JOSÉ NARCISO ROSA ASSUNÇÃO JUNIOR

**Uso de enxaguatórios bucais em pacientes portadores
de câncer de boca e orofaringe**

São Paulo
2014

JOSÉ NARCISO ROSA ASSUNÇÃO JUNIOR

**Uso de enxaguatórios bucais em pacientes portadores
de câncer de boca e orofaringe**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade de São Paulo,
para obter o título de Doutor no Programa
de Pós-Graduação em Odontologia

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Celso A. Lemos Junior

São Paulo

2014

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

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Assunção Junior, José Narciso Rosa.

Uso de enxagatatórios bucais em portadores de câncer de boca e orofaringe / José Narciso Rosa Assunção Junior; orientador Celso A. Lemos Junior. -- São Paulo, 2014.

65 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Neoplasias bucais. 2. Anti-sépticos bucais. 3. Alcoolista. 4. Tabagismo. I. Lemos Junior, Celso A. II. Título.

Assunção Junior JNR. Uso de enxaguatórios bucais em pacientes portadores de câncer de boca e orofaringe. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em: / /2014

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Este trabalho é dedicado aos dois seres que fazem de mim alguém "menos pior",
pessoinhas tão pequenas, mas que tanto me fazem bem.

As razões de todo e qualquer esforço que faça ou venha a fazer!

HENRIQUE E LUÍSA!!!! OBRIGADO POR ME DAREM VIDA!!! AMO-OS
LOUCAMENTE!!!

Dedico também à minha esposa Juliana, que entre momentos felizes e difíceis,
esteve sempre ao meu lado me "suportando". Você que é merecedora de todos os
louros. Obrigado por me dar meus maiores tesouros! Amo-te!

Veio, Véia, Pati, Ive e Rê !! Essa minha vida tão corrida não me permite dar a
atenção e o carinho de que vocês são merecedores. Vocês são minha base e meu
porto seguro! Meu sucesso, se é que tenho ou terei, será sempre dedicado a
vocês.

Titi, Teteu, Bibirica ,Gordinho e Russo, meus segundos filhos, meus grandes
amores. Perdoem-me por ser um tio tão relapso e obrigado por permitirem que eu
faça parte de suas vidas.

Aos meus cunhados Jori, Fred e Gu!! Meus Irmãos de vida!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar luz e serenidade durante esse longo e prazeroso período.

Agradeço eternamente a minha outra família, Santos Lopes e Santos Silva, por fazer com que toda essa minha trajetória fosse um pouco menos árdua. Obrigado a minha sogra Adélia, meu sogro Armando, meus tios postíços Fernando e Dilma e minha cunhada Daniela. Como poderia eu, me ausentar durante todos esses anos, sem contar com todo o apoio e carinho que dispensaram aos meus filhotes e a minha casa? Muitíssimo obrigado.

Ao meu grande orientador, ídolo e amigo Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Junior. Obrigado por me ensinar muito mais do que Estomatologia ou Docência. Grato pela amizade, dedicação, zelo e principalmente paciência. Sei que precisou muito desse item para me orientar. Sou eternamente grato. Que eu possa sempre contar com seus ensinamentos. Conte sempre comigo.

Aos professores da disciplina de Estomatologia Clínica do departamento de Estomatologia, pessoas que mais do que ídolos e referência, se tornaram amigos: Profa. Dra. Andréa Lusvarghi Witzel, Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves, Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier da Silveira, Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya e Profa. Dra. Camila de Barros Gallo.

Ao meu eterno orientador Prof. Dr. Haroldo Arid Soares, com quem aprendi a amar a Estomatologia e quem me inspira a tentar ser um bom professor.

Aos meus amigos e colegas de disciplinas da FOS-UNIMES Caetano Baptista Neto e Rui Sampaio, pelo apoio e compreensão quando precisei me ausentar.

Agradeço a grande “chefe” de todos nós, Ninoca, Iracema Mascarenhas Pires, secretária da Estomatologia Clínica, que me aguentou durante todos esses anos, sempre com sorriso, dedicação e eficiência.

Aos meus colegas e amigos da Pós-graduação, que me acompanharam em todos os “perrengues” e vitórias. Vocês fizeram tudo isso ficar mais fácil.

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Plácido Penna, pela amizade, companheirismo e grande ajuda, principalmente na fase final da tese. Esse trabalho não teria se realizado sem seu apoio e “empréstimo” de sua sala. Eternamente grato.

Ao meu grande irmão e amigo Jorge de Sá Barbosa, que além de contemporâneo de graduação, colega e chefe de projeto Rondon e colega de docência, se tornou colega na Pós-Graduação. Foi uma honra poder participar mais esses momentos contigo. Foi incrível! Espelho-me em você e me orgulho em telo como irmão.

Agradeço à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, por me acolher de braços abertos. Cheguei como um “forasteiro” que adentrava a um mundo totalmente desconhecido e que hoje se sente de verdade um membro desta grande escola.

À Faculdade de Odontologia de Santos- UNIMES, minha escola mãe de odontologia e docência. A quem eu devo eterna gratidão. À Mantenedora, Reitoria, Direção, Coordenação e principalmente meus queridos amigos Professores e aos nossos Alunos.

À minha amiga e Coordenadora do Curso de Medicina Veterinária da UNIMONTE, Tatiana Paula Alvarenga de Carvalho e à UNIMONTE, que me receberam de braços abertos nessa grande e valorosa instituição. Grato por acreditarem em mim.

Aos meus chefes e amigos dos serviços odontológicos das Prefeituras Municipais de São Vicente e Cubatão: Odilon, Deborah, Marsia e Luiz Claudio, por tanta paciência e compreensão principalmente nesses momentos finais de tese.

RESUMO

Assunção Junior JNR. Uso de enxaguatórios bucais em pacientes portadores de câncer de boca e orofaringe [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

O câncer de boca é atualmente um grave problema de saúde mundial. A incidência varia amplamente todo o mundo. Vários fatores de risco têm sido associados com cânceres da cavidade oral, tais como o fumo, consumo de bebidas alcoólicas, pobre saúde bucal e infecção pelo papiloma vírus humano. O mecanismo pelo qual bebidas alcoólicas provocam câncer oral é desconhecido, mas provavelmente envolve exposição tóxica. Diferentes estudos têm sido conduzidos por muitos anos, a fim de esclarecer a possível relação entre o uso crônico de enxaguatórios bucais com álcool e câncer oral. O objetivo desse estudo foi avaliar o uso de enxaguatórios bucais em pacientes com câncer de boca e orofaringe. Foram entrevistados 53 pacientes por meio de um questionário específico de dois centros de referência para o diagnóstico e tratamento do câncer. O grupo caso foi constituído por 33 pacientes, com diagnóstico final de carcinoma epidermóide de boca e orofaringe com sítios nas seguintes localizações anatômicas: face interna dos lábios, língua, gengiva, assoalho da boca, palato e úvula, mucosa oral, vestíbulo da boca, área retromolar, outras partes e partes não especificadas da boca, amígdala e orofaringe. O grupo controle foi constituído por 20 pacientes atendidos em outros ambulatórios dos mesmos hospitais e serviços não ligados a oncologia. Os resultados obtidos mostraram que 42,4% dos pacientes do grupo caso eram portadores de lesão na língua e 16 casos (30,3%) estavam classificados como Estádio clínico IV. O uso de prótese não mostrou associação com relação aos grupos ($p>0,05$). No grupo caso, 81,8% não fazem uso de fio dental e com diferença estatisticamente significativa ao grupo controle ($p=0,036$). Quanto à escovação dentária, notamos comportamento contrário onde os casos escovam mais vezes no dia do que o controles. Com relação ao enxaguante bucal, o grupo controle fazia menos uso de enxaguatórios quando comparado ao grupo caso que utilizava mais vezes ao dia ($p=0,028$). Os pacientes do grupo caso fumavam mais que os do grupo controle, sendo tal diferença significativa ($p=0,004$), quando se quantificou o consumo de tabaco em

maços/ano (quantidade de maços de cigarro e equivalente em outros tipos de cigarro consumidos diariamente por 1 ano) tal diferença também se mostrou maior no grupo caso ($p=0,044$). O mesmo comportamento foi observado no consumo de etanol (consumo em mililitros por dia durante o ano) ($p=0,031$). Concluimos com este estudo que, mesmo com uma pequena casuística, através de uma análise estratificada, o uso de enxaguatório foi quatro vezes maior em etilistas, porém não se observou aumento do risco em tabagistas, abstêmios alcoólicos e não tabagistas.

Palavras-chave: Neoplasias bucais, Risco, Higiene Bucal

ABSTRACT

Assunção Junior JNR. Mouthrinse use in patients with oral and oropharyngeal cancer [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

Oral cancer is a major problem worldwide nowadays. The incidence varies widely throughout the world. A great variety of risks have been associated with oral and oropharyngeal cancers, such as tobacco and alcohol consumption, poor oral health, and human papilloma virus infection. The mechanism through which alcohol contributes to oral cancer is unknown, but it probably involves topical and systemic exposition. Different studies aiming to clarify a possible association between alcoholic mouthwashes and oral cancer have been conducted for many years. The objective of this study was to evaluate oral hygiene habits and the use of mouthwashes in oral and oropharyngeal cancer patients. Fifty-three patients from two cancer centers were interviewed by means of a specific questionnaire. The case group comprised 33 patients diagnosed with squamous cell carcinoma located at the following anatomical sites: lips, tongue, gingiva, floor of the mouth, buccal mucosa, palate, uvula, pharyngeal tonsil, oropharynx, and other non-specified parts. The control group comprised 20 patients with non-neoplastic treatments. The results showed that 42.4% of the case group patients presented tongue lesions, 16 patients were classified at stage IV. The dental prosthesis used were not associated with either group ($p > 0.05$). In the case group, 81.8% of the patients do not use dental floss, with statistical significance for the control group ($p = 0.036$). Tooth brushing was more frequent in the case group compared with the control group. Oral mouthwash use was less common in the control group than in the case group ($p = 0.028$). Tobacco was widely used in the case group, with statistical significance ($p = 0.004$); when the amount of tobacco in packs/year was quantified, the difference was higher in the case group ($p = 0.0044$). The same pattern was observed for alcohol consumption (ml/day/year) ($p = 0.031$). Despite the minor casuistic, using a stratified analysis, we conclude that the use of oral mouthwash was four times higher in alcoholic patients, but no increased risk was observed in tobacco users, alcohol abstainers, and non-smokers.

Keywords: Oral neoplasia. Risk. Oral hygiene.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
CID 10	Classificação Internacional de Doenças
DNA	Desoxyribonucleic acid
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
HPV	Human Papiloma Virus
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
Kg	Quilograma
RR	Rico relativo
TNM	Classificação de Tumores Malignos

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Distribuição das variáveis pelos membros do grupo caso.....	33
Tabela 5.2 - Distribuição das variáveis pelos membros do grupo controle	35
Tabela 5.3 - Distribuição das variáveis sócio-demográficas de acordo com grupo ...	38
Tabela 5.4 - Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes do grupo de casos (33 pacientes).....	40
Tabela 5.5 - Distribuição das variáveis referente a hábitos de higiene bucal e sobre uso de prótese de acordo com grupo.....	42
Tabela 5.6 - Distribuição das variáveis referente ao uso de enxaguatório de acordo com grupo	45
Tabela 5.7 - Distribuição das variáveis referente a tabagismo e etilismo de acordo com grupo	46
Tabela 5.8 - Análise univariada para obtenção das estimativas do Risco Relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (95% IC) obtidos pelo modelo de regressão logística.....	49

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Câncer de boca.....	15
2.2 Fatores de risco.....	15
2.3 Papel do álcool na carcinogênese	17
2.4 Enxaguatórios contendo álcool e o câncer de boca	20
3 PROPOSIÇÃO	28
4 METODOLOGIA	29
4.1 Grupos.....	29
4.2 Coleta de dados.....	30
4.3 Análise estatística	30
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	56
REFERENCIAS.....	57
ANEXOS	62

1 INTRODUÇÃO

O câncer de boca é atualmente um grave problema de saúde mundial (Mea 2006). A incidência varia amplamente todo o mundo. Nos países desenvolvidos, as ocorrências são incomuns, perfazendo cerca de 5% de todas as doenças malignas. A incidência mundial do câncer de boca é de 275.000 novos casos e 130.300 de faringe por ano. No Brasil a incidência anual está em torno de 15.000 novos casos por ano (Mea, 2006; Warnakulasuriya 2009; INCA, 2013).

Vários fatores de risco têm sido associados com cânceres da cavidade oral, tais como o fumo, consumo bebidas alcoólica, pobre saúde bucal e a infecção pelo papiloma vírus humano (Mashberg et al., 1985; Toporcov et al., 2004; INCA, 2013).

Notadamente, o tabaco e o álcool são fatores que parecem ter um efeito sinérgico, com o risco de câncer cada vez mais multiplicativamente em ambos os consumidores de álcool que usam tabaco e fumantes que bebem álcool (Hooper et al., 2009).

Embora seja importante promover a abstinência ou a redução do consumo de álcool para diminuir a ocorrência de câncer de cabeça e pescoço, a melhora das práticas de higiene bucal pode trazer benefícios adicionais (Tsai et al., 2014).

Embora existam muitas hipóteses para o efeito do álcool na promoção do tumor, os mecanismos patogênicos permanecem obscuros já que o álcool em si não é cancerígeno (Homann et al., 1997).

Para Tsai et al. (2014), o principal agente cancerígeno do álcool é o acetaldeído, o que pode ser produzido por seres humanos ou por micro-organismos orais através do metabolismo do etanol.

Evidências sugerem um possível papel etiológico envolvendo o metabolismo de microorganismos e a produção de produtos cancerígenos, tais como o acetaldeído (Hooper et al., 2009).

Lemos e Villoria em um trabalho de revisão em 2008, observaram que o mecanismo pelo qual bebidas alcoólicas provocam câncer oral é desconhecido, mas provavelmente envolve exposição tópica, talvez com uma ação solvente que aumenta a penetração de tabaco e de outros agentes carcinogênicos.

A associação entre o uso de colutórios contendo álcool e o desenvolvimento do câncer bucal tem sido tema de estudos científicos desde 1970.

Os antissépticos bucais têm sido usados como um método complementar de higiene oral e frequentemente é recomendado para pacientes cujos procedimentos mecânicos de controle de placa são inadequados (Fossati et al., 2006).

A maioria dos bochechos com propriedades antiplaca, contem certo grau de álcool desnaturado utilizado como veículo para entrega dos ingredientes antimicrobianos (Claffey, 2003). O álcool tem a função de solubilidade, conservação, estabilizador e um efeito adjuvante antimicrobiano (Silverman; Wilder, 2006; Gandini et al., 2012).

Evidência epidemiológica limitada e conflitante está disponível sobre a relação entre o uso de etanol na cavidade oral, na forma de soluções para bochechos ou bochechos e câncer oral. Alguns estudos apontam para um aumento do risco de câncer oral, devido à produção local acetaldeído, que opera através de um mecanismo similar à encontrada após ingestão de bebidas alcoólicas (Lachenmeier, 2008).

Em 1979, um estudo com 200 pacientes portadores de Carcinoma epidermóide de boca, já mostrou uma clara relação entre o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, mas 11 casos não tinham essa história. Destes, 10 tinham usado antissépticos bucais muitas vezes por dia, durante mais de 20 anos, levantando hipóteses para o possível efeito carcinogênico do álcool em enxaguatórios, mesmo que os autores tenham enfatizado o fato de que os bochechos continham outros possíveis irritantes, tais como timol, fenol, eucaliptol, metil e ácido bórico (Bahna et al., 2007).

A possível relação entre o uso de antisséptico bucal e risco de câncer bucal tem sido considerada em pelo menos 10 estudos caso-controle publicados ao longo das últimas três décadas. Apenas alguns deles, no entanto, incluiu informações sobre diferentes tipos de antisséptico bucal ou abordou a questão da presença do álcool no antisséptico bucal (La Vecchia, 2009).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de boca

O câncer de boca é atualmente um grave problema de saúde mundial (Mea, 2006). A incidência varia amplamente todo o mundo. Nos países desenvolvidos, as ocorrências são incomuns, perfazendo cerca de 5% de todas as doenças malignas. Em alguns países em desenvolvimento, chega a ser o terceiro tumor maligno mais comum, sendo precedido pelo câncer de colo do útero e estômago. O câncer da cavidade oral inclui os seguintes sítios anatômicos: lábios, língua e boca e faringe (CID-10: C00-14). O carcinoma epidermóide responde por mais de 90% dos casos diagnosticados na cavidade oral (Warnakulasuriya, 2009).

A incidência mundial do câncer de boca é de 275.000 novos casos e 130.300 de faringe por ano. No Brasil a incidência anual está em torno de 15.000 novos casos por ano. (Mea, 2006; Warnakulasuriya, 2009; INCA, 2013).

Embora a maior incidência ainda seja visto em pacientes com 50 anos ou mais, há, no entanto, uma forte evidência de que a incidência na faixa etária abaixo de 45 está aumentando. Além disso, nos últimos anos, a diferença entre o número de pacientes masculinos e femininos tem reduzido drasticamente, e tem havido um aumento notável na incidência em mulheres com menos de 45 anos (Hooper et al., 2009).

2.2 Fatores de risco

Vários fatores de risco têm sido associados com cânceres da cavidade oral, tais como o fumo, consumo bebidas alcoólica, pobre saúde bucal e a infecção pelo papiloma vírus humano (Mashberg et al., 1985; Toporcov et al., 2004; INCA, 2013).

Notadamente, o tabaco e o álcool são fatores que parecem ter um efeito sinérgico, com o risco de câncer cada vez mais multiplicativamente em ambos os

consumidores de álcool que usam tabaco e fumantes que bebem álcool (Hooper et al., 2009).

Para Rapidis et al. (2009), o uso do tabaco, do betel e consumo de álcool continuam a ser os principais fatores de risco para o câncer de boca. Os papéis de vírus, e em especial de HPV, como possíveis agentes etiológicos, juntamente com a importância da dieta são apreciados recentemente.

A maioria dos casos de câncer bucal tem sido relacionada ao uso do tabaco e consumo de álcool. No entanto, a incidência de carcinoma da cavidade oral parece estar aumentando em muitas partes do mundo, de uma maneira que fica difícil de explicar com fatores de risco tradicionais isolados. Enquanto isso, o interesse nas possíveis relações entre os microrganismos e os diferentes estágios de desenvolvimento de câncer tem aumentado e muitos mecanismos pelos quais as bactérias e fungos podem iniciar ou promover carcinogênese estão atualmente sob investigação (Hooper et al., 2009).

Para Homann et al. (1997) a ingestão crônica de etanol conduz a um risco aumentado de câncer do trato gastrointestinal superior .

O álcool está fortemente associado ao desenvolvimento do câncer de boca e outros cânceres do trato aerodigestivo superior (Ogden, 2005)

Os principais fatores de risco para o câncer de via aérea superior, tanto na Europa quanto nas Américas são o consumo de álcool e tabaco, com evidências de uma interação entre elas (Szymanska et al., 2011).

O tabagismo e o consumo de álcool são as principais causas de câncer de boca e orofaringe, representando aproximadamente três quartos destes tumores nos Estados Unidos. Entre outros fatores de risco possíveis estão dentes em ruim estado de conservação, inadequada higiene, e o uso de enxaguatórios, particularmente entre não usuários de tabaco e álcool. (Winn et al., 1991).

Homann et al. (1997) em seu estudo, relatam que seus resultados podem apoiar dados epidemiológicos de que a má higiene oral é um fator de risco independente para o câncer de boca.

Embora seja importante promover a abstinência ou a redução do consumo de álcool para diminuir a ocorrência de câncer de cabeça e pescoço, a melhora das práticas de higiene bucal pode trazer benefícios adicionais (Tsai et al., 2014).

Para Guha et al. (2007) o tabagismo e o etilismo são os principais fatores de risco para o câncer de boca. No entanto, podem ocorrer também entre os abstêmios.

Outros fatores de risco, tais como condições de higiene oral podem estar relacionadas ao desenvolvimento das neoplasias.

Em um recente estudo coorte, Maasland et al. (2014), observaram que o consumo de álcool e o tabagismo estavam associados de forma independente com o risco de câncer de cabeça e pescoço em geral, com uma interação positiva e multiplicativa. O câncer de boca foi o mais fortemente associado com o consumo de álcool, enquanto a associação com o consumo de álcool no câncer de laringe não foi estatisticamente significativa.

O álcool, especialmente em combinação com o tabagismo, é um fator de risco bem estabelecido para os cânceres da cavidade oral e esôfago, faringe, e laringe, com 25% a 80% destes cânceres sendo atribuíveis ao álcool (Lachenmeier, 2008).

2.3 Papel do álcool na carcinogênese

Para Ogden (2005), com a incidência crescente de câncer de boca fez-se necessário uma reavaliação do papel do álcool como agente cancerígeno (sozinho e em parceria com outros agentes etiológicos).

Estudos têm mostrado que o álcool tem uma baixa capacidade de modificar o epitélio, mas se está relacionado com o consumo de tabaco, o nível de agressão à mucosa bucal é maior do que isoladamente, o que mostra um efeito sinérgico entre as substâncias (Fossati et al., 2006).

Embora existam muitas hipóteses para o efeito do álcool na promoção do tumor, os mecanismos patogênicos permanecem obscuros já que o álcool em si não é cancerígeno (Homann et al., 1997).

Tem sido demonstrado que a extensa utilização enxaguatório bucal pode causar irritação da mucosa significativamente mais em fumantes do que em não-fumantes. Vários constituintes da fumaça do tabaco são conhecidos por ser genotóxico causando aberrações cromossômicas e danos de DNA, enquanto que o álcool tem sido reconhecido como irritante severo das superfícies mucosas da boca. Os dois juntos, a ação genotóxica aguda e irritação crônica, se encaixam bem no modelo químico de iniciação e progressão do câncer em nível celular (Kristen;Friedrich, 2006).

A associação do etanol com acetaldeídos em bebidas alcoólicas foram identificados como cancerígeno. Em um estudo japonês sobre o risco do câncer de esôfago, o acetaldeído das bebidas alcoólicas foi aventado como agente carcinogênico (Gandini et al., 2012).

O acetaldeído, primeiro metabólito do etanol, tem demonstrado que têm múltiplos efeitos mutagênicos, sendo cancerígeno para animais. Pesquisas anteriores revelaram que acetaldeído pode ser formado a partir de etanol via enzima álcool microbiana desidrogenase. Assim, pelo menos parte do efeito carcinogênico proposto do etanol pode ser relacionada com a produção local do acetaldeído em etanol pela microflora oral (Homann et al., 1997).

Evidências sugerem um possível papel etiológico envolvendo o metabolismo de microorganismos e a produção de produtos cancerígenos, tais como o acetaldeído (Hooper et al., 2009).

O consumo de bebidas alcoólicas aumenta o risco de câncer de boca. Etilistas crônicos em relação aos abstêmios ou etilistas esporádicos tem o risco aumentado em uma ordem de dez vezes de desenvolver a neoplasia em boca (Gandini et al., 2012).

Solomon e Sullivan em 2008 estudaram o polimorfismo em alguns genes responsáveis pela codificação da enzima álcool desidrogenase e as catalisam e convertem em aldeído desidrogenase. Concluíram com isso que quando existe este polimorfismo, o risco de câncer de boca em etilistas crônicos aumenta em até 20 vezes, e nos etilistas leves e moderados em torno de 2,8 a 5,9 vezes.

Populações deficientes em aldeído desidrogenase, a enzima responsável pela eliminação do acetaldeído do corpo, tendem a ter maior risco de desenvolver câncer bucal associada à ingestão de álcool (World Health Organization, 2004).

Os principais agentes etiológicos dos cânceres do trato digestivo superior são o tabagismo, consumo de álcool e má higiene oral. Em todos eles estão associados o aumento dos níveis de acetaldeído na saliva, portanto, há fortes indícios para apoiar o papel dominante do acetaldeído. Estudos também demonstram que a *Candida albicans* pode produzir quantidades significativas de acetaldeído carcinogênico em concentrações clinicamente relevantes (Hooper et al., 2009, Uittamo et al., 2009).

Para Tsai et al. (2014), o principal agente cancerígeno do álcool é o acetaldeído, o que pode ser produzido por seres humanos ou por micro-organismos orais através do metabolismo do etanol.

A constatação de que o consumo de bebidas alcoólicas pode aumentar fortemente o efeito do cigarro na etiologia do câncer é surpreendente tendo em vista que a atividade carcinogênica é fraca ou ausente do etanol em si. Para explicar isso, os investigadores têm sugerido que o etanol em bebidas alcoólicas atua alterando a superfície das células ou tecidos de mucosas da boca. Esta alteração pode aumentar a exposição ou facilitar a ação das substâncias carcinogênicas da fumaça do cigarro (Cole et AL., 2003).

Lemos e Villoria em seu trabalho de revisão em 2008, observaram que o mecanismo pelo qual bebidas alcoólicas provocam câncer oral é desconhecido, mas provavelmente envolve exposição tópica, talvez com uma ação solvente que aumenta a penetração de tabaco e de outros agentes carcinogênicos.

O álcool aumenta a permeabilidade da mucosa oral para as Nitrosaminas Específicas do Tabaco. Em curto prazo, a exposição ao álcool aumenta a permeabilidade da mucosa oral (Gandini et al., 2012).

Em seu trabalho, com a permeabilidade da membrana de células da mucosa oral de porcos, usando diferentes concentrações de álcool, Du et al. (2000) verificaram que as concentrações de álcool de 25 a 30% aumentaram a penetração das nitrosaminas específicas do tabaco.

Reconhece-se que o risco de câncer bucal associado a bebidas alcoólicas está relacionado a certos agentes cancerígenos encontrados na bebida (por exemplo, uretano) e não ao próprio álcool. Estudos tanto em animais quanto em seres humanos nunca demonstraram que o etanol tivesse ação cancerígena (Claffey 2003).

O álcool tem um efeito corrosivo e, por tanto, destroem os tecidos na cavidade oral. Alterações locais como desprendimento epitelial, ulcerações da mucosa, gengivite e petéquias foram observadas em pessoas que usam enxaguatórios com 25% ou mais de concentração de álcool (Carretero-Peláez et al., 2004).

2.4 Enxaguatórios contendo álcool e o câncer de boca

Enxaguatório	Composição
Listerine®	Lauril sulfato de sódio, Mentol, Eucaliptol, Timol, Água, Álcool 21,6%
Plax®	Triclosan, Gantrez, Flúor, água e álcool 7,2%
Periogard®	Clorhexidina, água, álcool 11,6%
Cepacol®	Cetilperidínio, água, álcool 14%
Malvona®	Cetilperidínio, Benzocaína, Malva silvestre, Mentol, água e álcool*
Anapyon®	Tirotricina, Clorofila, Ácido Tâmico e Guassatunga
Oral B®	Cetilperidínio, água, álcool *

* Concentração de álcool não informado na bula

Quadro 2.1 - Composição dos enxaguatórios utilizados pelos pacientes envolvidos na pesquisa

A associação entre o uso de colutórios contendo álcool e o desenvolvimento do câncer bucal tem sido tema de estudos científicos desde 1970. Como o consumo de álcool é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de câncer oral, as pesquisas vêm analisando a possibilidade de que o uso de enxaguatórios contendo álcool também pode colocar pessoas em risco (Lachenmeier, 2008).

Enxaguantes bucais têm sido usados há tempos como antisséptico e refrescante de hálito. Um dos mais antigos, que ainda está em uso hoje em dia, é a combinação de compostos fenólicos e óleos essenciais. Esta formulação, derivado do trabalho original de Lister com ácido carbólico, tem sido usada desde o final do século passado (Adams; Addy, 1994).

Colutórios são preparações líquidas destinadas a serem aplicadas nos dentes e nas mucosas da cavidade oral e orofaringe, a fim de exercer uma ação local, antisséptica, adstringente ou calmante (Carretero-Peláez et al., 2004).

Os antissépticos bucais têm sido usados como um método complementar de higiene oral e frequentemente é recomendado para pacientes cujos procedimentos mecânicos de controle de placa são inadequados (Fossati et al., 2006).

Para Barnett (2006), há uma dupla justificativa para o uso diário de enxaguatórios antimicrobianos: em primeiro lugar, dada a inadequação do controle mecânico de placa pela maioria das pessoas, como um componente adicional aos regimes de higiene bucal para o controle e prevenção de doenças periodontais; segundo, como um método de entrega de agentes antimicrobianos para todos os

sítios da mucosa bucal, que abrigam bactérias patogênicas capazes de recolonização superfícies dentárias, supragengival e subgengival, proporcionando assim um mecanismo complementar de controle de placa.

Wirth et al. (2012), em um estudo com objetivo de desenvolver e validar um questionário para avaliar a utilização de enxaguatório bucal determinando a exposição de álcool a partir de antisséptico bucal e verificando se são adequados para uso na população geral, obtiveram como resultados que os colutório eram utilizados 62% dos participantes, e os principais benefícios relatados foram frescor do mau hálito (75%), a eliminação de bactérias (68%) e redução da formação de placas (47%) . A maioria dos colutórios utilizados pelos participantes, continha álcool (61%). Exposição de tempo de vida do álcool em bochechos foi relativamente pequena para a maioria dos participantes do estudo, onde 79% tinham realizado o bochecho por menos de um ano, com o álcool sendo equivalente a um copo de vinho por dia.

A maioria dos bochechos com propriedades antiplaca, contem certo grau de álcool desnaturado utilizado como veículo para entrega dos ingredientes antimicrobianos (Claffey, 2003). O álcool tem a função de solubilidade, conservação, estabilizador e um efeito adjuvante antimicrobiano (Silverman; Wilder, 2006; Gandini et al., 2012).

A presença do álcool em uma proporção de até 5% nas formulações de clorhexidina pareceu aumentar a eficácia do produto, possivelmente, estabilizando a mistura e reduzindo o risco de contaminação do produto (Herrera González et al., 2001).

O álcool pode ser usado em colutórios como solvente de ingredientes ativos. Em soluções para uso externo, como no caso de colutórios, o álcool contribui para as suas qualidades solvente, suas propriedades antissépticas e também é reconhecido como conservante ativo a 10-12% (Carretero-Peláez et al., 2004).

O álcool em elevadas concentrações podem ter efeitos nocivos sobre a mucosa, não sendo recomendado em doentes com algumas patologias subjacentes (Lorca-Salañer; Carrasquez-Burguesa, 2005).

O álcool tem um efeito antibacteriano fraco, nas concentrações utilizadas nos enxaguatórios, que variam de 10 % a 30% em volume. No entanto, não pode ser

considerado como uma substância neutra, na medida em que implica possíveis efeitos colaterais (Almerich et al., 2005).

Apresentando altas concentrações de álcool, alguns antissépticos bucais podem agir localmente, da mesma forma que as bebidas alcoólicas, e seu uso contínuo, quando associados ao tabagismo, podem causar alterações na mucosa oral (Fossati et al., 2006).

Almerich et al. (2005) em seu estudo para avaliar a influencia do álcool em um certo tipo de enxaguatório, concluíram que o álcool não influencia a eficácia do colutório de triclosan 0,15% com cloreto de zinco contra o desenvolvimento de gengivite e formação de placa supragengival. Concluíram também que a ausência de álcool diminui significativamente a incidência de efeitos adversos produzidos pelos bochechos.

Goss (2008), em sua carta ao editor, relata que, embora não haja dúvida de que enxaguatórios bucais desempenham um papel nas rotinas de higiene oral, bochechos com alta concentração de álcool não devem ser recomendados para pacientes com tendências viciantes, aqueles que têm outros fatores de risco de câncer aerodigestivo, como fumo e álcool e aqueles que tiveram câncer de orofaringe anteriormente.

Os colutórios podem, potencialmente, desencadear reações alérgicas orais ou sistêmicas imediatas ou tardias. Eles podem modificar os tecidos duros, causando desmineralização e pigmentação do esmalte. Além disso, podem alterar dureza dos materiais restauradores, porém, o álcool presente em tais bochechos não é o único fator envolvido (Penugonda et al., 1994).

Uma concentração elevada de etanol, pH baixo e outros ingredientes antissépticos bucal, como adoçantes, corantes e agentes aromatizantes artificiais, são potenciais irritantes, considerado individualmente ou sinergicamente (Kuyama; Yamamoto, 1997).

A presença de etanol nos colutórios comercializados, misturados com água ou não, pode provocar dor oral. A intensidade da dor percebida é proporcional à quantidade de etanol e a duração de lavagem. Níveis de etanol inferior a 10% normalmente não causam sensação dolorosa importante (Bolanowski et al., 1995).

Aventou-se e continua sendo proposto que os bochechos contendo álcool têm um potencial de levar a alguns efeitos adversos, como irritações, queimaduras,

xerostomia e aumento do risco de desenvolvimento de câncer de boca (Silverman; Wilder, 2006).

Evidência epidemiológica limitada e conflitante está disponível sobre a relação entre o uso de etanol na cavidade oral, na forma de soluções para bochechos ou bochechos e câncer oral. Alguns estudos apontam para um aumento do risco de câncer oral, devido à produção local acetaldeído, que opera através de um mecanismo similar à encontrada após ingestão de bebidas alcoólicas (Lachenmeier, 2008).

Diferentes estudos têm sido conduzidos por muitos anos, a fim de esclarecer uma questão de controvérsia, a possível relação entre o uso crônico de bochechos alcoólico e câncer oral (Winn et al., 1991; Lemos; Villoria, 2008; Lachenmeier et al., 2009).

Estudos associam a ação do álcool na mucosa bucal como promotora da carcinogênese e a maioria dos antissépticos bucais contém álcool. Sua utilização com bochechos de 30 a 60 segundos indicados nos frascos possui ação tópica mais duradoura em comparação com a ingestão de bebidas alcoólicas (Cardoso et al., 2005).

Em 1979, um estudo com 200 pacientes portadores de Carcinoma epidermóide de boca, já mostrou uma clara relação entre o consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, mas 11 casos não tinham essa história. Destes, 10 tinham usado antissépticos bucais muitas vezes por dia, durante mais de 20 anos, levantando hipóteses para o possível efeito carcinogênico do álcool em enxaguatórios, mesmo que os autores tenham enfatizado o fato de que os bochechos continham outros possíveis irritantes, tais como timol, fenol, eucaliptol, metil e ácido bórico. Tal estudo não chegou a nenhuma conclusão clara com qualquer ligação que possa existir entre bochechos e no desenvolvimento de câncer oral, sendo mascarado pelo uso de cigarros e bebidas alcoólicas (Bahna et al., 2007).

Elmore e Horwitz em 1995, revisaram na literatura de língua inglesa de 1976 a 1994, artigos que associavam o uso de antisséptico bucal contendo álcool e o câncer de orofaringe. Concluíram que poucos estudos possuíam princípios metodológicos básicos, portanto, essa associação não poderia ser apoiada.

A possível relação entre o uso de antisséptico bucal e risco de câncer bucal tem sido considerada em pelo menos 10 estudos caso-controle publicados ao longo das últimas três décadas. Apenas alguns deles, no entanto, incluiu informações

sobre diferentes tipos de antisséptico bucal ou abordou a questão da presença do álcool no antisséptico bucal (La Vecchia, 2009).

Guha et al. em 2007, realizaram um estudo caso-controle, multicêntrico, avaliando pacientes portadores de câncer de boca, orofaringe e laringe, da Europa oriental (1007 pacientes) e da América latina (2423 pacientes). Foram aplicados aos pacientes questionários onde se observou o uso ou não de colutórios e a quantidade utilizada por dia (nunca, menos de uma vez ao dia, uma vez ao dia ou mais de duas vezes ao dia). Aplicou-se regressão logística variada, tendo como resultado que o uso de colutório mais de duas vezes ao dia, apresentou significância estatística quanto ao risco de câncer de boca.

A partir de um estudo com 206 mulheres com câncer de boca e faringe e 352 controles, Blot et al. (1983) concluíram que houve um aumento risco significativo naqueles que usaram antisséptico bucal. O uso do antisséptico bucal foi mais frequente entre tabagistas e usuários de prótese total.

Kabat et al. (1989), também em um estudo para associação do uso de enxaguatórios com álcool e câncer de boca em mulheres, entrevistou 125 mulheres com câncer de boca e 107 controles, colheram informações sobre tabagismo, consumo de álcool, práticas de higiene oral gerais e ocorrência de condições não malignas em boca. O uso de colutório não foi associado com o aumento do risco de câncer oral em termos de frequência, duração do uso, diluição ou de práticas de lavagem. Entre as usuárias de antisséptico bucal, as mulheres do grupo casos relataram usar maiores quantidades de bochechos em cada utilização quando comparados com os controles. Novamente entre os usuários de bochecho, os casos foram significativamente mais propensos do que os controles para dar como uma razão para o uso de antisséptico bucal "para disfarçar o cheiro do tabaco " e " para disfarçar o cheiro de álcool, enquanto proporções semelhantes de casos e controles relataram o uso de antisséptico bucal para " disfarçar o cheiro de cebola, alho, etc. " e " para disfarçar odores devido a infecções da boca ou problemas dentários.

Um grande estudo populacional de caso-controle, realizado por Winn *et al.* em 1991, sugeriu que o uso regular de enxaguatórios bucais com álcool contribui para o risco de câncer oral. Conclui que, embora tivessem resultados consistentes e com o risco bem estabelecido associado ao etilismo, são necessários mais estudos para estabelecer melhores relações observadas com o uso dos enxaguatórios.

Em 2001, Winn et al. realizaram um estudo para determinar o risco de desenvolvimento de câncer de boca e orofaringe associado ao uso de enxaguatórios com álcool em pacientes de Porto Rico, uma área de risco relativamente elevado. Entrevistaram 342 pacientes entre 1992 e 1995, onde se observou que um número elevado, mas não estatisticamente significativo de pacientes usuários de enxaguatórios bucais com álcool desenvolveram o câncer. Concluíram que seus resultados indicam a necessidade de esclarecer os mecanismos da carcinogênese oral, inclusive do possível papel do antisséptico bucal que contém álcool.

Já um estudo de caso-controle em pacientes homens, tabagistas e etilistas, portadores de câncer de boca e faringe foi realizado a fim de identificar possíveis agentes causais. Foram selecionados 95 casos e 913 controles. Um questionário foi aplicado onde foram incluídos dados sobre uso de antisséptico bucal. A análise não revelou diferenças significativas na frequência de bochechos com o enxaguatório quando comparados os grupos caso e controle. Além disso, não se observou diferença significativa encontrada entre usuários e não usuários de antissépticos bucais quando se observado idade, tabagismo e etilismo (Mashberg et al., 1985).

Um estudo de caso-controle investigou a associação potencial entre displasia epitelial oral e uso de enxaguatório bucal e prótese. Os resultados mostraram que não houve tendências claras de aumento do risco de displasia oral com o uso do antisséptico bucal, mesmo com usado por anos, ou com o uso de prótese. (Morse et al. 1997)

Marques et al. em 2008, em seu estudo caso-controle de base hospitalar, realizado entre 1998 e 2002 na área metropolitana de São Paulo, avaliou 309 pacientes com carcinoma epidermóide de boca e orofaringe e 468 controles com intuito de observar a associação entre saúde e higiene bucal na ocorrência de câncer de boca. Tal estudo concluiu que sangramento gengival, ausência de consultas com dentistas e uso regular de enxaguatórios bucais foram fatores associados com câncer oral, independentemente de tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas.

Em 1983, Wynder et al. estudaram 571 pacientes, homens e mulheres, com câncer de boca e faringe e 568 pacientes como controle. O estudo apontou o uso de antissépticos bucais contendo agentes aromatizantes e corantes, bem como grandes quantidades de etanol. O uso dos enxaguatórios foi separado em categorias em anos. Não se observou aumento do risco de desenvolvimento de câncer de boca e

faringe relativo ao número de anos de utilização. O aumento do risco foi encontrado em mulheres que realizaram o uso dos bochechos entre 1 a 4 anos. Concluíram com isso, que esse aumento observado poderia se dar pela utilização dos enxaguatórios em resposta aos sintomas doença.

Eliot et al. (2013) estudaram a associação entre higiene oral, incluindo o histórico de doença periodontal e uso antisséptico bucal com o riscos de câncer de cabeça e pescoço. Avaliaram a história de higiene bucal e cuidados odontológicos em 513 casos de pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço e 567 controles. Relataram em suas conclusões que seus resultados suportam uma associação entre doença periodontal e câncer de cabeça e pescoço. Sugeriram que o uso de antisséptico bucal está associada a presença de neoplasias malignas, porém não notaram nenhuma diferença entre os efeitos de enxaguatórios bucais com álcool e sem álcool.

Em um recente estudo europeu multicêntrico, Ahrens et al. (2014), avaliaram 1963 pacientes portadores de câncer de boca, orofaringe, hipofaringe, laringe ou esôfago e 1993 controles. Os pacientes foram entrevistados sobre seus comportamentos orais, assim como o tabagismo, consumo de álcool, dieta, ocupações, condições médicas e status socioeconômico. Amostras de sangue foram coletadas para análises genéticas. A utilização dos enxaguatórios foi analisada em relação à presença de polimorfismos de genes do metabolismo de álcool que se sabe estar associados com neoplasias de vias aéreas superiores. Concluíram que a pobre higiene oral e cuidados odontológicos parecem ser fatores de risco independentes para doenças das vias aéreas superiores. Quanto ao uso do antisséptico bucal poder implicar em algum risco por meio do teor de álcool na maioria das formulações no mercado, necessita-se ainda ser totalmente esclarecido.

Shapiro et. al (1996) relatam que a hipótese de que o antisséptico nos estudos se dá pelo fato de subestimarem a exposição ao tabaco e ao álcool em bebidas alcoólicas. Como princípio geral, uma associação nula torna-se aparentemente positiva se uma variável de confusão não é completamente determinada.

Cardoso et al. em 2005, realizaram um estudo para observar a resposta tecidual frente ao uso de antissépticos bucais. Realizaram-se aplicações tópicas diárias de antissépticos bucais em língua de hamsters durante o período de 13 a 20 semanas, conforme metodologia de estudo da carcinogênese prévio. Obtiveram

como resultados que, apesar da observação de displasia moderada em um caso do grupo de 20 semanas, os demais resultados apresentaram-se muito semelhantes ao do grupo controle (soro fisiológico), concluindo com isso que os antissépticos não são capazes de desencadear o desenvolvimento de uma neoplasia.

Reidy et al. (2011) recomendam em seu estudo de revisão, que o uso de enxaguatórios que contem álcool deve ser restrito em populações de alto risco.

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar o uso de enxaguatórios bucais em pacientes com câncer de boca e orofaringe por meio de um questionário específico em um estudo caso-controle.

4 METODOLOGIA

Com intuito de avaliar a associação entre o câncer de boca e orofaringe e o uso de enxaguatórios bucais, foi realizado este estudo, de caso controle em 53 pacientes.

Este trabalho teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo (Anexo A).

4.1 Grupos

Foram entrevistados 53 pacientes atendidos no ambulatório do Centro de Diagnóstico Oral da FOUSP, no Serviço de Radioterapia da Santa Casa da Misericórdia de Santos e no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Municipal de Cubatão- Dr. Luiz de Camargo da Fonseca e Silva- Pró-Saúde.

O grupo caso foi constituído por 33 pacientes atendidos nos ambulatórios desses serviços, com diagnóstico final de carcinoma epidermóide de boca e orofaringe; com sítios nas seguintes localizações anatômicas – e respectivos códigos na Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão: face interna dos lábios (C00.3-C00.9), língua (C01, C02), gengiva (C03), assoalho da boca (C04), palato e úvula (C05), mucosa oral (C06.0), vestibulo da boca (C06.1), área retromolar (C06.2), outras partes e partes não especificadas da boca (C06.8, C06.9), amígdala (C09) e orofaringe (C10).

O grupo controle foi constituído por 20 pacientes atendidos em outros ambulatórios dos mesmos hospitais e serviços, sem experiência passada ou presente de câncer. Sexo (categorizado em feminino e masculino) e idade (valor exato em anos, mais ou menos 5) foram objeto de pareamento individual durante a seleção de casos e controles.

Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes atendidos nas unidades selecionadas durante o período indicado para a coleta de dados e que consentiram em participar.

4.2 Coleta de dados

Os dados foram coletados através de um instrumento para coleta de dados (anexo B), previamente estabelecido e aplicado por pesquisador calibrado.

As perguntas sobre hábitos de higiene bucal correspondem a questionar sobre: 1) frequência de escovação diária; 2) possível uso de fio dental e frequência; 3) observa que possui sangramento nas gengivas? ; 4) Usa enxaguatórios bucais? Se sim, motivo? Se sim, qual? Se sim, quem prescreveu/como decidiu qual comprar? ; Se não, já usou? Há quanto tempo? Qual motivo do uso (antes e atual)?

Foram levantadas informações quanto a características socioeconômicas (renda, instrução e ocupação), estado conjugal, números de pessoas no domicílio, número de quartos no domicílio, peso altura, uso de próteses dentárias, consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas. A avaliação da exposição ao longo da vida ao álcool e ao tabaco considerou a frequência, duração e tipo de produto consumido, seguindo metodologia difundida internacionalmente pela Associação Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988, World Health Organization,2004).

Para o grupo caso, dados de prontuários foram anotados, como: localização da lesão, CID10, Classificação TNM e tipo de tratamento realizado.

4.3 Análise Estatística

A distribuição de frequências foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e as medidas de tendência central e de variabilidade para as numéricas ou contínuas. O teste de frequências do qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas com relação ao grupo (caso – controle) em tabelas de contingências e, em tabelas 2x2, quando pelo menos uma frequência esperada foi menor do que 5 o teste exato de Fisher foi adotado. O teste t de Student foi aplicado para comparar médias das variáveis numéricas, quando a distribuição normal foi identificada. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar as medianas dos resultados em relação ao grupo (caso – controle) numéricos quando a normalidade dos dados não foi identificada. O teste t de Student pareado foi aplicado

na comparação entre os IMC dos pacientes antes e após tratamento. O teste de Shapiro-Wilk foi preferido para verificar a normalidades dos dados. O nível de significância de 5% foi considerado em todos os testes estatísticos.

Os riscos relativos RR brutos e respectivos intervalos (95% IC) dos possíveis fatores de risco foram estimados através do modelo de regressão logística. Para estimar os RR considerou-se nível de significância de 10%.

O consumo cumulativo de tabaco foi expresso em maços/ano definido como a quantidade de maços de cigarros consumidos diariamente durante um ano considerando-se que um maço contém 20 cigarros. Da mesma maneira, para a exposição cumulativa de álcool, expressa em quilogramas de etanol, considerou-se a quantidade de bebidas alcoólicas consumidas durante toda a vida. Para o cálculo de álcool consumido durante toda a vida, utilizou-se o equivalente de etanol: 5% para cerveja; 10% para vinho; 30% para destilados e 50% para cachaça (pinga).

O programa estatístico de computador STATA versão 7.0 foi utilizado para a realização das análises estatísticas. (STATA Corp. Stata Corporation. Intercooled Stata 7.0.College Station, USA-STATA)

Devido à pequena casuística e, somente 20 controles, não foi possível realizar análise multivariadas e assim verificar associação entre enxaguatório bucal e álcool. Entretanto, como tabaco e álcool são fatores de risco estabelecidos para o câncer de boca, optou-se pela análise estratificada para estimar o risco relativo do enxaguatório bucal e câncer de boca e orofaringe.

5 RESULTADOS

Os dados foram tabulados, paciente por paciente, tanto para o grupo caso (Tabela 5.1) quanto para o grupo controle (Tabela 5.2).

Tabela 5.1- Distribuição das variáveis pelos membros do grupo caso

(continua...)

Pa	Ida d.	Se x	Renda	Instr u.	Est. conj.	Nº pess. dor.	Nº quart.	Peso ant.	Peso depois	altura	Localiz tumor	CID	TNM	Tratam Cir./RT /QT	Fio dental s/ñ/fre q.	Geng. sang. s/ñ/fre q.	Escov a dentes
1	47	F	1.800	1º g.	cas.	1	2	84 kg	66 kg	1,63	orofar.	C10	T ₂ N ₂ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
2	86	F	3.000	1º sér.	cas.	2	2	65 kg	65 kg	1,56	língua	C02	T ₁ N ₀ M ₀	s ñ ñ	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
3	47	M	4.000	2º g.	cas.	2	1	92 kg	87 kg	1,66	língua	C02	T ₂ N ₀ M ₀	s ñ ñ	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
4	58	M	2.000	1º g.	cas.	2	1	81 kg	73 kg	1,69	língua	C02	T ₂ N ₁ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
5	73	F	3.000	Prim.	cas.	3	3	97 kg	80 kg	1,75	orofar.	C10	T ₄ N ₃ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
6	86	M	1.800	Prim.	viúvo	1	2	68 kg	65 kg	1,60	língua	C02	T ₁ N ₀ M ₀	s ñ ñ	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
7	54	M	3.500	Médi o	cas.	3	2	68 kg	54 kg	1,58	muc. jul.	C06	T ₄ N ₂ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
8	51	M	5.000	Sup.	cas.	3	2	70 kg	57 kg	1,76	assoal ho	C04	T ₂ N ₂ M ₀	s s ñ	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
9	63	F	Sal. mín.	2º g.	viúva	1	2	76 kg	60 kg	1,56	rebord o	C03	T ₂ N ₀ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
10	68	M	Sal. mín.	1º g.	solt.	1	3	80 kg	87 kg	1,75	língua	C02	T ₄ N ₂ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
11	77	M	Sal. mín.	Fund.	viúvo	1	2	66 kg	58 kg	1,59	pal. mol.	C05	T ₂ N ₀ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
12	56	M	2.000	8ª sér.	cas.	3	2	83 kg	73 kg	1,73	língua	C02	T ₃ N ₀ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	1x/dia
13	61	M	4.000	1º g.	cas.	2	1	82 kg	74 kg	1,61	orofar.	C10	T ₂ N ₀ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
14	45	F	3.000	2º g.	solt.	4	3	60 kg	54 kg	1,52	muc. jul.	C06	T ₂ N ₀ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
15	47	M	Sal. mín.	Prim.	viúvo	1	1	86 kg	67 kg	1,87	língua	C02	T ₂ N ₀ M _x	ñ s s	s 2x ano	ñ	2x/dia
16	52	M	Sal. mín.	Prim.	solt.	1	1	64 kg	50 kg	1,51	b. língua	C01	T ₂ N ₁ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	1x/dia
17	53	M	1.800	8ª sér.	sep.	3	3	63 kg	60 kg	1,69	orofar.	C10	T ₁ N ₀ M ₀	s ñ ñ	ñ ñ ñ	s raro	2x/dia

Tabela 5.1- Distribuição das variáveis pelos membros do grupo caso

(conclusão)

18	64	M	3.500	2º g.	cas.	5	4	104 kg	78 kg	1,70	língua	C02	T ₂ N ₀ M ₀	s s ñ	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
19	77	M	4.500	2º g.	cas.	4	3	43 kg	43 kg	1,62	língua	C02	T ₁ N ₀ M ₀	s ñ ñ	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
20	63	M	1.600	1º g.	cas.	2	1	68 kg	63 kg	1,71	língua	C02	T ₄ N ₂ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
21	59	M	4.300	1º g.	cas.	3	3	74 kg	55 kg	1,79	orofar.	C10	T ₃ N ₂ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	4x/dia
22	48	M	350,00	Fund	solt.	4	2	63 kg	57 kg	1,65	língua	C02	T ₂ N ₂ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	3x/se m
23	56	M	5.000	2º g.	cas.	3	3	81 kg	74 kg	1,80	orofar.	C10	T ₂ N ₁ M ₀	s s s	s raram.	s	2x/dia
24	72	M	30.000	3º g.	cas.	2	3	60 kg	55 kg	1,68	língua	C02	T ₂ N ₀ M ₀	ñ s ñ	s 3x sem.	ñ	3x/dia
25	44	M	850,00	Prim.	sep.	2	1	59 kg	42 kg	1,64	língua	C02	T ₃ N ₂ M ₀	ñ s s	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
26	26	F	10.000	3º g.	cas.	2	4	50 kg	45 kg	1,57	língua	C02	T ₂ N ₀ M ₀	s s s	s 1x sem.	ñ	4x/dia
27	55	M	3.000	2º g.	sep.	1	1	70 kg	67 kg	1,80	trigon.	C06.2	T ₄ N ₂ M ₀	s s s	ñ ñ ñ	ñ	1x/dia
28	63	M	1.800	Prim.	cas.	4	2	70 kg	68 kg	1,70	maxila	C05	T ₄ N ₀ M ₀	s s n	ñ ñ ñ	ñ	2x/dia
29	46	F	4.000	Sup.	cas.	4	3	78 kg	75 kg	1,65	orofar.	C10	T ₂ N ₂ M ₀	s s s	s 1x sem.	ñ	3x/dia
30	76	F	6.000	2º g.	cas.	3	3	65 kg	60 kg	1,59	b. língua	C01	T ₂ N ₂ M _x	n s s	s 2x sem.	s	3x/dia
31	60	F	3.500	2º g.	cas.	2	3	58 kg	56 kg	1,51	orofar.	C10	T ₄ N ₂ M ₀	n s s	ñ ñ ñ	ñ	3x/dia
32	61	M	4.500	2º g.	cas.	4	2	98 kg	75 kg	1,79	b.lingu a	C01	T ₃ N ₀ M ₀	s s s	ñ	ñ	3x/dia
33	61	F	2500	3º g.	solt.	1	1	63 kg	75 kg	1,58	b. língua	C01	T ₃ N ₁ M ₀	s s s	ñ	s	3x/dia

Tabela 5.2 Distribuição das variáveis pelos membros do grupo controle

(Continua...)

Dados Pac.	Idade	Sexo	Renda	Instru.	Est. conj.	Nº pess. dor.	Nº quart.	Peso	Altura	Usa fio?	Geng. sangra?	Escova dente freq?	Usa enxag.?	Qual?	Freq.
1	63	F	7.000	Sup.	Sep.	1	3	76 kg	1,60	s 1x/dia	ñ	2x/dia	-	-	-
2	50	F	2.600	Prim	Cas.	2	2	74 kg	1,70	s 1x/sem	s	2x/dia	-	-	-
3	67	M	6.000	Sup.	Cas.	2	4	85 kg	1,82	s 3x/sem	ñ	2x/dia	-	-	-
4	63	F	3.500	Sup.	Cas.	2	2	65 kg	1,58	s 1x/dia	ñ	3x/dia	s	Oral b/list/plax	1x/sem
5	68	M	3.000	2º g	Cas.	2	3	75 kg	1,70	s 2x/mes	ñ	2x/dia	s	listerine	1x/sem
6	48	M	800	Prim	Cas.	2	1	70 kg	1,72	ñ	ñ	1x/dia	-	-	-
7	59	M	2500	2º g	Cas.	3	2	65 kg	1,60	ñ	ñ	2x/dia	-	-	-
8	87	F	3.500	Prim	Viuva	1	3	86 kg	1,56	ñ	ñ	2x/dia	s	listerine	1x/dia
9	61	F	6.000	2º g	Cas.	2	3	78 kg	1,66	s 2x/dia	ñ	3x/dia	s	listerine	2x/sem
10	67	M	6.000	Sup. inc	Cas.	2	3	80kg	1,73	ñ	s	3x/dia	s	listerine	1x/dia
11	45	M	4.000	Sup.	Cas.	3	3	75kg	1,76	s 1x/dia	ñ	3x/dia	s	Oral B	1x/mês
12	53	F	1.500	1º g	Solt.	1	2	68kg	1,63	ñ	s	1x/dia	-	-	-
13	72	M	1.800	1º g	Sep.	1	1	74 kg	1,71	ñ	s	2x/dia	-	-	-
14	43	M	8.000	3º g	Sep.	1	3	94 kg	1,80	ñ	ñ	3x/dia	-	-	-
15	63	M	800	Prim.	Cas.	3	2	87 kg	1,76	ñ	s	2x/dia	-	-	-
16	51	F	2.000	2º g	Cas.	4	2	58 kg	1,62	s 1x/sem	ñ	2x/dia	s	Malvona	1x/quinz
17	68	F	1.500	1º g	Cas.	2	2	75 kg	1,58	ñ	s	2xdia	-	-	-
18	60	F	3.000	Sup	Cas.	2	2	81 kg	1,65	S 2x/sem	ñ	3x/dia	-	-	-
19	57	M	4.000	2º g	Cas.	4	3	90 kg	1,77	ñ	ñ	2x/dia	s	Anapyon/ Malvona	2x/sem
20	49	F	3.000	1º g	Cas.	3	2	68 kg	1,53	ñ	s	3x/dia	-	-	-

Tabela 5.2 Distribuição das variáveis pelos membros do grupo controle

(conclusão)

Paciente	Tempo	Quem indicou?	Se ã usa, já usou?	Motivo uso	Tabag.	Etil.	Prot.
1	-	-	-	-	ñ	ñ	ñ
2	-	-	-	-	s/40cig/dia 20a	ñ	s 15 a
3	-	-	-	-	s/40cig/dia 15a	s/5 lat.2xsem.40a	ñ
4	15a	Conta próp.	-	limpeza	ñ	ñ	ñ
5	5a	Dentista	-	limpeza	s/2cig/dia 3a	1 taça/sem.50a	ñ
6	-	-	-	-	ñ	ñ	ñ
7	-	-	-	-	ñ	s/2 lat/sem. 30a	s 25a. tr
8	10a	Conta próp.	-	limpeza	ñ	s/1 lat e 1 taça/quinzenal	s 50a
9	2a	Conta próp.	-	limpeza	s/3cig/dia 4a	s/1 dos/qui 45a	ñ
10	2a	Conta próp.	-	limpeza	s/4cig/dia 45a	s/1dos e 1 gar/d 30a	s 3a. tr
11	5a	Conta próp.	-	limpeza	ñ	ñ	ñ
12	-	-	-	-	ñ	s/2 lat/sem 25a	s 8a tr
13	-	-	-	-	s/20cig/dia 40a	s/1 lat/d 30a	ñ
14	-	-	-	-	ñ	s/1 taça/mês 10a	ñ
15	-	-	-	-	ñ	s/2 garr/sem 40a	ñ
16	10a	Conta próp.	-	Hálito	ñ	ñ	ñ
17	-	-	-	-	s/20cig/d 25a	s/4 lat/sem 25a	s 30a
18	-	-	-	-	ñ	s/1 taça/sem 20a	ñ
19	15a	Conta próp.	-	Odor cigarro	s/40cig/d 25a	s/ 2lat/d 2dos/sem 20a	ñ
20	-	-	-	-	ñ	ñ	ñ

Dos 33 pacientes do grupo caso, 23 eram homens e 10 mulheres. Com idade média de 59,2 anos, o paciente com maior idade foi de 86 anos e o de menor, 26 anos.

Doze pacientes avaliados eram oriundos dos ambulatórios do sistema único de saúde (SUS) e 21 de ambulatórios de convênios e particulares.

A Tabela 5.3 mostra a associação entre as variáveis sócio-demográficas em relação ao grupo casos e controles. Não se observa diferenças significativas entre as variáveis e o grupo de estudo. Dessa maneira podemos dizer que os grupos são semelhantes em relação a variáveis idade, gênero, renda familiar e estado civil.

Tabela 5.3. Distribuição das variáveis sócio-demográficas de acordo com grupo (continuação)

Variável	Categoria / Medidas	Grupo		p-valor
		Caso Freq. (%) / Medidas	Controle Freq. (%) / Medidas	
Gênero	Feminino	10 (30,3)	10 (50,0)	0,152
	Masculino	23 (69,7)	10 (50,0)	
Idade (anos)	N	33	20	0,895*
	Variação	26 – 86	43 – 87	
	Mediana	59,0	60,5	
	Média (desvio padrão)	59,2 (12,9)	59,7 (10,6)	
Renda	N	33	20	0,450**
		350,0–	800,00–	
	Variação	30000,00	8000,00	
		3000,00	3000,00	
	Mediana	3755,15	3525,00(2077,	
		(5104,0)	7)	
	Média (desvio padrão)			
Escolaridade	Fundamental	15 (45,5)	8 (40,0)	NA
	Médio	13 (39,4)	5 (25,0)	
	Superior	5 (15,1)	7 (35,0)	
Estado civil	Solteiro	5 (15,2)	1 (5,0)	NA
	Casado	21 (63,6)	15 (75,0)	
	Separado	3 (9,1)	3 (15,0)	
	Viuvo	4 (12,1)	1 (5,0)	
Casado	Sim	21 (63,6)	15 (75,0)	0,390
	Não	12 (36,4)	5 (25,0)	
Número de pessoas no domicílio	N	33	20	0,379 *
		1 – 5	1 – 4	
	Variação	2	2	
		2,4 (1,2)	2,2 (0,9)	
	Mediana			
	Média (desvio padrão)			
Número de quartos no domicílio	N	33	20	0,375 *
		1 – 4	1 – 4	
	Variação	2	2	
		2,2 (0,9)	2,4 (0,8)	
	Mediana			

	Média (desvio padrão)			
				0,331 *
IMC (inicial)		33	20	
	N	16,4 – 36,0	22,1 – 35,3	
		26,0	26,4	
	Variação	26,2 (4,2)	27,2 (2,9)	
	Mediana			
	Média (desvio padrão)			

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

* p-valor obtido pelo teste t de Student

** p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

NA=não avaliável estatisticamente

A língua foi o sítio mais acometido, totalizando 14 casos dos 33. Seguido pela orofaringe (8 casos), base de língua (4 casos), mucosa jugal (2 casos) e assoalho, rebordo, palato mole, região retromolar e maxila, todos com 1 caso.

Os pacientes foram classificados como T₁ em 4 casos, T₂ em 17 casos, T₃ em 5 casos e T₄ em 7 casos. De todos os casos, 16 pacientes evoluíram sem metástase cervical, portanto, sendo classificados como N₀. Quatro pacientes foram classificados como N₁, 12 como N₂ e 1 paciente como N₃. Em dois pacientes não foi possível avaliar a presença ou não de metástase à distância, sendo assim classificados como M_x. Todos os outros (31pacientes), foram classificados como M₀.

A maior parte dos pacientes foi tratada com a associação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia (13 casos), 11 receberam radioterapia e quimioterapia, 5 casos foram tratados exclusivamente com cirurgia, 3 casos com cirurgia e radioterapia e 1 caso com radioterapia exclusiva.

Tabela 5.4 Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes do grupo de casos (33 pac.)
(continuação...)

Variável	Categoria	Freq (%)
Local do tumor (CID)	C01	4 (12,1)
	C02	14 (42,4)
	C03	1 (3,0)
	C04	1 (3,0)
	C05	2 (6,1)
	C06	2 (6,1)
	C06.2	1 (3,0)
	C10	8 (24,2)
Estadio TNM	T1 N0 M0	4 (12,1)
	T2 N0 M0	8 (24,2)
	T2 N0 MX	1 (3,0)
	T2 N1 M0	3 (9,1)
	T2 N2 M0	4 (12,1)
	T2 N2 MX	1 (3,0)
	T3 N0 M0	2 (6,1)
	T3 N1 M0	1 (3,0)
	T3 N2 M0	2 (6,1)
	T4 N0 M0	1 (3,0)
	T4 N2 M0	5 (15,2)
	T4 N3 M0	1 (3,0)
Tratamento realizado	Cirurgia exclusiva	5 (15,2)
	Radioterapia exclusiva	1 (3,0)
	Cirurgia + Radioterapia	3 (9,1)
	Radioterapia+Quimioterapia	11 (33,3)
	Cirurgia+Radioterapia+Quimioterapia	13 (39,4)
Diferença de peso entre antes e após	Perda de peso	29 (87,9)
	Inalterado	2 (6,1)
	Ganho de peso	2 (6,1)

Tabela 5.4- Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes do grupo de casos (33 pac.) (conclusão)

Variável	Medidas	Grupo Caso		p-valor
		Antes	Depois	
IMC	Variação	16,4 – 36,0	15,6 – 31,6	<0,001
	Mediana	26,0	23,4	
	Média (desvio padrão)	26,2 (4,2)	23,2 (3,9)	

p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

Na tabela 5.4 descrevemos a distribuição das variáveis clínicas dos 33 pacientes com neoplasia maligna de boca. Dos 33 casos, 42,4% foram diagnosticados como CID C02 (língua) como mais frequente. Notamos que a radioterapia+quimioterapia com e sem cirurgia foram os tratamentos mais frequentes. Com relação perda de peso ocorreu em 87,9% sendo que houve diferença significativa no IMC antes e depois no grupo de casos ($p < 0,001$) onde IMC inicial foi maior que o depois.

O estágio clínico I foi observado em 4 pacientes, estágio II em 8 pacientes, o estágio clínico III em 5 pacientes e 16 pacientes foram classificados como estágio clínico IV (Gráfico 5.1)

Gráfico 5.1. Distribuição dos estádios clínicos. 21 pacientes no estágio III e IV (63,63%) e 12 pacientes no estágio I e II (36,36%)

Tabela 5.5- Distribuição das variáveis referente a hábitos de higiene bucal e sobre uso de prótese de acordo com grupo

<i>Variável</i>	<i>Categoria / Medidas</i>	<i>Grupo</i>		<i>p-valor</i>
		<i>Caso</i> <i>Freq. (%) / Medidas</i>	<i>Controle</i> <i>Freq. (%) / Medidas</i>	
<i>Utiliza fio dental</i>	<i>Não</i>	27 (81,8)	11 (55,0)	0,036
	<i>Sim</i>	6 (18,2)	9 (45,0)	
<i>Observa sangramento na gengiva</i>	<i>Não</i>	29 (87,9)	13 (65,0)	0,079 *
	<i>Sim</i>	4 (12,1)	7 (35,0)	
<i>Escovação dentária (freq../dia)</i>	1	3 (9,1)	2 (10,0)	NA
	2	10 (30,3)	11 (55,0)	
	3	13 (39,4)	7 (35,0)	
	4	7 (21,2)	0 (0,0)	
<i>Escovação dentária freq../dia)</i>	<i>Até 2 vezes ao dia</i>	13 (39,4)	13 (65,0)	0,071
	<i>3 ou 4 vezes ao dia</i>	20 (60,6)	7 (35,0)	
<i>Usa prótese</i>	<i>Não</i>	18 (54,6)	14 (70,0)	0,265
	<i>Sim</i>	15 (45,4)	6 (30,0)	
<i>Tempo de uso de prótese (anos)</i>	<i>N</i>	15	6	0,532 **
	<i>Variação</i>	1 – 45	3 – 50	
	<i>Mediana</i>	15	20	
	<i>Média (desvio padrão)</i>	16,2 (12,1)	21,8 (17,1)	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

* p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

** p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

NA=não avaliável estatisticamente

Os pacientes que eram portadores de próteses totalizaram 18 casos, sendo que, 1 ano é o menor tempo de uso e 45 anos o de maior tempo. Desses casos, 4 relatavam trauma da prótese.

Dos 33 pacientes avaliados, apenas 3 relataram que a gengiva sangrava, sendo que um deles relatou ser rara a presença do sangramento.

Quando perguntados sobre a frequência de escovação dos dentes, 12 pacientes relataram fazer por 3 vezes no dia, 10 por 2 vezes ao dia, 7 pacientes escovavam 4 vezes ao dia, 3 relataram escovar uma vez ao dia e um paciente relatou escovar 3 vezes na semana.

Vinte e sete pacientes relataram não fazer uso de fio dental. Dos 6 que faziam uso, dois relataram fazer 1 vez na semana. Três vezes na semana, duas vezes na

semana, duas vezes no ano e raramente, foram relatados como frequência de uso por um paciente cada.

A tabela 5.5 mostra que em 81,8% dos casos não fazem uso de fio dental e distribuição semelhante quanto ao uso do fio dental no grupo controle é semelhante e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,036$).

Com relação ao sangramento, 87,9% dos casos não observaram sangramento na gengiva e a comparação casos controle mostrou-se marginalmente significativa ($p=0,079$). Com relação à escovação dentária, notamos comportamento contrario onde os casos escovam mais vezes no dia do que o controles, mas essa diferença no comportamento foi marginalmente significativa.

O uso de prótese não mostra associação com relação aos grupos ($p>0,05$)

Com relação ao enxaguante bucal, os controles fazem menos uso do mesmo comparado ao grupo caso que utilizam mais vezes ao dia ($p=0,028$) que mostra ser associação estatisticamente significativa (Tabela 5.6)

Vinte e um, dos 33 pacientes entrevistados, relataram fazer uso de enxaguatórios bucais. Enxaguantes com álcool eram usados por 18 pacientes e 3 utilizavam sem álcool. Onze pacientes utilizavam uma vez ao dia, 2 pacientes faziam uso dos enxaguatórios uma vez na semana. As frequências de: 2x/dia, 3x/dia, 4x/dia, 5x/dia, 5x/semana, 3x/semana, 2x/semana e 1x/mês foram relatadas por um paciente cada.

Uma paciente relatou fazer uso do enxaguatório por 18 anos, sendo esse o maior tempo de uso. Dois meses foi o menor tempo de uso, relatado por um paciente. Dez anos foi o tempo relatado por 6 pacientes, 3 pacientes relataram fazer uso por 3 anos, outros três relataram fazer por 2 anos. Quatro e cinco anos foram o tempo relatado por 2 pacientes, cada. Quinze anos, 6 anos e 1 ano, foram relatados como tempo de uso dos enxaguatórios por 1 paciente, cada.

O início do uso dos enxaguatórios foi questionado, sendo que do total de 21 pacientes que faziam uso, 15 iniciaram o uso antes do diagnóstico do tumor, com média de tempo de 5,5 anos e 6 pacientes iniciaram após. O maior tempo relatado de uso prévio ao diagnóstico foi de 15 anos e o menor de 6 meses. Dos 15 casos que iniciaram antes, 11 eram tabagistas e 4 não. A média de consumo de cigarro nesses pacientes foi de 22,6 cigarros por dia. Seis pacientes relataram não consumir álcool e 9 sim. O que mais bebia, fazia uso de 1 litro de destilado ao dia por 40 anos e o que menos bebia, 3 latas de fermentado por semana.

Treze pacientes relataram ter iniciado uso dos enxaguatórios, sem indicação profissional, ou seja, por conta própria. O uso indicado pelo dentista foi relatado por 5 pacientes, dois pacientes relataram que o médico foi quem indicou e 1 paciente relatou ter iniciado o uso por indicação da filha.

Outra questão levantada nas entrevistas foi o motivo do uso dos enxaguatórios bucais. O motivo mais prevalente foi a limpeza, relatado por 15 pacientes. Melhora do hálito, foi o motivo relatado por 3 pacientes. Dois pacientes disseram fazer uso para mascarar o odor do cigarro. Dois pacientes fizeram uso com o objetivo de tratar a lesão.

Quando indagados sobre tabagismo, 25 pacientes relataram fazer uso de cigarros industrializados e um paciente de charutos. Dos 33 pacientes portadores de CEC de boca e orofaringe, 7 não eram tabagistas. Dois anos, foi o menor tempo de uso do cigarro e 50 anos o maior. A média de tempo de uso de cigarro foi de 31 anos. O paciente que menos fumava, fazia uso de dois cigarros ao dia e o que mais fumava, 75 cigarros/dia. O único paciente que fumava charuto, fazia uso de 7 charutos/dia por 50 anos.

Tabela 5.6- Distribuição das variáveis referente ao uso de enxaguatório de acordo com grupo

Variável	Categoria / Medidas	Grupo		p-valor
		Caso Freq. (%) / Medidas	Controle Freq. (%) / Medidas	
Usa enxaguante bucal	Não	12 (36,4)	12 (60,0)	0,094
	Sim	21 (63,6)	8 (40,0)	
Frequencia de uso enxaguante	Não	12 (36,4)	12 (60,0)	0,028
	Menos de 1 vez por dia	6 (18,2)	6 (30,0)	
	Uma ou mais de uma vez/dia	15 (45,4)	2 (10,0)	
Tempo de uso de enxaguante bucal (anos)	N	21	8	0,428
	Variação	0,2 – 18	2 – 15	
	Mediana	5	7,5	
	Média (desvio padrão)	6,3 (4,8)	8,0 (5,3)	
Tempo, Uso de enxaguante bucal (anos)	Não utiliza	12 (36,4)	12 (60,0)	0,233
	≤ 40	12 (36,4)	4 (20,0)	
	> 40	9 (27,3)	4 (20,0)	
Quem indicou	Por conta propria	13 (61,9)	7 (87,5)	NA
	Dentista	5 (23,8)	1 (12,5)	
	Filha	1 (4,8)	0 (0,0)	
	Medico	2 (9,5)	0 (0,0)	
Motivo uso	Hálito	3 (14,3)	1 (12,5)	NA
	Limpeza	15 (71,4)	6 (75,0)	
	Odor cigarro	1 (4,8)	0 (0,0)	
	Pela lesão	2 (9,5)	1 (12,5)	

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

* p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

NA=não avaliável estatisticamente

Tabela 5.7- Distribuição das variáveis referente a tabagismo e etilismo de acordo com grupo

Variável	Categoria / Medidas	Grupo		p-valor
		Caso Freq. (%) / Medidas	Controle Freq. (%) / Medidas	
Tabagista	Não Sim	7 (21,2) 26 (78,8)	12 (60,0) 8 (40,0)	0,004
Maços de cigarros /ano	N Variação Mediana Média (desvio padrão)	26 2 – 150 45,5 48,0 (34,1)	8 0,3 – 50 27,5 24,4 (19,1)	0,044 *
Maços de cigarros /ano	Não fuma ≤ 20 > 20	7 (21,2) 6 (18,2) 20 (60,6)	12 (60,0) 3 (15,0) 5 (25,0)	0,013
Etilista	Não Sim	10 (30,3) 23 (69,7)	7 (35,0) 13 (65,0)	0,723
Consumo álcool	N Variação Mediana Média (desvio padrão)	21 22,5 – 14062,5 1645,0 3124,4 (3898,6)	12 5,8 – 862,5 54,8 156,1 (247,2)	0,031 *
Consumo etanol (ml dia/ano)	Não consome ≤ 40 > 40	12 (36,4) 5 (15,2) 16 (48,5)	8 (40,0) 10 (50,0) 2 (10,0)	0,004

p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado

* p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

Tabela 5.7 Mostra distribuição do hábito de fumar ou consumir bebidas alcoólicas. O fato de fumar mostra diferença significativa entre os grupos ($p=0,004$), e, ao quantificar o consumo de tabaco em maços /ano (quantidade de maços de cigarro e equivalente em outros tipos de cigarro consumidos diariamente por 1 ano) foi maior no grupo dos casos do que nos controles ($p=0,044$) e o mesmo comportamento foi observado no consumo de etanol (consumo em ml por dia durante o ano) ($p=0,031$)

Vinte e três pacientes relataram fazer uso de álcool e 10 não. Dos etilistas, 5 pacientes usavam bebidas fermentadas exclusivamente, 9 pacientes bebiam

destilado exclusivamente e 9 pacientes bebiam destilado e fermentado concomitantemente. O que mais utilizava, fazia uso de 5 garrafas de fermentado e 1 litro de destilado por dia, durante 30 anos. O que menos bebia, fazia uso de 3 latas de fermentado por semana, por 30 anos.

O grupo controle foi constituído de 20 pacientes, sendo que 10 eram homens e 10 mulheres. A média de idade foi de 59,7 anos, sendo que o de maior idade tinha 87 anos e o de menor idade 43 anos.

O peso médio dos membros desse grupo foi de 76,2 kg.

Dos 20 pacientes, 14 não faziam uso de próteses e 6 sim. Desses 6 pacientes, 3 relataram traumas das próteses. O tempo médio de uso foi de 21,8 anos.

Quando indagados sobre tabagismo, 12 pacientes negaram fazer uso de cigarro e 8 disseram ser tabagistas. A média de tempo de uso do cigarro nesses pacientes foi de 22 anos, sendo 3 anos o menor tempo e 45 anos o maior tempo. O paciente que menos fumava, fazia uso de dois cigarros ao dia e o que mais fumava, 40 cigarros/dia.

Treze pacientes relataram fazer uso de álcool e 7 não. Dos etilistas, 9 pacientes usavam bebidas fermentadas exclusivamente, 2 pacientes bebiam destilado exclusivamente e 2 pacientes bebiam destilado e fermentado concomitantemente. O que mais utilizava, fazia uso de 1 garrafa de fermentado e 1 dose de destilado por dia, durante 30 anos. O que menos bebia, fazia uso de 1 taça de vinho por mês, por 10 anos.

Dos 20 pacientes avaliados, 7 relataram que a gengiva sangrava e 13 não. Quando perguntados sobre a frequência de escovação dos dentes, 11 pacientes relataram fazer por 2 vezes no dia, 7 por 3 vezes ao dia e 2 pacientes escovavam 1 vez ao dia.

Onze pacientes relataram não fazer uso de fio dental. Dos 9 que faziam uso, três relataram fazer 1 vez ao dia, dois faziam uma vez na semana. Três vezes na semana, duas vezes ao mês, duas vezes ao dia e duas vezes na semana, foram relatados como frequência de uso por um paciente cada.

Oito, dos 20 pacientes entrevistados, relataram fazer uso de enxaguatórios bucais. Enxaguantes com álcool eram usados por todos os pacientes que faziam uso de enxaguatórios. Dois pacientes utilizavam duas vezes na semana, 2 pacientes

faziam uso dos enxaguatórios uma vez na semana e dois utilizavam 1 vez ao dia. As frequências de 1x/quinzenal e 1x/mês foram relatadas por um paciente cada.

Dois pacientes relataram fazer uso do enxaguatório por 15 anos, sendo esse o maior tempo de uso. Dois anos foi o menor tempo de uso, relatado por 2 pacientes. Dez anos foi o tempo relatado por outros 2 pacientes e 5 anos por mais outros 2 pacientes.

Sete pacientes relataram ter iniciado uso dos enxaguatórios, sem indicação profissional, ou seja, por conta própria. O uso indicado pelo dentista foi relatado por um único paciente.

Outra questão levantada nas entrevistas foi o motivo do uso dos enxaguatórios bucais. O motivo mais prevalente foi a limpeza, relatado por 6 pacientes. Melhora do hálito, foi o motivo relatado por 1 pacientes e outro paciente disse fazer uso para mascarar o odor do cigarro.

Tabela 5.8 - Análise univariada para obtenção das estimativas do Risco Relativo (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (95% IC) obtidos pelo modelo de regressão logística

Variável	Categoria	Freq.	RR bruto	(95%IC)
Utiliza fio dental	Sim	15	1,0	(ref.)
	Não	38	3,68	(1,06 – 12,83)
Usa enxaguante bucal	Não	24	1,0	(ref.)
	Sim	29	2,63	(0,83 – 8,22)
Considerando somente os que consomem bebidas alcoólicas				
Usa enxaguante bucal	Não	15	1,0	(ref.)
	Sim	21	3,66	(0,88 – 15,24)
Considerando somente os que não consomem bebidas alcoólicas				
Usa enxaguante bucal	Não	9	1,0	(ref.)
	Sim	8	1,33	(0,19 – 9,31)
Considerando somente os que FUMAM				
Usa enxaguante bucal	Não	13	1,0	(ref.)
	Sim	21	1,89	(0,38 – 9,39)
Considerando somente os que NÃO FUMAM				
Usa enxaguante bucal	Não	11	1,0	(ref.)
	Sim	8	2,67	(0,39 – 18,16)

6 DISCUSSÃO

A incidência do câncer de boca e orofaringe varia amplamente em todo o mundo. Nos países desenvolvidos, as ocorrências são incomuns, perfazendo cerca de 5% de todas as doenças malignas. Embora a maior incidência ainda seja visto em pacientes com 50 anos ou mais, há, no entanto, uma forte evidência de que a incidência na faixa etária abaixo de 45 está aumentando. Além disso, nos últimos anos, a diferença entre o número de pacientes masculinos e femininos tem reduzido drasticamente, e tem havido um aumento notável na incidência em mulheres com menos de 45 anos. (Warnakulasuriya, 2009; Hooper et al., 2009). Mesmo sendo evidente a mudança das características epidemiológica dos portadores de câncer de boca e orofaringe nos estudos mais recentes, nossa casuística se mostrou coerente à dados anteriores da literatura, onde a maioria dos casos foi em homens e com idade média de 59,2 anos.

Este estudo corrobora a literatura mundial, que tem como bem estabelecido e sedimentado que o sítio de maior acometimento do câncer de boca é a língua. Em nosso caso, mais de 42 % dos pacientes eram portadores do carcinoma epidermóide nesse sítio anatômico.

Um dos maiores problemas encontrados quando se pensa em diagnóstico de câncer de boca, é a fase em que o paciente se encontra na evolução da doença. Observa-se na literatura mundial uma tendência ao diagnóstico tardio, ou seja, pacientes com quadro clínico avançado e estágio da doença evoluído. Isso faz com que o plano de tratamento seja alterado, obrigando-se associações de modalidades, as comorbidades sejam aumentadas durante todo esse processo e por fim o prognóstico seja mais reservado. Tais dados foram evidenciadas em nosso estudo, onde os estádios clínicos III e IV foram observados em mais de 63% dos pacientes, levando a tratamentos com associações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia nesses casos e por fim ocasionando comorbidades mais severas como a diminuição de massa corpórea considerável em mais de 87% dos pacientes durante e após o tratamento.

Hooper et al. em 2009 relatou que a maioria dos casos de câncer bucal tem sido relacionada ao uso do tabaco e consumo de álcool. No entanto, a incidência de carcinoma da cavidade oral parece estar aumentando em muitas partes do mundo,

de uma maneira que fica difícil de explicar com fatores de risco tradicionais isolados. Outros estudos também aventaram outras hipóteses, como os de Winn et al. em 1991, que colocaram como possíveis fatores de riscos os dentes em ruim estado de conservação, inadequada higiene, e o uso de enxaguatórios, particularmente entre não usuários de tabaco e álcool e o de Homann et al. em 1997, que relataram poder apoiar em seus dados epidemiológicos que a má higiene oral é uma fator de risco independente para o câncer de boca. Já Tsai et al. em 2014, sugere que a melhora das práticas de higiene bucal pode trazer benefícios adicionais quando se pensa em prevenção do câncer de boca.

Todos esses estudos tem gerado interesse nas possíveis relações entre os microrganismos e os diferentes estágios de desenvolvimento de câncer e muitos mecanismos pelos quais as bactérias e fungos podem iniciar ou promover carcinogênese (Hooper et al., 2009).

Aventa-se que o acetaldeído, primeiro metabólito do etanol, tem demonstrado múltiplos efeitos mutagênicos, sendo cancerígeno para animais. Sugere-se ainda que o acetaldeído possa ser produzido pelo metabolismo de microorganismos presentes na boca (Hooper et al., 2009) e que a má higiene oral pode elevar o nível de acetaldeído na saliva. Estudos também demonstram que a *Candida albicans* pode produzir quantidades significativas de acetaldeído carcinogênico em concentrações clinicamente relevantes (Hooper et al., 2009; Uttamo et al., 2009).

Baseados na diversidade de informações da literatura que coloca a má higiene oral e o estado de conservação dentária ruim pode ser um fator predisponente para o câncer de boca, que nosso estudo avaliou alguns hábitos de higiene e identificou que mais de 81% dos pacientes portadores de câncer não faziam uso de fio dental. Notamos então com esses números que o não uso de fio dental mostra-se quase 4 vezes superior quando comparado a quem usa, sendo esse dado significativo estatisticamente. Devido ao tamanho da amostra, não podemos afirmar com tais informações que quem não usa fio dental tem maior risco de desenvolver câncer de boca e orofaringe, porém nos faz pensar que o cuidado com a higiene e saúde bucal não deve ser negligenciado. Os dados observados com relação ao uso de fio dental vão de encontro a outro dado observado em que mais de 87% dos pacientes do grupo caso não observavam sangramento em gengiva, dado também observado no grupo controle. O que mais chamou a atenção foi um dado inverso a todos os anteriores e à literatura, em que o grupo caso relatou fazer

a escovação dos dentes mais vezes ao dia do que o grupo controle, por mais que essa diferença fosse marginalmente significativa. Imaginamos que tal informação se dê pela maior preocupação com a higiene da boca assim que o diagnóstico da lesão foi realizado e pela necessidade da manutenção de higiene durante o tratamento antineoplásico.

Observou-se também que 18 dos 33 pacientes do grupo caso faziam uso de próteses totais ou parciais, porém não se identificou diferença em relação ao grupo controle ($p>0,05$).

Enxaguantes bucais têm sido usados há tempos como antisséptico e refrescante de hálito (Adams 1994), adstringente, calmante (Carretero-Peláez et al., 2004; Fossati et al., 2006) e como método de entrega de agentes microbianos para todos os sítios da mucosa bucal, proporcionando assim mecanismo complementar de controle de placa (Barnett 2006).

O presente estudo, buscando avaliar o uso de enxaguatórios em pacientes com câncer de boca e orofaringe e embasado por uma literatura vasta e diversificada em metodologias e resultados, verificou que dos 33 pacientes estudados do grupo caso, 21 relataram fazer uso de enxaguatórios bucais, perfazendo mais de 63%. Os pacientes do grupo controle faziam menos uso dos enxaguatórios comparado ao grupo caso ($p=0,028$), o que mostra ser associação estatisticamente significativa. Tal dado corrobora uma grande quantidade de estudos em que a associação de uso de colutórios e câncer foi avaliada (Bahna et al., 2007, Guha et al. 2007; Wirth et al., 2012).

O início do uso dos enxaguatórios foi questionado também durante o estudo, onde se observou que do total de 21 pacientes que faziam uso, 15 iniciaram o uso antes do diagnóstico do tumor, com média de tempo de 5,5 anos e 6 pacientes iniciaram após. O maior tempo relatado de uso prévio ao diagnóstico foi de 15 anos e o menor de 6 meses. Essa informação pareceu-nos importante no sentido de que na tentativa de fazer tal correlação, alguns estudos não aventaram a possibilidade de que o uso dos enxaguatórios poderia ter sido iniciado após o desenvolvimento do câncer, perdendo assim um caráter etiológico ou facilitador.

Dos 15 casos que iniciaram antes, 11 eram tabagistas e 4 não. A média de consumo de cigarro nesses pacientes foi de 22,6 cigarros por dia. Seis pacientes relataram não consumir álcool e 9 sim. Tal informação também corrobora a literatura,

onde se observa que a grande maioria dos usuários de enxaguatórios são tabagistas e etilistas.

Assim como o trabalho de Wirth et al. em 2012, nosso estudo também questionou o motivo do uso do colutório. O motivo mais prevalente foi a Limpeza, relatado por 15 pacientes. Já melhora do hálito, foi o motivo relatado por 3 pacientes, dois pacientes disseram fazer uso para mascarar o odor do cigarro. Dois pacientes fizeram uso com o objetivo de tratar a lesão. Para Wirth et al., em 2012 os principais benefícios relatados foram melhorar o mau hálito (75%), a eliminação de bactérias (68%) e redução da formação de placas (47%).

Os enxaguantes bucais com álcool eram usados por 18 pacientes e 3 utilizavam sem álcool. Dos 18 pacientes, 5 usaram mais de um tipo de enxaguatórios com álcool, um usava apenas Plax®, 2 Malvona®, 3 Periogard®, 5 Listerine® e um não sabia relatar a marca. Tal dado, negligenciado por trabalhos mais antigos da literatura, não pôde ser avaliado estatisticamente em nosso trabalho devido a casuística pequena.

Mesmo diante dessa casuística, podemos aventar que o risco de desenvolvimento do câncer para o grupo que faz uso de enxaguante bucal é quase 3 vezes maior do que quem não usa e quando estratificamos para os principais fatores de risco, somente quando consideramos os indivíduos que bebem, esse risco passa a ser 4 vezes maior. Portanto o uso de enxaguante bucal parece ser fator de risco. Reiteramos que uma maior casuística seria necessária para afirmar tal dado.

É indiscutível e notório o papel do tabaco e do álcool como os principais agentes promotores da carcinogênese. A literatura é farta em exemplos de trabalhos que mostraram seus papéis tanto isoladamente quanto associados a outros fatores. Em nosso estudo, o tabagismo mostrou diferença significativa entre os grupos caso e controle ($p=0,004$), e, ao quantificar o consumo de tabaco em maços/ano (quantidade de maços de cigarro e equivalência em outros tipos de cigarro consumidos diariamente por 1 ano) foi maior no grupo dos casos do que no controle ($p=0,044$).

Um total de 25 pacientes do grupo caso relatou fazer uso de cigarros industrializados e um paciente de charutos, já no controle 8 pacientes dos 20 eram tabagistas.

O mesmo comportamento estatístico dos tabagistas foi observado para os consumidores de etanol (consumo em ml por dia durante o ano ($p=0,031$)).

Vinte e três pacientes do grupo caso relataram fazer uso de álcool e 10 não. Já no grupo controle, treze pacientes relataram fazer uso de álcool e 7 não.

Cientes da importância do assunto aqui discutido e de sua controvérsia na literatura, que este estudo foi pensado e realizado, com a ideia de tentar melhorar as falhas metodológicas identificadas em trabalhos passados como, a falta de questionamento sobre alguns hábitos e suas associações ou tempo de uso e tipo de enxaguatórios utilizados, por exemplo. Infelizmente não pudemos assim fazer, por motivos que não cabem aqui resaltar, devido principalmente à baixa casuística.

Diversos questionamentos, antes por nós realizados, não tiveram como ser respondidos pela dificuldade de análises estatísticas em grande parte do estudo, justamente pelo *n* baixo. Tal falha também foi identificada em alguns trabalhos que foram revisados, principalmente em alguns mais antigos.

Porém, uma série de dados e informações por nós aqui colhidos, nos parecem importantes para se não sanar dúvidas, levantar novas hipóteses e novos questionamentos.

Quando um de nossos dados nos mostrou que o grupo caso usou menos fio dental que o grupo controle e que estatisticamente poderia se dizer que a chance era quatro vezes maior de desenvolver câncer nesse grupo, não podemos afirmar e concluir que essa associação é verdadeira, principalmente pela pequena casuística, porém podemos imaginar que se alguém se dispõe a usar fio dental diariamente isso implica que essa pessoa se preocupa mais com a saúde da boca e até mesmo a saúde geral, ou seja, hábitos mais saudáveis são realizados e os nocivos a princípio não.

Uma das falhas mais percebida nos trabalhos que tinham como objetivo associar os enxaguatórios com álcool ao câncer foi a falta de padronização quanto ao tipo de colutório, presença de álcool e a concentração deste. Tal dado foi por nós questionado e avaliado, porém nossa casuística não permitiu que testes estatísticos fossem realizados. Os dados encontrados nesse trabalho certamente não podem afirmar que o álcool nos enxaguatórios tem algum papel frente ao desenvolvimento do câncer, porém mais uma vez nos fez pensar que tal associação da mesma forma que não pode ser afirmada, ainda não pode ser totalmente desmentida.

Os estudos que em seu desenvolvimento não associaram o uso de enxaguatórios ao câncer de boca e orofaringe são quase que unânimes em colocar como importantes dados de falhas metodológicas dos demais estudos que sugeriam

tal associação, os vieses de memória e confusão. Relatam da possibilidade da não lembrança de uso ou não dos enxaguatórios, do tipo ou do tempo de uso. Comentam também sobre a possível confusão do produto utilizado e até da não lembrança de uso de tabaco e álcool, principalmente nas mulheres (Winn et al., 1991; Kabat et al.; 1989).

Não temos em nosso estudo, dados que possam confirmar de forma objetiva ou não confirmar o papel desses vieses quanto aos nossos resultados, porém temos a impressão, notada durante todo o processo de colheita dos nossos dados, que tais pontos devem sim ser levados em consideração. Nota-se a dificuldade, por parte dos pacientes, em dar tais informações de forma direta e convincente.

7 CONCLUSÕES

Concluimos com os resultados desse estudo que, embora utilizando uma amostra pequena de casos e controles, através da análise estratificada que o uso de enxaguatórios orais foi aproximadamente 4 vezes maior em pacientes que consumiam bebida alcoólica. Entretanto não foi observado aumento do risco do uso de enxaguatórios orais em pacientes que não bebiam, que fumavam ou não. Os pacientes com câncer de boca e orofaringe estudados escovavam os dentes mais vezes ao dia, usavam mais enxaguatórios orais e menos fio dental quanto comparados com os pacientes controle.

REFERÊNCIAS¹

Adams D, Addy M. Mouthrinses. *Adv Dent Res*. 1994 jul;8(2):291-301.

Ahrens W, Pohlman H, Foraita R, Nelis M, Laggiou P, Laggiou A, et al. Oral health, dental care and mouthwash associated with upper aerodigestive tract cancer risk in Europe: The ARCADE study. *Oral Oncol*. 2014 Jun; 50(6): 616-25.

Almerich J M, Cabedo B, Ortolá JC, Poblet J. Influence of alcohol in mouthwashes containing triclosan and zinc: an experimental gingivitis study. *J Clin Periodontol*. 2005;32(6):539-44.

World Health Organization. International Agency for Research on cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. (Genebra) ; WHO;2004. (IARC monography of the evaluation of carcinogenic risks to humans. v.83).

Bahna P, Hanna HA, Dvarok T, Vaporciyan A, Chambers M, Road I. Antiseptic effect of a novel alcohol-free mouthwash: a convenient prophylactic alternative for high-risk patients. *Oral Oncol*. 2007 Feb;43(2):159-164.

Barnett ML. The rationale for the daily use of an antimicrobial mouthrinse. *J Am Dent Assoc*. 2006 Nov;137 suppl:16S-21S.

Blot WJ, Winn DM, Fraumeni JF Jr. Oral cancer and mouthwash. *J Natl Cancer Inst*. 1983 Feb;70(2):251-3.

Bolanowski S J, Gescheider GA, Sutton SV. Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. *J Periodont Res*. 1995 May;30(3):192-7.

Cardoso CL, Prado RF, Taveira LA. Macroscopic and microscopic study of tissue response to oral antiseptics and its influence on carcinogenesis. *J Appl Oral Sci*. 2005 Sept;13(3):286-90.

Carretero-Peláez MA, Esparza-Gómez GC, Ruiz EF, Lapiedra RC. Colutorios con alcohol y su relación con el cáncer oral. Análisis crítico de la literatura. *Med Oral. Patol Oral Cir. Bucal*, 2004 mar-abr.;9(2): 116-230.

¹ De acordo com o Estilo Vancouver

Claffey N. Essential oil mouthwashes: a key component in oral health management. *J Clin Periodontol*. 2003;30(Suppl. 5):22–4.

Cole P, Rodu B, Mathisen A. Alcohol-containing mouthwash and oropharyngeal cancer: A review of the epidemiology. *J Am Dent Assoc*. 2003 Aug;134(8):1079-87

Du X, Squier CA, Kremer MJ, Wertz PN. Penetration of N-nitrosornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. *J Oral Pathol Med*. 2000 feb;29(2): 80-5.

Eliot MN, Michaud DS, Langekin SM, Mc Clean MD, Keesey KT. Periodontal disease and mouthwash use are risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Causes Control*. 2013 Jul;24(7):1315-22.

Elmore JG, Horwitz RI. Oral cancer and mouthwash the epidemiologic evidence use: Valuation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Sept;113(3):253-61.

Fossati ACM, Kappel EP, Dobrinsky L, Amenobar JM, Lamers ML, Silveira HED. Alteraciones de la mucosa bucal causadas por la asociación entre el tabaco y los colutorios bucales con una concentración de alcohol del 26,9%. *Rev Cubana Estomatol (online)*. 2006;43(3).

Gandini S, Negri E, Boffetta P, La Vecchia C, Boyle P. Mouthwash and Oral Cancer Risk – Quantitative Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(2):173-80.

Goss AN. Alcoholic mouthwashes. *Aust Dent J*. 2008;54(1):81.

Guha N, Boffetta P, Wiensch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, et al. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov;166(10):1159-73.

Herrera González D, Roldán Dias S, santacruz-Astorqui J, O'Connor A, sanz alonso M. Actividad antimicrobiana en saliva de cuatro colutorios con clorhexidina. *Periodoncia* 2001 Jul-sept;11(3):193-202.

Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, salasputo M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*. 1997 Sept;18(9):1739–43.

Hooper SJ, Wilson MJ, Grean SJ. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck*. 2009 Sept;31(9):1228–39.

INCA. Estimativa 2014 : incidência de câncer no Brasil. I. N. d. C. J. A. G. d. Silva. Rio de Janeiro: INCA,2013.

Kabat GC, Hebert JR, Winder EL. Risk Factors for Oral Cancer in Women. *Cancer Res*. 1989 May;49(10):2803-6.

Kristen U, Friedrich RE. Toxicity screening of mouthwashes in the pollen tube growth test: Safety assessment of recommended dilutions. *Braz Dent J*. 2006;17(1):58-62.

Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kar K, Rantemaa R, Gronroos L, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol* 2007 Feb;43(2):181– 6.

Kuyama K, Yamamoto H. A study of effects of mouthwash on the human oral mucosae: With special references to sites, sex differences and smoking. *J Nihon Univ Sch Dent*. 1997; 39(4):202-10.

La Vecchia C. Mouthwash and oral cancer risk: An update. *Oral Oncol* 2009;45(3):198-200.

Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol*. 2008;13(3):26.

Lachenmeier DW, Gumbel-Mako S, Sohniens EM, Keck.Wilhem A, Kratz E, Mildan G. Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: a risk factor for oral cancer. *Int J Cancer* 2009 Aug;125(3):730-5.

Lemos CA, Villoria GE. Reviewed evidence about the safety of the daily use of alcohol-based mouthrinses. *Braz Oral Res*. 2008;22Suppl1: 24-31.

Lorca-Salañer A, Carrasquer-Burguesa A. Efecto de los colutorios con contenido alcohólico: revisión de la literatura. *RCOE*. 2005;10(4):407-12.

Maasland DH, 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(14):187.

Marques LA, Eluf-Neto J, Figueiredo RA, Góes-Filho JF, Kowalski LP, Carvalho MB, et al. Oral health, hygiene practices and oral cancer. *Rev Saúde Pública* 2008 Jun;42(3):471-9.

Mashberg A, Barsa P, Grossman ML. A study of the relationship between mouthwash use and oral and pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc*. 1985 May;110(5):731-4.

Mea A. Oral cancer risk factors and the Pharmacist's role intervention. *US Pharm*. 2006;8:79-84.

Morse DE, Katz RV, Pendrys DG, Halford TR, et al. Mouthwash use and dentures in relation to oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol*. 1997 Sept;33(5):338-43.

Ogden GR. Alcohol and oral cancer. *Alcohol*. 2005; 35(3):169–73.

Penugonda B, Settembrini L, Scherer W, Hittelman E, Strassler H. Alcohol-Containing Mouthwashes: Effect on composite Hardness. *J Clin Dent*. 1994;5(2):60-2.

Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol* 2009 Apr-May;45(4-5):299–300.

Reidy JT, McHugh EE, Stassen LF. A review of the role of alcohol in the pathogenesis of oral cancer and the link between alcohol-containing mouthrinses and oral cancer. *J Ir Dent Assoc*. 2011 Aug-Sept;57(4):200-2.

Shapiro S, Castellana JV, Sprafka JM. Alcohol-containing Mouthwashes and Oropharyngeal Cancer: A Spurious Association due to Under ascertainment of Confounders? *Am J Epidemiol*. 1996 Dec;144(12):1091-5.

Silverman Jr S, Wilder R. Antimicrobial mouthrinse as part of a comprehensive oral care regimen. Safety and compliance factors. *J Am Dent Assoc*. 2006;137 Suppl: 22s-26s.

Solomon PR, Selvam GS. Polymorphism in ADH and MTHFR genes in oral squamous cell carcinoma of Indians. *Oral Diseases*. 2008;14(7):633–639.

Szymanska K, Hung RJ, et al. Cancer Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aero digestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2011Jul; 22(7):1037–1046.

Toporcov TN, Antunes JL, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol*. 2004 Oct;40(9):925-31.

Tsai ST, Wong TY, Oee Cy, fang Sy, Chen KC, Hsiao JR, et al. The interplay between alcohol consumption, oral hygiene, ALDH2 and ADH1B in the risk of head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2014 apr10. (Epub ahead of print).

Uittamo J, Siikala E, et al. Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: Production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. *Int J Cancer* 2009 Feb; 124(3):754-6.

Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):309-316.

Winn DM, Blot WJ, Mc Laughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1991Jun;51(11):3044-7.

Wirth T, Kawecki MM, Reeve J, Cunningham C, Bavaird J, Macfarlane TV. Can Alcohol Intake from Mouthwash be measured in Epidemiological Studies? Development and Validation of Mouthwash Use Questionnaire with Particular Attention to Measuring Alcohol Intake from Mouthwash. *J Oral Maxillofac Res*. 2012 Jul-Sept;3(3):e1.

Wynder EL, Kabat G, Rosenberg S, Leveinstein M. Oral Cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst*. 1983 Feb;70(2): 255-60.

ANEXO A- Parecer Consubstanciado do CEP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre o uso de enxaguatórios bucais com álcool e o câncer de boca e orofaringe

Pesquisador: CELSO AUGUSTO LEMOS JÚNIOR

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 04135812.5.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 179.707

Data da Relatoria: 20/12/2012

Apresentação do Projeto:

O câncer de boca é atualmente um grave problema de saúde mundial. A incidência varia amplamente todo o mundo. Vários fatores de risco têm sido associados com cânceres da cavidade oral, tais como o fumo, consumo bebidas alcoólicas, pobre saúde bucal e a infecção pelo papiloma vírus humano. O álcool, especialmente em combinação com o tabagismo, é um fator de risco bem estabelecido para os cânceres da cavidade oral e esôfago, faringe, e laringe, com 25% a 80% destes cânceres sendo atribuíveis ao álcool. O mecanismo pelo qual bebidas alcoólicas provocam câncer oral é desconhecido, mas provavelmente envolve exposição tóxica, talvez com uma ação solvente que aumenta a penetração de tabaco e de outros carcinógenos. Diferentes estudos têm sido conduzidos por muitos anos, a fim de esclarecer uma questão controversa, a possível relação entre o uso crônico de enxaguatórios bucais com álcool e câncer oral.

Objetivo da Pesquisa:

Este estudo tem como objetivo avaliar a presença ou não de correlação entre o uso de enxaguatórios bucais com álcool e o câncer de boca e orofaringe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de resposta a um questionário, não há riscos ao paciente ao participar da pesquisa. Os benefícios são muitos grandes pois permitirá a verificação da possível correlação entre uso de enxaguatório com álcool e câncer de boca e orofaringe.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7980

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

Telefone: (11)3091-7980

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

SÃO PAULO, 20 de Dezembro de 2012

Assinador por:
Marcia Turolia Wanderley
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B - Instrumento para a Coleta de Dados

Grupo caso ☐Grupo controle ☐**Dados do prontuário - SÓ GRUPO CASO-**

data entrada __/__/__

Sexo	Feminin ☐	☐	Localização da lesão		
Masculino					
Renda Familiar			Código CID10		
Instrução			Classificação TNM		
Ocupação			Cirurgia	Sim ☐	Não ☐
Estado conjugal	Solteiro(a)		Radioterapia	Sim ☐	Não ☐
	Casado(a)		Quimioterapia	Sim ☐	Não ☐
	Separado(a)		Prótese superior	Sim ☐	Não ☐
	Viúvo(a)		Tipo de prótese		
n° pessoas domicílio			Tempo de uso		
n° quartos domicílio			Prótese inferior	Sim ☐	Não ☐
Peso ant.		Peso dep.	Tipo de prótese		
Altura			Tempo de uso		
			Lembrança de feridas por uso de prótese mal ajustada	Sim ☐	Não ☐
			Com que frequência?		
			Lembrança de feridas por irregularidade de mordida (dentes quebrados ou mal posicionados)	Sim ☐	Não ☐
Idade			Com que frequência?		
Doença, se controle			Escovação dentária	vezes/dia	

Usa fio dental?

Se sim, com que frequência?

Observa sangramento nas gengivas?

Usa enxaguatórios bucais?

Se sim, qual?

Se sim, com que frequência?

Se sim, há quanto tempo?

Quem indicou/como comprou?

Se não usa agora, já usou? Há quanto tempo?

Qual motivo do uso (antes e/ou atual)?

HISTÓRICO DE HÁBITOS (Tabagismo e Etilismo)

Anotar tipo e alterações em quantidade ou frequência de ingestão ao longo da vida, a partir dos 20 anos de idade.

Tabagismo- Marcar 1- Cigarro industrializado, 2. Charuto, 3 cachimbo, 4. cigarro de “palha”			
	Frequência	Quantidade (Cig/dia)	Período
Cigarro (1) (2) (3) (4)			
Cigarro (1) (2) (3) (4)			
Cigarro (1) (2) (3) (4)			
Etilismo			
Cerveja			
Cerveja			
Cerveja			
Vinho			
Vinho			
Vinho			
Destilados			
Destilados			