GABRIELA FURST VACCAREZZA

CONDIÇÕES ORAIS E CÂNCER DE BOCA EM FUMANTES

São Paulo

2007

Gabriela Furst Vaccarezza

Condições orais e câncer de boca em fumantes

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Odontologia Social

Orientador: Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes

São Paulo

2007

FOLHA DE APROVAÇÃO

Vaccarezza GF. Condições orais e o risco de câncer de boca em fumantes
[Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

São Paulo, / /

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____
Titulação: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____
Titulação: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____
Titulação: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor José Leopoldo Ferreira Antunes, por ter me mostrado o verdadeiro significado da palavra MESTRE.

Ao Dr. Pedro Michaluart, por todos estes anos de trabalho em conjunto, por todos os ensinamentos a mim transmitidos.

Ao Professor Alberto Ferraz, por ter me acolhido na disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço desde a graduação, sempre incentivando projetos. E a todos os integrantes da disciplina que colaboraram com o bom andamento do meu trabalho.

Aos residentes, pela ajuda na seleção dos casos.

A Cirene, pelo auxílio na entrevista dos pacientes.

Ao Professor Ubiratan de Paula Santos, por ter sido desde o início muito solícito e aberto as portas da disciplina de Pneumologia. E aos residentes da disciplina pela cooperação na seleção dos controles.

Aos professores da disciplina de Odontologia Social que desde a graduação me incentivam, ensinam e acompanham no caminho da ciência.

Ao meu pai, minha mãe, Kleber, Milton, Miltinho, minhas avós, tias, tios e primos que mesmo muitas vezes sem entender direito o que eu estava fazendo e aonde chegaria me incentivaram a dar mais este passo.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudos (Processo N. 2005/03367-6).

Ao pessoal administrativo do Departamento de Odontologia Social e da Biblioteca pela gentileza com que sempre me atenderam.

Aos amigos e colegas da pós-graduação, novos e já conhecidos, pela companhia e aprendizado.

Vaccarezza GF. Condições orais e câncer de boca em fumantes [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi verificar a hipótese que condições orais (uso de prótese dentária removível, machucados recorrentes devidos a prótese mal adaptada ou a dentes mal posicionados ou quebrados, consumo freqüente de bebidas quentes e escovação dentária irregular ou pouco freqüente) poderiam interagir com tabaco, álcool, padrão alimentar e condição socioeconômica na carcinogênese oral. Foi realizado estudo de caso-controle de base hospitalar (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), com 124 pacientes (22 mulheres e 102 homens) com câncer de boca e igual número de controles sem experiência de câncer atendidos no mesmo hospital para condições não relacionadas à boca. Os pacientes do grupo caso apresentavam neoplasia em diferentes sítios da boca: mucosa jugal (5), área retromolar (6), lábio inferior, aspecto interno (10), gengiva (11), palato (17), assoalho bucal (27) e língua (48). A seleção dos pacientes do grupo controle observou pareamento individual por sexo e idade ($\pm$ cinco anos) com o grupo caso; e pareamento por freqüência quanto à condição de fumantes ou ex-fumantes (não-fumantes não foram incluídos no estudo). Todos os participantes do estudo responderam um questionário detalhando características sócio-demográficas, padrão de consumo de bebidas alcoólicas e tabaco, hábitos alimentares e informações sobre as condições orais de interesse do estudo. A análise estatística usou modelos multivariados de regressão logística condicional,

com estrutura hierárquica dos níveis de determinação. Como resultado desse procedimento de análise, indicou-se que o uso de prótese dentária não associou com câncer de boca ($p=0,090$); no entanto, a lembrança de feridas recorrentes na mucosa oral devido ao uso de prótese mal adaptada teve associação positiva com a chance da doença ($p=0,007$). A lembrança de machucados por dentes quebrados ou fora de oclusão não associou com câncer de boca em fumantes ($p=0,084$). A associação entre câncer de boca e consumo de bebidas quentes ficou no limiar da significância estatística ($p=0,050$). Machucados recorrentes na mucosa oral, devido a próteses mal adaptadas pode ser um fator que contribui com a carcinogênese dos tumores da boca em fumantes; e esse resultado não seria devido à falta de controle pelos demais fatores relevantes na determinação do câncer bucal.

Palavras-Chave: Neoplasias Bucais, Prótese Dentária, Escovação Dentária, Estudos de Casos e Controles

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the hypothesis that conditions of mouth status (the use of dentures, recurrent sores by ill-fitting dentures or ill-positioned or broken teeth, frequent intake of hot beverages and irregular or infrequent tooth brushing) may interact with tobacco, alcohol, diet and socioeconomic status in the carcinogenesis of oral cancer. We performed a hospital-based ("Hospital das Clínicas", School of Medicine, University of São Paulo) case-control study comprising 124 patients (22 women and 102 men) with oral cancer, and the same number of controls without previous or current experience of cancer and with treatment needs unrelated to mouth status. Patients in the case group presented tumors at different sites of the mouth: cheek mucosa (5), retromolar area (6), lower lip, inner aspect (10), gum (11), palate (17), floor of mouth (27) and tongue (48). The selection of controls observed the concurrent pairing for gender and age ($\pm$ five years) with cases, and matching by frequency by smoking status: current or former smokers (never-smokers were not included in the study). All participants responded a detailed questionnaire on socio-demographic characteristics, patterns of alcohol and tobacco consumption, dietary habits and information on conditions of mouth status. Data analysis used multivariate models of conditional logistic regression, observing a hierarchical structure of levels of determination. As a result of this analytical scheme, the use of dentures was reported as not associated with the adjusted odds of mouth

cancer ($p=0.090$). When adjusted by covariates on smoking, alcohol drinking and diet, the association of recurrent sores caused by ill-fitting dentures with the odds of mouth cancer was significant ($p=0.007$). However, recurrent sores by defective teeth were not indicated as a significant contributing factor for the odds of oral cancer in smokers. The association between mouth cancer and the frequent intake of hot beverage was assessed at the threshold of significance ($p=0.050$). Recurrent oral sores due to ill-fitting dentures may be a contributing factor for the carcinogenesis of mouth neoplasms in smokers; and this result is unlikely to be due to insufficient control of covariates.

Keywords: Mouth Neoplasms, Dental Prosthesis, Toothbrushing, Case-Control Studies

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1- Modelo explicativo das etapas seguidas nas análises. Análise de regressão logística condicional pareada por sexo e idade.	36
Tabela 5.1- Distribuição dos pacientes, e a associação, sem ajuste entre câncer de boca e as covariáveis estatuo socioeconômico e comportamento. Análise de Regressão Logística Condicional, pareada por sexo e idade.....	39
Tabela 5.2- (continuação Tabela 5.1) Distribuição dos pacientes, e a associação, sem ajuste entre câncer de boca e a condição oral. Análise de Regressão Logística Condicional, pareada por sexo e idade.	41
Tabela 5.3- Efeito do status socioeconômico, comportamento e condições orais no risco do câncer de boca em fumantes. Análise de regressão logística condicional, modelo multivariado, pareado por sexo e idade.	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 - Modelo hierárquico seguido nas análises35

Figura 5.1 - Distribuição dos pacientes do grupo caso segundo as localizações anatômicas da boca afetadas por câncer37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCCP	Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OR	Odds Ratio
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Principais fatores de risco do câncer bucal.....	19
2.1.1 Tabaco.....	19
2.1.2 Álcool.....	20
2.2 Outros fatores associados ao câncer bucal	21
2.2.1 Dieta	21
2.2.2 Condição Social	23
2.2.3 Condição Oral	24
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2. Objetivos específicos	27
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 Casuística-Material.....	28
4.2 Métodos.....	29
4.2.1 Considerações éticas.....	29
4.2.2 Coleta dos dados	29
4.2.3 Pareamento.....	31
4.2.4 Categorização das variáveis.....	31
4.2.5 Análise dos dados	33
5 RESULTADOS	37

6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE	55
ANEXOS	57

1 INTRODUÇÃO

A industrialização e a urbanização são acompanhadas de modificações nos hábitos de vida das pessoas. Os aspectos referentes ao estilo de vida das populações devem receber atenção quanto a sua possível participação em processos carcinogênicos; a persistência, a intensificação e a introdução de novos hábitos podem colaborar com o desenvolvimento das neoplasias malignas.

Franceschi et al. (2000) classificaram informações sobre a incidência de câncer de boca e faringe no Brasil dentre as mais elevadas a nível mundial; e Wünsch Filho (2002) relatou taxas de incidência da doença na cidade de São Paulo como sendo mais elevadas que em outras cidades brasileiras. Antunes et al. (2001) apontaram a tendência de mortalidade por câncer bucal como sendo estacionária, em níveis elevados na cidade de São Paulo.

Câncer de boca (códigos C00 a C06 da Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão) é uma categoria abrangente de localização para neoplasias, inclui lábios (C00), língua (base C01, outras partes C02), palato (C05), assoalho da boca (C04), gengiva (C03), vestibulo da boca (C06.1), mucosa oral (C06.0), área retromolar (C06.2). Diferentes tumores podem afetar a boca, sendo o carcinoma epidermóide o tipo histológico mais freqüente, mais de 90% (SILVERMAN; GORSKY, 1990; DURAZZO et al., 2005).

A característica multifatorial da etiologia do câncer integra fatores endógenos, como a predisposição genética, e fatores exógenos ambientais e comportamentais. O câncer bucal afeta majoritariamente o sexo masculino e os grupos etários acima de 45 anos de idade (REICHART; 2001).

Estudos epidemiológicos recentes sublinham a desigualdade na distribuição de câncer de boca em diferentes grupos populacionais, sublinhando a associação da condição social com o risco da doença (HASHIBEA et al., 2003). Trabalhos realizados no Brasil também têm identificado a desigualdade social como fator associado ao câncer bucal (ANTUNES et al., 2001; MACIEL; LESSA; RODRIGUES, et al., 2000), com ênfase nas disparidades de renda e níveis educacionais.

Os estudos epidemiológicos têm contribuído para evidenciar a importância de alguns hábitos na incidência da doença, sendo o tabagismo e o etilismo suficientemente reconhecidos como associados à sua etiologia. Hamada et al. (1991) apontaram o uso disseminado de álcool e tabaco nas últimas décadas como fatores que teriam contribuído para a elevada incidência da doença no Brasil, país detentor de taxas entre as mais elevadas do mundo. Todas as formas de consumir o tabaco representam risco para o câncer de boca; o fumo, porém, representa a forma mais consumida é o principal fator associado à doença (JOHNSON, 2001; DÖBRÓSSY, 2005). Winn (2001) relatou que o risco do tabagismo para o câncer bucal é cumulativo, em relação à duração e intensidade do hábito.

O álcool também é considerado agente etiológico do câncer da cavidade oral, exercendo ação independente, (HOMANN et al., 2000; KURKIVUORIRT AL, 2006). e sinérgica com a do tabaco (DÖBRÓSSY, 2005; REICHART, 2001).

Vários estudos têm avaliado hipóteses de hábitos alimentares potencialmente associados à manifestação de câncer bucal. Ao revisar estudos sobre fatores de risco de ordem sócio-cultural para a doença, Zain (2001) sintetizou as evidências disponíveis sobre a associação entre uma dieta mais pobre em nutrientes e risco de desenvolvimento de neoplasias bucais e lesões potencialmente cancerizáveis. Dietas ricas em beta caroteno, frutas frescas, vegetais e fibras parecem exercer

papel protetor em relação ao câncer de boca (KEY et al; 2002; TOPORCOV; ANTUNES; TAVARES, 2004). Deficiências nutricionais também vêm sendo estudadas e parecem estar associadas com o aumento da chance de desenvolver câncer de boca. Deficiências nutricionais poderiam contribuir para a atrofia de mucosa oral, tornando-a mais susceptível a substâncias carcinogênicas de ação local (WOUTERSEN et al., 1999).

Na região sul do Brasil, tem-se investigado o mate, bebida consumida muito quente e com frequência elevada, como outro fator possivelmente associado ao câncer de boca. Embora a literatura aponte o efeito carcinogênico do mate, o mecanismo pelo qual esse efeito se exerce não está totalmente esclarecido. O potencial efeito carcinogênico na boca do consumo de bebidas quentes tem suscitado estudos (GOLDENBERG; GOLZ; JOACHIMS, 2003; GOLDENBERG, 2002; TERRY et al; 2001).

Além do consumo freqüente de bebidas quentes, outros fatores de condição oral, como o uso de dentaduras, freqüentes machucados na mucosa oral devido ao uso de próteses dentárias (parcial e ou total) mal adaptadas, ou por dentes fora de oclusão ou fraturados, e freqüência da escovação bucal, também vêm sendo examinados quanto a sua possível associação com o câncer da boca por estudos que utilizaram diferentes esquemas analíticos (VELLY et al., 1998; ROSENQUIST et al., 2005; GÜNERI et al., 2005).

O reconhecimento de condições orais potencialmente associadas ao câncer de boca pode contribuir para o planejamento de esforços preventivos e instruir programas de promoção da saúde. Essa avaliação, no entanto, envolve complexidades relativas à característica multifatorial da doença, e deve considerar concomitantemente os demais fatores reconhecidamente associados à doença,

como características demográficas, condição socioeconômica, aspectos da dieta e do consumo de tabaco e álcool. O presente estudo teve como objetivo realizar essa avaliação em pacientes fumantes e ex-fumantes para avaliar a hipótese de associação entre esses fatores na chance do câncer de boca.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O conceito de risco tem se ampliado em torno das condições de vida e saúde, assumindo significado mais geral e englobando, em sua definição, várias condições que podem afetar os níveis de saúde de uma população. A ocorrência das doenças reflete o modo de viver das pessoas, suas condições sociais, econômicas e ambientais. A inserção social dos cidadãos participa do desencadeamento de processos patológicos, definindo diferentes riscos de adoecer e morrer (SHEIHAM; WATT, 2000).

A incidência de câncer está associada a uma multiplicidade de causas. O risco de adoecer por câncer reflete, nos indivíduos, a interação entre susceptibilidade genética e fatores ou condições resultantes do modo de vida e do ambiente. Nas populações, o risco de câncer também reflete condições sociais, ambientais, políticas e econômicas (INCA, 2006).

O Ministério da Saúde, através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), indicou o câncer da cavidade bucal como representando cerca de 40% de todos os tumores malignos de cabeça e pescoço. No Brasil, o carcinoma epidermóide é a sétima neoplasia maligna que mais acomete a população, apresentando incidência mais elevada no sexo masculino (Ministério da Saúde, 2005).

2.1 Principais fatores de risco do câncer bucal

Vários estudos indicam incidência mais elevada de câncer de boca no sexo masculino, e nos grupos etários a partir de 40 anos. Franceschi et al. (2000) revisaram quarenta e nove registros de câncer dos cinco continentes, e verificaram que a taxa de incidência do carcinoma epidermóide de boca e faringe é maior no sexo masculino e aumenta de acordo com a idade.

Reichart (2001) relatou que a incidência de câncer de boca varia de acordo com a idade, e com as diferentes exposições a fatores de risco e diferentes regiões geográficas.

Estudo realizado no Brasil também apontou maior número de casos de câncer de boca e faringe em homens (WÜNSCH-FILHO, 2002). Neste trabalho, foi sublinhado o fato de as regiões sul e sudeste compartilharem fatores de risco específicos para a doença, como o elevado consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, além do mate, fator também usual na Argentina e Uruguai. Outros fatores mencionados como potencialmente associados à incidência da doença são más condições socioeconômicas, pobre higiene bucal e fatores nutricionais adversos.

2.1.1 Tabaco

O consumo de tabaco, em suas diversas modalidades, como cigarros, tabaco para mascar ou inalar, tem sido relatado como fator de risco para as doenças da

boca. Todas as formas de consumir o tabaco representam risco para o câncer de boca; o fumo, porém, representa a forma mais consumida e é o principal fator associado à doença (JOHNSON, 2001). O risco é cumulativo, em relação à duração e intensidade do hábito (WINN, 2001). Ao revisar estudos de tipo caso-controle, Winn (2001) apontou os fumantes como sendo submetidos à chance de duas a cinco vezes mais elevada de adoecer que os não fumantes.

Aproximadamente 95% dos casos de câncer de boca e faringe nos Estados Unidos são atribuídos ao uso do tabaco. Para a União Européia, estimou-se que aproximadamente 60% dos casos de câncer de boca nos homens e 30% nas mulheres podem ser atribuídos apenas ao uso de cigarro (DÖBRÓSSY, 2005).

2.1.2 Álcool

Hábito bastante difundido nas culturas ocidentais, o consumo de bebidas alcoólicas também tem sido indicado como fator de risco para câncer do trato aerodigestivo superior (cavidade oral, faringe, laringe, esôfago). Para câncer de cavidade oral e faringe, em especial, estudos de coorte apontaram de duas a cinco vezes mais risco para indivíduos que bebem álcool em excesso que para os bebedores eventuais (UICC, 2007).

O álcool é considerado agente etiológico do câncer da cavidade oral, exercendo ação independente e sinérgica com a do tabaco. O consumo elevado de bebidas alcoólicas pode levar a deficiência nutricional e imunossupressão, aumentando a susceptibilidade a substâncias carcinogênicas (SCHOTTENFELD,

1979). As bebidas alcoólicas também exercem ação solvente, favorecendo a absorção intracelular de substâncias carcinogênicas do tabaco nos tecidos do epitélio bucal (DÖBRÓSSY, 2005). Reichart (2001) explicou a associação entre etilismo e câncer da cavidade oral, em função do aumento de permeabilidade das células da mucosa oral aos agentes carcinogênicos do tabaco. Esses estudos contribuem para desdobrar hipóteses analíticas quanto ao efeito sinérgico do tabaco e álcool na gênese dos tumores malignos da boca, faringe e esôfago. Além disso, estudos apontaram a oxidação do etanol pela flora bucal, produzindo acetildeído, substância considerada como promotor tumoral (HOMANN et al., 2000; KURKIVUORIRT al, 2006).

2.2 Outros fatores associados ao câncer bucal

2.2.1 Dieta

Estima se que, nos países industrializados, fatores relacionados à alimentação são responsáveis por 30% da carga dos cânceres (UICC, 2007). A relação entre câncer e fatores alimentares é complexa e vem sendo estudada quanto a diferentes aspectos: tipos de alimento, frequência de ingestão, micronutrientes e componentes específicos de cada alimento, o modo de preparo, o tamanho das porções, a variedade da alimentação, o equilíbrio calórico, presença de

conservantes, etc. Há evidência científica quanto ao efeito protetor contra o câncer de boca do consumo de frutas frescas, legumes e verduras (KEY et al., 2002).

Uma combinação dos estudos de quimioprevenção e da alimentação como fator de risco para o câncer de boca sugerem que alguns micronutrientes como a vitamina A, C, E, e os carotenos têm um papel protetor na incidência do câncer de boca. O efeito protetor de alguns destes micronutrientes tem sido atribuído à atividade antioxidante. Os antioxidantes reduzem os radicais livres, que podem propiciar a mutação no DNA e modificam a peroxidase de lipídios das membranas celulares (ZAIN, 2001).

Hebert et al. (2002) estudaram pessoas expostas ao tabaco e apontaram o consumo de fibras e micronutrientes como zinco, cálcio e ferro como protetor para o aparecimento de lesões cancerizáveis.

Uma dieta saudável parece ter um papel preventivo no risco de câncer de boca. Estudo caso-controle de base hospitalar, desenvolvido no HCFMUSP, analisou o consumo de diversos itens da dieta, e identificou a ingestão freqüente de alimentos gordurosos (carne de porco, sopa, queijo, bacon e frituras) como fatores associados com a chance de câncer bucal; enquanto o consumo de manteiga e/ou margarina, importante veículo de vitamina A, foi apontado fator de proteção (TOPORCOV; ANTUNES; TAVARES, 2004).

Güneri et al, (2005) reconheceu o consumo de saladas, vegetais e peixe como negativamente associado ao câncer de boca. Greenwald, Clifford e Milner (2001) sugeriram que fatores da dieta podem exercer efeito sobre a integridade da membrana celular, e assim exercer influência tópica na carcinogênese oral. Woutersen et al. (1999) pontuaram que não se tem plenamente estabelecido os mecanismos biológicos que explicam a modulação do efeito da dieta na

carcinogênese oral, mas que há indícios qualitativos e quantitativos quanto ao possível efeito do consumo de lipídios sobre a composição da membrana celular das células normais e neoplásicas. As frutas exerceriam efeito protetor pela limpeza da mucosa oral, colaborando com a retirada dos resíduos da alimentação, enquanto os alimentos gordurosos contribuiriam para fixar nos tecidos bucais as substâncias carcinogênicas do tabaco. Nesse sentido, a dieta exerceria importante efeito tópico na mucosa oral, podendo contribuir ou dificultar a progressão de processos carcinogênicos em fumantes.

2.2.2 Condição Social

Estudos epidemiológicos relatam a associação entre condição social e risco de câncer de boca. Essa associação é complexa e sugere diferentes possibilidades. Hashibe et al. (2003) apontaram indivíduos com alto nível socioeconômico tinham um OR que indicava proteção à lesões pré-malignas orais. Também apontou que os indivíduos com renda menos elevada tinham padrão alimentar mais pobre em frutas frescas e vegetais; além de maior consumo de bebidas alcoólicas e tabaco. Também no Brasil tem-se identificado a desigualdade social como fator associado ao câncer bucal. Antunes et al. (2001) relataram a associação entre mortalidade pela doença e indicadores socioeconômicos dos distritos da cidade de São Paulo.

2.2.3 Condição Oral

O consumo habitual de bebidas quentes tem sido discutido e avaliado na literatura como fator potencialmente associado ao risco de câncer de cabeça e pescoço. Em especial, tem-se avaliado o costume de consumir mate, bebida servida extremamente quente, e comum no sul do Brasil, Argentina, Uruguai, Paraguai, Alemanha, Síria, Líbano e nordeste de Israel, como fator possivelmente associado à chance de câncer de boca, faringe e esôfago. A hipótese de que bebidas quentes aumentam o risco de câncer tem sido testada em vários estudos; com resultados nem sempre concordantes. Terry et al. (2001), por exemplo, apontaram que o consumo de bebidas quentes não está associado ao aumento do risco de câncer de cabeça e pescoço. A função da bebida quente e do mate na carcinogênese oral não está totalmente esclarecida. Também se aventou a hipótese de que o mate teria efeito carcinogênico independente da temperatura com que é consumido (GOLDENBERG; GOLZ; JOACHIMS, 2003; GOLDENBERG, 2002).

Na Turquia, foi realizado estudo multicêntrico, do tipo caso-controle, para identificar a associação de diversos fatores de risco e câncer de boca. Foram pesquisadas condições sócio-demográficas, padrão de consumo de álcool, tabaco, hábitos alimentares e condição oral. Nesta amostra de pacientes, ter uma pobre higiene oral, relatar lembrança de feridas por próteses e ser homem associou-se positivamente com chance aumentada da doença. Por outro lado, o consumo habitual de saladas, vegetais e peixe indicou efeito de proteção (GÜNERI et al., 2005).

Balaram et al. (2002) avaliaram a frequência de escovação dentária como fator de proteção para o câncer de boca e observaram que um padrão deficiente de higiene oral associava positivamente com a chance da doença. Rosenquist et al. (2005) e Moreno-López et al. (2000) também efetuaram avaliação desse fator e identificaram a escovação dentária diária como fator de proteção independente para o câncer de boca, após ajuste na análise para o consumo de tabaco e álcool.

Em estudo caso-controle realizado no Brasil, a frequência de escovação dentária menor que uma vez por dia associou positivamente com a chance de câncer de língua e gengiva. Feridas recorrentes na mucosa oral por uso de prótese dentária mal ajustada associaram com câncer de língua (VELLY et al., 1998).

Guha et al. (2007) relataram más condições orais, ausência de dentes permanentes, uso regular de enxaguatórios bucais, não uso da escova de dente, nunca ter consultado o cirurgião dentista como fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço, independente do uso de tabaco e álcool. Entretanto, o uso de dentadura e a duração do uso, não tiveram associação positiva com câncer de cabeça e pescoço.

Em Turim, Itália, realizou-se estudo para avaliar a prevalência de lesões na mucosa oral, e se indicou o consumo de tabaco, álcool e uso de próteses dentárias removíveis como relacionados com a presença de lesões na mucosa oral (PENTENERO et al., 2007). Tuominen (2003), estudando o mesmo aspecto, apontou os usuários de próteses dentárias removíveis como sujeitos a mais lesões na mucosa oral que os não usuários.

Em estudo conduzido na Turquia para avaliar a prevalência e distribuição das lesões orais na população, foram selecionados randomicamente 765 indivíduos de um distrito de Istambul, com idade média de 35,6 anos. Neste estudo, demonstrou-

se que 4,3% dos indivíduos apresentavam lesões devidas ao uso de prótese dentária removível. Quando analisados apenas a faixa etária mais elevada (65 anos ou mais), a proporção de indivíduos com lesões na mucosa oral devido ao uso das próteses foi de 14,1% (MUMCU et al., 2005). Em semelhante estudo realizado na cidade de Oviedo, Espanha, foram encontradas lesões por próteses dentárias mal ajustadas em 6,5% dos examinados (VALLEJO et al., 2002). Estudo realizado nos Estados Unidos examinou 17.235 adultos a partir de dezessete anos, e 27,9% tinham pelo menos uma lesão na mucosa oral. Na avaliação de *odds ratio*, os indivíduos com setenta anos ou mais apresentaram duas vezes mais chance de lesões na mucosa oral que os de 17 a 29 anos. A chance de apresentar lesões na mucosa oral aumentava nos usuários de prótese dentária removível, nos fumantes e nos indivíduos de idade mais avançada (SHULMAN; BEACH; RIVERA-HIDALGO, 2004). Figueiral et al. (2007) em estudo com 140 pacientes (18 a 86 anos de idade) em Portugal, apontaram que 45,3% dos usuários de prótese dentária removível tinham lesões na mucosa oral decorrentes desse uso.

No Brasil, em estudo considerando apenas os usuários de próteses dentárias removíveis, foram relatadas lesões na mucosa oral decorrentes do uso das próteses mal adaptadas em 56% dos homens (a maioria na faixa etária de 50 a 69 anos) e 72% das mulheres (a maioria na faixa etária de 60 a 79 anos) (COELHO; SOUSA; DARE, 2004).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre condições orais e chance de câncer bucal em pacientes expostos ao tabaco (fumantes e ex-fumantes).

3.2 Objetivos específicos

Caracterizar a distribuição das seguintes condições orais – (1) frequência de consumo de bebidas quentes; (2) frequência de escovação dentária; (3) uso de próteses dentárias removíveis (total e/ou parcial); (4) relato de machucados frequentes na mucosa oral por uso de prótese dentária mal adaptada; e (5) relato de machucados frequentes na mucosa oral por dentes fraturados ou fora de oclusão – em pacientes com câncer bucal (grupo caso) e em pacientes não afetados pela doença (grupo controle); e comparar os resultados controlando estatisticamente a variação por condições sócio-demográficas e comportamentais (consumo de álcool, tabaco e dieta) na amostra.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística-Material

Composição da amostra

Foram entrevistados 124 pacientes fumantes ou ex-fumantes, todos portadores de carcinoma epidermóide de boca (códigos C00 a C06 da Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão) e atendidos no ambulatório da Disciplina de Câncer de Cabeça e Pescoço – DCCP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP para comporem o grupo caso. Todas as entrevistas foram realizadas de julho de 2006 a junho de 2007, independente da data de início do tratamento.

Para o grupo controle foram entrevistados 124 pacientes, fumantes ou ex-fumantes, selecionados nos ambulatórios das Disciplinas de Pneumologia e de Urologia do HCFMUSP. Como critério de elegibilidade para participação no grupo controle, além de compreender e concordar em participar do estudo, o paciente não poderia ter diagnóstico de câncer, nem ter tido a doença no passado. Foi realizada inspeção visual da boca, e os pacientes que apresentaram qualquer lesão de mucosa oral foram encaminhados para elucidação diagnóstica e não foram incluídos no grupo controle.

4.2 Métodos

4.2.1 Considerações éticas

Todos pacientes entrevistados compreenderam o estudo e assinaram o termo de consentimento preparado segundo as diretrizes do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP. O projeto do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HCFMUSP (ANEXO A) e FOU SP (ANEXO B).

O termo de consentimento constou de três vias: a primeira foi arquivada como parte da documentação do estudo; a segunda foi entregue ao entrevistado; e a terceira foi anexada ao prontuário do paciente.

4.2.2 Coleta dos dados

Para verificar a associação entre a condição bucal e o câncer de boca foi utilizado estudo caso-controle de base hospitalar (SCHLESSELMAN, 1982).

Todos os pacientes foram entrevistados por duas entrevistadoras, previamente treinadas para aplicação do questionário utilizado como instrumento da coleta de dados. Esse questionário continha itens específicos para registrar informações sócio-demográficas dos pacientes: sexo, idade, renda, instrução, ocupação, estado conjugal e características do domicílio. O questionário também continha campos

para registro de informações clínicas dos pacientes do grupo caso (tratamentos realizados, localização e classificação do tumor), as quais foram obtidas nos prontuários médicos dos pacientes.

O questionário também registrava dados sobre as condições de interesse para o presente estudo (uso de prótese dentária, lembrança de feridas recorrentes de mucosa oral em decorrência do uso de próteses mal adaptada ou dentes fraturados ou mal posicionados, frequência de consumo de bebidas quentes – café, chás e mate – e escovação dentária) e sobre os fatores de exposição necessários para controlar a análise comparativa (consumo de tabaco, álcool e características da dieta).

Para estabelecer o padrão da dieta, foi utilizado um extenso questionário de frequência alimentar, baseado em questionário utilizado em estudo prévio (TOPORCOV; ANTUNES; TAVARES, 2004). Esse questionário permitia o registro da frequência semanal de consumo de diferentes itens alimentares, durante a vida adulta. Para os pacientes do grupo caso, o período de referência para o preenchimento do questionário de frequência alimentar era a vida adulta, considerando a partir dos vinte anos de idade e até dois anos antes do diagnóstico. Para evitar uma possível confusão com alterações alimentares devidas à doença ou seu tratamento, uma coluna adicional permitia o registro em separado da condição atual. Para o grupo controle o padrão alimentar também era referido à vida adulta, após os vinte anos. O questionário de frequência alimentar utilizado foi apresentado no APÊNDICE A.

Os dados coletados foram informatizados sob a forma de planilha eletrônica de dados. À medida que novos pacientes, tanto do grupo caso como controle, iam sendo entrevistados, a base de dados era realimentada.

4.2.3 Pareamento

Na seleção de casos e controles o sexo, categorizado em feminino e masculino, a idade, valor exato em anos (mais ou menos cinco), foram objeto de pareamento individual. Para as variáveis relativas à exposição acumulada ao álcool e ao tabaco, as medidas de frequência de consumo de diferentes itens alimentares e condição socioeconômica, as informações levantadas não foram objeto de pareamento, mas sim de inclusão nos modelos estatísticos de análise. A condição de exposição ao tabaco (fumantes ou ex-fumantes) foi objeto de pareamento por frequência nos grupos caso e controle.

4.2.4 Categorização das variáveis

As variáveis explicativas foram preferencialmente classificadas em três categorias, visando permitir a comparação do efeito diferencial de níveis de exposição progressiva aos fatores de interesse sobre a chance de câncer de boca.

O status socioeconômico foi avaliado em termos de renda familiar e grau de instrução. A renda foi mensurada em número de salários mínimos (trezentos reais, durante a maior parte do período de referência da coleta de dados) e estratificada em menos de dois, de dois a cinco e mais que cinco salários mínimos. Instrução foi medida em anos de estudo e estratificada em menos de cinco, de cinco a oito e mais que oito anos de escolaridade formal.

O consumo de tabaco ao longo da vida foi mensurado considerando a experiência de cada indivíduo; isto é, a exposição cumulativa durante a vida. A medida de maços-ano foi construída através da multiplicação do número de maços diários pelo número de anos do hábito, somando os períodos conforme o relato de diferentes padrões de consumo, segundo metodologia descrita por Boffetta et al. (1999). Cada charuto foi considerado como equivalente a quatro cigarros e um forninho de cachimbo a três cigarros. Os resultados foram categorizados em menos de 20, de 20 a 40 e mais que 40 maços-ano. Foram considerados ex-fumantes os indivíduos que abandonaram o hábito a pelo menos um ano e haviam fumado mais de cem cigarros.

O consumo de álcool considerou o tipo de bebida usualmente consumida, o tempo e quantidade ingerida. A variável foi expressa em drinques diários multiplicado pelo número de anos dos padrões de consumo de bebidas alcoólicas durante a vida. Como padrão de drink, considerou-se a dose de 15.6 mL de etanol puro, o que corresponde a 312 mL de cerveja, 130 mL de vinho, 52 mL de licor e 38 mL de destilados (cachaça), segundo metodologia descrita por Hashibe et al. (2007). Os resultados foram categorizados em menos de 12, de 12 a 180 e mais de 180 drinques-ano.

Para o cálculo de interação entre o consumo de tabaco e álcool, foram multiplicadas as duas medidas para cada participante do estudo, com a posterior classificação em tercís da distribuição global (casos e controles).

A avaliação de frequência de consumo de diferentes itens alimentares permitiu a utilização de três variáveis para indicar aspectos do padrão da dieta. O consumo de frutas frescas em geral, foi categorizado em menos de três vezes por semana, de três a seis e mais que seis vezes por semana. Bacon ou toucinho,

ingrediente usual do padrão alimentar brasileiro, empregado como tempero para o preparo de feijão, foi utilizado como indicação da ingestão de gordura animal. O consumo desse item foi categorizado em zero, uma a três e mais que três vezes por semana. O consumo de gordura saturada na forma de frituras (batata e mandioca frita, pastéis e salgadinhos fritos) foi categorizado em menos de três e três ou mais vezes por semana.

O uso de prótese dentária removível e a lembrança de feridas recorrentes por prótese mal ajustada ou por dentes fraturados ou fora de oclusão foram categorizados de modo dicotômico (sim ou não). As demais condições orais foram categorizadas da seguinte maneira: escovação dentária diária – zero ou uma, duas e três ou mais que três vezes por dia; ingestão de bebidas quentes – menos de oito, oito a 14 e mais que 14 vezes por semana.

4.2.5 Análise dos dados

A análise estatística usou regressão logística condicional multivariada, (HOLFORD, 2002) para identificação dos fatores associados à chance de câncer de boca. A medida de associação utilizada foi o *odds ratio* (razão de chances), seu respectivo intervalo de confiança (95%), e valor de p (nível de significância da associação).

O delineamento de modelos multivariados seguiu esquema de análise hierárquica integrando ajuste dos fatores associados segundo sua condição mais

distal ou proximal, segundo procedimento analítico proposto por Victora et al. (1997).

A figura 4.1 ilustra o modelo hierárquico empregado nas análises.

As variáveis explicativas foram classificadas em três níveis de determinação de acordo com a ordenação mais distal ou proximal dos fatores de exposição na estrutura hierárquica da análise. O nível de determinação 1 – “status socioeconômico” – se refere à renda e instrução. O nível 2 – “comportamento” – se refere às informações do padrão alimentar e do consumo de álcool e tabaco. O nível 3 – “condição oral” – se refere às características bucais de interesse do estudo. Para cada nível hierárquico a análise de regressão logística condicional foi realizada para avaliar a associação entre o câncer de boca e as variáveis explicativas, com ajuste pelos fatores mais distais.

Figura 4.1 - Modelo hierárquico seguido nas análises

A tabela 4.1 detalha a explicação do procedimento analítico, indicando as etapas seguidas para a avaliação hierárquica do efeito das condições orais sobre a chance de câncer de boca em fumantes e ex-fumantes, segundo os ajustes realizados por status socioeconômico e fatores comportamentais.

A significância das associações considerou como ponto de corte o valor de p igual a 0,05. A análise estatística utilizou o software Stata 8.0; 2003.

Tabela 4.1 - Modelo explicativo das etapas seguidas nas análises. Análise de regressão logística condicional pareada por sexo e idade

Modelo	Equação (variáveis explicativas)	Interpretação
1 Status. Socioeconômico (SES)		
Nível 1: Instrução	Instrução	Efeito da instrução; sem ajuste das outras variáveis.
Nível 2: Renda Familiar	Instrução + Renda Familiar	Efeito da renda familiar ajustada para o efeito de confusão da instrução. .
2. SES + comportamento		
Nível 1: tabaco e álcool	SES + tabaco	Efeito do tabaco, ajustado para o efeito de confusão da instrução e renda.
	SES + álcool	Efeito do álcool, ajustado para o efeito de confusão da instrução e renda.
	Interação entre tabaco e álcool	Efeito do consumo concomitante do tabaco e álcool, ajustado para o efeito de confusão da instrução e renda.
Nível 2:dieta	SES + tabaco + álcool + dieta	Efeito do consumo de frutas, bacon e frituras, ajustado para o efeito de confusão entre eles, instrução, renda, tabaco e álcool.
3. Condições Orais	SES + comportamento + condições orais	Efeito do (i) uso de prótese removível; (ii) lembrança de machucados recorrentes por prótese; (iii) lembrança de machucados recorrentes por dentes fora de oclusão ou quebrados, (iv) frequência do consumo de bebidas quentes, e (v) frequência da escovação dentária, ajustado para o efeito de confusão da instrução, renda, tabaco, álcool e dieta.

5 RESULTADOS

Foram entrevistados 124 pacientes com câncer bucal (e o mesmo número de pacientes para o grupo controle), sendo 22 mulheres e 102 homens, 14% com menos de 50 anos, 37% de 50 a 59 anos, 30% de 60 a 69 anos, e 19% com 70 anos ou mais. Dos pacientes do grupo caso, 38% tinham câncer na língua, 22% no assoalho bucal, 14% no palato. Os demais foram afetados por tumores na mucosa jugal, área retromolar, lábio inferior (aspecto interno) e gengiva (Figura 5.1).

Figura 5.1- Distribuição dos pacientes do grupo caso segundo as localizações anatômicas da boca afetadas por câncer

Dos 124 pares de pacientes, 73 casos e 53 controles tinham menos que cinco anos de estudo, 63 pacientes do grupo caso e 41 do grupo controle tinham renda familiar menor que dois salários mínimos (Tabela 5.1). O perfil de renda e escolaridade indicou melhores condições socioeconômicas para o grupo controle que para o grupo caso. A Tabela 5.1 também aponta que os pacientes do grupo caso tiveram padrão de consumo mais elevado de álcool e de tabaco que os pacientes do grupo controle.

Tabela 5.1- Distribuição dos pacientes nos grupos caso e controle, segundo categorias de exposição a fatores socioeconômicos e comportamentais, e medidas de associação bruta (não ajustada). Análise de regressão logística condicional, pareada por sexo e idade

Variáveis	Categorias	Casos N	Controles N	Odds Ratio sem ajuste Intervalo de confiança 95%	Valor de P
1. Status socioeconômico					
Instrução (anos de estudo)	Menos de 5	73	53	0.40 (0.21-0.76)	0.005
	De 5 a 8	30	32		
	Mais de 8	21	39		
Renda familiar (salários mínimos)	Menos de 2	63	41	0.22 (0.10-0.46)	<0.001
	De 2 a 5	49	40		
	Mais de 5	12	43		
2. Comportamento, nível 1.					
Consumo cumulativo de tabaco (maços p/ dia x anos)	Menos de 20	37	51	1.94 (1.03-3.66)	0.039
	De 20 a 40	43	42		
	Mais de 40	44	31		
Consumo cumulativo de álcool (drinks p/ dia x anos)	Menos de 12	23	58	10.01 (4.10-24.45)	<0.001
	De 12 a 180	38	43		
	Mais de 180	63	23		
Interação entre álcool e tabaco (tercis)	Primeiro tercil	18	44	12.09 (4.71-31.02)	<0.001
	Segundo tercil	32	55		
	Terceiro tercil	74	25		
2. Comportamento, nível 2.					
Frequência de consumo de frutas.	<3 vezes p/ semana	90	48	0.22 (0.11-0.46)	<0.001
	3 a 6 vezes p/ semana	19	45		
	> 6 vezes p/ semana	15	31		
Frequência de consumo de bacon.	Nunca	23	69	11.48 (4.68-28.15)	<0.001
	1 a 3 vezes por semana	40	34		
	> 3 vezes p/ semana	61	21		
Frequência de consumo de frituras.	< 3 vezes p/ semana	35	98	8.86 (4.27-18.43)	<0.001
	3 ou + vezes p/ semana	89	26		

No que se refere ao padrão alimentar, 90 pacientes do grupo caso relataram consumir frutas frescas menos de três vezes por semana ao longo da vida adulta; no grupo controle, a quantidade de pacientes nessa categoria foi menor: 48. O consumo de bacon ou toucinho foi mais elevado no grupo caso (61 consumiam mais de três vezes por semana) que no grupo controle (21). No que se refere ao consumo de frituras, 89 pacientes com câncer relataram consumo três ou mais vezes por semana até dois anos antes do diagnóstico; no grupo controle, essa quantidade foi de 26 pacientes.

A Tabela 5.1 sintetiza esses e os demais dados relativos à distribuição dos pacientes nos grupos caso e controle, segundo categorias de exposição os fatores de interesse do estudo. Além disso, a Tabela 5.1 apresenta os indicadores da análise de associação entre esses fatores e a chance de câncer bucal.

Noventa e cinco pacientes do grupo caso e 78 do grupo controle utilizavam próteses dentárias removíveis. No primeiro grupo, 49 queixaram-se de feridas recorrentes por próteses mal adaptadas; no segundo grupo, esse número foi 14. Quando questionados sobre a lembrança de machucados recorrentes por dentes fraturados ou mal posicionados, 17 pacientes do grupo caso e apenas dois do grupo controle responderam afirmativamente (Tabela 5.2). No que se refere à frequência do consumo de bebidas quentes, 54 pacientes do grupo caso e 40 do grupo controle foram classificados na categoria de consumo mais elevado. Cinquenta e seis pacientes do grupo caso e 15 do controle relataram não escovar os dentes diariamente, ou fazê-lo uma única vez, como o padrão da vida adulta. Todas as condições orais avaliadas associaram significativamente com a chance de câncer de boca na análise não-ajustada pelos demais fatores de exposição (Tabela 5.2).

Tabela 5.2- Distribuição dos pacientes, e a associação, sem ajuste entre câncer de boca e a condição oral. Análise de Regressão Logística Condicional, pareada por sexo e idade

Variáveis	Categorias	Casos N	Controles N	Odds Ratio sem ajuste Intervalo de confiança 95%	Valor de P
3. Condição Oral					
Uso de prótese dentária removível	Não	29	46	2.00 (1.12-3.58)	0.020
	Sim	95	78		
Lembrança de machucados por prótese	Não	75	110	4.89 (2.39-10.01)	<0.001
	Sim	49	14		
Lembrança de machucados por dentes	Não	107	122	8.50 (1.96-36.79)	0.004
	Sim	17	2		
Frequência de ingestão de bebidas quentes	<8 vezes p/ semana	44	61	1.82 (1.04-3.17)	0.036
	8-14 vezes p/ semana	26	23		
	>14 vezes p/ semana	54	40		
Escovação dentária	0 ou 1 vez p/ dia	56	15	0.20 (0.10-0.41)	<0.001
	2 vezes p/ dia	43	63		
	3 ou mais vezes p/ dia	25	46		

Quando foi efetuado o controle hierárquico das exposições, algumas das associações foram identificadas como não significantes, apesar dos resultados iniciais da análise não-ajustada. Quando controlado por renda, instrução, consumo de álcool e tabaco e fatores alimentares, o uso de prótese dentária removível não associou com chance mais elevada para a doença (OR = 2,21; $p = 0,090$). Quando simultaneamente controlado pelo relato de feridas recorrentes por prótese mal ajustada, o indicador de associação com câncer bucal (*odds ratio*) reduziu ainda mais sua magnitude e significância: 1,40 (0,51-3,87; intervalo de confiança 95%, $p=0,513$, resultado não apresentado nas tabelas).

No modelo multivariado final, observou-se ainda que a lembrança de feridas recorrentes por uso de prótese mal adaptada associou positivamente com a chance de câncer bucal (OR = 4,58; $p = 0,007$). Escovação dentária (OR = 0,56; $p = 0,288$) e lembrança de machucado por dentes mal posicionados ou fraturados (OR = 4,81; $p = 0,084$) não tiveram associação estatisticamente significativa com câncer bucal. A associação entre frequência de consumo de bebidas quentes e chance de câncer de boca foi identificada como estando no limiar de associação estatisticamente significativa (OR = 2,79; $p = 0,050$) (Tabela 5.3).

Tabela 5.3- Avaliação hierárquica do efeito de status socioeconômico, comportamento e condições bucais no risco do câncer de boca em fumantes e ex-fumantes. Análise de regressão logística condicional, modelo multivariado, pareado por sexo e idade

Variáveis	Odds Ratio ajustado (Intervalo de confiança 95%)	Valor de p
1. Status socioeconômico (SSE)		
Instrução	0.40 (0.21-0.76)	0.005
Renda (ajustado para instrução)	0.26 (0.12-0.59)	0.001
2. Comportamento, nível 1 (ajustado por SSE).		
Consumo de tabaco durante a vida	2.21 (1.10-4.46)	0.026
Consumo de álcool durante a vida	8.41 (3.18-22.20)	<0.001
Interação álcool e tabaco	10.94 (3.97-30.18)	<0.001
2. Comportamento, nível 2 (ajustado por SSE e comportamento).		
Frequência de consumo de frutas	0.30 (0.11-0.83)	0.020
Frequência de consumo de bacon	5.24 (1.50-18.36)	0.010
Frequência de consumo de fritura	4.08 (1.67-9.96)	0.002
3. Condição oral (ajustado por SES e comportamento, nível e 2).		
Uso de prótese dentária removível	2.21 (0.88-5.54)	0.090
Machucados por prótese	4.58 (1.52-13.76)	0.007
Machucados por dentes	4.81 (0.81-28.50)	0.084
Frequência de consumo de bebidas quentes	2.79 (1.00-7.80)	0.050
Escovação dentária	0.56 (0.20-1.62)	0.288

6 DISCUSSÃO

O achado mais importante do estudo foi a associação entre lembrança de feridas recorrentes por prótese dentária mal adaptada e chance de câncer de boca. Essa observação foi obtida por meio de análise multivariada, com ajuste de variáveis segundo estrutura hierárquica dos fatores relevantes de exposição sócio-demográfica e comportamental como o consumo de tabaco, álcool e aspectos da dieta. Como todos os pacientes eram fumantes e ex-fumantes, esse resultado é compatível com a hipótese de que a irritação epitelial crônica da mucosa oral seja coadjuvante do efeito carcinogênico do tabaco. Esta observação também é compatível com outros estudos que identificaram o uso de próteses mal adaptadas como fator associado à chance de câncer da cavidade oral, usando diferentes esquemas analíticos (VELLY et al., 1998; ROSENQUIST et al., 2005; GÜNERI et al., 2005).

Este estudo também apresentou como resultado a ausência de associação entre chance de câncer bucal e uso de prótese dentária removível (total e parcial). Essa observação é consistente com estudo anterior realizado na cidade de São Paulo (AGUILAR et al., 2006), o qual também apontou o uso de dentaduras como condição segura, no que se refere à chance de câncer na cavidade oral. Essa observação também é consistente com um levantamento mais abrangente de dados relativos à Europa Central e América Latina (GUHA et al., 2007), o qual também focalizou especificamente pacientes fumantes e ex-fumantes.

Apesar de a lembrança de feridas recorrentes causadas por prótese mal adaptada ter associado de modo estatisticamente significante com a chance de

câncer de boca, o mesmo não se verificou para a lembrança de feridas causadas por dentes fraturados ou mal posicionados. No entanto, essa avaliação foi prejudicada pelo tamanho relativamente reduzido da amostra, uma vez que apenas dois pacientes do grupo controle relataram essa condição. Nesse sentido, o presente estudo não é conclusivo quanto a esse resultado, e o relato de ausência de associação necessita de verificações adicionais envolvendo amostras mais amplas. Estudos anteriores apontaram associação positiva entre a chance de câncer de boca e a presença de dentes quebrados (VELLY et al., 1998) e a presença de dentes fora de oclusão (ROSENQUIST et al., 2005).

O presente trabalho também não foi conclusivo para a avaliação do consumo freqüente de bebidas quentes enquanto potencial fator de modificação da chance de câncer da cavidade oral, uma vez que a razão de chances ajustada pelo modelo hierárquico ficou no limite de significância estatística. Quanto a esse aspecto, a literatura relata resultados controversos. Gangane et al. (2007) apontou associação positiva, Gridley et al. (1990) sustentaram a ausência de associação significativa. A associação positiva entre chance de câncer de esôfago e ingestão de bebidas quentes tem sido identificada em um número mais elevado de estudos; entretanto, também para essa associação, há o relato de achados controversos. Castellsague et al. (2000) apontaram associação positiva, enquanto Terry et al. (2001) relataram ausência de associação significativa.

A freqüência da escovação dentária não associou positivamente com o câncer de boca. Este resultado traz evidências adicionais à literatura, que também contém controvérsias quanto a esse aspecto. Velly et al. (1998), em estudo realizado no Brasil, apontaram escovação dentária pouco freqüente como associada à chance de câncer de boca; no entanto, Guha et al. (2007), utilizando dados da Europa

Central e América Latina, apontaram ausência de associação significativa entre frequência de escovação dentária e câncer de boca.

Como o uso de prótese dentária removível e a escovação dentária pouco frequente são condições desigualmente distribuídas na população, e afetam preferencialmente os estratos sociais menos favorecidos, não é surpreendente reconhecer que a avaliação de associação com a chance de câncer bucal tenha resultado não-significante do ponto de vista estatístico, quando as razões de chance foram ajustadas por renda familiar e grau de instrução, apesar de os indicadores de associação não ajustados terem sido significantes. A carga da doença já foi relatada como associada com condição socioeconômica no contexto brasileiro (ANTUNES et al., 2001; WÜNSCH-FILHO 2002), o que justifica a importância de efetuar o ajuste pelas variáveis de controle para a avaliação desses fatores.

Hábitos alimentares podem exercer efeitos tópicos sobre a mucosa bucal, contribuindo para facilitar ou dificultar a absorção dos componentes carcinogênicos do tabaco. Greenwald, Clifford e Milner (2001) discutiram os processos pelos quais a ingestão de gorduras pode contribuir para a carcinogênese oral, incluindo efeitos na integridade da membrana celular, aumento da peroxidase de lipídios e prejuízos ao processo metabólico de nutrientes. Woutersen et al. (1999) afirmaram que os mecanismos biológicos que explicam o efeito da gordura enquanto modulador de processos carcinogênicos da boca não estão plenamente estabelecidos. No entanto, haveria indicações convincentes de que diferenças qualitativas e quantitativas da ingestão de lipídios podem alterar a composição dos ácidos fáticos da membrana celular, tanto para células normais como para as neoplásicas.

Esses argumentos são consistentes com a presente verificação do consumo habitual de gorduras como deletério e do consumo de frutas como protetor, pois

contribui para a remoção de resíduos de gordura animal e saturada da mucosa bucal. Estes argumentos justificam a inserção desses aspectos da dieta habitual como fatores de ajuste da análise entre a chance de câncer da cavidade oral e os fatores bucais de interesse.

Este estudo adotou critérios de elegibilidade restritos. Um único hospital foi avaliado; e pacientes com dor ou restrição de fala não foram entrevistados, pois não foi utilizado o recurso de entrevistar o acompanhante. Não-fumantes e pacientes que preferiram não dispor seu tempo para responder o questionário também foram excluídos. Essas opções restringiram o número de pacientes entrevistados. O pareamento individual por sexo, idade e o pareamento por frequência por hábito de fumar (fumantes e ex-fumantes) também dificultaram a obtenção de um número mais elevado de participantes nesse estudo.

A amostra resultante compreendeu apenas 124 pares (casos e controles), o que levou a razões de chances ajustadas relativamente instáveis, isto é, com grande amplitude de intervalos de confiança, na análise de regressão logística. Apesar dessa observação, o ajuste de modelos multivariados, com estrutura hierárquica, propiciou a avaliação de associações entre as cinco condições bucais e câncer bucal, com ajuste por diferentes níveis de instrução e renda, padrões alimentares e exposição ao tabaco e ao álcool ao longo da vida.

Estudos caso-controle de base hospitalar são objeto de crítica quanto ao possível viés na seleção de participantes (SCHLESSELMAN, 1982). No entanto, a seleção de controles foi exclusivamente efetuada em unidades ambulatoriais, e apenas pacientes sem câncer ou história de câncer foram selecionados. Além disso, não foram incluídos pacientes que apresentassem necessidades de tratamento relacionadas a alguma condição bucal. Acredita-se que a adoção desses critérios

tenha contribuído para reduzir o potencial viés de seleção reconhecido para estudos caso-controle de base hospitalar.

7 CONCLUSÃO

Esse estudo confirmou a associação a lembrança de machucados recorrentes de mucosa oral devidos ao uso de prótese dentária removível mal adaptada e carcinoma epidermóide de boca em pacientes expostos ao tabaco. Esta observação reforça a hipótese de que a irritação física crônica da mucosa oral pode contribuir para potencializar o efeito carcinogênico do tabaco na boca, o que deve ser cuidadosamente considerado no planejamento de serviços odontológicos para adultos e idosos. Além de melhorias na qualidade de vida dos pacientes e em aspectos estéticos e funcionais do sistema estomatognático, uma correta aplicação e monitoramento de próteses dentárias removíveis constitui uma oportunidade para prevenção de câncer bucal que não deve ser negligenciada.

Observou-se também que o uso de prótese dentária não se associou com chance mais elevada para a doença, indicando que essa condição é segura, no que diz respeito à chance de câncer bucal. A frequência de escovação dentária também não associou significativamente com a chance de câncer bucal. Para as demais condições bucais examinadas (frequência de ingestão de bebidas quentes e lembrança de machucados recorrentes na mucosa oral devidos a dentes fraturados ou mal posicionados), o presente estudo não foi conclusivo.

REFERÊNCIAS¹

Aguilar LT, Antunes JLF, Lehn CN, Marcucci G. Prótese, higiene, escolaridade e renda no risco do carcinoma epidermóide bucal: estudo caso-controle. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2006;60(1):26-30.

Antunes JLF, Biazevic MGH, Araujo ME, Tomita NE, Chinellato LEM, Narvai PC. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. *Oral Oncol* 2001;37(4):345-50.

Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int. J Cancer* 2002;98(3):440-5.

Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(8):697-701.

Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000;88(4):658-64.

Coelho CMP, Sousa YTCS, Dare AMZ. Denture-related oral mucosal lesions in a Brazilian school of dentistry. *J Oral Rehabil* 2004;31(2):135-9.

Döbrössy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev* 2005;2(1):9-17.

Durazzo MD, Araujo CEN, Brandao JSN, Potenza AS, Costa P, Takeda F, et al. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. *Clinics* 2005;6(4):293-8.

Figueiral MH, Azul A, Pinto E, Fonseca PA, Branco FM, Scully C. Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors – a large cohort. *J*

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódico segundo base de dados MEDLINE.

Oral Reabil 2007;34(6):448–55.

Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N; Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36(1):106-15.

Gangane N, Chawla S, Subodh A, Gupta S, Sharma SM. Reassessment of risk factors for oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8(2):243-8.

Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. The beverage maté: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck* 2003; 25(7): 595-601.

Goldenberg D. Maté: a risk factor for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2002;38(7):646–9.

Greenwald P, Clifford CK, Milner JA. Diet and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2001;37(8):948-965.

Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Winn DM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Preston-Martin S, Austin DF, Fraumeni JF Jr. Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer* 1990; 14(3-4): 219-25.

Guha N, Boffetta P, Wünsch-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*. In press 2007.

Güneri P, Cankaya H, Yavuzer A, Güneri EA, Erisen L, Özkul D, et al. Primary oral cancer in a Turkish population sample: Association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition. *Oral Oncol* 2005;41(10):1005–12.

Hamada GS, Bos AJ, Kasuga H, Hirayama T. Comparative epidemiology of oral cancer in Brazil and India. *Tokai J Exp Clin Med* 1991;16(1):63-72.

Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(10):777-89.

Hashibe M, Jacob BJ, Thomasc G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2003;39(7):664–71.

Hebert JR, Gupta PC, Bhonsle RB, Mehta H, Zheng W, Sanderson M, Teas J. Dietary exposures and oral precancerous lesions in Srikakulam District, Andhra Pradesh, India. *Public Health Nutrition* 2002;5(2):303–12.

Holford TR. *Multivariate methods in epidemiology*. New York: Oxford University Press, 2002.

Homann N, Tillonen J, Meurman JH, Rintamäki H, Lindqvist C, Rautio M, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000;21(4):663–8.

Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, et al. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001;37(2):153–8

INCA; Situação de Câncer no Brasil, Ministério da Saúde, 2006.

Johnson N. Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. *J Dent Educ*. 2001; 65(4):328-39.

Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360 (9336):861-8.

Klipstein-Grobusch K, Slimani N, Krogh V, Keil U, Boeing H, Overvad K, Tjønneland A, et al. Trends in self-reported past alcoholic beverage consumption and ethanol intake from 1950 to 1995 observed in eight European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr*. 2002;5(6B):1297-310.

Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol* 2006;43(2):181-6.

Macfarlane GJ, Sharp L, Porter S, Franceschi S. Trends in survival from cancers of the oral cavity and pharynx in Scotland: a clue as to why the disease is becoming more common? *Br J Cancer* 1996;73(6):805-8.

Maciel S, Lessa F, Rodrigues CS. Mortalidade por câncer bucal e desigualdades sociais nas capitais brasileiras, 1980 e 1991. *Rev Bras Odontol Saúde Coletiva* 2000; 1:51-61.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2005.

Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000;36(2):170-4.

Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis* 2005;11(2):81–7.

Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2007 In press 2007.

Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Invest* 2001; 5(4):207–13.

Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladstrom A, Hansson BG, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Oto-Laryngol* 2005;125(12):1327-36.

Schlesselman JJ. Case-control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982.

Schottenfeld D. Alcohol as a co-factor in the etiology of cancer. *Cancer* 1979; 43(S5):1962-6.

Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28(6):399–406.

Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S.adults. Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc* 2004;135(9):1279-86.

Silverman S Jr, Gorsky M. Epidemiologic and demographic update in oral cancer: California and national data--1973 to 1985. *J Am Dent Assoc.* 1990;120(5):495-9.

Terry P, Lagergren J, Wolk A, Nyren O. Drinking hot beverages is not associated with risk of oesophageal cancers in a Western population. *Br J Cancer* 2001;84(1):120-1.

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

Tuominen R. Oral health in relation to wearing removable dentures provided by dentists, denturists and laboratory technicians. *J Oral Rehabil* 2003;30(7):743–8.

UICC, Prevencion del cancer: Estrategias basadas en la evidencia. Una guía de la UICC para América Latina,2007.

Vallejo MJGP, Díaz-Canel AIM, Martín JMG, García MG. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30(4):277–85.

Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP; Relationship between dental factors and tract cancer risk of upper aerodigestive. *Oral Oncol* 1998;34(4):284-91.

Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7.

Winn DM. Tobacco Use and Oral Disease. *J Dent Educ* 2001;65(4):306-12.

Woutersen RA, Appel MJ, van Garderen-Hoetmer A, Wijnands MVW. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res* 1999;443:(1-2):111-27.

Wünsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol.* 38(8):2002;737–46.

Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer – a brief overview. *Oral Oncol* 2001;37(3):205-10.

APÊNDICE A - Questionário utilizado no estudo

Para cada alimento indicado a seguir, gostaríamos que o(a) Sr(a) anotasse o número de vezes que era usado, tomando como referência o padrão alimentar da vida adulta (até dois anos antes do diagnóstico), comparando-o com o padrão alimentar atual.

Questionário de frequência alimentar	Vida adulta *	Condição atual **	Questionário de frequência alimentar	Vida adulta *	Condição atual **
Pão			Batata frita		
Café			Outras batatas		
Leite			Cenoura		
Queijo			Frituras		
Manteiga			Ovos		
Maionese			Carne de vaca		
Bolachas			Lingüiça (embutidos)		
Iogurte			Frango (branca)		
Laranja			Frango (vermelha)		
Banana			Peixe		
Maçã			Pimenta		
Outras frutas			Refrigerante		
Sucos naturais			Chá mate Q() F()		
Arroz			Chá verde Q() F()		
Feijão			Outros chás Q() F()		
Toucinho/bacon			Salgadinhos		
Macarrão			Temperos		
Pizza			Sopa		
Alface (verduras)			Sal		
Tomate			Suplemento/vitaminas		

* Anotar o número de vezes por semana.

** Anotar: 0 = restrição total; 1 = restrição parcial (menos quantidade, menor frequência ou modificação de preparo); 2 = sem restrição (mesmo ou mais que antes).

Instrumento para a coleta de dados

As seguintes perguntas também tomam como referência o padrão da vida adulta (até dois anos antes do diagnóstico).

Grupo caso ☐ Grupo controle ☐

Sexo	Feminino	☐	Masculino	☐
Idade atual			Anos	
Renda				
Instrução				
Ocupação				
Estado conjugal	Solteiro(a)			
	Casado(a)			
	Separado(a)			
	Viúvo(a)			
Número de pessoas no domicílio				
Número de quartos no domicílio				

Prótese superior	Sim	☐	Não	☐
Tipo de prótese				
Tempo de uso				
Prótese inferior	Sim	☐	Não	☐
Tipo de prótese				
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	☐
Com que frequência?				
Escovação dentária	vezes p/dia			

Dados do prontuário			
Localização da lesão			
Código CID10			
Classificação TNM			
Cirurgia	Sim	☐	Não ☐
Radioterapia	Sim	☐	Não ☐
Quimioterapia	Sim	☐	Não ☐

Número de refeições/dia	
Velocidade	Rápido ☐
	Normal ☐
	Lento ☐
Temperatura da refeição	

Cerveja	Sim	☐				
	Não	☐				
Quantidade						
Frequência						
Há quanto tempo?						
Vinho	Sim	☐				
	Não	☐				
Quantidade						
Frequência						
Há quanto tempo?						
Destilados	Sim	☐				
	Não	☐				
Quantidade						
Frequência						
Há quanto tempo?						

Fumante	Cigarros/dia					
	Quanto tempo					
Ex-fumante	Cigarros/dia					
	fumou?					
Quanto tempo						
Quanto tempo	parou?					
	Não Fumante					

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética do HCFMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **014/06**, intitulado: "Condições orais e risco de câncer bucal." apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Pedro Michaluart Junior**

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética da FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

CEP/OF.11/06

São Paulo, 24 de março de 2006

Senhora Pesquisadora

Informamos a Vossa Senhoria, que diante de Parecer da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, estamos cientes da aprovação do projeto de pesquisa intitulado "**Condições orais e risco de câncer bucal**" de sua autoria, não havendo nenhuma oposição por parte deste CEP, com relação a sua realização.

Sendo o que se nos apresentava, valemo-nos da oportunidade para reiterar-lhe os nossos protestos de elevada estima e distinta consideração.

Prof.Dr. **Rogério Nogueira de Oliveira**
Coordenador do CEP-FOUSP

Ilustríssima Senhora
Gabriela Fürst Vaccarezza
Departamento de Odontologia Social

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira" CEP 05508-000
São Paulo – SP - Diretoria Telefax: (011)3091-0062/3091-7817/3091-7860 - Compras (011) 3091-7825
Impresso no S. D. O.