagista foi fortemente associado ao risco de câncer de cavidade oral e orofaringe em homens de 60 anos ou mais. O tabagismo tem sido apontado como um dos fatores mais importantes de risco do CCP [6, 12, 13, 39-42]. Para laringe, o risco de câncer para os idosos de 60 anos ou mais, foi aumentado, tanto para aqueles que iniciaram o tabagismo com até 15 anos, quanto para os que iniciaram o tabagismo mais tarde.

O etilismo aumentou em duas vezes (IC 95%, 1,03-4,91) o risco de câncer de cavidade oral para homens com 60 anos ou mais, em comparação a não etilistas. Toporcov et al. [34] e Hashibe et al. [43] encontraram associações de risco mais intensas entre etilismo e CCP após

os 45 anos. Para a orofaringe e também quando avaliamos os casos de CCP de todas as localizações em conjunto observou-se que o risco dos idosos com 60 anos ou mais foi aumentado para maior intensidade de consumo de bebida alcoólica em comparação com abstêmios, semelhante à Maasland et al. [44]

Pacientes com CCP têm, em sua maioria, história de abuso de tabaco e álcool [25, 26]. Na pesquisa de Sanabria et al. [25], com pacientes de 70 anos ou mais, 73,9% eram tabagistas, 40,7% etilistas e 38,1% tabagistas e etilistas simultâneos. A maioria das comorbidades dos pacientes idosos com CCP está relacionada ao tabagismo e ao etilismo [25, 26]. Assim, parar de fumar e beber são importantes medidas, não somente para a redução do risco de CCP [6, 10, 12, 39-42, 46-48], mas também para melhorar a sobrevida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço [42, 49-51].

Nossos dados indicam que, para homens com idade acima de 60 anos, a cessação do tabagismo é uma medida benéfica para a redução do risco de CCP. Mesmo ex fumantes com até 5 anos de cessação já experimentam atenuações no risco de cancer de cavidade oral e orofaringe em comparação à fumantes atuais. Quanto maior o tempo de cessação do tabagismo maior a atenuação do risco de CCP que pode tornar-se semelhante ao de nunca fumantes após a cessação por 11 anos para a cavidade oral e mais de 20 anos para a orofaringe. Assim, considerando que a expectativa de vida ao nascer para o sexo masculino de Brasil é de 73,3 anos [52] é fundamental reforçar a necessidade de cessação precoce do tabagismo para que homens acima dos 60 anos possam usufruir amplamente dos benefícios da cessação do tabagismo. Para além da importância da cessação do tabagismo, nossos resultados apontam para a relevância de empreender esforços para evitar que as pessoas comecem a fumar, especialmente os mais jovens [53].

Estudos apontam maior risco de CCP entre indivíduos com baixo peso e menor para aqueles com sobrepeso e obesidade, em comparação com eutróficos [47, 54, 55]. Este resultado é controverso e tem sido atribuído à causalidade reversa [47, 56]. Em nosso estudo, no modelo para os CCP (em conjunto), o ajuste para a interação entre obesidade e frequência de consumo de bebida alcoólica quase dobrou o risco de câncer entre indivíduos com baixo peso; já a obesidade foi fortemente associada ao risco. Para câncer de cavidade oral o ajuste para a interação entre baixo peso e 11-20 anos de cessação do tabagismo tornou o risco para baixo peso semelhante ao de eutróficos.

A relação entre cessação do tabagismo, etilismo e obesidade é complexa. Há maior risco de obesidade entre não fumantes e ex-fumantes do que entre fumantes e o ganho de peso tem sido associado positivamente à cessação do tabagismo [57, 58]. Para o etilismo também se

observa uma associação entre o consumo pesado de álcool e o ganho de peso [59, 60]. Assim, inferimos que o consumo de tabaco e álcool podem ser fatores de confusão na associação entre IMC e CCP.

Em relação à frequência de consumo de bebidas alcoólicas, observamos que o risco de câncer de laringe para homens com 60 anos ou mais, que bebiam até 3 vezes por semana, foi comparável ao risco dos não etilistas. Já o consumo de bebida alcoólica, com frequência acima de 3 vezes por semana, aumentou o risco de cancer de laringe, em comparação à não etilistas, semelhante ao estudo de Toporcov et al. [34].

O consumo frequente de tomate (cavidade oral e laringe), brócolis (orofaringe), vegetais (laringe), bananas e sucos de frutas (laringe) foi associado a reduções no risco em comparação com o baixo consumo entre homens acima de 60 anos. Uma alimentação saudável, contendo frutas e vegetais, tem sido apontada como um importante fator de proteção dos CCP [3, 7, 11, 34, 61-64]. A hipótese é que os nutrientes e fitoquímicos presentes nas frutas e vegetais podem agir como agentes bloqueadores ou supressores nas diferentes fases do desenvolvimento do câncer [65].

Outras associações protetoras encontradas para homens acima de 60 anos, foram relacionadas às características socioeconômicas como raça não branca [11, 48] e escolaridade [3, 4, 48]. Stanford-Moore et al. [9] evidenciaram que a relação entre tabagismo, uso de álcool e o CCP é maior entre aqueles de menor condição socioeconômica.

As limitações deste estudo são aquelas de estudos de caso-controle, incluindo potencial viés de seleção e viés de memória dos participantes em relação aos comportamentos adotados anos antes do surgimento do câncer. Como pontos fortes salientamos que este estudo coletou informações de boa qualidade sobre hábitos, estilo de vida e informações sociodemográficas de um número expressivo de casos de câncer de cavidade oral, orofaringe e laringe em homens acima de 60 anos. A estratificação dos ex-fumantes, segundo o tempo de cessação, permitiu compreender melhor a relação temporal entre a cessação do tabagismo e a atenuação do risco de CCP, ampliando o conhecimento sobre o tema.

## **Conclusão**

Os fatores associados aos CCP em homens, acima dos 60 anos, são principalmente relacionados ao tabagismo e etilismo com altos riscos persistentes mesmo após a cessação do tabagismo. Nossos resultados apoiam esforços de saúde pública para diminuir a exposição ao tabaco entre jovens e idosos para evitar os riscos associados aos cânceres de cabeça e pescoço

na terceira idade. Profissionais da saúde devem estar atentos para o diagnóstico precoce do CCP em idosos, mesmo entre aqueles que abandonaram o tabagismo.

### Referências bibliográficas

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 0:1–41. doi:10.3322/caac.21660.
- [2] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- [3] Boing AF, Antunes JLF, de Carvalho MB, de Góis Filho JF, Kowalski LP, Michaluart P et al. How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2010 Aug 18; 65(8):709-14. doi: 10.1136/jech.2009.097691.
- [4] Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Ahrens W et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer* 2015; 136(5):1125-39. doi: 10.1002/ijc.29063.
- [5] Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol* 2015; 51(8):727–30. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.
- [6] Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Santos AB, Boccia S et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol* 2016; 45 (3):835–45. doi: 10.1093/ije/dyv146
- [7] Kawakita D, Yuan-Chin AL, Turati F, Parpinel M, Decarli A, Serraino D et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2017;141(9):1811-21. doi: 10.1002/ijc.30886.
- [8] Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;30:381–95. doi:10.1016/j.coms.2018.06.001.

- [9] Stanford-Moore G, Bradshaw PT, Weissler MC, Zevallos JP, Brennan P, Anantharaman D et al. Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes & Control* 2018; 29: 863-73. doi.org/10.1007/s10552-018-1062-8.
- [10] Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: a bivariate spline model approach. *Oral Oncol* 2019; 94:47–57. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.05.006.
- [11] Galvão de Podestá OP, Peres SV, Salaroli LB, Cattafesta M, de Podestá JRV, von Zeidler SLV et al. Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil. *PLoS One* 2019; 14(7): e0220067. doi:10.1371/journal.pone.0220067.
- [12] Akinkugbe AA, Garcia DT, Brickhouse TH, Mosavel M. Lifestyle risk factor related disparities in oral cancer examination in the U.S: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 Jan 31; 20 (1). doi: 10.1186/s12889-020-8247-2.
- [13] Bravi F, Lee YA, Hashibe M, Boffetta P, Conway DI, Ferraroni M, La Vecchia C, Edefonti V; INHANCE Consortium investigators. Lessons learned from the INHANCE consortium: An overview of recent results on head and neck cancer. *Oral Dis*. 2021 Jan;27(1):73-93. doi: 10.1111/odi.13502.
- [14] Tshering P, Dorjee S, Dendup T, Dorji T, Wangmo D. Epidemiological and histopathological characteristics of head and neck cancers in Bhutan from 2011 to 2017: a retrospective descriptive study. *Ecancermedicalscience*. 2020 Apr 15;14:1024. doi: 10.3332/ecancer.2020.1024.
- [15] Khare M, Dewangan Y, Nayak T, Singh DK, Vibhakar V, Ramesh K. Oral and Esophageal Cancer: Incidence, Prevalence and Correlation in General Indian Population: A retrospective Study. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021 Jun;13(Suppl 1):S221-S224. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_695\_20.
- [16] Park JO, Nam IC, Kim CS, Park SJ, Lee DH, Kim HB, et al. Sex Differences in the Prevalence of Head and Neck Cancers: A 10-Year Follow-Up Study of 10 Million Healthy People. *Cancers (Basel)*. 2022 May 20;14(10):2521. doi: 10.3390/cancers14102521.
- [17] Delagrande A, Leterme G, Chirpaz E, Ferdynus C, Fernandez C, Rubin F et al. Epidemiological features of cancers of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx and

- larynx cancer in Réunion Island. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018 Jun;135(3):175-181. doi: 10.1016/j.anorl.2018.01.008.
- [18] Gugić J, Strojan P. Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2012 Aug 10;18(1):16-25. doi: 10.1016/j.rpor.2012.07.014.
- [19] Bajpai S, Zhang N, Lott DG. Tracking changes in age distribution of head and neck cancer in the United States from 1975 to 2016. *Clin Otolaryngol.* 2021 Nov;46(6):1205-1212. doi: 10.1111/coa.13817.
- [20] World Health Organization (WHO). *International Classification of Diseases for Oncology.* 3<sup>rd</sup> ed. Malta: WHO; 2013.
- [21] [PAHO]. Pan American Health Organization. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin America and Caribbean (SABE): preliminary report. In: XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee; 9-11 Jun 2001. Available from: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53898>> [2022 mai 10].
- [22] R Core Team. *R: The R project Statistical Computing* [Internet]. 2021. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>.
- [23] Zabrodsky M, Calabrese L, Tosoni A, Ansarin M, Giugliano G, Bruschini R, Tradati N, De Paoli F, Tredici P, Betka J, Chiesa F. Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. *Surg Oncol.* 2004 Dec;13(4):249-55. doi: 10.1016/j.suronc.2004.09.003.
- [24] Bernardi D, Barzan L, Franchin G, Cinelli R, Balestreri L, Tirelli U, Vaccher E. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005 Jan;53(1):71-80. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.08.001.
- [25] Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1449-57. doi: 10.1245/s10434-006-9296-1.
- [26] Paleri V, Wight RG, Silver CE, Haigentz M Jr, Takes RP, Bradley PJ, Rinaldo A, Sanabria A, Bień S, Ferlito A. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol.* 2010 Oct;46(10):712-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.07.008.
- [27] Baijal P, Periyakoil V. Understanding frailty in cancer patients. *Cancer J.* 2014 Sep-Oct;20(5):358-66. doi: 10.1097/PPO.000000000000068.
- [28] Malik A, Mishra A, Chopda P, Singhvi H, Nair S, Nair D, Laskar SG, Prabhaskar K, Agarwal JP, Chaturvedi P. Impact of age on elderly patients with oral cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jan;276(1):223-231. doi: 10.1007/s00405-018-5191-1.

- [29] Hirota SK, Braga FP, Penha SS, Sugaya NN, Migliari DA. Risk factors for oral squamous cell carcinoma in young and older Brazilian patients: a comparative analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E227–31
- [30] Macfarlane TV, Macfarlane GJ, Oliver RJ et al. The aetiology of upper aerodigestive tract cancers among young adults in Europe: the ARCAGE study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2213–21. doi: 10.1007/s10552-010-9641-3.
- [31] Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Sociodemographic and etiological differences of head and neck squamous cell carcinoma in young and old patients in southern Iran. *J Craniofac Surg* 2010;21:126–8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181c46c10.
- [32] Falaki F, Dalirsani Z, Pakfetrat A et al. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: a retrospective study and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e473–7. doi: 10.4317/medoral.16.e473.
- [33] Luna-Ortiz K, Villavicencio-Valencia V, Pasche P, Lavin-Lozano A, Herrera-Gómez A. Laryngeal cancer in patients younger vs older than 40 years old: a matched-paired analysis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:113–18. doi: 10.1016/j.otorri.2010.09.016.
- [34] Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol*. 2015 Feb;44(1):169-85. doi: 10.1093/ije/dyu255.
- [35] Cadoni G, Giraldi L, Petrelli L, Pandolfini M, Giuliani M, Paludetti G, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Dec;37(6):458-466. doi: 10.14639/0392-100X-1246.
- [36] Magnano, M., Bertone, F., Andreis, M., Boffano, P., & Machetta, G. (2018). Management of head and neck cancer in older patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(4), 369–375. doi:10.1016/j.oooo.2018.01.022.
- [37] Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wunsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol*. 2016;27: 1619-1625.
- [38] Chang JS, Lo HI, Wong TY, Huang CC, Lee WT, Tsai ST, Chen KC, Yen CJ, Wu YH, Hsueh WT, Yang MW, Wu SY, Chang KY, Chang JY, Ou CY, Wang YH, Weng YL,



- Yang HC, Wang FT, Lin CL, Huang JS, Hsiao JR. Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2013 Oct;49(10):1010-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.07.004.
- [39] Marron M, Boffetta P, Zhang Z-F, Zaridze V, Wunsch-Filho V, Winn BM et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010; 39 (1):182–96. doi: 10.1093/ije/dyp291.
- [40] Wyss A, Hashibe M, Chuang S-C, Lee Y-CA, Zhang Z-F, Yu G-P et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (5):679-90. doi: 10.1093/aje/kwt029.
- [41] Winn DM, Lee Y-CA, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis* 2015;21(6):685-93. doi: 10.1111/odi.12342.
- [42] Cao, W, Liu Z, Gokavarapu S, Chen Y, Yang R, Ji T. Reformed smokers have survival benefits after head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54(7):818-25. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.013.
- [43] Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, 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. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347.
- [44] Maasland DHE, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: Results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 2014;14:12–5. doi:10.1186/1471-2407-14-187.
- [45] Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol drinking cessation and its effect on esophageal and head and neck cancers: a pooled analysis. *Int J Cancer*. 2007 Sep 1;121(5):1132-7. doi: 10.1002/ijc.22798.
- [46] Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer*. 2009 Jul 15;125(2):406-12. doi: 10.1002/ijc.24393.
- [47] Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA, Barros-Dios JM. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett* 2010;288:28–35. doi:10.1016/j.canlet.2009.06.015.

- [48] Gislón LC, Curado MP, López RVM, de Oliveira JC, Vasconcelos de Podestá JR, Ventorin von Zeidler S, Brennan P, Kowalski LP. Risk factors associated with head and neck cancer in former smokers: A Brazilian multicentric study. *Cancer Epidemiol.* 2022 Jun;78:102143. doi: 10.1016/j.canep.2022.102143.
- [49] Jerjes W, Upile T, Radhi H, Petrie A, Abiola J, Adams A, et al. The effect of tobacco and alcohol and their reduction/cessation on mortality in oral cancer patients: short communication. *Head Neck Oncol.* 2012 Mar 12;4:6. doi: 10.1186/1758-3284-4-6.
- [50] Inoue-Choi M, Hartge P, Liao LM, Caporaso N, Freedman ND. Association between long-term low-intensity cigarette smoking and incidence of smoking-related cancer in the national institutes of health-AARP cohort. *Int J Cancer.* 2018 Jan 15;142(2):271-280. doi: 10.1002/ijc.31059.
- [51] Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2018 Sep 1;143(5):1114-1127. doi: 10.1002/ijc.31416.
- [52] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]. Tábuas Completas de Mortalidade. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>. Acesso em: 07 Sep. 2022.
- [53] Reitsma, M. B., Flor, L. S., Mullany, E. C., Gupta, V., Hay, S. I., & Gakidou, E. (2021). Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and initiation among young people in 204 countries and territories, 1990–2019. *The Lancet Public Health.* doi:10.1016/s2468-2667(21)00102-x
- [54] Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, et al. 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. *Am J Epidemiol* 2010; 171(12):1250-61. doi: 10.1093/aje/kwq088.
- [55] Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22(9):1217-31. doi: 10.1007/s10552-011-9792-x.

- [56] Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S-C, Berthiller J, Zhang Z-F, Lissowska J 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. *Int J Epidemiol* 2010; 39(4):1091-1102. doi: 10.1093/ije/dyp380.
- [57] Rezaei S, Hajizadeh M, Pasdar Y, Hamzeh B, Moradinazar M, Najafi F. Association of Smoking with General and Abdominal Obesity: Evidence from a Cohort Study in West of Iran. *J Res Health Sci.* 2017 Dec 3;18(1):e00401.
- [58] Veldheer S, Yingst J, Zhu J, Foulds J. Ten-year weight gain in smokers who quit, smokers who continued smoking and never smokers in the United States, NHANES 2003-2012. *Int J Obes (Lond).* 2015 Dec;39(12):1727-32. doi: 10.1038/ijo.2015.127.
- [59] Kim O, Jeon HO. Relationship between obesity, alcohol consumption, and physical activity of male office workers in South Korea. *Nurs Health Sci.* 2011 Dec;13(4):457-62. doi: 10.1111/j.1442-2018.2011.00639.x.
- [60] Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep.* 2015 Mar;4(1):122-30. doi: 10.1007/s13679-014-0129-4.
- [61] Edefonti V, Hashibe M, Ambrogi F, Parpinel M, Bravi F, Talamini R et al. 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. *Ann Oncol.* 2012; 23(7):1869-80. doi: 10.1093/annonc/mdr548.
- [62] Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LDB, Vaccarezza GF, Biazevic MGH, Brasileiro RS et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? *Nutr Cancer* 2012; 64(8):1182-89. doi: 10.1080/01635581.2012.721155.
- [63] Bradshaw PT, Siega-Riz AM, Campbell M, Weissler MC, Funkhouser WK, Olshan AF. Associations between dietary patterns and head and neck cancer: the Carolina head and neck cancer epidemiology study. *Am J Epidemiol* 2012; 175(12):1225-33. doi: 10.1093/aje/kwr468.
- [64] Chuang S, Jenab M, Heck JE, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* 2012; 23:69–88. doi:10.1007/s10552-011-9857-x.
- [65] Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients.* 2016 Sep 9;8(9):552. doi: 10.3390/nu8090552.