TATIANA NATASHA TOPORCOV

Hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe

São Paulo

2010

TATIANA NATASHA TOPORCOV

Hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas

Área de Concentração: Odontologia Social

Orientador: Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes

São Paulo

2010

Toporcov TN. Hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2010

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Para meu querido irmão Renato,

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Leopoldo Ferreira Antunes por sua dedicação a minha formação nos últimos dez anos; pela paciência e pelos ensinamentos, pelo exemplo de ser humano e de profissional que é para mim; pelo cuidado integral, externado com sutileza e assertividade, que tem com todos aqueles que cativa, incluindo-me; por sempre buscar qualificar a si e aos outros; por iluminar minhas idéias disformes e apontar os caminhos corretos para que cada etapa desse trabalho fosse desenvolvida, resultando em minha formação; por seu dom de identificar e despertar em seus aprendizes os talentos que possuem..... Interagir com você nos últimos dez anos foi de fundamental importância para meu amadurecimento pessoal e profissional. Como é boa a oportunidade de aprender com você! Sinto-me imensamente privilegiada por tê-lo como meu orientador. Certamente, esse trecho é a parte mais difícil de minha tese, porque as palavras não são suficientes para traduzir minha gratidão. Resta-me transformá-la em atos, refletindo você no futuro.

AGRADECIMENTO

Diversas pessoas fizeram parte desse trabalho para que ele pudesse ser desenvolvido. Sem vocês todos, este trabalho não teria saído do papel, ou melhor, possivelmente sequer teria chegado ao papel.

Agradeço ao Dr. Marco Brasilino de Carvalho, que abriu as portas para a coleta de dados no Hospital Heliópolis e colaborou com este estudo desde quando ele era apenas um projeto. À Diretora do departamento de Nutrição do mesmo hospital, Rosana Brasileiro, que se envolveu neste estudo também desde o princípio, auxiliando-nos na construção do questionário de frequência alimentar com muito cuidado e dedicação. Ao corpo de nutricionistas do Hospital Heliópolis, que realizou grande parte da coleta de dados no grupo controle, além de levantar dados para a validação do questionário.

À Mestre Gabriela Vaccarezza e ao Dr. Pedro Michaluart pela gentileza de cederem os dados coletados com muito esforço por vocês no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

À Dra. Érica Fukuyama e ao Dr. José Francisco de Góis Filho que permitiram a coleta de dados no Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski que permitiu a coleta de dados no Hospital do Câncer A. C. Camargo e foi incentivador deste trabalho desde o início.

Às entrevistadoras Marizilda Barbosa e Vera Lucia Barbosa, que tabalharam na coleta dos dados com todo o cuidado do mundo. Como foi bom contar com vocês!

À querida amiga Fabiana pela companhia e pelo enorme incentivo nesses dez anos caminhando juntas. Como foi bom compartilhar com você as alegrias e deliciosas dificuldades da graduação e da pós-graduação (E agora, José? Será que algum dia poderemos eleger uma nova chapa de Centro Acadêmico novamente?). Ao Jacob, por aquecer em mim a esperança de uma universidade melhor. À Monira, à Tereza, à Vivian, à Soraya, à Karen e a todos os amigos da pós-graduação da Faculdade de Odontologia e da Faculdade de Saúde Pública pelas discussões em aula e pelos capuccinos e cafés banhados a discussões científicas. Como foi bom compartilhar esses momentos com vocês!

À querida Lígia, pelo seu esforço e pelo comprometimento e seriedade com que levou este trabalho. Pela companhia em todas as etapas... Como foi bom trabalhar com você! À Renata, cuja pesquisa de iniciação me permitiu a realização de estágio de doutorado na Espanha. Às queridas Érica e Giovanna, que se comprometeram com este estudo para realizar a iniciação científica e deram ainda mais sentido a ele.

Aos professores da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e da Faculdade de Saúde Pública, onde cursei as disciplinas da pós-graduação. À Profa. Dra. Maria Gabriela Haye Biazevic, exemplo de profissional cuja competência admiro, que participou de todas as fases desse trabalho, permitindo a coleta de dados no Hospital A. C. Camargo e cuidando da análise dos dados relativos à ingestão de café. Muito obrigada de coração! Ao Prof. Dr. Edgard Michel Crosato, exemplo de professor dedicado, por me ensinar a ensinar e a fazer pesquisa. Pela paciência e pelas oportunidades que tive junto às aulas da graduação que tiveram muito valor para mim. Ao Prof. Dr. Paulo Silva, cuja amor pela docência eu admiro.

Ao Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, da Faculdade de Saúde Pública da USP por abrir as portas para que eu pudesse dar um passo a mais rumo ao pós-doutorado, alimentando-me as esperanças de continuar fazendo pesquisa, ensinando-me e direcionando-me.

Eva Martín (mi amiga!), Dr. José Luis Martín, Elena Dominguez, Gemma Cuadros, Eva Torralba, Silvia Segovia, Yolanda Ramírez, Dra Blanca Parra y todos de la Fundación para La Investigación Sanitária en Castilla La Mancha: Muchas Gracias por su hospitalidad!!! Vosotros me enseñaron mucho mientras estuve en España. Os echo muchísimo de menos.

Aos Prof. Dr. Dante Migliari, Prof. Dr. Celso Lemos Jr., Dr. Silvio Hirota e à mestre Alessandra Camargo, do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da USP por acreditarem em mim e me darem a chance de fazer uma das coisas que mais gosto: manipular e analisar dados.

À Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de São Paulo, pela bolsa concedida durante o período de iniciação científica e da pós-graduação. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida para o Estágio de Doutorado realizado na Espanha.

Ao Lúcio, por ter cedido o “palco”, quando deveria ser seu, para esse projeto tão importante para mim, e por ter alimentado meu coração para que a mente trabalhasse em paz em um momento crucial do trabalho, sua finalização. A toda a minha família (Ví, Pati, Dú, Rê, pai, mãe e tia Rosa) e amigos, que tiveram papel fundamental em meu desenvolvimento para que eu pudesse chegar até aqui.

Os agradecimentos realizados se traduzem assim: “Obrigada por me permitirem interagir com vocês. Isso me fez muito feliz nesse período! Que privilégio esse meu”. Espero não decepcioná-los com o resultado desse nosso trabalho.

" O corpo tem alguém como recheio"
Arnaldo Antunes

RESUMO

Toporcov TN. Hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

O câncer de boca e faringe é um importante problema de saúde pública, apresentando cerca de 400 mil novos casos ao ano no mundo. O presente estudo objetiva estudar o papel da alimentação no acometimento por câncer de boca e orofaringe. Foi realizado estudo caso-controle de base hospitalar pareado por sexo e idade (com tolerância de cinco anos para mais ou para menos de diferença entre casos e controles). A amostra foi composta por 296 casos com diagnóstico de câncer de boca ou orofaringe e 296 controles sem câncer atendidos, entre os anos de 2006 e 2008, em quatro hospitais na cidade de São Paulo: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital A. C. Camargo, Hospital Heliópolis da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os dados foram coletados por meio de entrevista e a dieta foi avaliada utilizando-se um questionário de frequência alimentar. Após análise de regressão logística condicional ajustada por sexo, idade, renda, hábito de fumar e ingestão de bebidas alcoólicas, verificou-se associação inversa entre a chance de câncer de boca e orofaringe e a ingestão total de vegetais crus (Odds Ratio=0,19; p tendência<0,001) e frutas (OR=0,15; p tend<0,001) e associação direta da doença com a ingestão de alimentos de origem animal ou fritos, como o bacon (OR=26,38; p tend<0,001), a carne boniva (OR= 3,77; p tend=0,004), os ovos (OR=22,23; p tend<0,001) e frituras em geral (OR= 5,53; p tend<0,001). A avaliação do efeito dos alimentos estratificada pelo hábito de fumar apontou para uma possível relação entre o tabaco e a ingestão de frutas e vegetais. Os resultados do presente estudo são compatíveis com a hipótese de que a alimentação rica em alimentos fritos e de origem animal poderia aumentar a chance de câncer de boca e orofaringe, enquanto a ingestão frequente de frutas e verduras poderia ser protetora contra a doença. Essa informação é relevante para a tomada de medidas de prevenção contra o câncer de boca e orofaringe.

Palavras-Chave: Neoplasias bucais. Epidemiologia. Dieta. Tabagismo.

ABSTRACT

Toporcov TN. Dietary habits and oral and oropharyngeal cancer [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Oral and oropharyngeal cancer is an important public health problem, which involves near 400 thousand new cases each year worldwide. This study aimed at assessing the association between dietary habits and the incidence of oral and oropharyngeal cancer. We performed a hospital-based case-control study with concurrent pairing by gender and age (± 5 years). The sample comprised 296 cases diagnosed with oral or oropharyngeal cancer and 296 controles without cancer Who were assisted in four hospitals in the city of São Paulo, Brazil, from 2006 to 2008: do Cancer Institute “Arnaldo Vieira de Carvalho”, “A. C. Camargo” Hospital, Heliópolis Hospital (São Paulo State Health Department) and Clinics Hospital (School of Medicine, University of São Paulo). Information on diet was gathered during an interview, and used a food frequency questionnaire. Conditional logistic regression adjusted for gender, age, income, tobacco smoking and alcohol drinking allowed the identification of an inverse association between oral and oropharyngeal cancer and the intake of raw vegetables (Odds Ratio=0.19; p for trend<0.001) and fruits (OR=0.15; p trend<0.001) and a direct association between the disease and fat foods, as bacon (OR=26.38; p trend<0.001), meat (OR= 3.77; p trend=0.004), eggs (OR=22.23; p trend<0.001) and deep fried foods (OR= 5.53; p trend<0.001). The stratification of subjects according to smoking habits allowed the identification of a likely higher protective effect of fruits and raw vegetables among smokers. These results are consistent with the hypothesis that food rich in animal and saturated fat would increase the risk of oral and oropharyngeal cancer, whereas the frequent intake of fruits and raw vegetables would be protective against the disease. This information is relevant for the instruction of preventive interventions against oral and oropharyngeal cancer.

Keywords: Mouth neoplasms. Epidemiology. Diet. Smoking.

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Resultados de estudos observacionais sobre a relação entre alimentação e câncer de boca e faringe.....	43
Tabela 2.2 - Características de estudos que avaliaram a ingestão de frutas e vegetais segundo hábito de fumar	52
Tabela 2.3 - Medidas de associação e descrição de frutas e vegetais considerados nos estudos que avaliaram a ingestão de frutas e vegetais segundo hábito de fumar	54
Tabela 5.1 - Distribuição de casos e controles e associação entre características socioeconômicas e comportamentais e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada ...	68
Tabela 5.2 - Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de frutas e vegetais e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada.	69
Tabela 5.3 - Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de alimentos de origem animal e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada ...	70
Tabela 5.4 - Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de alimentos de cereais e derivados, leguminosas e bebidas não-alcoólicas e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada.....	71
Tabela 5.5 - Associação entre características demográficas e socioeconômicas, comportamento (hábitos deletérios) e câncer de boca e orofaringe. Modelo de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica.....	72
Tabela 5.6 - Associação entre a ingestão de frutas e vegetais e câncer de boca e orofaringe. Modelos de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica.....	73
Tabela 5.7 - Associação entre a ingestão de alimentos de origem animal, alimentos preparados com cereais, bebidas não alcoólicas e câncer de boca e	

orofaringe. Modelos de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica.....	74
Tabela 5.8 - Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em fumantes e não fumantes. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica.....	76
Tabela 5.9 - Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em etilistas e não etilistas. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica.	77
Tabela 5.10 -Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em fumantes e etilistas e não fumantes e não etilistas. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica.....	78
Tabela 5.11 -Distribuição de casos e controles segundo características demográficas, socioeconômicas e comportamentais	80
Tabela 5.12 -Associação entre ingestão de café ao longo da vida e câncer de boca e orofaringe. Modelo de regressão logística multivariado não condicional com estrutura hierárquica.....	81
Tabela 5.13 -Correlação Parcial (Coeficiente de correlação de Spearman) de fatores comportamentais entre casos e controles.	82
Tabela 5.14 -Análise de concordância entre as frequências de ingestão relatadas no momento da primeira entrevista e um ano depois.....	83

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	<i>International Agency for Research in Cancer</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
ml	Mililitros
gr	gramas
OR	Odds Ratio
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Epidemiologia do câncer de boca e orofaringe	18
2.1.1 No mundo.....	18
2.1.2 No Brasil.....	28
2.2 Fatores associados ao câncer de boca e orofaringe	32
2.2.1 Condição Socioeconômica	33
2.2.2 Hábito de fumar	34
2.2.3 Hábito de ingerir bebidas alcoólicas	38
2.2.4 Interação entre hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas	40
2.2.5 Outros fatores.....	40
2.3 Associação entre hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe	41
2.3.1 Interação entre hábitos alimentares e hábito de fumar.....	51
3 PROPOSIÇÃO	55
3.1 Objetivo geral	55
3.2 Objetivos específicos.....	55
4 MATERIAL E MÉTODOS	56
4.1 Material.....	56
4.1.1 Seleção dos casos	56
4.1.2 Seleção dos controles	57
4.2 Métodos.....	57
4.2.1 Coleta dos dados.....	57
4.2.2 Características estudadas	58
4.2.2.1 Características socioeconômicas	58
4.2.2.2 Histórico de hábitos deletérios.....	59
4.2.2.3 Histórico de ingestão de café	60
4.2.2.4 Frequência de ingestão de alimentos.....	61
4.2.3 Análise dos dados	62
4.2.3.1 Análise do efeito do consumo de alimentos comuns na dieta brasileira.....	63
4.2.3.2 Análise estratificada por tabagismo e etilismo.....	63
4.2.3.3 Análise do efeito da ingestão de café.....	64

4.3 Aspectos éticos	65
5 RESULTADOS	67
5.1 Ingestão de alimentos comuns na dieta brasileira	67
5.2 Relação entre alimentação em hábitos deletérios.....	75
5.3 Ingestão de café	79
5.4 Reprodutibilidade do questionário de frequência alimentar	82
6 DISCUSSÃO	84
6.1 Frutas e vegetais	85
6.1.1 Relação com tabagismo e etilismo	86
6.2 Alimentos de origem animal e fritos	87
6.2.2 Carnes e frituras	87
6.2.3 Relação com tabagismo e etilismo	89
6.2.4 Laticínios	90
6.3 Outros alimentos estudados	91
6.3.1 Cereais, produtos com cereais e leguminosas	91
6.3.2 Bebidas não alcoólicas.....	91
6.4 Café.....	92
6.5 Limitações do estudo.....	93
7 CONCLUSÕES	96
REFERÊNCIAS	97
ANEXOS	111

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a população brasileira experimentou aumento na expectativa de vida, com diminuição das mortes por doenças infecciosas e aumento na incidência e na mortalidade por neoplasias. Segundo o Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde, as neoplasias são a segunda causa de morte na população desde 2003, com quase 17% do total de óbitos com causa conhecida, notificados em 2007 ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (Brasil, 2009). Para 2010, são estimados cerca de 500 mil novos casos de neoplasias malignas (excetuados os tumores de pele não melanoma) na população brasileira. Entre os tumores mais importantes nesse cenário, estão as neoplasias malignas da cavidade bucal e da orofaringe, localizações específicas que fazem parte das chamadas neoplasias de cabeça e pescoço.

A etiologia desses tumores apresenta-se associada ao estilo de vida e a fatores endógenos, como a idade e o sexo. Estima-se que o tabagismo e o hábito de ingerir bebidas alcoólicas, principais fatores de risco conhecidos para a doença, sejam responsáveis por mais de 65% da incidência dos tumores de boca e faringe (Hashibe et al., 2009). Estudos sobre outros fatores de risco, como a infecção por HPV, o histórico de câncer na família e condições de saúde e higiene bucal vêm sendo realizados. Desde a década de 70 tem-se estudado o papel da alimentação (importante fator que pode refletir o estilo de vida) na etiologia dos tumores de boca e orofaringe. A dificuldade de aferição dos padrões alimentares durante a vida adulta, as diferenças entre a disponibilidade de alimentos e forma de preparo segundo região geográfica, a vasta gama de alimentos consumidos ao redor do mundo, e a correlação entre a ingestão freqüente de diferentes tipos de alimento tornam complexo o estudo do tema. Com isso, o papel da alimentação em processos carcinogênicos da boca e orofaringe suscita indagações que ainda necessitam esclarecimentos. Até o momento, são reconhecidas as evidências de que uma dieta rica em frutas e vegetais se associa a menor risco da doença. Entretanto, o papel de outros alimentos muito presentes na dieta brasileira, como as carnes e as gorduras animais, os alimentos ricos em amido, o arroz, o feijão, as massas e alguns tipos específicos de frutas e verduras, sobre o câncer de boca e

orofaringe ainda não está totalmente claro. Nesse sentido, a necessidade de se estudar os alimentos comumente encontrados nos padrões alimentares mais prevalentes em nosso país quanto à sua possível associação ao câncer de boca e orofaringe, afim de que se conheça melhor os aspectos relacionados a sua etiologia e possam ser tomadas medidas de prevenção com base no conhecimento gerado.

O presente estudo se propôs a estudar a relação entre os fatores alimentares e o câncer de boca e orofaringe em pacientes atendidos em quatro hospitais de referência da cidade de São Paulo, que recebem pessoas acometidas pela doença de todo o país. Procurou-se o aprofundamento no tema por meio da investigação de um possível efeito combinado entre a alimentação e o consumo de tabaco e álcool na etiologia da doença. Dessa forma, buscou-se esclarecer a possível contribuição da alimentação para a modulação do efeito dos dois principais fatores exógenos de risco da doença.

A presente tese foi dividida em capítulos. No primeiro, se efetua a revisão de literatura, trazendo informações sobre a distribuição da doença no Brasil e no mundo e se descreve os fatores reconhecidamente associados a esses tumores. O capítulo de proposição descreve os objetivos geral e específicos propostos para o trabalho e o capítulo de metodologia descreve os recursos utilizados para alcançá-los. O capítulo de revisão traz os resultados obtidos e está organizado de forma separada por grupo alimentar estudado e tipos de análises que foram efetuadas, para facilitar a leitura e a posterior discussão dos resultados, encontrada no capítulo seguinte.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer de boca e orofaringe

2.1.1. No mundo

A Organização Mundial da Saúde estima em 400 mil os novos casos de câncer da cavidade bucal e da faringe no mundo por ano (Boyle; Levin, 2008). Junto com os cânceres de laringe, estima-se que esses tumores sejam responsáveis por cerca de 300 mil mortes anuais. Há variabilidade tanto na incidência quanto na mortalidade pela doença segundo localização geográfica. O tipo histológico mais comum é o carcinoma epidermóide. As regiões de maior incidência são o sudeste da Ásia e alguns países do sudeste e do centro da Europa. A sobrevivência de cinco anos de pacientes com tumores malignos da cavidade bucal e da faringe é baixa, aproximadamente 40%, nos Estados Unidos e na Europa, onde há estudos realizados sobre esse aspecto. Aparentemente não houve alterações nessa porcentagem nos últimos anos (Boyle; Levin, 2008). A figura 2.1 apresenta os mapas da estimativa de incidência do câncer da cavidade bucal no mundo em homens e mulheres em 2002. Os dados foram extraídos das estimativas mundiais da incidência, mortalidade e prevalência de câncer, realizadas pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (Ferlay et al., 2004).

Nessa revisão, são apresentados resultados de estudos relativos à estimativa de incidência, mortalidade e prevalência da doença realizados em todo o mundo.

Figura 2.1 - Estimativa da incidência do câncer de boca e faringe no mundo em homens e mulheres em 2002 (taxas ajustadas por idade, por 100.000 habitantes). Fonte: Boyle; Levin, 2008

Entre 1977 e 2001 foram levantados 611 casos de câncer de língua na Austrália do Sul, segundo o registro de base populacional de câncer da região. Em homens, a faixa etária com incidência mais elevada foram entre 65 e 69 anos e, em mulheres, entre 60 e 64 anos. O câncer de língua foi responsável por 49,9% dos cânceres intrabucais. As sub-localizações mais freqüentes foram: não-específica (48,4%), borda lateral de língua (25,5%) e base (18,5%) da língua. Com exceção do coeficiente de mortalidade em mulheres, que variou de 0,26 para 0,36 (por mil mulheres) de forma estatisticamente significativa, a mortalidade e a incidência por câncer de língua permaneceu baixa, com valores menores do que 1,2‰ e com tendência estacionária. Os homens apresentaram maior incidência e maior mortalidade em comparação com as mulheres. A sobrevida de 5 anos foi maior do que 50% tanto em homens quanto em mulheres, porém as mulheres apresentaram melhor prognóstico de maneira estatisticamente significativa, especialmente no terceiro ano após o diagnóstico, momento de menor declínio na sobrevida dos pacientes. Pacientes com idade superior a 69 anos apresentaram maior sobrevida quando comparados aos mais jovens (Lam et al., 2006).

Entre 1950 e 1994 foi verificado aumento significativo de 2,06 para 3,47‰ na mortalidade por câncer de boca e faringe, em homens japoneses. Houve aumento na idade média de diagnóstico de 59 para 64 anos e na incidência dos tumores de soalho de boca, orofaringe e glândulas salivares. Foi verificada discreta diminuição nos tumores de língua (Su et al., 1999).

Ho et al. (2002) investigaram a incidência de câncer de boca e faringe em Taiwan, entre 1979 e 1996, por meio de dados do registro de câncer de base populacional da região. Os autores encontraram tendência crescente na incidência, de modo mais acentuado em homens, para as localizações anatômicas estudadas. O coeficiente de incidência em homens variou de 5,41 por 100 mil expostos no primeiro quadriênio estudado para 15,95 no último. Entre as mulheres, esta variação foi de 1,59 para 2,06 por 100 mil expostas. A razão homem:mulher da incidência da doença aumentou de 3,40 para 7,74 nos 18 anos estudados. As localizações mais acometidas em homens foram a cavidade bucal excluindo língua (42,0%), a faringe (28,6) e a língua (25,0%). Em mulheres, destacaram-se os tumores da cavidade bucal (38,8%), língua (28,8%) e faringe (25,1%). A idade média da incidência foi de 54,3 em homens e 56,8 em mulheres (por 100 mil habitantes). Chen et al. (2007)

utilizaram dados do registro de câncer de Taiwan de 9039 indivíduos com câncer de boca e faringe entre os anos de 1985 e 1994 para avaliar sobrevida dos pacientes. As mulheres apresentaram maior sobrevida do que os homens. Pacientes com menos de 50 anos de idade apresentaram mais tempo de sobrevida quando comparados aos mais velhos. A sobrevida de 5 anos foi de 54,5%. Pacientes que realizaram outros tratamentos além de apenas cirurgia apresentaram prognóstico pior. Chen et al. (2009) verificaram tendência estacionária para o câncer de boca em homens e mulheres de todas as faixas etárias entre 1981 e 2001. Houve aumento na incidência apenas nas faixas etárias entre 50 e 65 anos em homens, e 75 anos ou mais em mulheres (Chen et al., 2009).

Na província de Chiangmai, na Tailândia, entre 1988 e 1999, o coeficiente de incidência do câncer de boca e orofaringe apresentou redução significativa de 3,6 para 1,2 por 100 mil homens e 2,6 e 1,1 por 100 mil mulheres. No total, foram levantados 842 casos de boca e orofaringe no período. Houve diminuição dos coeficientes de incidência para todas as sub-localidades estudadas, a saber, língua, lábio, glândulas salivares, boca e orofaringe (Reichart et al., 2003).

Em Karachi do Sul, no Paquistão, foram levantados 2253 novos casos de câncer de boca do registro de base populacional de câncer da região, entre 1995 e 2002. A maior parte dos casos teve como localização primária a mucosa jugal (55,9%) e a língua (28,4%). Os cânceres de lábio foram responsáveis por apenas 3,1% dos casos. Cerca de 30% dos pacientes apresentou idade inferior a 40 anos, indicando alta porcentagem de pacientes jovens na população avaliada. A idade média de diagnóstico foi de 51,2 anos. Os coeficientes de incidência subiram de 14,2 para 21,3 por 100 mil homens e de 14,6 para 19,3 por 100 mil mulheres do primeiro para o último triênio estudado. As localizações específicas com aumento de incidência foram a mucosa jugal (de 9,1 para 15,3 por 100 mil homens; de 9,3 para 12,3 por 100 mil mulheres) e a língua (de 4,2 para 5,3 por 100 mil homens; de 4,9 para 6,6 por 100 mil mulheres). As regiões com mais privação social apresentaram piores coeficientes. Os autores levantaram a hipótese de que o hábito de mascar tabaco, a “paan masala” e a dieta pobre associada com a contaminação de alguns alimentos por fungos poderiam estar relacionadas ao aumento na incidência do câncer de boca na região (Bhurgri, 2005).

Em revisão sobre o câncer de boca na Birmânia, Reichart e Way (2006) relataram incidência do câncer de boca e faringe de 363 por 100.000 habitantes

entre 1963 e 1972 na região de Yangon, em Miamar, antiga Birmânia, sendo os tumores de língua responsáveis por 31% dos novos casos levantados. Os cânceres de tonsila também foram expressivos na região, sendo responsáveis por 20% da incidência. Entre 1974 e 2001 o câncer de boca e orofaringe foi o quinto tipo de câncer mais comum em Yangon. Acredita-se que a alta incidência de câncer de boca nessa região esteja relacionada ao hábito de mascar tabaco, presente em algumas regiões da Ásia.

Na Índia, entre 1982 e 2003 a incidência de câncer intra-oral (exceto língua) apresentou aumento significativo de 0,75% ao ano em homens de Mumbai e diminuição significativa de 1,82% ao ano em homens e 3,26% em mulheres de Bangalore. Em Chennai, Bhopal e Barshi, houve aumento estatisticamente significativo de 2,81%, 3,39% e 7,45%, respectivamente, do câncer de boca em mulheres. Quando verificada a incidência da doença em Mumbai, Bangalore, Chennai, Delhi, Bhopal e Brashi conjuntamente, houve aumento no coeficiente em homens e diminuição em mulheres. Os coeficientes de incidência de câncer de boca médios para todo o período variaram entre 1,2 em Barshi e 7,8 por 100 mil mulheres em Bangalore e 2,9 em Barshi e 7,7 por 100 mil homens. Quanto à análise específica para câncer de língua, os homens apresentaram coeficientes, por 100 mil expostos, entre 2,0 em Barshi e 9,2 em Bhopal (Yeole, 2007).

Andisheh-Tadbir et al. (2008), avaliaram 200 casos de carcinoma epidermóide de boca do registro de câncer do Hospital Nemazee, no Iran entre 1992 e 2007. A idade média foi de 56,9 anos, com desvio padrão de 15,5. A localização mais acometida foi a língua (53% dos casos), seguida da mucosa bucal (9,5%) e gengiva maxilar (9%). A razão homem:mulher foi de 1,38 quando consideradas todas as localizações anatômicas.

Dados do registro de câncer de base populacional de Israel no período entre 1970 e 2006 indicaram o câncer de lábio como o mais incidente no país (38%) entre os cânceres de boca e faringe. No total, foram registrados 1616 casos de câncer da cavidade bucal, 1376 de língua e 4356 de lábio. A razão homem:mulher foi de 1:1,24 para os cânceres de cavidade bucal e língua. A sobrevida média de pacientes com câncer de boca e faringe foi de 5,57 anos em homens e 5,44 anos em mulheres. Foi verificado 65,5% de taxa de sobrevida de 5 anos. A idade média do diagnóstico foi maior em mulheres do que em homens (62,4 versus 60,5 anos de idade, respectivamente (Zini et al., 2006). Apesar de apresentar indicadores menos

elevados que os encontrados em outros países da Ásia, os autores ressaltaram que a população de Israel é caracterizada por heterogeneidade, devido à alta imigração.

Na Ásia, estudos utilizando dados de registros hospitalares foram realizados. Chizdonga e Mahomva (2006) levantaram dados de 1723 pacientes com câncer de boca e da região maxilofacial de um centro de tratamento de câncer no Zimbábue entre 1982 e 1991. Deste grupo, apenas 20,8% dos tumores era do tipo histológico carcinoma epidermóide. A razão homem:mulher foi de 2:1. As faixas etárias com maior incidência foram a quarta e a quinta década de vida para ambos os gêneros. Os tumores de gengiva foram responsáveis pela maioria dos casos (18,4%), seguidos pelos tumores na língua (17,9). Os carcinomas de lábios foram menos comuns (3,9%). Kamulegeya e Kalyanyama (2008) avaliaram a incidência de neoplasias maxilofaciais em dois centros de referência para o tratamento de câncer em Uganda e Tanzânia. No total, foram avaliados 1251 casos, dos quais, 32,7% eram carcinomas epidermóides, 32,4% linfomas e 15,4% Sarcomas de Kaposi. Quando analisados apenas os carcinomas epidermóides (n=283), em Uganda, onde a maior incidência de Sarcoma de Kaposi foi atribuída à alta contaminação pelo vírus da imunodeficiência adquirida, não houve diferença entre os sexos, com razão homem:mulher de 1,01. Na Tanzânia, essa medida foi 1,9. A maior parte (n=171) dos carcinomas epidermóides foi classificada como tumores de localização não específica da boca, enquanto 39 eram tumores de língua.

Dados dos registros de base populacional de câncer nos países europeus têm sido estudados. Na Suíça, foram registrados 17.158 novos casos de câncer de boca entre 1960 e 1989, referentes a cerca de 1,8% de todos os casos de câncer no período. Os coeficientes de incidência se elevaram de 22,8 na primeira década (1960-1969) para 29,6 na última (1980-1989) estudada. Foram encontradas tendências crescentes estatisticamente significantes apenas para câncer de língua em homens e assoalho de boca em ambos os sexos. As outras sub-localizações da boca apresentaram tendência estacionária (Ostman et al., 1995).

Em Tarragona, na Espanha, observou-se aumento nos coeficientes de incidência de câncer de boca e faringe padronizados pela população mundial, de 8,9 para 14,4 por 100 mil homens e 1,3 para 2,8 por 100 mil mulheres entre 1980 e 1996. O aumento anual da incidência foi de 5,1% em homens e 7,0% em mulheres. A faixa etária com maior aumento na incidência foi entre 35 e 64 anos (Borras et al., 2001)

Entre 1953 e 1999, foram registrados 17.383 novos casos de câncer de boca e faringe na Finlândia, dos quais 42% eram de câncer de lábio, 20% de faringe, 13% de língua, 25% outras localizações. Os homens foram mais acometidos do que as mulheres, representando 67% do total de casos. A idade média de diagnóstico aumentou de 51 para 63 anos durante o período estudado. Em se tratando apenas dos tumores intrabuciais (excluindo tumores de lábio), 50% afetavam a língua, com predominância do carcinoma epidermóide em homens. Houve aumento na incidência dos tumores intrabuciais após a década de 1970. Os autores levantaram a hipótese de que o aumento na incidência dos tumores malignos da boca e faringe poderia estar relacionado com o aumento no consumo de bebidas alcoólicas na década de 50 no país. Ao se comparar os coeficientes de incidência do primeiro e do último quinquênio do período estudado, houve aumento de 0,85 para 1,3 por 100 mil homens, para câncer de língua; e de 0,92 para 1,5 por 100 mil homens para câncer de boca de outras localidades; de 0,54 para 0,86 por 100 mil mulheres para câncer de língua; 0,58 para 0,92 por 100 mil mulheres para câncer de outras localidades. No total, quando consideradas todas as localizações de boca e faringe em conjunto, houve diminuição da incidência de câncer de boca e faringe em homens de 12,5 para 8,4 por 100 mil expostos e aumento, em mulheres, de 3,0 para 3,9 por 100 mil expostas (Tarvainen et al., 2004).

O coeficiente de incidência de câncer de boca e orofaringe na Escócia, entre 1976 e 2002, foi de 11,1 (por 100.000) para homens e 4,1 para mulheres. Observou-se aumento estatisticamente significativo na incidência em homens, de 10,1 para 13,3, e em mulheres, de 2,8 para 5,5 (por 100 mil). A idade média dos indivíduos acometidos pela doença no país foi de 65 anos. Os coeficientes de incidência foram mais altos em indivíduos expostos a maiores privações socioeconômicas quando comparados com indivíduos de nível socioeconômico mais alto (Conway et al., 2007).

Foram estimados cerca de 11.040 novos casos de câncer de boca em 2009 na França, com relação homem:mulher de 4,4. A análise utilizou dados do Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Houve redução no coeficiente de incidência da doença de aproximadamente 60 para 20 por 100.000 habitantes entre 1975 e 2009 (Guérin e Hill, 2010).

Nos países da União Européia, em geral, houve aumento na mortalidade por câncer de boca até os anos 1980, com posterior diminuição dos coeficientes. De

maneira oposta, alguns países do leste europeu continuam apresentando tendências crescentes de mortalidade. É possível que essa verificação se deva tanto a políticas de controle da exposição a fatores de risco quanto a maior acesso aos serviços de saúde da população em países mais desenvolvidos. La Vecchia et al. (2004) avaliaram a mortalidade por câncer na em 27 países europeus, entre 1980 e 1999 utilizando dados do banco de dados de mortalidade da Organização Mundial da Saúde. Entre os homens, houve aumento no coeficiente de mortalidade por câncer de boca na primeira década, até atingir 6,4 por 100 mil, em 1989. Após, houve declínio até 1999, chegando a 5,6 por 100 mil homens. Entre as mulheres, houve pequeno aumento na mortalidade durante os anos estudados. Nos países do leste europeu, o coeficiente dobrou entre o início e o final do período estudado (de 5,0 para 10,0 por mil habitantes). A análise de todos os países conjuntamente demonstrou aumento da mortalidade até o final da década de 80 e, após, tendência estacionária. A França, país com maior coeficiente para homens no início do estudo (15,7 por 100 mil expostos) apresentou redução de 31,4% na mortalidade do primeiro para o último quinquênio. A Hungria, que apresentou o segundo maior coeficiente no início do estudo tanto em homens (9,4 por 100 mil expostos) quanto em mulheres (1,33 por 100 mil expostas) teve esses valores aproximadamente dobrados ao final do estudo, tornando-se o país com maior coeficiente de mortalidade por câncer de boca em 1999. Na Escócia, onde as mulheres apresentaram maior coeficiente no início do estudo, houve discreto aumento, variando de 1,48 para 1,61. Em homens, os países que expressaram maior declínio na mortalidade, além da França, foram a Itália (de 6,41 para 4,94) e a Suíça (de 6,92 para 5,01). Aumentos expressivos na mortalidade foram verificados para a Bulgária (de 3,81 para 4,87), Estônia (de 4,40 para 9,11) e Ucrânia (de 4,89 para 10,23), além da Hungria. Em todos os países estudados, o período de maior aumento foi até 1994. Em mulheres, os aumentos e declínios apresentaram menores amplitudes em comparação com os homens, com exceção da Hungria. A mortalidade por câncer de boca em mulheres na União Européia aumentou pouco, de 1,0 para 1,1 por cem mil. Quando analisados apenas os casos em idades entre 35 e 64 anos, a Hungria apresentou mortalidade de 51,4 por 100 mil expostos e a Eslováquia 43,6 por 100 mil homens expostos ao final do período. Em mulheres, os países com maior mortalidade foram a Hungria (6,2) e a Bélgica (2,9). Garavello et al. (2010) estudou as tendências na mortalidade por câncer de boca e faringe em 38

países europeus, entre 1990 e 2004. A Romênia foi o país com maior aumento em homens (de 6,4 para 10,0), seguida da Lituânia (de 7,94 para 10,57) e Hungria (17,13 para 21,12), que apresentou o maior coeficiente de todos os países. Já a Albânia (3,81 para 2,41) e a França (12,43 para 8,57) apresentaram maior diminuição. Em mulheres, o cenário encontrado foi parecido ao relatado anteriormente por La Vecchia et al. (2004) para câncer de boca.

Resultados de estudos que avaliaram a distribuição do câncer de boca e orofaringe no continente americano por meio de dados de registros de base populacional de câncer são encontrados na literatura científica. Na Nova Escócia, Canadá, foram levantados 1155 novos casos de câncer de boca entre 1983 e 1997. As localizações mais frequentes foram lábios (26%), seguido de língua (20%) e outras localizações da boca (54%), como tonsila palatina e glândulas salivares. O coeficiente de incidência padronizado de câncer da cavidade bucal aumentou cerca de 10% (de 7 a 7,7 por 100 mil) para homens e 48% para mulheres (2,1 para 3,1 por 100 mil expostas), na comparação entre os primeiros e os últimos 5 anos do estudo. Como houve maior aumento na incidência em mulheres, a relação homem:mulher diminuiu de 2,9 para 1,9 ao longo do período estudado. Cinquenta e três por cento dos casos ocorreram em indivíduos maiores de 65 anos (Howell et al., 2003),

Para avaliar as tendências por câncer de boca e orofaringe nos Estados Unidos, alguns autores se valeram de dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), base de dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, que possui dados de registros de base populacional sobre a incidência de câncer que cobrem cerca de 25% dos casos dessa doença nos Estados Unidos. Golas (2007) estudaram a incidência e mortalidade especificamente por câncer de tonsila nos Estados Unidos entre 1973 e 2001 e verificaram aumento de ambos os indicadores em homens até 65 anos.

Ao avaliar dados de câncer de boca entre 1975 e 2004 no EUA, Kingsley et al. (2008) verificaram tendência decrescente significativa na incidência e na mortalidade pela doença (-1,1% na mortalidade). Entre homens brancos e negros, houve declínio na incidência de 1,21% e 1,53% respectivamente, e entre mulheres brancas e negras, de 0,66% e 1,38%. A redução na incidência foi mais acentuada na última década do estudo. Quanto à mortalidade, entre os 50 estados do país, dois apresentaram tendência estável e apenas sete apresentaram tendência crescente na mortalidade por câncer de boca: Nevada (4,6%), Carolina do Norte

(3,5%), Ohio (3,4%), Maine (2,2%), Idaho (1,0%), Dakota do Norte (0,5%), Wyoming (0,1%) e (Kingsley et al., 2008). Os outros 41 estados apresentaram tendência decrescente (Morse; Kerr, 2006; Jemal et al., 2009).

Suarez et al. (2009) observaram diferenças entre a incidência e a mortalidade por câncer de boca e faringe em três grupos étnicos de Porto Rico: brancos não hispânicos, negros não hispânicos e hispânicos, durante os anos de 1998 e 2002. Houve diferença nos indicadores entre os grupos. Os porto-riquenhos em geral apresentaram coeficiente de incidência padronizado pela população mundial de 18,5 em homens (por 100 mil) e 5,2 (por 100 mil) em mulheres; e coeficiente de mortalidade padronizado pela população mundial de 7,9 para homens e 2,3 para mulheres, ambos por 100 mil expostos. Entre os grupos étnicos, os hispânicos apresentaram os menores coeficientes de incidência por 100 mil expostos (9,5 para homens; 4,3 para mulheres) e mortalidade (3,5 para homens; 1,2 para mulheres). Os coeficientes de incidência para mulheres brancas não hispânicas (7,1) apresentaram valores superiores aos de negros não hispânicos (5,4). A relação foi inversa para os homens. Homens negros não hispânicos apresentaram coeficiente de incidência e mortalidade de, respectivamente, 17,3 e 6,8 por 100 mil, enquanto, para brancos não hispânicos, esses valores foram 16,3 e 4,4 por 100 mil. Homens apresentaram coeficientes maiores do que as mulheres em todos os grupos.

No México, foram examinadas 15.576 mortes por câncer de boca entre 1979 e 2003, por meio de dados da Organização Mundial da Saúde. Dois terços desses óbitos foram em homens; a mortalidade foi mais expressiva em indivíduos com idade superior a 65 anos (56,3% de todos os casos). As mulheres apresentaram coeficiente de incidência de 0,77 por 100 mil e os homens, 1,45. A razão homem:mulher foi de 2,06. A mortalidade por tumor maligno de língua correspondeu a quase metade da mortalidade por tumores de boca. Houve discreta diminuição no coeficiente de mortalidade por câncer de boca e faringe no período estudado, porém sem significância estatística (de 1,13 para 1,08 por 100 mil expostos). A análise estratificada por sexo e faixa etária apontou tendência estacionária da mortalidade por câncer de boca e faringe em todos os grupos (Anaya-Saavedra et al., 2008).

Bosetti e La Vecchia (2005) estudaram as tendências na mortalidade por câncer no continente americano entre 1970 e 2000 por meio de dados da Organização Mundial da Saúde. Foram incluídos no estudo a Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, México, Porto Rico, Venezuela,

Canadá e Estados Unidos. Em 2000, o coeficiente padronizado (pela população mundial) de mortalidade por câncer de boca e faringefoi maior no Brasil (6,64 por 100 mil para homens e 1,15 para mulheres), seguido por Cuba (3,51 para homens e 1,48 para mulheres). Apresentaram menores coeficientes em homens, o Equador (1,35) e o México (1,70) e, para mulheres, o Equador (0,48) e o Chile (0,55). Nos Estados Unidos, Canadá, Porto Rico e Venezuela, houve tendência decrescente na mortalidade por câncer de boca e faringe desde a década de 1970, o mesmo ocorreu com a Argentina, Chile e Colombia desde a década de 1980. No México, houve aumento na mortalidade até o final da década de 1980, com posterior diminuição discreta. Em Cuba, houve diminuição na mortalidade até 1985, com posterior aumento apesar da implantação de um programa de rastreamento por anos seguidos. Houve diferenças na mortalidade em homens e mulheres. Enquanto aqueles apresentaram coeficientes entre 1,35 e 6,64 por 100 mil expostos, estas apresentaram coeficientes entre 0,48 e 1,48 por 100 mil expostas. Os autores levantaram a hipótese de que as diferenças nas tendências se devam a mudanças na dieta e no consumo de álcool, tabaco e erva-mate (essa última, especialmente no sul do Brasil e na Argentina).

2.1.2 No Brasil

Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (Brasil, 2009), o câncer da cavidade bucal foi responsável por 1,3% e 4,3% do total de mortes por câncer entre 2003 e 2007 em mulheres e homens, respectivamente. Para o ano de 2010, são estimados 10.330 (coeficiente bruto de 10,64 por 100 mil expostos) novos casos de câncer da cavidade bucal em homens e 3.790 (coeficiente bruto de 3,76 por 100 mil expostas) em mulheres. Para a cidade de São Paulo, são esperados 1.750 novos casos em homens (coeficiente bruto por 100 mil expostos de 17,07) e 570 (4,96) em mulheres. A figura 2.2 apresenta as estimativas para 2010 da incidência de câncer de boca em homens e mulheres, segundo os estados do país.

Homens **Mulheres**

Figura 2.2 Estimativa da incidência de câncer de boca em homens e mulheres no Brasil, 2010. Fonte: Brasil, 2009

Foram avaliadas tendências do câncer de boca na cidade de São Paulo entre 1980 e 1998 por meio de dados do Registro de Câncer de Base Populacional da

cidade e do Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM do Ministério da Saúde. Foi observada tendência estacionária para a mortalidade por câncer de boca no período tanto para homens quanto para mulheres. O coeficiente de mortalidade médio foi de 0,79 para mulheres e 3,60 para homens por 100 mil expostos, correspondente a 2,16% da mortalidade por câncer na cidade. A mortalidade por câncer de boca foi mais alta nas faixas etárias mais elevadas, chegando a 7,16 em mulheres e 22,6 em homens por 100.000 expostos com idade superior a 64 anos. O câncer de língua foi responsável por aproximadamente 50% das mortes por câncer de boca, além de apresentar-se como a localização específica com maior incidência em 1997 (3,8 por 100.000 habitantes). Quando analisadas as tendências segundo localização específica, foi verificada diminuição na mortalidade por câncer de gengiva (6,31% ao ano) e de lábio (0,42% ao ano), enquanto para as outras localizações, a tendência foi estacionária (Antunes et al., 2001).

Wunsch-Filho (2002) descreveu a incidência e a mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil entre 1990 e 1993. No período estudado, o câncer de boca foi o quinto câncer de maior incidência em homens e o sétimo em mulheres, excluídos os cânceres de pele, exceto melanoma. Entre homens, os maiores coeficientes de incidência por 100 mil habitantes foram encontrados para São Paulo (23,3) e Porto Alegre (15,9). Goiânia apresentou o menor coeficiente (9,3). Entre mulheres, a cidade com incidência mais elevada foi Fortaleza e a menor incidência foi observada em Porto Alegre. A razão homem:mulher mais alta foi em São Paulo onde, para cada sete homens com diagnóstico de câncer de boca e faringe, houve uma mulher diagnosticada com a doença. No Brasil, em 1980, 4,6% das mortes por câncer foi atribuída ao câncer de boca e faringe. A mortalidade por esse tipo de câncer foi maior nas regiões sul e sudeste, que apresentaram tendências crescentes mais acentuadas entre 1981 e 1995 em homens. Porém, a falta de consistência dos dados disponíveis foi indicada como fator de limitação para a avaliação da sobrevida por câncer de boca e faringe no Brasil. Estudos sobre esse tema apontaram para variação entre 25,4 e 47,5 meses para os tumores de boca e faringe no Rio de Janeiro. Em São Paulo, foram encontradas porcentagens de sobrevida de cinco anos variando entre 79% para câncer de lábio e 15% para câncer de língua (Wunsch-Filho, 2002).

Durazzo et al. (2005) avaliaram o perfil epidemiológico de 374 pacientes com câncer de boca atendidos em um hospital de referência da cidade de São Paulo

(Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), entre 1994 e 2002. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (n=255), com idade entre 14 e 94 anos. Os tumores de língua representaram 55,6%, seguidos pelos tumores de assoalho bucal (23,5%) e lábio (20,3%). Cinquenta e um por cento dos pacientes foram diagnosticados em Estadio IV, pela classificação TNM. Noventa por cento dos pacientes apresentaram carcinoma epidermóide.

Biazevic et al. (2006) avaliaram as tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe em São Paulo e verificaram tendências similares às encontradas por Antunes et al. (2001). A mortalidade por câncer de orofaringe apresentou tendência crescente de 4,51% ao ano. Quando analisadas boca e orofaringe em conjunto, foi verificada tendência crescente de 0,67% ao ano em homens e tendência global crescente de 0,72 para ambos os sexos. Quando analisadas as faixas etárias separadamente, a tendência na mortalidade por câncer de assoalho de boca foi decrescente em indivíduos entre 40 e 59 anos de idade. Os tumores de tonsila palatina apresentaram tendências decrescentes para as faixas etárias maiores de 40 anos e estacionárias quando analisadas todas as idades em conjunto. A mortalidade por câncer de boca e orofaringe foi em média 4,75 maior em homens do que em mulheres.

Entre 1979 e 2002, foram levantadas 38.263 mortes por câncer de boca e 38.263 por câncer de faringe no Brasil, cerca 3,69% do total de mortes por neoplasias no período (Boing et al., 2006). A razão homem:mulher foi de 5 para câncer de boca e 6 para faringe. As localizações não específicas foram responsáveis por 28% das mortes estudadas, seguidas pelos tumores de língua, com 21% e faringe, 21%. Foi verificado aumento na mortalidade apenas para os tumores de orofaringe (3,81% ao ano) e hipofaringe (2,01% ao ano), além das localizações não específicas (2,59% ao ano). Os tumores de lábio (-4,81%), língua (-0,36), gengiva (-4,77), assoalho de boca (-2,33), palato (-0,78) e tonsila (-2,48), apresentaram tendências decrescentes quando avaliados ambos os sexos em conjunto. Tanto para homens, como para mulheres, a tendência global de câncer de boca foi estacionária. Os homens apresentaram tendência crescente significativa na mortalidade por câncer de faringe (de 1,78 para 2,70 por 100 mil), com aumento anual médio de 2,02%. Em mulheres, o coeficiente de mortalidade por câncer de boca e faringe subiu de 0,27 para 0,42 por 100 mil, representando um aumento significativo de 1,95% ao ano. Os maiores coeficientes foram encontrados para a

região sul e sudeste. Houve aumento na tendência de mortalidade por câncer de boca nas regiões sul e norte e para faringe na região centro-oeste (Boing et al., 2006).

Losi-Guembarovski et al. (2009) avaliaram o perfil de 91 pacientes atendidos em três hospitais de referência para o tratamento de câncer de boca no estado do Paraná (Hospital Erasto Gaertner, Hospital do Câncer de Londrina, Centro de Cuidados Dentários da Universidade do Nordeste do Paraná) entre 2002 e 2005. a razão homem:mulher foi de 6, e a idade média dos pacientes 58,62. Não houve diferença significativa entre a idade média de homens e mulheres.

Santos et al. (2009) avaliaram o perfil de 396 pacientes com carcinoma epidermóide de boca atendidos em um hospital de referência para atendimento de câncer em Alagoas. A idade média dos pacientes foi de 61,9 anos, com amplitude entre 26 e 100 anos. A faixa etária com maior incidência em homens e mulheres foi acima dos 70 anos de idade. Quarenta e seis por cento dos casos foram de língua e menos de 10% em lábio.

A incidência por câncer de boca e orofaringe apresenta distribuição desigual segundo localização geográfica, sexo, faixa etária e condição socioeconômica. Essas diferenças demandaram e continuam demandando estudos que esclareçam o papel dos fatores associados à etiologia da doença.

2.2 Fatores associados ao câncer de boca e orofaringe

O câncer de boca e orofaringe tem etiologia multifatorial, sendo influenciada por fatores endógenos e exógenos. Os fatores endógenos mais conhecidos são a hereditariedade não relacionada ao comportamento, cujo mecanismo de ação ainda não é claro na etiologia do câncer de boca, a idade e o sexo. Durante a explanação da epidemiologia da doença estudada foi possível observar que, de maneira geral, o câncer de boca e orofaringe acomete mais os homens e que a faixa etária mais susceptível é a partir dos 40 anos, embora haja variação segundo região geográfica.

O câncer de boca e orofaringe tem sido associado estreitamente a exposições relacionadas ao comportamento e hábitos de vida na literatura científica. Os fatores exógenos cuja relação com os tumores em questão têm sido mais

estudada são o tabagismo, o etilismo, a condição socioeconômica, os hábitos alimentares, a infecção por HPV, aspectos da condição bucal e o uso de enxaguatórios bucais contendo álcool.

Estudos observacionais longitudinais têm sido realizados na tentativa de esclarecer a relação entre fatores exógenos (relacionados ao estilo de vida) e câncer de boca e orofaringe. A seguir, são apresentados resultados destes estudos. Optou-se por abordar os hábitos alimentares no final desta revisão, para facilitar a leitura dos próximos capítulos.

2.2.1 Condição Socioeconômica

As condições socioeconômicas podem ser aferidas por meio de indicadores de renda, escolaridade e ocupação (Antunes, 2008). Antunes et al. (2008) verificaram diferenças na mortalidade por câncer de boca e faringe segundo escolaridade (proporção de chefe da família com 15 ou mais anos de ensino), instrução insuficiente (proporção de chefe da família com menos de 4 anos de escolaridade), taxa de desemprego (proporção de chefes de família sem renda) e nível de desenvolvimento humano (indicador que agrega informações sobre desemprego, escolaridade e longevidade) nas cidades de São Paulo e Barcelona. Borges et al. (2009) relacionaram a mortalidade proporcional por câncer no Brasil entre 1998 e 2002 e fatores socioeconômicos. Os autores encontraram maior mortalidade proporcional por câncer de boca nos municípios com IDH, índice de Gini mais altos, e mortalidade infantil mais baixa. É possível que parte das associações encontradas sejam atribuídas a maior subnotificação de mortalidade e mortalidade por câncer em localidades com menor IDH.

Risco elevado de câncer de boca e orofaringe foi relatado para indivíduos de estratos socioeconômicos mais baixos, em revisão sistemática que incluiu 41 estudos caso-controle (Conway et al., 2008). Renda baixa apresentou OR igual a 2,41 (IC95% 1,59-3,65) quando comparada a renda alta. Quanto à comparação de grupos ocupacionais, pessoas de classes baixas apresentaram OR=1,84 (1,47-2,31), em relação às classes altas. Para a baixa escolaridade, a OR encontrada foi de 1,85 (1,60-2,15) em comparação com pessoas que apresentaram mais anos de

estudo. Foram verificadas maiores discrepâncias na escolaridade em estudos realizados nas décadas de 1970 e 1980, em comparação com os estudos realizados na década de 1990 e na seguinte. Esse efeito foi verificado tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento.

Sabe-se que os fatores de risco conhecidos para o câncer de boca são mais prevalentes em regiões de maior privação socioeconômica (Antunes et al., 2008), entretanto, a atuação dos fatores socioeconômicos sobre o risco não está totalmente esclarecida. Boing et al. (2010)¹ verificou que parte do efeito desses fatores sobre a chance de câncer de cabeça e pescoço pode ser explicada pelo consumo de bebidas alcoólicas e pelo hábito de fumar. Porém, os autores também observaram que uma parte do efeito dos fatores socioeconômicos permaneceu independente, ou seja, há outros fatores além do tabaco e do álcool que mediam o efeito do status socioeconômico e é possível que a dieta seja um deles.

2.2.2 Hábito de fumar

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para o câncer de boca e orofaringe (Hashibe et al., 2007). O *International Head and Neck Epidemiology Consortium* (Consórcio organizado pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer), em estudo multicêntrico que incluiu 1271 pacientes com câncer de boca e faringe e 15.227 controles, avaliou o efeito do consumo de tabaco em pacientes que não ingeriam bebidas alcoólicas com frequência. As ORs foram avaliadas para três desfechos: câncer da cavidade bucal, câncer de orofaringe/hipofaringe e câncer de boca e faringe de localização não específica. O hábito de fumar foi avaliado de forma dicotômica (fuma ou fumou versus nunca fumou) e categórica (por quartis de duração e frequência do hábito).

Na avaliação da frequência do hábito, pacientes que consumiam mais do que um cigarro por dia, independente da duração do hábito, tiveram chance aumentada de desenvolver tumores de orofaringe e hipofaringe, sendo observado efeito dose-

¹ Boing AF, Antunes JLF, Carvalho MB, Góis-Filho JF, Kowalski LP, Michaluart-Júnior P, et al. How Much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? Artigo aceito para publicação no *Journal of Epidemiology and Community Health*.

resposta no consumo. O hábito de fumar mais do que 40 cigarros por dia apresentou OR de 3,10 (1,43-6,69) para tumores da orofaringe e hipofaringe quando comparado a não fumantes. Pacientes que consumiam entre 1 e 10 cigarros por dia apresentaram OR de 1,55 (0,96-2,79) para câncer de localizações não específicas da boca e faringe, enquanto pacientes que consumiam mais de 40 cigarros por dia apresentaram OR=6,00 (1,48-24,29) quando comparados aos não fumantes. Para os tumores da cavidade bucal, não foram verificadas categorias com intervalos de confiança que não incluíssem a unidade, embora o valor de p para tendência tenha sido significativo (0,044).

Na análise que considerou a duração do hábito de fumar, foi observado efeito dose-resposta para os três desfechos. Pacientes que fumaram entre 1 e 10 anos apresentaram OR de 1,37 (0,94-2,23) para câncer de boca, 1,69 (1,00-2,88) para câncer de oro e hipofaringe e 1,71 (0,62-4,74) para câncer da cavidade bucal e faringe na específicos. Pacientes que fumaram por mais de 40 anos apresentaram ORs de 3,23 (1,54-6,77), 4,84 (2,22-10,54) e 2,56 (1,29-5,07) para as respectivas localizações.

Bosetti et al. (2008) avaliaram o efeito da cessação do hábito de fumar sobre o risco de câncer de boca e faringe em 736 casos e 1877 controles do sexo masculino residentes na Itália entre 1984 e 2000. Houve diminuição na chance de câncer de boca e faringe em indivíduos que pararam de fumar. Tendo como categoria de referência os atuais fumantes, as pessoas que nunca fumaram apresentaram OR=0,07 (0,05-0,11). Os indivíduos que pararam de fumar há menos de 10 anos apresentaram OR de 0,51 (0,40-0,65), entre 10 e 20 anos OR=0,20 (0,10-0,28) e mais do que 20 anos (0,12-0,08-0,20). Quanto à avaliação da idade com que os sujeitos pararam de fumar, verificou-se ORs menos protetoras em indivíduos que cessaram o hábito em idades mais avançadas. As ORs pontuais variaram entre 0,08 e 0,66 nos indivíduos que pararam de fumar até os 65 anos. O grupo que parou de fumar até os 50 anos apresentou aproximadamente metade da chance de desenvolver tumores malignos da cavidade bucal e de faringe, em relação aos fumantes, enquanto o grupo que parou de fumar antes dos 30 anos apresentou 10% da chance dos atualmente fumantes.

A nicotina é uma das substâncias psicoativas do tabaco. Quando a fumaça do tabaco é inalada, a nicotina é primeiramente absorvida pelos pulmões. Quando o tabaco é mascado, como ocorre em algumas regiões da Ásia, a nicotina é absorvida

pela mucosa bucal. O consumo de tabaco tem proporções epidêmicas no mundo. As companhias de tabaco produzem o equivalente a mil cigarros industrializados ao ano para cada pessoa no mundo, independente de idade e faixa etária. Os maiores consumidores em números de cigarros consumidos são os países da Ásia Central, da Oceania e do sudoeste asiático, seguidos pelas Américas, Leste europeu, as antigas Repúblicas Soviéticas e o Oeste Europeu. Há cerca de um bilhão de homens que fumam no mundo, com prevalência estimada em 35% em países desenvolvidos e 50% em países em desenvolvimento. As tendências no consumo de tabaco em homens apontam para uma pequena redução do hábito nos últimos anos. Entre as mulheres, há cerca de 250 milhões de fumantes no mundo, com prevalência estimada em 22% em países desenvolvidos e 9% em países em desenvolvimentos. No Sul da Ásia, é comum o hábito de mascar tabaco. É possível que esse hábito seja um dos responsáveis pela alta incidência de tumores de boca e orofaringe na região. Entre as mulheres, o declínio no consumo de tabaco não é homogêneo entre os países desenvolvidos, alguns ainda apresentam consumo crescente ou estável. Estima-se que 15% dos adolescentes no mundo fumam diariamente. Em alguns países da América Latina e do Leste Europeu, nos Estados Unidos e África do Sul, essa porcentagem pode atingir de 25 a 35% (Petti, 2009).

O consumo de tabaco pode explicar parte do efeito adverso da condição socioeconômica sobre o câncer de boca e orofaringe. Azevedo e Silva et al. (2009) avaliaram a prevalência do consumo de cigarro no Brasil e seus fatores associados, utilizando dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), conduzido em sete capitais brasileiras e no distrito federal em 2006. O estudo englobou pessoas com mais de 17 anos de idade. Tanto em homens quanto em mulheres, em todas as capitais brasileiras, os indivíduos com 8 anos ou menos de escolaridade apresentaram sistematicamente maiores porcentagens de fumantes do que os de escolaridade mais elevada (9 ou mais anos de estudo, correspondente a ensino médio incompleto ou completo). Quando analisado tabagismo como desfecho e a escolaridade como exposição, a razão de prevalências, ajustada por idade para homens no Brasil, foi de 0,64, ou seja, a prevalência de tabagismo entre indivíduos com mais escolaridade foi cerca de dois terços da prevalência de tabagismo em indivíduos com menos escolaridade. No caso das mulheres, esse valor foi de 0,70.

A prevalência de tabagismo na cidade de São Paulo em homens foi de 28% em indivíduos com até 8 anos de escolaridade, contra 18,4% em indivíduos com, pelo menos, ensino médio incompleto. Em mulheres, esses valores foram de 15,4% e 13,6% respectivamente. A prevalência de tabagismo na cidade de São Paulo em homens e mulheres, independente do nível de escolaridade foi maior do que a prevalência encontrada para o Brasil como um todo. No sudeste brasileiro, a faixa etária com maior porcentagem de fumantes foi entre 30 e 59 anos para ambos os sexos. O Brasil tem implantado políticas de controle de tabagismo e é possível que esse esforço esteja se refletindo na diminuição do consumo de tabaco em indivíduos mais jovens, conforme sugerido por Monteiro et al. (2007), em estudo que verificou forte declínio na prevalência do consumo de tabaco no Brasil como um todo entre 1989 e 2003 (de 34,8% para 22,4%). Mesmo após estratificação por faixa etária, gênero e fatores socioeconômicos, houve declínio na prevalência em todas as categorias, excetuadas as mulheres entre 45 e 54 anos (de 11,9% para 12,3% de fumantes) e maiores do que 64 anos (de 8% para 9,8% de fumantes), nas quais houve pequenos aumentos não significantes na prevalência do hábito.

Os mecanismos biológicos que explicam a ação do tabaco na carcinogênese são vários e podem ser cumulativos ou complementares. Foram identificados mais de 30 carcinógenos nos cigarros industrializados ou sem seus componentes solúveis, que se misturam à saliva na boca. Os compostos mais estudados são os benzopirenos hidrocarbonos aromáticos e as nitrosaminas específicas do tabaco (TSNS), nitroso nor nicotina (NNN), nitrosopirolidino (NPYR), nitrosodimetilamina (NDMA) e 4-metilnitrosamina-1-3-piridil—1-butanone (NNK). Geralmente, esses compostos se formam pela pirólise e agem localmente nas células tronco dos queratócitos e são absorvidos, agindo em diversos tecidos do corpo. Esses compostos produzem adutos de DNA que interferem em sua replicação. O metabolismo desses compostos geralmente implica a oxigenação por enzimas 0450 nos citocromos e sua posterior conjugação, na qual a glutathione S transferase (GST) está envolvida. Polimorfismos dos genes p450 e GST estão atualmente sendo estudados na busca por marcadores genéticos de susceptibilidade para câncer de cabeça e pescoço e outros tumores relacionados a tabaco (Johnson, 2001).

2.2.3 Hábito de ingerir bebidas alcoólicas

Hashibe et al. (2007) investigaram a ação independente do consumo de bebidas alcólicas sobre o risco de câncer de cabeça e pescoço em não fumantes. Verificou-se associação direta entre o consumo de álcool em altas frequência, ou seja, 3 drinques (cada drinke corresponde a 70 gramas de etanol) ou mais por dia ($OR=2,04$ (1,29 a 3,21)) e câncer de boca. Quando avaliado o consumo de bebidas alcoólicas em “drinques-ano”, medida que engloba a duração e a frequência do hábito de ingerir bebidas alcoólicas, pessoas que ingeriram mais de 50 drinques-ano, apresentaram medidas de associação estatisticamente significante. A duração do hábito não apresentou associação estatisticamente significante com câncer de boca e faringe. Foi relatado aumento na OR para câncer de boca em indivíduos que ingeriam de 1 a 2 drinks por dia ou ingeriam bebidas alcoólicas há menos de 11 anos. Lubin et al. (2009) verificaram que indivíduos com alta frequência de ingestão de bebidas alcoólicas em um curto período de tempo apresentaram maior chance de câncer de boca e faringe do que indivíduos que ingeriram a mesma quantidade (quando avaliados em drinques-ano), porém em um maior período de tempo. Esses resultados são compatíveis com a hipótese de que a frequência do consumo de bebidas alcoólicas é fator mais importante para o câncer de boca do que a duração do hábito.

Kmietowicz (2009) atribuiu o aumento na tendência de câncer de boca em jovens nos EUA e alguns países europeus ao aumento no consumo de álcool entre adolescentes.

Laranjeira et al. (2009) estudaram ao padrão de consumo de álcool no Brasil através de uma amostra probabilística da população brasileira que incluiu 2.346 indivíduos maiores de 18 anos entre 2005 e 2006. Três por cento da população apresentou quadro compatível com abuso de álcool e 9% foi classificado como dependente de álcool. Dezenove por cento dos homens apresentaram abuso ou dependência de álcool, contra 4% das mulheres. A porcentagem de abuso ou dependência foi inversamente proporcional à idade e foi mais prevalente em solteiros com pelo menos cinco anos de escolaridade. As regiões com maior e menor prevalência foram, respectivamente, o nordeste (17%) e o sudeste (10%). O tipo de bebida mais consumido foi a cerveja, independentemente de faixa etária e

gênero. Entre os homens, a prevalência do consumo frequente de destilados foi considerada elevada (17%). Os autores concluíram que a prevalência de abuso ou dependência de álcool se assemelha à dos EUA e de alguns países europeus. As diferenças estão no padrão do consumo. Os indivíduos que consomem essas bebidas, em geral, ingerem as que apresentam maior teor alcoólico e em maior quantidade no Brasil do que em países desenvolvidos.

O principal ingrediente ativo das bebidas alcoólicas é o etanol, produto da fermentação de carboidratos advindos de frutas e grãos. Destilados, como whisky e vodka são produzidos pela destilação de produtos fermentados. A fermentação de carboidratos é incompleta na cerveja e completa no vinho, produzindo um teor alcoólico que varia de 3 a 8% e 7 a 18% em volume, respectivamente nas duas bebidas. Produtos destilados têm maior teor alcoólico, correspondente a 30% ou mais. As bebidas alcoólicas são heterogêneas quanto ao processo de preparação, tipo e concentração dos componentes. Os componentes comuns entre as bebidas alcoólicas são a água e o etanol, cujo mecanismo de ação já foi estudado, embora os tipos de bebidas difiram entre si quanto a sua composição. A cerveja possui dióxido de carbono, minerais, aminoácidos, ácidos orgânicos e inorgânicos, polifenóis e carboidratos. O vinho, por sua vez, possui carboidratos, ácidos orgânicos, minerais, polifenóis, vitaminas e dióxido de carbono. Os destilados são ricos em ácido acético, esterres, aldeídos, terpenos, e bases voláteis. O papel desses componentes na carcinogênese ainda não é claro (Petti, 2009). As principais enzimas metabolizadoras de álcool são a álcool desidrogenase, que oxida o etanol para acetaldeído e a aldeído dehidrogenase, que detoxifica o acetaldeído para acetado. O acetaldeído pode ter efeitos mutagênicos no DNA e é responsável pelo efeito carcinogênico do etanol, que também pode servir como solvente para outros carcinógenos (Hashibe et al., 2007). Diferenças genéticas que influenciem no funcionamento da aldeído dehidrogenase podem levar a maior ou menor acúmulo de acetaldeído na mucosa bucal, com consequente produção de adutos de DNA. Além do etanol, outros componentes de bebidas alcoólicas como as nitrosaminas, a acrilamida e os polifenóis oxidados são classificados como possíveis carcinógenos (Petti, 2009).

2.2.4. Interação entre hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas

A interação entre os principais fatores de risco para o câncer de boca e orofaringe também foi objeto de estudo. Em estudo que incluiu cerca de 27 mil indivíduos em todo o mundo, ao se considerar o efeito do consumo concomitante de tabaco e álcool, foi verificado efeito superior ao esperado pela multiplicação dos efeitos encontrado para tabaco e álcool separadamente. Foi observado PAR de 67% (49,3-77,2) para pessoas que fumavam, bebiam, ou apresentavam ambos os hábitos. O efeito do consumo de tabaco foi muito potencializado em pacientes que ingeriam bebidas alcoólicas. Pessoas que fumavam mais do que 20 cigarros por dia, mas não ingeriam bebida alcoólica com frequência apresentaram OR de 3,13 (1,14-8,59). A OR para câncer de boca segundo hábito concomitante de fumar mais de 20 cigarros e ingerir mais de 2 drinques de etanol por dia foi de 15,49 (7,24-33,14) em comparação com não fumantes e não etilistas (Hashibe et al., 2009). Resultados similares foram apresentados em estudo realizado no Brasil (Schlecht et al., 1999). Embora possa haver dano celular pela produção de metabólitos do etanol, é possível também que o álcool atue aumentando a permeabilidade das células da mucosa bucal, além de atuar como solvente para os carcinógenos do tabaco (Schlecht et al., 1999).

2.2.5 Outros fatores

Além do tabagismo e do etilismo, outros fatores exógenos podem influenciar o risco de câncer de boca e orofaringe. O acometimento por HPV 16 se associa a tumores de algumas localizações topográficas, especialmente tonsila, de maneira diferente dos outros fatores de risco. Os tumores em indivíduos com sorologia positiva para HPV16 apresentam aspectos etiológicos singulares, como a associação significante com hábitos sexuais e uso de marijuana (Gillison et al., 2008)

Foi verificada relação inversa entre câncer de boca e escovação dentária, e direta entre periodontopatias, número de dentes perdidos e número de dentes cariados (Velly et al., 1998; Moreno-Lopez et al., 2000; Lissowska et al., 2003; Tezal

et al., 2005). Os resultados desses estudos foram considerados como sendo ainda inconclusivos (Hooper et al., 2009) e merecedores de mais investigações. A ação de alguns microorganismos presentes na microflora bucal poderia explicar algumas associações observadas entre piores condições bucais e câncer de boca. Espécies de *Candida spp* poderiam atuar tanto na produção de nitrosaminas quanto na conversão de etanol em acetaldeído, ação também verificada em *Streptococcus spp* (entre os quais está o mutans, causador da cárie, e outras espécies periodontopatogênicas) e *Neisseria spp*. A estimulação de inflamação crônicas e a influência das bactérias no ciclo celular por meio de promoção da proliferação celular e inibição da apoptose foram também mecanismos propostos para explicar a possível contribuição de espécies microbianas relacionadas a periodontopatias no risco de câncer bucal.

Pessoas com histórico de câncer de cabeça e pescoço na família apresentaram maior risco de apresentar câncer de boca (OR=1,53 (1,11- 2,11)) ou orofaringe (1,55 (1,16, 2,07)) quando comparados a pessoas sem parentes com histórico da doença em estudo multicêntrico (Negri et al., 2009). Essa observação pode ser explicada de duas formas diferentes. A primeira, do ponto de vista do estilo de vida, que tende a ser compartilhado entre familiares. A segunda, diz respeito a possíveis heranças genéticas que poderiam tornar alguns indivíduos mais susceptíveis ao câncer de boca e orofaringe. Ambas as hipóteses merecem mais estudos e não foram ainda confirmadas.

2.3 Associação entre hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe

A relação entre dieta e câncer de boca e orofaringe é investigada desde a década de 1970. Revisões de literatura apontam para o efeito protetor da ingestão frequente de frutas e vegetais sobre o câncer de boca (Pavia et al., 2006; World Cancer Research Fund, 2007). Estima-se que os hábitos alimentares sejam responsáveis por cerca de 30% da incidência de câncer no mundo (Stewart; Kleihues, 2003).

Em sua maioria, os estudos que abordam a dieta como fator associado ao câncer de boca e orofaringe avaliam a alimentação por meio da aferição da

frequência de ingestão de itens ou grupos alimentares. Para facilitar a leitura da presente revisão, optou-se por apresentar resultados de 21 estudos realizados nas duas últimas décadas em localidades diversas do mundo na tabela 2.1. As medidas de associação apresentadas na tabela dizem respeito à comparação entre a menor e a maior categoria de ingestão dos alimentos avaliados. Todos os estudos apresentados são observacionais, a maior parte do tipo caso-controle (com exceção de três estudos de coorte). Para a apresentação tabular, a fim de facilitar a explanação das hipóteses testadas até o momento, foram selecionados estudos realizados nos últimos vinte anos em diversas regiões do mundo, que avaliassem vários alimentos cujos resultados fossem representativos dos encontrados em outros estudos da mesma região.

Observa-se, nos resultados apresentados, que os alimentos de origem animal se associaram a maior chance de câncer de boca e faringe ou não se associaram. De maneira inversa, os alimentos de origem vegetal apresentam-se mais frequentemente associados a menor chance da doença, embora não tenha sido verificada associação estatisticamente significativa em alguns estudos. Todas as pesquisas apresentadas mediram a dieta por meio de questionários de frequência alimentar, que registram a frequência de ingestão de cada item alimentar em períodos de tempo fixos (dia, mês, semana, ano). Em alguns estudos, essa avaliação quantificou o tamanho da porção ingerida em períodos fixos de tempo. Em todos os estudos, o período de referência para o relato da dieta foi de pelo menos um ano antes do diagnóstico. As medidas de associação apresentadas foram, em sua maioria, ajustadas por sexo, idade, consumo de tabaco e consumo de bebidas alcoólicas. A categorização da frequência de consumo dos alimentos se deu por meio de percentis da distribuição no grupo caso ou no grupo controle.

Tabela 2.1- Resultados de estudos observacionais sobre a relação entre alimentação e câncer de boca e faringe

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle	Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Nandakumar et al. 1982-1984 Índia	boca (excluída base de língua)	133 / 266 / 115(h) 233(m)	Nenhum	Jowar	(+) ragi wheat	principal cereal da dieta vs. Arroz	29,3 (11,9-72,3) 15,0 (1,98-113,6)
De Stefani et al. 1988-1992 Uruguai	boca e faringe	246 / 253 (h)	idade, residência, educação, tabagismo, etilismo	carne fresca, churrasco, salsicha, leite, frutas frescas	(+) carne salgada (-) vegetais	0 vs. ≥53 vzs/ano 0 vs. ≥105 vzs/ano	4,7 (1,3-16,9) 0,4 (0,2-0,9)
Levi et al. 1992-1997 Suiça	boca e faringe	126 / 30 / 246(h) 38 (m)	idade, sexo, educação, tabagismo, etilismo, total de energia (exceto álcool)	pães e cereais, sopa, frango, queijo, batata, sobremesas	(+) ovo carne vermelha carne suína ou processada (-) leite peixe vegetais crus vegetais cozidos frutas cítricas outras frutas	1° vs. 3° tercil 1° vs. 3° tercil	2,32 (1,28–4,22) 2,14 (1,15–3,99) 3,21 (1,66–6,24) 0,38 (0,21–0,70) 0,54 (0,30–0,96) 0,30 (0,16–0,58) 0,14 (0,07–0,19) 0,38 (0,20–0,73) 0,22 (0,11–0,44)
De Stefani et al. 1996-1997 Uruguai	boca, faringe, laringe e esôfago	121 / 12 / 358(h) 35 (m)		carne branca, carne processada, carne salgada, carnes (total), laticínios, ovos, sobremesas, tubers, grãos	(+) carne vermelha (-) vegetais (total) vegetais crus frutas (total) legumes	1° tercil vs. 3° tercil 1° tercil vs. 3° tercil	2,4 (1,2-4,8) 0,5 (0,3-0,9) 0,4 (0,2-0,8) 0,3 (0,2-0,6) 0,4 (0,3-0,8)
(continua...)							

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle		Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Franceschi et al. 1992-1997 Itália	boca, orofaringe e hipofaringe e	512 / 86 /	1008(h) 483(m)	idade, sexo, centro, educação, tabagismo e etilismo	massas e arroz, queijo, ovos, batata	(+) leite	a cada pç/dia	1,1 (1,0-1,2)
						sopa		2,7 (1,9-4,4)
						ovo		2,5 (1,7-3,9)
						carne vermelha		1,5 (1,0-2,1)
						carne processada		1,0 (1,0-2,2)
						sobremesas		1,1 (1,0-1,3)
						doces		1,1 (1,0-1,2)
						manteiga		1,4 (1,1-1,6)
						(-) café	a cada pç/dia	0,9 (0,9-1,0)
						pão branco		0,8 (0,8-0,9)
						frango		0,4 (0,2-0,7)
						peixe		0,4 (0,2-1,0)
						vegetais crus		0,6 (0,4-0,8)
						vegetais cozidos		0,7 (0,5-0,9)
						frutas cítricas		0,9 (0,8-1,0)
						outras frutas		0,7 (0,5-0,8)
De Stefani et al. 1996-1998 Uruguai	boca, faringe, laringe e esôfago	217/ 21 /	447(h) 44 (m)	idade, sexo, residência, educação, IMC, tabagismo, etilismo, localidade (urbana/rural)		(-) tomate	<18 vs. 103+ pçs/ano	0,30 (0,18-0,51)
						molho de tomate	<53 vs. 117+pçs /ano	0,57 (0,33-0,96)
						alimentos a base de tomate	<101vs. 219+ pçs/ano	0,23 (0,13-0,39)
								0,22 (0,13-0,37)
Levi et al. 1992-1999 Suíça	boca e faringe	156	349	idade, sexo, educação, tabagismo, ingestão de frutas e vegetais, etilismo e total de energia ingerida	grãos integrais (pães e cereais integrais)	(+) grãos refinados (pão branco, biscuits, pizza, massas e arroz)	<9 vs. >17 vzs/sem	1,9 (1,1 - 3,5)

(continuação...)

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle		Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Brown et al. Porto Rico		286 / 56	417(h) / 104 (m)	idade, sexo, tabagismo, etilismo		(-) frutas e vegetais crus em pessoas sem histórico familiar de CCP	1° vs. 4° quartil	0,50 (0,26-1,00)
						frutas e vegetais crus em pessoas com histórico familiar de CCP	1° vs. 4° quartil	0,15 (0,04-0,50)
Garrote et al. 1996-1999 Cuba	boca e orofaringe	143 / 57	136(h) / 64 (m)	Ajuste para sexo, idade, residencia, educação, tabagismo e etilismo	leite, iogurte, pão, macarrão ou arroz, peixe, ovos, batata, vegetais verdes crus, vegetais, cruciferos, cenoura, tomate, pulses, suco de fruta, maçã e pêra, frutas cítricas, banana, sobremesas, alimentos ricos em amido, alimentos de origem animal, vegetais	(+) milho	0 vs. ≥2 vzs/sem	1,94 (1,00-3,79)
						carne	<3 vs. ≥6 vzs/ sem	2,18 (1,21-3,91)
						presunto/salame	0 vs. ≥2 vzs/sem	2,03 (1,11-3,74)
						queijo	<1 vs. ≥ 4 vzs/sem	1,85 (1,01-3,38)
						(-) frutas (total)	<7 vs. >13 vzs/sem	0,43 (0,21-0,89)
Tavani et al. 1996-1999 Itália	boca e orofaringe	99 / 33	103(h) / 45 (m)	idade, sexo, número total de pçs, tabagismo e etilismo	repolho cenoura frutas cítricas peixe	(+) doces	0 vs. >0	2,31 (1,04 5,13)
						(-) vegetais verdes (total)	<7 vs. >13	0,37 (0,16 0,88)
						saladas verdes	<5 vs. >7	0,33 (0,16 0,69)
						frutas (total)	<7 vs. >13	0,34 (0,13 0,87)
						maçã	<4 vs. >7	0,27 (0,11 0,62)

(continuação...)

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle	Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Bosetti et al. 1992-2000 Itália	boca e faringe	512 / 1008(h) 86 / 483 (m)	idade, sexo, centro de estudo, tabagismo, etilismo, IMC, total de energia ingerida	legumes, frutas (total), vegetais (total), leite e derivados	(+) carne e produtos com carne	abaixo vs. acima da mediana de consumo	1,42 (1,11–1,81)
					(-) taxa de gordura monoinsaturada/ saturada	abaixo vs. acima da mediana de consumo	0,72 (0,56–0,93)
					dieta mediterrânea	sim/não	0,40 (0,26–0,62)
Lissowka et al. 1997-2000 Polônia	boca e faringe	78 / 72(h) 44 / 52 (m)	sexo, idade, residência, tabagismo e etilismo	pão, massas ou arroz, milho, peixe, batata, vegetais verdes, crucíferos, cenoura, tomate, leguminosas, maça ou pêra, bolos e doces	(-) leite	<2 vs. ≥7 pçs/sem	0,41 (0,19–0,89)
					iogurte	0 vs. ≥2 pçs/sem	0,20 (0,05–0,72)
					carne	<3 vs. ≥7 pçs/sem	0,20 (0,09–0,48)
					embutidos	<5 vs. ≥7 pçs/sem	0,11 (0,05–0,25)
					queijo	<3 vs. ≥7 pçs/sem	0,16 (0,07–0,40)
					vegetais (total)	<6 vs. ≥9 pçs/sem	0,17 (0,07–0,45)
					suco natural	<1 vs. ≥2 pçs/sem	0,35 (0,15–0,80)
					frutas cítricas	<1 vs. 1 porção/sem	0,54 (0,30–1,00)
					banana	0 vs. 1 porção/sem	0,43 (0,23–0,81)
Rajkumar et al. 1996-1999 Índia	boca	309 / 292(h) 282 / 290 (m)	idade, sexo, centro, educação, tabagismo e etilismo	leite, iogurte, pão, macarrão ou arroz, alimentos a base de milho, queijo, tomate, suco natural, sobremesas	(+) carne	<1 vs. ≥2 pçs/sem	1,54 (1,00–2,37)
					embutidos	0 vs. >0 pçs/sem	4,40 (2,88–6,71)
					(-) peixe	0 vs. ≥3 pçs/sem	0,57 (0,32–1,02)
					ovos	<1 vs. ≥3 pçs/sem	0,41 (0,25–0,66)
					batata	<1 vs. 1-2 pçs/sem	0,67 (0,46–0,97)
					vegetais verdes	<1 vs. ≥3 pçs/sem	0,47 (0,31–0,73)
					crucíferas	<1 vs. ≥2 pçs/sem	0,47 (0,32–0,70)
					cenoura	0 vs. ≥2 pçs/sem	0,56 (0,38–0,84)
					leguminosas	<1 vs. ≥3 pçs/sem	0,47 (0,30–0,73)
					maça ou pêra	0 vs. ≥1 pçs/sem	0,04 (0,02–0,08)
					frutas cítricas	<1 vs. ≥1 pçs/sem	0,27 (0,18–0,41)
					banana	<1 vs. <2 pçs/sem	0,35 (0,23–0,55)
					vegetais (total)	<1 vs. ≥14 pçs/sem	0,44 (0,28–0,69)
					frutas (total)	≤2 vs. ≥4 pçs/sem	0,55 (0,38–0,81)

(continuação...)

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle		Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Llewellyn et al. UK	CEC de lábio, intraoral, orofaringe /tonsila	65 / 49	112(h) 95 (m)	sexo, idade, tabagismo e etilismo		(-) frutas frescas e vegetais na infância	≤2 vs. 3+ pçs/dia	0,5 (0,3-0,8)
						frutas frescas e vegetais 10 anos antes do diagnóstico	≤2 vs. 3+ pçs/ dia	0,5 (0,3-0,9)
Toporcov et al. 2003 Brasil	boca e orofaringe	50 / 20	50(h) 20 (m)	renda, sexo e idade	massas, queijo, ovo, chá-mate, carne vermelha, refrigerante	(+) carne suína	≥ 1 vez/sem	2,85 (1,24–7,43)
						bacon	≥ 2 vzs/sem	2,66 (1,19–6,15)
						sopa	≥ 2 vzs/sem	2,85 (1,16–7,99)
						(-) chás herbais	≥ 2 vzs/sem	0,31 (0,10–0,82)
						maçã	≥ 1 vez/sem	0,45 (0,18–1,03)
						manteiga ou margarina	≥ 7 vzs/sem	0,46 (0,16–1,21)
Kreimer et al. Itália, Espanha, Polônia, Irlanda, Cuba, Canadá, Índia, Austrália, Sudão	boca e orofaringe	1670 (h/m)	1732 (h/m)	idade, sexo, país, educação, tabagismo, etilismo, IMC, número total de pçs	leite, queijo, tomate	(+) presunto/salame	consumo baixo vs. consumo médio-alto	1,9 (1,4–2,5)
						(-) peixe	consumo baixo vs. consumo alto	0,6 (0,4–0,7)
						cenoura		0,6 (0,4–0,7)
						crucíferas		0,7 (0,5–0,9)
						leguminosas		0,6 (0,5–0,8)
						vegetais verdes		0,7 (0,5–0,9)
						maçã e pêra		0,4 (0,3–0,5)
						frutas cítricas		0,6 (0,4–0,7)
						suco de frutas		0,7 (0,6–1,0)
						frutas (total)		0,7 (0,5–0,9)
						vegetais (total)		0,7 (0,6–1,0)
						frutas e vegetais (total)		0,6 (0,4–0,8)

(continuação...)

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle	Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Marchioni et al. 1998-2002 Brasil	boca e orofaringe	310 / 370(h) 56 / 99 (m)	sexo, idade, tabagismo, etilismo, educação, número de pçs, peso, região de nascimento	iogurte, queijo, pão, pratos à base de milho, mandioca, farinha de mandioca, doces ou bolos, carne bovina, carne suína, frango ou galinha, peixe, embutidos, crucíferas, cenoura, tomate, suco de frutas, maçã, frutas cítricas, banana, raízes e tubérculos (total), laticínios (total), carne vermelha (total), carne branca (total), vegetais (total), frutas (total)	(+) leite	≤3 vs. >7 pçs/sem	1,80 (1,09-2,98)
					batata	≤1 vs. >1 pçs/sem	2,46 (1,53-3,95)
					ovos	≤1 vs. >2 pçs/sem	1,84 (1,23-2,75)
					(-) manteiga	≤3 vs. 3 a 7 pçs/sem	0,57 (0,39-0,84)
					arroz e massas	<14 vs. 14 pçs/sem	0,56 (0,38-0,83)
					vegetais crus	≤3 vs. >7 pçs/sem	0,51 (0,29-0,93)
					feijão	≤7 vs. >14 pçs/sem	0,37 (0,22-0,64)
					cereais e derivados (total)	≤17 vs. 17-22 pçs/sem	0,57 (0,37-0,87)
Sapkota et al. 1999-2003 Rússia, Romênia, Polônia, Hungria, Eslováquia, República Tcheca	boca e faringe	331 / 736 (h) 47 / 180 (m)	idade, sexo, país, tabagismo, educação, IMC, etilismo, ingestão de vegetais, carne branca e total de carnes	frutas (total), frutas cítricas, maçã ou pêra, outras frutas frescas, vegetais (total), crucíferas, tomate, abóbora	(+) vegetais em conserva	< 1/mês vs. ≥1/sem	1,92 (1,23–2,99)
					espinafre		2,03 (1,43–2,88)
					(-) vegetais amarelos ou laranjas	< 1/mês vs. ≥1sem	0,53 (0,35–0,81)
					repolho		0,43 (0,24–0,77)
					cenoura		0,46 (0,25–0,83)

(continuação...)

Autor, ano estudo, local	Local do tumor	Caso/ controle		Ajuste	Sem associação	Com associação	Frequência	OR (IC 95%)
Kajaerheim et al. 1968-1992 Noruega	boca, faringe, laringe e esôfago	71 /	10.900 (h)	idade, etilismo e tabagismo	Maçã, uva, frutas em calda frutas vermelhas, garden berries, limonada, bebidas com frutas vermelhas, rabanete, batatas, grãos, ervilha tomate, alface, couve-flor, beterraba, repolho, cenoura, peixe enlatado, peixe fresco ou congelado, peixe salgado, carne processada, mutton, carne suína, mingau, torrada, panqueca, ovo	(+) carne bovina bacon	< 1 vs. ≥ 6 vzs/mês	RR=2,8 (1,0-7,6) 2,2 (1,0-5,0)
						(-) laranja banana	<1 vs. ≥6 vzs/mês <1 vs. ≥6 vzs/mês	RR=0,5 (0,3-1,0) 0,4 (0,1-1,0)
						pão	<4 vs. >8 pedaços/dia	0,2 (0,1-0,5)
Kasun et al. 1986-2000 EUA	boca, faringe (incluindo nasofaringe), laringe e esôfago	169 /	34.651 (m)		alimentos com grãos refinados	(-) alimentos com cereais integrais	≤6,5 vs. ≥13 pçs/sem	0,53 (0,34-0,81)
						vegetais amarelos e laranjas	≤1 vs. >3 pçs/sem	0,58 (0,39-0,87)
Boeing H et al. Itália, Espanha, Reino Unido, Holanda, Alemanha, Suécia, Dinamarca	língua, orofaringe hipofaringe, laringe e esôfago	255 / 97 /	130.633 (h) 215.271 (m)	idade, centro de estudo, IMC, energia proveniente de gordura, educação, tabagismo, etilismo	frutas cítricas, vegetais (total), tubérculo, verdura, repolho, cebola, alho	(-) frutas e vegetais(total)	a cada 80g/dia	0,91 (0,83-1,00)
						frutas (total)	a cada 80g/dia	0,60 (0,37-0,99)

*pçs= porções, sem= semana, vzs= vezes, (+) associação direta com o risco, (-) associação inversa com o risco

(conclusão)

A dieta também pode ser avaliada do ponto de vista de diversidade de ingestão alimentar. Os resultados presentes na literatura são compatíveis com a hipótese de que quanto mais diversificada a ingestão frutas e vegetais, maior o efeito de proteção contra o câncer de boca. Garavello et al. (2008) encontraram $OR=0,62$ (0,49-0,78) para pessoas que comiam maior variedade de vegetais. Para a variedade de frutas, a OR ajustada para fatores demográficos e hábitos deletérios (consumo de tabaco e álcool) foi de 0,67 (0,53-0,86).

Alguns itens alimentares são frequentemente associados no padrão nutricional, ou seja, alguém que ingere alta quantidade de um tipo de alimento, possivelmente também ingere alta quantidade de outro tipo de alimento. Esse fator faz com que a variação na ingestão de alimentos se dê de maneira agrupada. Por esse motivo, alguns autores analisaram a alimentação por meio da construção de padrões alimentares, avaliados por meio da análise fatorial. Padrões com maior ingestão de fast-food, doces ou alimentos de origem animal se relacionaram a aumento na chance de câncer de boca no Brasil e no Uruguai (Marchioni et al., 2007; De Stefani, 2009). Embora esse tipo de análise seja interessante do ponto de vista teórico, ele pode apresentar dificuldade para a comparação entre estudos. Como diferentes padrões alimentares são construídos separadamente para cada estudo, visando explicar a maior quantidade de variação da dieta possível, os estudos tendem a apresentar padrões distintos entre si, agrupando diferentes tipos de alimentos.

Diversos mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar as relações observadas entre a dieta e o câncer de boca e orofaringe. Optou-se por discutir esses mecanismos no item de Discussão, possibilitando referenciar a comparação entre os achados do presente estudo com os argumentos fixados na literatura.

Destaca-se, ainda, o número reduzido de estudos que avaliaram a relação entre dieta e câncer de boca e orofaringe no contexto da dieta brasileira.

2.3.1 Efeito conjunto dos hábitos alimentares e hábito de fumar

O efeito conjunto da dieta e outros fatores de risco também é objeto de estudo na literatura. Alguns autores avaliaram a interação entre o hábito de fumar e a dieta por meio da avaliação do efeito de frutas e vegetais em fumantes e não fumantes, separadamente, para posterior comparação. As tabelas 2.2 e 2.3 apresentam as características e os resultados desses estudos.

Os pacientes com câncer de boca e faringe que não fumam apresentam número reduzido quando comparados aos fumantes nos estudos levantados. Esse feito reduz o poder da análise do efeito de frutas e vegetais em não fumantes. Apesar dessa limitação, a maioria dos estudos encontrou efeitos similares do consumo de vegetais em fumantes e não fumantes, com exceção de Tavani et al. (2001) e Rajkumar et al. (2003), e consumo de frutas, com exceção de Rajkumar et al. (2003) e Suzuki et al. (2006). Os dois últimos estudos incluíram maior número de pacientes (591 casos/582 controles e 385 casos/1925 controles, respectivamente). É possível que a diferença de resultados verificada entre fumantes e não fumantes se deva aos tipos de vegetais ingeridos, que variaram entre os estudos e à localização onde foram realizados. Estudos em países com dieta mediterrânea podem apresentar razões de chance menos significantes para alguns grupos alimentares, como frutas e vegetais. Tal fato pode ser explicado porque nessas localidades a ingestão desses alimentos é mais elevada e freqüente para toda a população, podendo ser verificada maior porcentagem de pessoas que os ingerem tanto no grupo caso quanto no controle (Suzuki et al., 2006). As hipóteses levantadas para explicar, do ponto de vista biológico, possíveis diferenças no efeito protetor da alimentação estratificado por hábito de fumar também serão exploradas no item de discussão da presente tese.

Tabela 2.2- Características de estudos que avaliaram a ingestão de frutas e vegetais segundo hábito de fumar

Autor, ano	País	Grupo etário	Base do estudo	Variáveis de ajuste	Período de referência	Desfecho	Casos		Controles	
							Fuma	Não fuma	Fuma	Não fuma
Zheng, 1992 (M)	Índia	20-75	população	OR sem ajuste	últimos 10 anos	CID-9: 141, 143-146, 148-149	15	74	13	132
Zheng, 1992 (H)							91	24	198	71
Fioretti, 1999	Itália	15-80	hospital	idade, gênero, centro de estudo, educação, consumo de álcool	antes dos sintomas de câncer	CID-9: 140-141, 143-146	0	42	0	864
Tavani, 2001	Itália	27-86	hospital	idade, gênero, educação, número total de porções, ingestão de bebidas alcoólicas	um ano antes do diagnóstico	câncer bucal	96	47	52	84
Petridou, 2002	Grécia	não relat.	hospital	idade, gênero	um ano antes do diagnóstico	CID-9: 141, 143-145, 148-149	66	40	50	56
Rajkumar, 2003	Índia	18-87	hospital	idade, gênero, centro de estudo, ingestão de bebidas alcoólicas e consumo de tabaco	não relatado	CID-9: 143-145	231	360	170	412
Sánchez, 2003	Espanha	20-91	hospital	idade, gênero, centro de estudo, educação, ingestão de bebidas alcoólicas, ingestão total de frutas e vegetais	um ano antes do diagnóstico	boca, língua, orofaringe, tonsila, base de língua, glândula salivar	total 375		total 375	

(continua...)

Autor, ano	País	Grupo etário	Base do estudo	Variáveis de ajuste	Período de referência	Desfecho	Casos		Controles	
							Fuma	Não fuma	Fuma	Não fuma
Suzuki, 2006	Japão	30-79	hospital	idade, gênero, ingestão de bebidas alcoólicas, de complexos vitamínicos, calorias ingeridas não advindas de bebidas alcoólicas, higiene bucal, primeiro ano de visita ao hospital e padrão de referência ao hospital	não relatado	CID-10:00-06, C10-C14, C32, C07, C08, C09, C30, C31	305	80	1277	648
Vacarezza, 2008	Brasil	34-86	hospital	idade, gênero	ao longo da vida adulta	CID-10: C00.3-C06	124	0	124	0

(conclusão)

Tabela 2.3 - Medidas de associação e descrição dos pontos de corte para o consumo de frutas e vegetais considerados nos estudos que avaliaram a ingestão de frutas e vegetais segundo hábito de fumar.

Autor, ano	Nível de consumo e OR(IC 95%)			
	Frutas		Vegetais	
	<i>Fumantes</i>	<i>Não-fumantes</i>	<i>Fumantes</i>	<i>Não-fumantes</i>
Zheng, 1992 (M)	médio: 0,43 (0,04-4,29) alto: 0,46 (0,24-0,86)	2. tercil: 0,55 (0,16-1,94) 3. tercil: 0,36 (0,17-1,76)		
Zheng, 1992 (H)	médio: 0,40 (0,20-0,78) alto: 0,57 (0,07-4,52)	2. tercil: 0,32 (0,14-0,71) 3. tercil: 0,39 (0,11-1,40)		
Fioretti, 1999		médio: 0,7 (0,3-1,9) alto: 0,7 (0,3-1,6)		médio: 1,3 (0,29-0,36) alto: 1,2 (0,5-3,4)
Tavani, 2001	7 a 13 pçs/sem: 0,56 (0,42-0,74) 13+ pçs/sem: 0,79 (0,67-0,94)	7-13 pçs/sem: 0,67 (0,51-0,87) 13+ pçs/sem: 0,22 (0,06-0,76)	7-13 pçs/sem: 0,31 (0,29-0,36) 13+ pçs/sem: 0,35 (0,34-0,36)	7-13 pçs/sem: 0,28 (0,26-0,30) 13+ pçs/sem: 0,43 (0,14-1,43)
Petridou, 2002	a cada quintil/dia: 1,7 (0,8-1,44)	a cada quintil: 0,72 (0,48-1,08)	a cada quintil: 1,16 (0,84-1,61)	a cada quintil: 1,06 (0,71-1,58)
Rajkumar, 2003	2-4 pçs/sem: 0,37 (0,33-0,41) 4+ pçs/sem: 0,32 (0,32-0,33)	2-4 pçs/sem: 0,30 (0,29-0,32) 4+ pçs/sem: 0,69 (0,32-1,52)	7-13 pçs/sem: 0,95 (0,93-0,98) 13+ pçs/sem: 0,24 (0,23-0,25)	7-13 pçs/sem: 0,50 (0,47-0,57) 13+ pçs/sem: 0,45 (0,19-1,05)
Sánchez, 2003	7-10 pçs/sem: 0,40 (0,23-0,68) 11+ pçs/sem: 0,57 (0,30-1,06)	7-10 pçs/sem: 0,81 (0,75-0,77) 11+ pçs/sem: 0,71 (0,33-1,33)	4-7 pçs/sem: 1,25 (0,74-2,11) 8+ pçs/sem: 0,53 (0,28-1,03)	4-7 pçs/sem: 1,00 (0,98-1,00) 8+ pçs/sem: 0,74 (0,65-0,87)
Suzuki, 2006	99 g/dia: 0,77 (0,55-1,08) 179 g/dia: 0,46 (0,31-0,68)	99 g/dia: 0,52 (0,27-1,01) 179 g/dia: 0,52 (0,26-0,99)	30,2 g/dia: 0,78 (0,56-1,10) 108,1 g/dia: 0,69 (0,48-0,99)	30,2 g/dia: 0,85 (0,45-1,58) 108,1 g/dia: 0,38 (0,18-0,80)

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

O presente estudo objetiva verificar associações entre hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe em pacientes atendidos na cidade de São Paulo, Brasil, entre 2006 e 2008.

3.2 Objetivos específicos

1. Verificar associação entre o consumo de frutas e vegetais e câncer de boca e orofaringe.
2. Comparar o efeito do consumo de frutas e vegetais no risco de câncer de boca, segundo hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas.
3. Verificar associação entre o consumo de alimentos gordurosos e de origem animal e câncer de boca e orofaringe.
4. Comparar o efeito do consumo de alimentos gordurosos e de origem animal no risco de câncer de boca, segundo hábito de fumar e de ingerir bebidas alcoólicas.
5. Verificar associação entre o consumo de cereais, leguminosas e bebidas não-alcoólicas e câncer de boca e orofaringe.
6. Verificar associação entre o consumo de café ao longo da vida e câncer de boca e orofaringe.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo caso-controle de base hospitalar pareado por sexo e idade (com tolerância de cinco anos para mais ou para menos de diferença entre casos e controles). A amostra foi composta por pacientes atendidos em quatro hospitais de referência para o tratamento do câncer de boca na cidade de São Paulo: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Hospital A. C. Camargo, Hospital Heliópolis da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.1 Material

4.1.1 Seleção dos casos

Os pacientes foram selecionados para o estudo por amostragem não probabilística de conveniência. O grupo caso foi composto por 296 pacientes com câncer de boca e orofaringe (C01-C06, C09-C10; Classificação Internacional de Doenças- CID 10), atendidos nos ambulatorios de “Cirurgia de Cabeça e Pescoço” dos hospitais participantes da pesquisa. Foram excluídos: 1. Pacientes com menos de 35 anos, por apresentarem um período mais reduzido de exposição a fatores alimentares; 2. Pacientes com sérias restrições para a fala ou que utilizassem sonda nasogástrica. Uma vez que se optou por entrevistar diretamente o paciente, foi necessário que este estivesse apto para comunicar-se oralmente sem incômodo, dano ou prejuízo à sua saúde ou bem-estar.

4.1.2 Seleção dos controles

O grupo controle foi composto por 296 pacientes atendidos em ambulatórios diversos do HC-FMUSP e Hospital Heliópolis. Foram incluídos apenas pacientes sem histórico de câncer ou de doenças crônicas relacionadas a fatores alimentares. Não foi possível compor o grupo controle com pacientes atendidos no Hospital A.C. Camargo e no Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, pois estes são centros de referência especificamente para o tratamento de neoplasias. Descartou-se também a possibilidade de inclusão no grupo controle de acompanhantes ou familiares de pacientes elegíveis para o grupo caso. Uma vez que os hábitos alimentares podem ser influenciados pelo convívio, existiria a possibilidade de que pessoas próximas ao paciente com câncer compartilhassem hábitos alimentares com o mesmo, o que poderia ser fonte de viés para o estudo.

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta dos dados

Os dados foram coletados entre julho de 2006 e junho de 2008 por meio de entrevistas com os pacientes e observação dos prontuários de seus atendimentos nos hospitais. Seis entrevistadores treinados especificamente para este estudo participaram da coleta de dados. Para instruir o treinamento dos entrevistadores e dirimir eventuais dúvidas, foi elaborada uma versão detalhadamente explicada do questionário (Anexo A) e um manual do entrevistador, com instruções para a abordagem dos pacientes, realização das perguntas e preenchimento do questionário (Anexo B). O tempo médio de duração de cada entrevista foi de 30 minutos para o grupo controle e 40 minutos para o grupo caso. Os pacientes foram entrevistados em sala separada, anexa ao consultório, por ocasião de atendimento ambulatorial. Não houve qualquer constrangimento por parte dos pacientes durante a resposta às perguntas.

4.2.2 Características estudadas

Um questionário semi-estruturado, testado previamente em estudo piloto realizado previamente (Toporcov et al., 2004), foi aperfeiçoado e utilizado no presente estudo. Tal questionário abordou, além do hábito alimentar, a condição socioeconômica e hábitos deletérios de cada paciente entrevistado. As características não relacionadas à alimentação serviram para posterior controle de fatores intervenientes durante a análise dos dados.

A seguir, encontram-se as características de interesse para este estudo que foram incluídas no questionário, com detalhes relativos à forma como os dados foram coletados e posteriormente categorizados para a análise.

4.2.2.1 Características socioeconômicas

Renda Familiar: valor médio, em reais, recebido por mês contando todos que viviam no mesmo domicílio do paciente. Foi categorizada em número de salários mínimos (até 1,0; 1,1 a 2,0; 2,1 a 3,0; 3,1 a 4,0; mais do que 4,0).

Instrução: anos completos de estudo a partir da primeira série do ensino fundamental. Foi categorizada por ciclo de estudos concluídos (ensino fundamental incompleto ou não cursado; ensino fundamental completo; ensino médio completo).

Ocupação: ocupação que desempenhou durante o maior período da vida (no caso de donas de casa, foi solicitada a ocupação do marido; no caso de aposentados, a ocupação que teve o maior tempo da vida). Foi dicotomizada segundo critério estabelecido pela a British Registrar General's Social Class (Szreter, 1984; Krieger et al., 1997). As atividades foram separadas em não-manual (I, II, IIIN) e manual (IIIM, IV, V).

Estado Conjugal: registrando a condição atual do paciente. Foi dicotomizada em “vive com parceiro(a)” e “não vive com parceiro(a)”.

Número de pessoas domicílio: número de pessoal que moram com o paciente.

Número de quartos domicílio: não foi contabilizada a “sala” ou qualquer outro espaço que não fosse utilizado como dormitório. A divisão do número de pessoas pelo número de quartos gerou a variável “**aglomeração**”, categorizada com as seguintes categorias: até 1,0; 1,1 a 1,5; 1,6 a 2,0; maior do que 2,0.

Dados do prontuário- foram coletados dados de prontuários referentes à data de entrada do paciente no hospital, localização e estadió do tumor, e tratamentos realizados. Desta forma, certificou-se de que o paciente preenchia os critérios de inclusão no estudo.

4.2.2.2 Histórico de hábitos deletérios

Os dados relativos a tabagismo e etilismo ao longo da vida foram coletados na forma de histórico. Primeiro, foi pedido ao paciente que relatasse o tipo de cigarro fumado (industrializado, cachimbo, de palha ou charuto), a frequência do hábito (número de vezes por dia, semana, mês ou ano que ingeria bebida alcoólica ou fumava) e a quantidade (número de cigarros ou volume de bebida alcoólica em medidas como copo, garrafa, lata, etc) desde o início do hábito até atualmente (ou até o diagnóstico, para os pacientes do grupo caso) Foram anotadas alterações tanto na frequência quanto na quantidade ao longo da vida.

Foi calculado o consumo médio diário de tabaco considerando cada forninho de cachimbo como sendo correspondente a três cigarros industrializados e cigarro de palha ou charuto, a quatro cigarros industrializados (International Agency for Research on Cancer, 1986). O consumo médio diário de tabaco foi dividido por 20 e multiplicado pelo período (em anos) do hábito, resultando na medida “maços x ano”. Para os sujeitos que apresentaram alterações no hábitos durante a vida, foram calculadas as quantidades de “maços x ano” para cada período da vida em que o hábito foi homogêneo e, ao final, as quantidades relativas a cada período foram somadas. Foram considerados “não fumantes” os indivíduos que fumaram menos do que 0,05 maços x ano, ou seja, menos do que um cigarro industrializado por dia durante um ano. hábito de fumar Essa variável foi categorizada em cinco categorias: não fumantes e quatro categorias correspondendo aos quartis da distribuição dos

fumantes do grupo caso (não fumantes; fumantes até 30,0 maços x ano; 30,1 a 49,0; 49,1 a 75,0; 75,1 ou mais) (International Agency for Research on Cancer, 1986).

A aferição do consumo de bebidas alcoólicas seguiu metodologia análoga à utilizada para avaliação do consumo de tabaco. Levando em consideração a variação de teor alcoólico dos diferentes tipos de bebida, foram coletadas informações separadas sobre a ingestão de cerveja (teor de 5% de álcool), vinho (12%), licores (30%) e destilados (41%), na forma de histórico, considerando o(s) período(s) do hábito, a frequência e a quantidade usualmente consumida. Foi pedido ao paciente que relatasse o volume de bebida ingerida em medidas de fácil compreensão. Posteriormente, os valores médios de consumo diário foram transformados em mililitros de cada bebida, considerando-se copo de requeijão equivalente a 240ml, copo americano 190ml, copo pequeno 165ml, tulipa ou taça de vinho 150ml, garrafa de cerveja 600ml, lata de cerveja 350ml, garrafa de bebida destilada 1litro. As medidas de volume de cada bebida foram transformadas em medidas de volume de álcool, considerando o teor percentual acima informado. Posteriormente, com base nas medidas em volume, foi calculado o peso (em gramas) de etanol consumido, considerando que cada ml de álcool equivalente a 0,798 g de etanol. O valor encontrado foi multiplicado pelo número de anos do hábito, resultando na medida “grama de etanol x ano”. Essa variável foi categorizada categorizada em cinco categorias: não etilistas e quatro categorias correspondendo aos quartis da distribuição de consumo do grupo caso (não etilista; até 109,9 gramas de etanol x ano; 110 a 2754; 2755 a 7066; 7067 ou mais) (International Agency for Research on Cancer, 1988).

4.2.2.3 Histórico de ingestão de café

Para parte da amostra (143 casos e 240 controles), foi pedido que relatassem o consumo de café ingerido ao longo da vida na forma de histórico desde a infância. A ingestão média diária de café foi calculada em litros x ano de café coado, de forma semelhante à utilizada para avaliação do consumo de tabaco e álcool. Foram coletadas informações sobre café coado, expresso e descafeinado, sendo o volume de café expresso considerado equivalente a três volumes de café coado. Para

conversão das medidas de volume, considerou-se xícara grande (de chá) como sendo correspondente a 170ml, xícara pequena (de café) 70ml, copinho descartável 50ml, bule e garrafa térmica 750ml. Uma vez que o café é freqüente na dieta brasileira e muitos pacientes relatavam ingerirem café desde crianças, sem lembrar a idade do início do hábito, considerou-se cinco anos de idade como o limite para o início do hábito.

4.2.2.4 Freqüência de ingestão de alimentos

Foram coletados dados da freqüência de ingestão de 71 itens alimentares usuais na dieta brasileira. Para as entrevistas, esses itens foram ordenados conforme o momento em que são mais comumente ingeridos, ou seja, o questionário de freqüência alimentar se iniciava com alimentos mais presentes no café da manhã e terminava com alimentos mais comuns em jantares, chás da tarde, ceias ou sobremesas.

O relato da dieta teve como período de referência os dois anos completos anteriores ao diagnóstico. Dessa forma, todas as estações do ano foram compreendidas, englobando alterações na dieta devido ao clima ou à oferta de “frutas da estação”, por exemplo. Ademais, tomou-se o cuidado de pedir ao paciente que relatasse a dieta atual para, depois, relatar a dieta anterior ao diagnóstico. Desta forma, buscou-se que o paciente estivesse ciente que as perguntas eram relativas ao período anterior ao diagnóstico e não a confundisse com a dieta atual, muitas vezes restringida ou modificada pela doença e seus tratamentos (Toporcov; Antunes, 2006).

O padrão dietético geralmente não sofre alterações significantes durante a vida adulta (Fowke et al., 2004). Sendo assim, o relato da dieta em um período mais próximo do atual, quando comparado a um relato que abrangesse toda a vida adulta do paciente, poderia diminuir possíveis sub ou super-dimensionamentos na freqüência ou quantidade de alimentos ingeridos devido à menor lacuna de tempo entre o relato da dieta e o período a que ele se refere.

Para verificar efeito dose-resposta da ingestão dos diversos tipos de alimentos sobre o câncer de boca, foram criadas mais de duas categorias de

frequência de ingestão habitual para cada alimento. Para alguns alimentos, como arroz e feijão, não foi possível criar mais do que duas categorias, devido ao grande número de indivíduos classificados em uma mesma faixa de frequência de ingestão desses alimentos.

Para testar a reprodutibilidade do questionário de frequência alimentar, quarenta pacientes do grupo controle foram entrevistados duas vezes, com intervalo de um ano entre a primeira e a segunda entrevista. A concordância entre a frequência habitual de ingestão de cada alimento nas duas medições foi verificada por meio da estatística Kappa ponderada. Para tanto, as frequências observadas foram categorizada em “nunca ou quase nunca”, “uma vez ao mês”, “duas vezes ao mês”, “uma vez por semana”, “entre duas e seis vezes por semana”, “uma vez ao dia” e “duas ou mais vezes ao dia”.

4.2.3 Análise dos dados

As informações levantadas foram descritas, indicando a distribuição de casos e controles nas categorias de cada variável.

A variável dependente foi câncer de boca e orofaringe e as variáveis independentes foram as descritas acima no item 4.2.2. Características demográficas, socioeconômicas e de hábitos deletérios foram consideradas como variáveis de ajuste para o estudo de associação entre hábitos alimentares e câncer de boca e orofaringe. A frequência de ingestão dos alimentos estudados foi a variável preditora em todos os modelos.

A razão de chance (Odds ratio, OR) e o intervalo de confiança (95%) foram as medidas de associação utilizadas, enquanto o valor de p para tendência foi o teste de hipótese indicando a presença e a significância estatística do efeito dose-resposta das associações identificadas. Foram consideradas estatisticamente significantes as associações com valor de p bicaudal menor do 0,05. Todas as análises foram realizadas com o programa STATA 9.0.

4.2.3.1 Análise do efeito do consumo de alimentos comuns na dieta brasileira

Inicialmente, foi realizada análise de regressão logística condicional (devido ao pareamento por sexo e idade) não ajustada, com finalidade exploratória, para verificar associações entre as características estudadas e câncer de boca e orofaringe (Hosmer; Lemeshow, 1989). Em seguida, foram construídos modelos de Regressão Logística Condicional Multivariada. Esses modelos foram construídos com estrutura hierárquica, conforme proposto por Victora (1997). Os fatores foram agrupados em blocos, começando pelas características demográficas (bloco mais distal) até os itens alimentares (bloco mais proximal), seguindo o modelo estrutural apresentado na figura 4.1. Em cada bloco, as variáveis foram ajustadas pelos fatores do mesmo bloco e dos blocos mais distais. A ordem dos ajustes realizados encontra-se no quadro 1. Para fins de inclusão como fator de ajuste no modelo multivariado, a idade foi categorizada segundo quartis da distribuição dos pacientes no grupo caso. Para facilitar a apresentação dos resultados, os alimentos foram agrupados nas seguintes categorias: a) frutas e vegetais; b) alimentos de origem animal e frituras; c) outros alimentos (cereais, leguminosas e bebidas não alcoólicas).

4.2.3.2 Análise estratificada por tabagismo e etilismo

Foi estudada a relação entre a doença e alguns itens alimentares indicadores da ingestão de frutas (total de frutas), frutas cítricas (laranja), vegetais crus (alface e tomate) e alimentos gordurosos (bacon e frituras), com ajuste por conhecidos fatores de risco, como o consumo de tabaco e álcool. Foram construídos modelos de regressão logística condicional multivariada hierárquica (Hosmer e Lemeshow, 1989), seguindo a mesma estrutura da análise apresentada anteriormente (figura 4.1, quadro 4.1). Adicionalmente, foram construídos modelos separados para os seguintes grupos: “tabagistas”, “não tabagistas”, “etilistas”, “não etilistas”, “não-tabagistas e não etilistas” e “tabagistas e etilistas”. Em seguida, foram avaliadas

diferenças entre as medidas de associação entre o desfecho e os alimentos estudados para os dois grupos.

4.3.3.3 *Análise do efeito da ingestão de café*

Especificamente para a avaliação do consumo acumulado de café ao longo da vida, foi construído modelo de regressão logística não condicional múltipla com estrutura hierárquica análoga às análises anteriores, e controle por sexo e grupo etário, uma vez que o pareamento entre casos e controles não pôde ser mantido para o segmento da amostra que respondeu o questionário específico sobre histórico de ingestão de café ao longo da vida (143 casos e 240 controles).

Figura 4.1- Modelo hierárquico para a análise dos dados

Modelo	Equação (variáveis explanatórias)	Interpretação
1. Variáveis demográficas	Sexo + idade	Efeito do sexo e da idade ajustados entre si.
2. Variáveis demográficas + Variáveis socioeconômicas	Sexo+idade+renda	Efeito da renda ajustado pelas por sexo e idade. Efeito da idade e do sexo não mediados pela renda.
3a. Variáveis demográficas+ Variáveis socioeconômicas+ Variáveis comportamentais (Hábitos deletérios)	Sexo+idade+renda +tabaco+álcool	Efeito do tabaco e do álcool ajustados entre si e por sexo, idade e renda. Efeito da idade e do sexo não mediados por renda, tabaco e álcool. Efeito da renda não mediada por tabaco e álcool.
3b. Variáveis demográficas+ Variáveis socioeconômicas+ Variáveis comportamentais + (Hábitos deletérios) Variáveis comportamentais (Fatores alimentares)	Sexo+idade+renda +tabaco+álcool +alimento estudado	Efeito de cada fator alimentar , ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo. Efeito da idade e do sexo não mediados por renda, tabaco, álcool e fatores alimentados. Efeito da renda não mediada por tabaco, álcool e fatores alimentares. Efeito do tabaco e do álcool não mediados por fatores alimentares.

Quadro 4.1- Descrição da análise hierárquica para avaliação de características demográficas, socioeconômicas e comportamentais e verificação do efeito de itens alimentares sobre o câncer de boca e orofaringe. Análise de Regressão Logística

4.4. Aspectos éticos

No início da entrevista, cada paciente recebeu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) impresso (Anexo C) e foi instruído quanto às informações contidas no mesmo. Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, foi pedido que assinassem uma via impressa do TCLE.

A presente pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital do Câncer A.C. Camargo, do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina da Universidade de São Paulo, do Hospital Heliópolis e da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (ANEXO D).

5 RESULTADOS

Entre os 292 pacientes pertencentes ao grupo controle, 63 estavam em consulta para check-up preventivo de rotina. Os demais pacientes tinham como queixa principal para a consulta ambulatorial doenças endócrinas (15), da pele e do tecido subcutâneo (79), infecciosas e parasitárias (8), do aparelho circulatório (26), do aparelho geniturinário (26), do aparelho respiratório (61), do sistema osteomuscular (14) do sistema nervoso (2) e cirurgia plástica (4).

5.1 Ingestão de alimentos comuns na dieta brasileira

As tabelas 5.1 a 5.4 apresentam a distribuições de casos e controles, além das razões de chance e intervalos de confiança (95%) da análise bivariada segundo características demográficas, socioeconômicas, tabagismo, etilismo e diversos itens alimentares.

Tabela 5.1- Distribuição de casos e controles e associação entre características socioeconômicas e comportamentais e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada. São Paulo, Brasil, 2006-2008. (N= 592)

Características demográficas		Casos N(%)	Controles N(%)	OR (IC 95%)
<i>Sexo</i>	Masculino	230 (77,7)	230 (77,7)	1,00
	Feminino	66 (22,3)	66 (22,3)	1,00
<i>Idade</i> p tend 0,776	Até 51 anos	80 (27,0)	90 (30,4)	1,00
	52 a 58 anos	77 (26,0)	61 (20,6)	1,67 (0,88-3,16)
	59 a 64 anos	66 (22,3)	71 (24,0)	1,23 (0,50-3,02)
	64 anos ou mais	73 (24,7)	74 (25,0)	1,15 (0,37-3,61)
Características socioeconômicas				
<i>Renda Familiar</i> p tend 0,003	Até 1,00 salário mínimo	38 (12,8)	14 (4,7)	1,00
	1 a 1,99 salários mínimos	81 (27,4)	67 (22,6)	0,44 (0,22-0,91)
	2 a 2,99 salários mínimos	59 (19,9)	57 (19,3)	0,39 (0,18-0,81)
	3 a 3,99 salários mínimos	30 (10,1)	38 (12,8)	0,29 (0,13-0,65)
	4,00 salários mínimos ou mais	75 (25,3)	104 (35,1)	0,28 (0,14-0,56)
	Sem preenchimento	13 (4,4)	16 (5,4)	0,30 (0,11-0,79)
<i>Estado Conjugal</i> p tend 0,022	Não mora com parceiro	125 (42,2)	99 (33,4)	1,00
	Mora com parceiro	170 (57,4)	197 (66,5)	0,66 (0,46-0,94)
<i>Instrução</i> p tend 0,360	Ensino fundamental incomplete	153 (51,7)	135 (45,6)	1,00
	Ensino fundamental complete	72 (24,3)	81 (27,4)	0,79 (0,53-1,17)
	Ensino médio complete	70 (23,6)	80 (27,0)	0,79 (0,54-1,17)
<i>Aglomeracao</i> p tend 0,415	≤1 pessoas/quarto	87 (29,4)	99 (33,4)	1,00
	≤1,5 pessoas/quarto	71 (24,0)	67 (22,6)	1,22 (0,78-1,91)
	≤2 pessoas/quarto	80 (27,0)	81 (27,4)	1,14 (0,74-1,76)
	>2 pessoas/quarto	53 (17,9)	44 (14,9)	1,40 (0,84-2,33)
	Sem preenchimento	5 (1,7)	5 (1,7)	1,15 (0,32-4,13)
<i>Ocupação</i> p tend 0,643	Não manual	43 (14,5)	45 (15,2)	1,00
	Manual	221 (74,7)	208 (70,3)	1,11 (0,70-1,77)
	Não preenchido	32 (10,8)	43 (14,5)	0,74 (0,39-1,42)
Comportamento: Hábitos Deletérios				
<i>Tabagismo (Maços x ano)</i>				
p tend <0,001	Não fuma	43 (14,5)	98 (33,1)	1,00
	Até 30,0	74 (25,0)	104 (35,1)	1,98 (1,11-3,52)
	30,1 a 49,0	53 (17,9)	43 (14,5)	3,90 (2,08-7,32)
	49,1 a 75,0	63 (21,3)	27 (9,1)	8,57 (4,18-17,55)
	75,1 ou mais	63 (21,3)	24 (8,1)	10,14 (4,83-21,27)
<i>Etilismo (Gramas de etanol x ano)</i>				
p tend <0,001	Não bebe	61 (20,6)	95 (32,1)	1,00
	Até 1099	59 (19,9)	133 (44,9)	0,82 (0,46-1,44)
	1100 a 2754	58 (19,6)	37 (12,5)	3,36 (1,69-6,67)
	2755 a 7066	59 (19,9)	19 (6,4)	8,59 (3,86-19,11)
	7067 ou mais	59 (19,9)	12 (4,0)	11,07 (4,77-25,71)

Tabela 5.2- Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de frutas e vegetais e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada. São Paulo, Brasil, 200-2008 (N= 592)

Alimentação: Ingestão de frutas e vegetais		Casos N(%)	Controles N(%)	OR (IC 95%)
<i>Alface</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	51 (17,2)	29 (9,8)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	102 (34,5)	84 (28,4)	0,73 (0,42 - 1,26)
	3 - 4 vezes/semana	61 (20,6)	67 (22,6)	0,52 (0,29 - 0,93)
	≥ 5 vezes/semana	82 (27,7)	116 (39,2)	0,41 (0,24 - 0,70)
<i>Tomate</i> p tend <0,001	< 1 /semana	45 (15,2)	20 (6,8)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	78 (26,3)	66 (22,3)	0,48 (0,25 - 0,94)
	3 - 6 vezes/semana	80 (27,0)	79 (26,7)	0,43 (0,22 - 0,81)
	≥ 7 vezes/semana	93 (31,4)	131 (44,3)	0,29 (0,15 - 0,55)
<i>Vegetais crus</i> p tend <0,001	≤ 3 vezes/semana	80 (27,0)	39 (13,2)	1,00
	4 - 6 vezes/semana	77 (26,0)	65 (22,0)	0,63 (0,37-1,06)
	7 - 13 vezes/semana	65 (22,0)	70 (23,7)	0,50 (0,30-0,83)
	≥ 14 vezes/semana	74 (25,0)	122 (41,2)	0,28 (0,17-0,47)
<i>Cenoura</i> p tend 0,006	< 1 vez/semana	105 (35,5)	90 (30,4)	1,00
	1 vez/semana	68 (23,0)	53 (17,9)	1,17 (0,73 - 1,87)
	2 - 3 vezes/semana	92 (31,1)	91 (30,7)	0,89 (0,60 - 1,32)
	> 3 vezes/semana	31 (10,5)	62 (20,9)	0,44 (0,26 - 0,73)
<i>Frutas (total)</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	96 (32,4)	61 (20,6)	1,00
	1 - 7 vezes/semana	99 (33,4)	80 (27,0)	0,78 (0,50 - 1,23)
	7 vezes/semana	45 (15,2)	62 (20,9)	0,48 (0,29 - 0,79)
	> 7 vezes/semana	56 (18,9)	93 (31,4)	0,36 (0,22 - 0,59)
<i>Outras frutas^a</i> p tend <0,001	Não ingere	75 (25,3)	42 (14,2)	1,00
	≤ 2 vezes/semana	95 (32,1)	77 (26,0)	0,68 (0,34 - 0,99)
	3 - 5 vezes/semana	65 (22,0)	80 (27,0)	0,45 (0,27 - 0,75)
	> 5 vezes/semana	61 (20,6)	97 (32,8)	0,30 (0,17 - 0,53)
<i>Laranja</i> p tend 0,001	< 2 vezes/mês	95 (32,1)	70 (23,6)	1,00
	2 vezes/mês - 7/semana	141 (47,6)	136 (45,9)	0,80 (0,55-1,18)
	7 - 14 vezes/semana	44 (14,9)	54 (18,2)	0,61 (0,37-1,01)
	≥ 14 vezes/semana	16 (5,4)	36 (12,2)	0,35 (0,18-0,68)
<i>Banana</i> p tend <0,001	< 2 vezes/mês	55 (18,6)	39 (13,2)	1,00
	2 vezes/mês - 6/semana	130 (43,9)	109 (36,8)	0,82 (0,51 - 1,31)
	7 - 14 vezes/semana	82 (27,7)	97 (32,8)	0,54 (0,32 - 0,91)
	≥ 14 vezes/semana	29 (9,8)	51 (17,2)	0,36 (0,19 - 0,69)
<i>Maçã</i> p tend 0,001	< 2 vezes/mês	153 (51,7)	113 (38,2)	1,00
	2 vezes/mês - 1 vez/semana	63 (21,3)	78 (26,3)	0,58 (0,37 - 0,89)
	2 - 6 vezes/semana	60 (20,3)	68 (23,0)	0,62 (0,40 -0,95)
	≥ 7 vezes/semana	20 (6,8)	37 (12,5)	0,40 (0,22 - 0,72)
<i>Suco de fruta</i> p tend 0,165	< 2 vezes/mês	112 (37,8)	93 (31,4)	1,00
	2 vezes/mês - 1 vez/semana	43 (14,5)	53 (17,9)	0,71 (0,45 - 1,12)
	2 - 5 vezes/semana	87 (29,4)	86 (29,0)	0,85 (0,57 - 1,27)
	> 5 vezes/semana	54 (18,2)	64 (21,6)	0,69 (0,43 - 1,12)

^a Exceto laranja, banana e maçã.

Tabela 5.3- Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de alimentos de origem animal e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada. São Paulo, Brasil, 2006-2008 (N= 592)

Alimentação: Ingestão de gordura animal		Casos N(%)	Controles N(%)	OR (IC 95%)
<i>Bacon</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	80 (27,0)	185 (62,5)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	73 (24,7)	63 (21,3)	2,44 (1,50-3,97)
	3 - 4 vezes/semana	59 (19,9)	23 (7,8)	5,02 (2,74-9,17)
	> 4 vezes/semana	84 (28,4)	25 (8,4)	7,85 (4,24-14,55)
<i>Salsicha ou lingüiça</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	88 (29,7)	159 (53,7)	1,00
	1 vez/semana	83 (28,0)	68 (22,3)	2,27 (1,45-3,54)
	2 vezes/semana	66 (22,3)	40 (13,5)	3,21 (1,90-5,40)
	> 2 vezes/semana	59 (29,9)	29 (9,8)	3,45 (2,05-5,81)
<i>Carne bovina</i> p tend <0,001	< 2 vezes/semana	32 (10,8)	60 (20,3)	1,00
	2 - 6 vezes/semana	158 (53,4)	167 (56,4)	1,78 (1,10-2,89)-
	≥ 7 vezes/semana	106 (35,8)	69 (23,3)	2,94 (1,71-5,06)
<i>Frango</i> p tend 0,328	≤ 1 vez/semana	89 (30,1)	73 (24,7)	1,00
	2 vezes/semana	78 (26,3)	86 (29,0)	0,73 (0,46-1,15)
	3 -4 vezes/semana	89 (30,1)	97 (32,3)	0,75 (0,49-1,14)
	≥ 5 vezes/semana	40 (13,5)	40 (13,5)	0,81 (0,47-1,39)
<i>Peixe</i> 0,350	< 1 vez/semana	127 (42,9)	150 (50,7)	1,00
	1 semana	87 (29,4)	62 (20,9)	1,75 (1,14-2,68)
	2 vezes/semana	50 (16,9)	54 (18,2)	1,05 (0,65-1,69)
	> 2 vezes/semana	32 (10,8)	30 (10,1)	1,22 (0,69-2,17)
<i>Ovos</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	40 (13,5)	122 (41,2)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	93 (31,4)	107 (36,1)	2,39 (1,49-3,82)
	2 - 4 vezes/semana	77 (26,0)	48 (16,2)	3,67 (2,20-6,12)
	≥ 5 vezes/semana	86 (29,0)	19 (6,4)	10,47 (5,51-19,90)
<i>Alimentos fritos</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	46 (15,5)	103 (34,8)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	70 (23,6)	106 (35,8)	1,40 (0,82-2,39)
	3-4 vezes/semana	117 (39,5)	72 (24,3)	3,24 (1,97-5,31)
	> 4 vezes/semana	63 (21,3)	15 (5,1)	8,05 (3,97-16,30)
<i>Leite</i> p tend <0,001	<1 vez/semana	90 (30,4)	47 (15,9)	1,00
	1 - 6 vezes/semana	33 (11,1)	47 (15,9)	0,37 (0,21-0,65)
	7 vezes/semana	119 (40,2)	122 (41,2)	0,47 (0,29-0,76)
	>7 vezes/semana	54 (18,2)	80 (27,0)	0,33 (0,19-0,55)
<i>Manteiga ou margarina</i> p tend 0,375	< 1 vez/semana	70 (23,6)	82 (27,7)	1,00
	1 - 6 vezes/semana	36 (12,2)	47 (15,9)	0,89 (0,52-1,54)
	7 vezes/semana	151 (51,0)	115 (38,8)	1,57 (1,04-2,38)
	> 7 vezes/semana	39 (13,2)	52 (17,6)	0,85 (0,49-1,46)
<i>logurt</i> p tend 0,356	< 1 vez/semana	207 (69,9)	205 (69,3)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	60 (20,3)	48 (16,2)	1,28 (0,82-2,01)
	≥ 3 vezes/semana	29 (9,8)	43 (14,5)	0,68 (0,41-1,11)
<i>Queijo</i> p tend 0,422	< 1 vez/semana	104 (35,1)	121 (40,9)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	88 (29,7)	77 (26,0)	1,33 (0,89-1,98)
	3 - 7 vezes/semana	78 (26,3)	69 (23,3)	1,36 (0,88-2,09)
	> 7 vezes/semana	26 (8,8)	30 (9,8)	1,02 (0,57-1,85)

Tabela 5.4- Distribuição de casos e controles e associação entre a frequência de ingestão de alimentos de cereais e derivados, leguminosas e bebidas não-alcoólicas e risco de câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística condicional não-ajustada. São Paulo, Brasil, 2006-2008 (N= 592)

Alimentação		Casos N(%)	Controles N(%)	OR (IC 95%)
Cereais e derivados				
<i>Arroz</i> p tend 0,004	≤ 7 vezes/semana	111 (37,5)	78 (26,3)	1,00
	> 7 vezes/semana	185 (62,5)	218 (73,6)	0,59 (0,41 - 0,85)
<i>Macarrão</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	38 (12,8)	86 (29,0)	1,00
	1 vez/semana	136 (45,9)	158 (53,4)	1,84 (1,14 - 2,96)
	2 vezes/semana	68 (23,0)	32 (10,8)	4,01 (2,26 - 7,14)
	> 2 vezes/semana	53 (17,9)	20 (6,8)	6,09 (2,99 - 12,40)
<i>Pizza</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	135 (45,6)	216 (73,0)	1,00
	≥ 1 vez/semana	161 (54,4)	80 (27,0)	3,31 (2,27 - 4,84)
<i>Pão</i> p tend 0,068	< 1 vez/semana	27 (9,1)	31 (10,5)	1,00
	1 - 6 vezes/semana	44 (14,9)	61 (20,6)	0,83 (0,44 - 1,58)
	7 vezes/semana	134 (45,3)	130 (43,9)	1,16 (0,66 - 2,04)
	> 7 vezes/semana	91 (30,7)	74 (25,0)	1,38 (0,76 - 2,50)
Leguminosas				
<i>Feijão</i> p tend 0,439	≤ 7 vezes/semana	114 (38,5)	105 (35,5)	1,00
	> 7 vezes/semana	182 (61,5)	191 (64,5)	0,88 (0,62 - 1,23)
Bebidas não-alcoólicas				
<i>Refrigerante</i> p tend 0,586	< 1 vez/semana	96 (32,4)	120 (40,5)	1,00
	1 - 2 vezes/semana	74 (25,0)	67 (22,6)	1,39 (0,92 - 2,12)
	3 - 6 vezes/semana	48 (16,2)	42 (14,2)	1,25 (0,75 - 2,07)
	≥ 7 vezes/semana	78 (26,3)	55 (18,6)	1,81 (1,14 - 2,87)
	sem preenchimento	0 (0,0)	12 (4,0)	
<i>Chá verde</i> p tend 0,001	< 1 vez/semana	284 (96,0)	265 (85,3)	1,00
	≥ 1 vez/semana	9 (3,0)	30 (10,1)	0,28 (0,13 - 0,60)
<i>Chá mate</i> p tend 0,063	< 1 vez/semana	208 (70,3)	228 (77,0)	1,00
	≥ 1 vez/semana	87 (29,4)	68 (23,0)	1,43 (0,98 - 2,07)
<i>Outros chás</i> p tend 0,211	< 3 vezes/semana	250 (84,5)	240 (81,1)	1,00
	≥ 3 vezes/semana	45 (15,2)	56 (18,9)	0,75 (0,48 - 1,18)

As tabelas 5.5 a 5.7 apresentam as razões de chance, intervalos de confiança e valores de p para tendência resultantes da análise de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica.

Tabela 5.5- Associação entre características demográficas e socioeconômicas, comportamento: (hábitos deletérios) e câncer de boca e orofaringe. Modelo de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2006-2008

1. Características demográficas^a		OR (IC 95%)
<i>Sexo</i>	Masculino	1,00
	Feminino	1,00
<i>Idade</i> p tend 0,776	Até 51 anos	1,00
	52 a 58 anos	1,67 (0,88-3,16)
	59 a 64 anos	1,23 (0,50-3,02)
	64 anos ou mais	1,15 (0,37-3,61)
2. Características socioeconômicas^b		
<i>Renda Familiar</i> p tend 0,004	Até 1,00 salário mínimo	1,00
	1 a 1,99 salários mínimos	0,43 (0,21-0,90)
	2 a 2,99 salários mínimos	0,37 (0,17-0,77)
	3 a 3,99 salários mínimos	0,28 (0,12-0,63)
	4,00 salários mínimos ou mais	0,27 (0,14-0,55)
	Sem preenchimento	0,29 (0,11-0,78)
3. Comportamento: Hábitos deletérios^c		
<i>Tabagismo (Maços-ano)</i>		
p tend <0,001	Não fumante	1,00
	Até 30,0	1,84 (0,96-3,56)
	30,1 a 49,0	2,64 (1,31-5,31)
	49,1 a 75,0	4,17 (1,92-9,05)
	75,1 ou mais	5,79(2,45-13,68)
<i>Etilismo (Gramas de etanol-ano)</i>		
p tend <0,001	Não etilista	1,00
	Até 1099	0,79 (0,42-1,48)
	1100 a 2754	3,03 (1,43-6,39)
	2755 a 7066	5,44 (2,29-12,89)
	7067 ou mais	6,55 (2,64-16,23)

^a.OR e IC 95% ajustados apenas pelas variáveis do mesmo bloco; ^b OR e IC 95% ajustados por sexo e idade; ^c OR e IC 95% ajustados por sexo, idade, renda e pelas variáveis do mesmo bloco.

No bloco de características socioeconômicas, a renda familiar e o estado conjugal se associaram inversamente à chance de câncer de boca e orofaringe na análise bivariada. Após ajuste por renda familiar, o estado conjugal perdeu a significância estatística e não foi incluído na análise multivariada. Tabagismo e etilismo se associaram ao aumento na chance de câncer de boca e orofaringe tanto na análise bivariada quanto na multivariada.

Quanto aos alimentos de origem vegetal, os vegetais ingeridos crus (como tomate e alface) e as frutas apresentaram efeito protetor contra câncer de boca e orofaringe. Após o ajuste por idade, renda, hábitos deletérios e ingestão de gordura animal, o efeito protetor da ingestão de maçã não permaneceu estatisticamente significativo (p tendência=0,104).

Tabela 5.6- Associação entre a ingestão de frutas e vegetais e câncer de boca e orofaringe. Modelos de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2006-2008

4. Alimentação: Frutas e vegetais^a		OR (IC 95%)
<i>Alface</i> p tend 0,014	< 1 vez/semana	1,00
	1 - 2 vezes/semana	0,63 (0,24 - 1,62)
	3 - 4 vezes/semana	0,28 (0,10 - 0,81)
	≥ 5 vezes/semana	0,34 (0,13 - 0,89)
<i>Tomate</i> p tend 0,031	< 1 /semana	1,00
	1 - 2 vezes/semana	0,25 (0,08 - 0,80)
	3 - 6 vezes/semana	0,28 (0,09 - 0,87)
	≥ 7 vezes/semana	0,20 (0,07 - 0,63)
<i>Vegetais crus</i> p tend 0,001	≤ 3 vezes/semana	1,00
	4 - 6 vezes/semana	0,33 (0,13-0,86)
	7 - 13 vezes/semana	0,63 (0,27-1,49)
	≥ 14 vezes/semana	0,19 (0,08-0,46)
<i>Frutas (total)</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 - 7 vezes/semana	0,39 (0,17 - 0,88)
	7 vezes/semana	0,28 (0,12 - 0,65)
	> 7 vezes/semana	0,15 (0,06 - 0,40)
<i>Outras frutas^b</i> p tend <0,001	Não ingere	1,00
	≤ 2 vezes/semana	0,61 (0,24 - 1,55)
	3 - 5 vezes/semana	0,26 (0,10 - 0,70)
	> 5 vezes/semana	0,14 (0,04 - 0,42)
<i>Laranja</i> p tend 0,002	< 2 vezes/mês	1,00
	2 vezes/mês - 7/semana	0,50 (0,26-0,95)
	7 - 14 vezes/semana	0,47 (0,20-1,10)
	≥ 14 vezes/semana	0,16 (0,05-0,50)
<i>Banana</i> p tend 0,007	< 2 vezes/mês	1,00
	2 vezes/mês - 6/semana	0,59 (0,27 - 1,31)
	7 - 14 vezes/semana	0,41 (0,17 - 1,00)
	≥ 14 vezes/semana	0,24 (0,08 - 0,71)

^a.OR e IC 95% ajustados por idade, renda, tabagismo, etilismo, ingestão de bacon e ingestão de alimentos fritos; ^b exceto laranja, banana e maçã.

Entre os alimentos de origem animal estudados, carne bovina, carne suína e ovos se relacionaram com aumento no risco de câncer de boca e orofaringe, tanto na análise bivariada quanto na multivariada. Entre os laticínios, leite apresentou efeito protetor contra a doença. Essas associações permaneceram na análise ajustada por idade, renda, tabagismo, etilismo e ingestão de frutas e vegetais crus. O consumo de peixe, frango, queijo, manteiga e iogurte não apresentaram valores de p para tendência menores do que 0,05.

Tabela 5.7- Associação entre a ingestão de alimentos de origem animal, alimentos preparados com cereais, bebidas não alcoólicas e câncer de boca e orofaringe. Modelos de regressão logística condicional multivariada com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2006-2008

4. Alimentação		OR (IC 95%)
Alimentos de origem animal^a		
<i>Bacon</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 - 2 vezes/semana	3,70 (1,75-7,82)
	3 - 4 vezes/semana	13,50 (4,68-38,97)
	> 4 vezes/semana	26,38 (8,37-83,16)
<i>Salsicha ou lingüiça</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 vez/semana	2,48 (1,30-4,74)
	2 vezes/semana	4,92 (2,12-11,42)
	> 2 vezes/semana	3,63 (1,66-7,93)
<i>Carne bovina</i> p tend 0,004	< 2 vezes/semana	1,00
	2 - 6 vezes/semana	2,73 (1,27-5,87)-
	≥ 7 vezes/semana	3,77 (1,62-8,78)
<i>Ovos</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 - 2 vezes/semana	3,04 (1,51-6,15)
	2 - 4 vezes/semana	4,47 (2,06-9,71)
	≥ 5 vezes/semana	22,23 (8,51-60,17)
<i>Alimentos fritos</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 - 2 vezes/semana	1,79 (0,81-2,39)
	3-4 vezes/semana	4,50 (2,14-9,45)
	> 4 vezes/semana	5,53 (2,19-13,99)
<i>Leite</i> p tend 0,017	<1 vez/semana	1,00
	1 - 6 vezes/semana	0,62 (0,27-1,40)
	7 vezes/semana	0,41 (0,21-0,82)
	>7 vezes/semana	0,41 (0,19-0,92)
Cereais e derivados^b		
<i>Macarrão</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	1 vez/semana	3,05 (1,08 – 8,62)
	2 vezes/semana	9,62 (2,66 – 34,83)
	> 2 vezes/semana	11,85 (2,90 - 48,40)
<i>Pizza</i> p tend <0,001	< 1 vez/semana	1,00
	≥1 vez/semana	4,41 (2,04 - 9,54)
Bebidas não-alcoólicas^b		
<i>Chá verde</i> p tend 0,007	< 1 vez/semana	1,00
	≥ 1 vez/semana	0,16 (0,04 - 0,61)

^a.OR e IC 95% ajustados por idade, renda, tabagismo, etilismo, ingestão de vegetais crus e ingestão de frutas; ^b idem “a”, ajustados também pela ingestão de bacon e pela ingestão alimentos fritos.

No grupo de cereais e produtos preparados com cereais, o arroz apresentou OR inferior à unidade para o consumo diário, porém essa indicação de efeito perdeu significância estatística na análise ajustada por outros renda, tabagismo e etilismo O

consumo de macarrão e pizza aumentou a chance de câncer de boca e orofaringe mesmo após o ajuste multivariado.

Foi também estudada a ingestão de bebidas não alcoólicas (exceto café, item avaliado separadamente) e, após o ajuste pelas variáveis de controle, apenas o consumo de chá verde apresentou associação negativa estatisticamente significativa com o risco da doença estudada. No entanto, o número de indivíduos que declararam ingerir essa bebida com regularidade foi reduzido (9 casos e 30 controles).

5.2 Relação entre alimentação e hábitos deletérios

O efeito da ingestão freqüente de alimentos fritos, bacon, vegetais crus e frutas foi avaliado separadamente para indivíduos com e sem os hábitos de fumar e ingerir bebidas. As distribuições de casos e controles e as ORs ajustadas da associação dos alimentos estudados com o câncer de boca e orofaringe nos diferentes grupos foram apresentadas nas tabelas 5.8 a 5.10. A análise multivariada também foi organizada hierarquicamente.

Em todos os grupos estudados, ou seja, “fumantes” (253 casos: 198 controles), “não fumantes” (43:98), “etilistas” (234:162), “não etilistas” (62:94), “fumantes e etilistas”(229:143) e “não fumantes e não etilistas”(37:40), a ingestão de alimentos fritos e bacon se associou positivamente com o risco de câncer de boca e orofaringe de forma estatisticamente significativa.

Tabela 5.8- Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em fumantes e não fumantes. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2006-2008

		Não fumante		Fumante	
Características demográficas^a		caso:controle	OR (IC 95%)	caso:controle	OR (IC 95%)
Sexo	Masculino	10:61	1,00	220:169	1,00
	Feminino	33:37	6,21 (2,63-14,67)	33:29	0,87 (0,51-1,49)
Idade	Até 58 anos	18:40	1,00	139:111	1,00
	59 anos ou mais	25:58	0,61 (0,27-1,38)	114:87	1,05 (0,72-1,53)
Características Socioeconômicas^b					
Renda Familiar	Até 2,99 salários mínimos	19:47	1,00	159:91	1,00
	3 salários mínimos ou mais	22:45	0,65 (0,26-1,62)	83:97	1,54 (0,99-2,42)
	Sem preenchimento	2:6	1,09 (0,19-6,42)	11:10	0,97 (0,40-2,36)
Estilo de vida: Hábitos deletérios^c					
Tabagismo (Maços-ano)	Até 49,00	43:98	1,00	127:147	1,00
	49,1 ou mais	0:0	-	126:51	2,19 (1,41-3,41)
Etilismo (Gramas de etanol-ano)	Até 1099	40:87	1,00	80:141	1,00
	1100 ou mais	3:11	2,35 (0,51-10,88)	173:57	5,00 (3,25-7,71)
Estilo de vida: Alimentação^d					
Alimentos Fritos	< 3 vezes/semana	24:82	1,00	92:127	1,00
	≥ 3 vezes/semana	19:16	3,42 (1,43-8,20)	161:71	2,76 (1,80-4,25)
Bacon	< 3 vezes/semana	30:89	1,00	123:159	1,00
	≥ 3 vezes/semana	13:9	4,07 (1,46-11,36)	130:39	4,06 (2,53-6,53)
Tomate	< 3 vezes/semana	18:35	1,00	105:51	1,00
	≥ 3 vezes/semana	25:63	0,79 (0,35-1,79)	148:147	0,48 (0,30-0,75)
Alface	< 3 vezes/semana	19:39	1,00	134:74	1,00
	≥ 3 vezes/semana	24:59	0,73 (0,33-1,62)	119:124	0,54 (0,35-0,82)
Frutas (total)	< 7 vezes/semana	26:48	1,00	169:93	1,00
	≥ 7 vezes/semana	17:50	0,50 (0,22-1,12)	84:105	0,39 (0,25-0,61)
Laranja	< 7 vezes/semana	30:71	1,00	206:135	1,00
	≥ 7 vezes/semana	13:27	1,21 (0,51-2,90)	47:63	0,45 (0,28-0,74)

^a OR e IC95% ajustados pelas variáveis do mesmo bloco; ^b ajustados por sexo, idade; ^c ajustados por sexo, idade, renda e pelas variáveis do mesmo bloco; ^d ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo e etilismo.

Tabela 5.9- Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em etilistas e não etilistas. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2006-2008

		Não etilista		Etilista	
Características demográficas ^a		caso:controle	OR (IC 95%)	caso:controle	OR (IC 95%)
Sexo	Masculino	16:49	1,00	214:141	1,00
	Feminino	46:45	3,02 (1,13-6,13)	20:21	0,90 (0,47-1,71)
Idade	Até 58 anos	26:44	1,00	131:107	1,00
	59 anos ou mais	51:35	0,96 (0,49-1,90)	104:94	0,91 (0,62-1,33)
Características Socioeconômicas ^b					
Renda Familiar	Até 2,99 salários mínimos	26:42	1,00	152:96	1,00
	3 salários mínimos ou mais	34:44	1,54 (0,67-3,53)	71:98	1,18 (0,76-1,83)
	Sem preenchimento	1:9	0,18 (0,02-1,48)	12:7	1,56 (0,60-4,08)
Estilo de vida: Hábitos deletérios ^c					
Tabagismo (Maços-ano)	Até 49,00	53:77	1,00	117:168	1,00
	49,1 ou mais	8:18	0,91 (0,35-2,40)	118:33	3,88 (2,37-6,35)
Etilismo (Gramas de etanol-ano)	Até 1099	61:95	1,00	59:133	1,00
	1100 ou mais	0:0	-	176:68	4,70 (3,01-7,35)
Estilo de vida: Alimentação ^d					
Alimentos Fritos	< 3 vezes/semana	32:71	1,00	84:138	1,00
	≥ 3 vezes/semana	29:24	3,57 (1,63-7,80)	151:63	3,37 (2,14-5,30)
Bacon	< 3 vezes/semana	42:80	1,00	111:168	1,00
	≥ 3 vezes/semana	19:15	2,46 (1,04-5,81)	124:33	5,56 (3,32-9,31)
Tomate	< 3 vezes/semana	22:32	1,00	101:54	1,00
	≥ 3 vezes/semana	39:63	1,03 (0,49-2,15)	134:147	0,48 (0,30-0,77)
Alface	< 3 vezes/semana	21:40	1,00	132:73	1,00
	≥ 3 vezes/semana	40:55	1,40 (0,69-2,84)	103:128	0,44 (0,28-0,69)
Frutas (total)	< 7 vezes/semana	37:44	1,00	158:97	1,00
	≥ 7 vezes/semana	24:51	0,56 (0,28-1,12)	77:104	0,39 (0,25-0,61)
Laranja	< 7 vezes/semana	47:64	1,00	189:142	1,00
	≥ 7 vezes/semana	14:31	0,64 (0,30-1,40)	46:59	0,62 (0,37-1,03)

^a OR e IC95% ajustados pelas variáveis do mesmo bloco; ^b ajustados por sexo, idade; ^c ajustados por sexo, idade, renda e pelas variáveis do mesmo bloco; ^d ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo e etilismo.

Tabela 5.10- Relação entre vegetais e gorduras e câncer de boca e orofaringe em fumantes e etilistas e não fumantes e não etilistas. Modelo de regressão logística não-condicional multivariada com estrutura hierárquica (2006- 2008)

Características demográficas ^a		Não fumante e não etilista		Fumante e etilista	
		caso:controle	OR (IC 95%)	caso:controle	OR (IC 95%)
Sexo	Masculino	6:14	1,00	210:134	1,00
	Feminino	31:26	3,34 (1,06-10,57)	19:9	1,35 (0,59-3,07)
Idade	Até 58 anos	15:13	1,00	128:80	1,00
	59 anos ou mais	22:27	0,53 (0,19-1,46)	101:63	1,00 (0,65-1,52)
Características Socioeconômicas ^b					
Renda Familiar	Até 2,99 salários mínimos	15:19	1,00	148:68	1,00
	3 salários mínimos ou mais	21:18	0,71 (0,24-2,07)	70:71	1,16 (0,72-1,89)
	Sem preenchimento	1:3	0,38 (0,04-4,01)	11:4	1,80 (0,56-5,83)
Estilo de vida: Hábitos deletérios ^c					
Tabagismo (Maços-ano)	Até 49,00	37:40	1,00	111:110	1,00
	49,1 ou mais	0:0	-	118:33	2,81 (1,70-4,66)
Etilismo (Gramas de etanol-ano)	Até 1099	37:40	1,00	56:86	1,00
	1100 ou mais	0:0	-	173:57	3,97 (2,47-6,37)
Estilo de vida: Alimentação ^d					
Alimentos Fritos	< 3 vezes/semana	22:35	1,00	82:91	1,00
	≥ 3 vezes/semana	15:5	5,13 (1,46-18,07)	147:52	2,88 (1,79-4,66)
Bacon	< 3 vezes/semana	27:35	1,00	108:114	1,00
	≥ 3 vezes/semana	10:5	2,29 (0,66-7,85)	121:29	4,49 (2,63-7,66)
Tomate	< 3 vezes/semana	14:18	1,00	97:37	1,00
	≥ 3 vezes/semana	23:22	1,47 (0,53-4,05)	132:106	0,48 (0,29-0,80)
Alface	< 3 vezes/semana	15:18	1,00	128:52	1,00
	≥ 3 vezes/semana	22:22	1,19 (0,46-3,05)	101:91	0,44 (0,27-0,71)
Frutas (total)	< 7 vezes/semana	21:17	1,00	153:66	1,00
	≥ 7 vezes/semana	16:23	0,47 (0,18-1,25)	76:77	0,39 (0,24-0,62)
Laranja	< 7 vezes/semana	25:28	1,00	184:99	1,00
	≥ 7 vezes/semana	12:12	1,40 (0,49-4,00)	45:44	0,56 (0,33-0,97)

^a OR e IC95% ajustados pelas variáveis do mesmo bloco; ^b ajustados por sexo, idade; ^c ajustados por sexo, idade, renda e pelas variáveis do mesmo bloco;

^d ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo e etilismo.

Os vegetais crus e as frutas apresentaram indicação de efeito protetor em todos os grupos com algum hábito deletério, ou seja, “fumantes”, “etilistas” e “fumantes e etilistas”. Em não fumantes, as ORs da ingestão dos vegetais crus foram inferiores a um, porém a associação não foi estatisticamente significativa, e seus valores foram mais elevados do que os encontrados para o grupo de fumantes. Nos grupos de não etilistas e de indivíduos sem qualquer um dos hábitos deletérios, ambos os vegetais apresentaram ORs superiores a um sem significância estatística.

Nos grupos sem pacientes fumantes, o consumo de laranja (marcador da ingestão de frutas cítricas, apresentou ORs superiores à unidade, mas indicando associação estatisticamente não significativa. Para ingestão total de frutas, foi indicado efeito protetor em todos os grupos, porém a associação não foi estatisticamente significativa em não fumantes, não etilistas e não fumantes e não etilistas.

5.3 Ingestão de café

Foi verificada associação inversa entre o consumo de café e risco de câncer de boca e orofaringe. O modelo estatístico englobou 143 casos e 240 controles que apresentavam dados referentes ao histórico de consumo de café desde a infância. Seis casos e nove controles não consumiam café diariamente. Todos os pacientes que declaram consumir café o ingeriam coado, com exceção de um paciente do grupo controle. Um número reduzido de pacientes ingeria outros tipos de café regularmente (espresso: vinte casos e 27 controles; descafeinado: dois casos e 3 controles; café solúvel: dois controles). A tabela 5.11 apresenta as distribuições de casos e controles segundo todas as características estudadas.

A tabela 5.12 apresenta os resultados da análise não ajustada e do modelo multivariado de regressão logística não-condicional para todas as variáveis avaliadas. De modo análogo à análise efetuada para a amostra global do estudo, renda familiar e frequência de ingestão de verdura foram inversamente associadas ao risco de câncer de boca e orofaringe, enquanto tabagismo, etilismo e ingestão de frituras e bacon indicaram associações positivas.

Tabela 5.11- Distribuição de casos e controles segundo características demográficas, socioeconômicas e comportamentais. São Paulo, Brasil, 2008(N=383)

Características demográficas		Casos N(%)	Controles N(%)
<i>Sexo</i>	Masculino	27 (18,9)	56 (23,3)
	Feminino	116 (81,1)	184 (76,7)
<i>Idade</i>	Até 51 anos	36 (25,1)	74 (30,8)
	51 a 55 anos	35 (24,5)	34 (14,2)
	56 a 62 anos	35 (24,5)	68 (28,3)
	63 anos ou mais	37 (25,9)	64 (26,7)
Características socioeconômicas			
<i>Renda Familiar</i>	Até 1,00 salário mínimo	29 (20,3)	14 (5,8)
	1 a 1,99 salários mínimos	30 (21,0)	53 (22,1)
	2 a 2,99 salários mínimos	24 (16,8)	50 (20,8)
	3 a 3,99 salários mínimos	16 (11,2)	37 (15,5)
	4,00 salários mínimos ou mais	36 (25,1)	73 (30,4)
	Sem preenchimento	8 (5,6)	13 (5,4)
Comportamento: Hábitos deletérios			
<i>Tabagismo (Maços x ano)</i>			
	Não fuma	19 (13,3)	93 (38,8)
	Até 30,0	17 (11,9)	73 (30,4)
	30,1 a 49,0	46 (32,1)	43 (17,9)
	49,1 a 75,0	61 (42,7)	31 (12,9)
<i>Etilismo (Gramas de etanol x ano)</i>			
	Não bebe	24 (16,8)	71 (29,6)
	Até 1099	11 (7,7)	85 (35,4)
	1100 a 2754	44 (30,8)	56 (23,3)
	2755 a 7066	64 (44,8)	28 (11,7)
Comportamento: Alimentação			
<i>Alface</i>	≤ 1 vez/semana	53 (37,0)	56 (23,3)
	2-3 vezes/semana	54 (37,8)	79 (32,9)
	≥ 4 vezes/semana	36 (25,2)	105 (43,8)
<i>Bacon</i>	< 1 vez/semana	50 (34,9)	155 (64,6)
	1 vez/semana	53 (37,1)	57 (23,8)
	> 1 vez/semana	40 (28,0)	28 (11,6)
<i>Alimentos fritos</i>	< 1 vez/semana	40 (28,0)	131 (54,6)
	1-3 vezes/semana	77 (53,8)	87 (36,2)
	> 4 vezes/semana	26 (18,2)	22 (9,2)
Consumo de Café			
<i>Café (Litros por dia x ano)</i>			
	Até 3,6	30 (21,0)	60 (25,0)
	3,6 a 9,0	37 (25,9)	60 (25,0)
	9,0 a 18,0	39 (27,3)	60 (25,0)
	18,0 ou mais	37 (25,9)	60 (25,0)

Tabela 5.12- Associação entre ingestão de café ao longo da vida e câncer de boca e orofaringe. Modelo de regressão logística multivariado não condicional com estrutura hierárquica. São Paulo, Brasil, 2008

Caract Socioeconômicas	OR (IC 95%)^a	p tend	OR (IC 95%)^b	p tend
<i>Renda Familiar</i>				
Até 1,00 salário mínimo	1,00	Referência	1,00	Referência
1 a 1,99 salários mínimos	0,29 (0,13-0,63)	0,099	0,29 (0,13-0,63)	0,099
2 a 2,99 salários mínimos	0,24 (0,11-0,53)		0,24 (0,11-0,53)	
3 a 3,99 salários mínimos	0,21 (0,09-0,50)		0,21 (0,09-0,50)	
4,00 salários mínimos ou mais	0,24 (0,11-0,51)		0,24 (0,11-0,51)	
Sem preenchimento	0,33 (0,11-0,98)		0,33 (0,11-0,98)	
Comportamento: Hábitos deletérios			OR (IC 95%)^c	p tend
<i>Tabagismo (Maços x ano)</i>				
Não fuma	1,00	Referência	1,00	Referência
Até 30,0	1,25 (0,60-2,61)	<0,001	0,98 (0,43-2,20)	<0,001
30,1 a 49,0	6,15 (2,89-12,00)		3,30 (1,52-7,17)	
49,1 a 75,0	13,39 (6,93-25,90)		6,04 (2,83-12,89)	
<i>Etilismo (Gramas de etanol x ano)</i>				
Não bebe	1,00	Referência	1,00	Referência
Até 1099	0,50 (0,21-1,15)	<0,001	0,59 (0,23-1,48)	<0,001
1100 a 2754	3,71 (1,76-7,79)		2,70 (1,15-6,33)	
2755 a 7066	10,82 (5,07-23,10)		6,01 (2,51-14,40)	
Comportamento: Alimentação			OR (IC 95%)^d	p tend
<i>Alface</i>				
≤ 1 vez/semana	1,00	Referência	1,00	Referência
2-3 vezes/semana	0,69 (0,41-1,18)	<0,001	0,68 (0,34-1,34)	0,001
≥ 4 vezes/semana	0,36 (0,21-0,62)		0,31 (0,15-0,63)	
<i>Bacon</i>				
< 1 vez/semana	1,00	Referência	1,00	Referência
1 vez/semana	2,92 (1,77-4,81)	0,001	2,99 (1,58-5,65)	<0,001
> 1 vez/semana	4,32 (2,40-7,78)		4,48 (2,01-9,96)	
<i>Alimentos fritos</i>				
< 1 vez/semana	1,00	Referência	1,00	Referência
1-3 vezes/semana	2,96 (1,85-4,76)	0,001	2,33 (1,28-4,22)	0,005
> 4 vezes/semana	3,86 (1,92-7,78)		2,61 (1,11-6,16)	
Consumo de Café			OR (IC 95%)^e	p tend
<i>Café (Litros por dia x ano)</i>				
Até 3,6	1,00	Referência	1,00	Referência
3,6 a 9,0	1,15 (0,63-2,11)	0,532	1,17 (0,55-2,51)	0,013
9,0 a 18,0	1,28 (0,70-2,34)		0,64 (0,27-1,53)	
18,0 ou mais	1,17 (0,63-2,14)		0,39 (0,16-0,94)	

^{a,b} OR e IC 95% ajustados apenas por sexo e idade; ^c OR e IC 95% ajustados por sexo, idade, renda pelas variáveis do mesmo bloco; ^d OR e IC 95% ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo, etilismo e pelas variáveis do mesmo bloco; ^e OR e IC 95% ajustados por sexo, idade, renda, tabagismo, etilismo, ingestão de alface, bacon, alimentos fritos, e pelas variáveis do mesmo bloco.

O café não apresentou associação estatisticamente significativa com o risco da doença na análise não ajustada (p tendência=0,532). Entretanto, após ajuste por sexo, idade, renda, tabaco, álcool e ingestão de alface, bacon e frituras, a alta ingestão de café, ou seja, consumo maior do que 18 litros diários x ano apresentou efeito protetor contra o câncer de boca e orofaringe (OR= 0,39; IC 95% 0,16 - 0,94). Esse consumo seria correspondente ao consumo aproximado de diário de seis xícaras pequenas de café durante 42 anos. O valor de p para tendência (0,013) é indicativo de efeito dose-resposta na associação entre consumo acumulado de café e câncer de boca e orofaringe. Foi avaliada a correlação entre ingestão de café e hábitos deletérios, visando reconhecer uma possível associação positiva entre essas variáveis (tabela 5.13). No grupo caso, tabagismo e etilismo se correlacionaram significativamente com a ingestão de café. Entretanto, a associação entre consumo de café e de álcool não foi observada para o grupo controle.

Tabela 5.13- Correlação Parcial (Coeficiente de correlação de Spearman) de fatores comportamentais entre casos e controles. São Paulo, Brasil, 2008

Casos (N=143)	Etilismo (gramas de etanol-ano)	Consumo de café (litros diários-ano)
Tabagismo (maços-ano)	0,44 ($p<0,001$)	0,14 ($p=0,095$)
Etilismo (gramas de etanol-ano)	-	0,12 ($p=0,139$)
Controles(N=240)	Etilismo gramas de etanol-ano	Consumo de café litros diários-ano
Tabagismo (maços-ano)	0,30 ($p<0,001$)	0,31 ($p<0,001$)
Etilismo (gramas de etanol-ano)	-	0,16 ($p=0,015$)

5.4 Reprodutibilidade do questionário de frequência alimentar

A tabela 5.14 apresenta os resultados da avaliação de reprodutibilidade do questionário de frequência alimentar. Os valores de Kappa variaram entre 0,45, para carne ovos e 0,86 para o leite. Três alimentos apresentaram valores de Kappa

menores do que 0,50, dez alimentos apresentaram valores entre 0,50 e 0,59; dez alimentos, entre 0,60 e 0,69 e sete alimentos, maiores do 0,69. Foi obtida concordância avaliada como “moderada” para 13 (43% dos itens apresentados na tabela 5.14) alimentos, “substancial” para 16 (54%) alimentos, e “quase perfeita” para um único item alimentar, segundo o critério estabelecido por Landis e Koch (1977). De modo geral, os alimentos de origem animal apresentaram valores de Kappa relativamente mais elevados que os alimentos de origem vegetal.

Tabela 5.14- Análise de concordância (estatística Kappa ponderada) entre as frequências de ingestão relatadas no momento da primeira entrevista e um ano depois (2008-2009)

Alimento	Kappa	p	Alimento	Kappa	p
alface	0,68	<0,001	frango	0,68	<0,001
tomate	0,56	<0,001	salsicha	0,72	<0,001
cenoura	0,55	<0,001	bacon	0,73	<0,001
laranja	0,65	<0,001	frituras	0,49	<0,001
banana	0,67	<0,001	peixe	0,57	<0,001
maçã	0,62	<0,001	pão	0,63	<0,001
outras frutas	0,62	<0,001	batata	0,58	<0,001
sucos naturais	0,67	<0,001	macarrão	0,54	<0,001
leite	0,86	<0,001	pizza	0,76	<0,001
iogurte	0,63	<0,001	chá mate	0,55	<0,001
queijo	0,52	<0,001	chá verde	0,67	<0,001
manteiga	0,76	<0,001	outros chás	0,54	<0,001
ovos	0,45	<0,001	refrigerante	0,57	<0,001
carne bovina	0,77	<0,001	arroz	0,58	<0,001
carne suína	0,48	<0,001	feijão	0,77	<0,001

6 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo são compatíveis com a hipótese de que a alimentação influencia o risco de câncer de boca e orofaringe.

Sabe-se que a doença incide de forma diferente por sexo e faixa etária (Boyle; Levin, 2008). O presente estudo controlou esses fatores através do pareamento individual de casos e controles e da inclusão da variável faixa etária no modelo multivariado. A condição socioeconômica se associou ao risco e a mortalidade por câncer de boca e orofaringe em outros estudos (Antunes et al. 2008; Conway et al., 2008). Nesse sentido, considerou-se importante o ajuste por variáveis socioeconômicas no modelo multivariado. Para esse fim, renda familiar foi a variável socioeconômica selecionada para inclusão nos modelos multivariados.

A análise de reprodutibilidade do questionário de frequência alimentar indica que este instrumento pode ser considerado de moderada a substancialmente reprodutível. Os resultados encontrados são comparáveis ao encontrados em outros estudos que avaliaram a reprodutibilidade de questionários de frequência alimentar (Marchioni et al., 2007; Ibiebele, 2009), que também encontraram concordâncias variando entre moderada e quase perfeita, dependendo dos alimentos avaliados.

Tabagismo e etilismo são fatores de risco importantes para câncer de boca e orofaringe e por esse motivo foram incluídos como variáveis de controle em todas as análises multivariadas (Hashibe et al., 2007; Boyle & Levin, 2008; Purdue et al., 2009).

Alguns autores investigaram o papel da dieta no risco de câncer através do estudo de padrões alimentares (Marchioni et al., 2007; De Stefani et al., 2007). Como os padrões de dieta considerados em cada estudo podem variar, haveria dificuldade na comparação dos resultados obtidos por diferentes estudos. Nesse sentido, a presente pesquisa optou por analisar a alimentação através da frequência usual de ingestão de fatores ou grupos alimentares. Julgou-se que essa abordagem tornaria os presentes resultados mais facilmente comparáveis com os achados de outros estudos.

A técnica de análise utilizada (regressão logística multivariada) seguiu uma estrutura conceitual com níveis explicativos hierarquicamente organizados. Esse modelo permite que o modelo conceitual das hipóteses sirva como guia para a

análise estatística, especialmente em estudos cujo desfecho tenha etiologia multifatorial passível de hierarquização, como é o caso do tema em estudo.

Optou-se por discutir os achados em tópicos, segundo grupos de alimentos examinados.

6.1 Frutas e vegetais

Os resultados do presente estudo estão de acordo com a hipótese de que o consumo elevado de frutas e de vegetais crus é protetor contra o câncer de boca e orofaringe. Esses resultados confirmam conclusões apresentadas em três revisões sistemáticas sobre o tema (World Cancer Research Fund, 2007; Pavia et al., 2006; Lucenteforte et al., 2009).

As frutas e os vegetais têm baixa densidade energética e são fontes de vitaminas, minerais, fibras dietéticas e outros compostos bioativos. Um dos mecanismos biológicos explicativos do efeito protetor encontrado para esses alimentos é a ação sistêmica dos micronutrientes e fito-químicos antioxidantes que eles contêm. A laranja é rica em vitamina C e folato. A deficiência na ingestão de folato induz ao desbalanceamento de precursores de DNA, levando a modificações na síntese e no reparo do DNA. Esse feito pode alterar a metilação do DNA, o que contribui para a perda de controle da expressão dos proto-oncogenes (Pelucchi et al., 2003). As frutas e vegetais de coloração laranja e amarela, como a cenoura e a laranja, são ricas em beta-caroteno, substância que é convertida no organismo por retinol ou pré-vitamina A. O tomate é rico em licopeno, um potente antioxidante carotenóide que atua diminuindo o estresse oxidativo celular causado pelos carcinógenos (De Stefani et al., 2000). Além dos compostos citados, as frutas em geral também podem conter vitamina C, D e E, quercentina, piroxidina, entre outros compostos anti-carcinogênicos (World Cancer Research Fund, 2007).

O efeito protetor de frutas e de vegetais também pode ser explicado pelo ação tópica das fibras de origem vegetal sobre o epitélio da boca e orofaringe, promovendo a remoção mecânica de substâncias carcinogênicas provenientes de outras exposições. Um estudo específico sobre a relação entre fibras dietéticas e

câncer de boca e orofaringe relatou que as fibras vegetais e oriundas de frutas têm papel protetor contra a doença (Soler et al., 2001).

6.1.1 Relação com tabagismo e etilismo

Para avaliar o efeito da ingestão de frutas e vegetais segundo tabagismo e etilismo, foram escolhidos alimentos marcadores do consumo de frutas (todas as frutas e frutas cítricas) e vegetais crus (tomate e alface). O número de categorias das variáveis de ajuste e das preditoras foi reduzido devido ao baixo número de não fumantes e não etilistas, ou seja, o poder da análise se reduziu nesses grupos.

Os resultados encontrados são compatíveis com a hipótese de que a ingestão freqüente de frutas e vegetais tem efeito protetor em fumantes, etilistas e pessoas com ambos os hábitos. Entretanto, o mesmo efeito não foi encontrado em não-fumantes, não-etilistas e pessoas sem hábitos deletérios.

Esses achados sugerem que o efeito protetor de frutas e de vegetais é mais intenso em indivíduos fumantes e/ou etilistas do que em indivíduos sem hábitos deletérios. O consumo de vegetais crus não apresentou relação com o risco de câncer de boca e orofaringe em “não-etilistas” e “não-fumantes e não-etilistas”. O mesmo ocorreu com o consumo de laranja em pacientes sem qualquer um dos hábitos deletérios. Esses resultados concordam com outros estudos, que não encontraram diferenças estatisticamente significantes no efeito de frutas e vegetais entre casos e controles não fumantes (Fioretti et al., 1999; Kreimer et al., 2006; Suzuki et al., 2006). O número reduzido de casos não fumantes e/ou não etilistas pode explicar, em parte, a perda de significância estatística do estudo, e sua menor capacidade para reconhecer o efeito protetor de frutas e vegetais em não fumantes e não etilistas. Essa limitação tem sido reconhecida em praticamente todos os estudos realizados sobre o tema, uma vez que é difícil reunir um número elevado de não-fumantes e não-etilistas que tenham sido afetados por câncer de boca ou orofaringe. Entretanto, a literatura também tem apresentado algumas hipóteses de mecanismos biológicos que explicariam as diferenças no perfil de associações entre a doença e fatores de ordem alimentar.

A redução no risco de câncer pela ingestão de antioxidantes contidos em frutas e vegetais é relacionada à capacidade que esses compostos têm de neutralizar radicais livres ou espécies reativas de oxigênio, que podem danificar o DNA. É possível, portanto, que o efeito benéfico antioxidante de frutas e vegetais atinja fumantes e etilistas com mais intensidade devido aos níveis mais elevados de radicais livres que eles apresentam (Suzuki et al., 2006).

Do ponto de vista de um possível mecanismo de ação tópica, para os pacientes expostos a carcinógenos do tabaco e do álcool, a limpeza mecânica da cavidade bucal através das fibras alimentares seria mais eficiente e necessária, uma vez que haveria mais compostos carcinogênicos na cavidade bucal de fumantes e etilistas, devido a seus hábitos, quando comparados a não fumantes e/ou não etilistas.

Não obstante, fumantes e etilistas em geral consomem menos frutas e vegetais do que não fumantes e não etilistas. Com isso, também foi considerada a hipótese de que as diferenças encontradas para o efeito protetor desses alimentos segundo o hábito de fumar ou de beber possam ser atribuídas à maior prevalência de consumo de frutas e vegetais em não fumantes e não etilistas. Sendo assim, as diferenças entre casos e controles nesses grupos poderiam ser menores, gerando associações mais fracas, como ocorre em países com dieta mediterrânea, onde o consumo desses alimentos é elevado (D'Avanzo et al., 1997).

6.2 Alimentos de origem animal e fritos

6.2.1 Carnes e frituras

Os resultados encontrados são compatíveis com a hipótese de que o consumo frequente de alimentos ricos em gordura animal e de alimentos fritos aumenta o risco de câncer de boca e orofaringe. Lucenteforte et al. (2009), em revisão sistemática sobre a relação entre dieta e câncer de boca e faringe observaram que o consumo de carnes se relacionou com aumento no risco da doença na maioria dos estudos levantados.

Esse efeito pode ser atribuído à gordura saturada contida nas carnes vermelhas e a outros compostos carcinogênicos formados durante o seu preparo, como os compostos N-nitrosos, as aminas heterocíclicas e os hidrocarbonos aromáticos policíclicos (formados pela cocção das carnes em temperatura elevada), que aumentam o nível de radicais livres (International Agency for Research on Cancer, 1993; World Cancer Research Fund, 2007; Lajou et al. 2009).

A ingestão de bacon apresentou associação direta estatisticamente significativa com o câncer de boca e orofaringe. Esse alimento é rico em gordura suína e está muito presente na dieta brasileira, seja como acompanhamento de outros alimentos cozidos, como o feijão, algumas carnes, pizzas e macarrão, ou na forma de petiscos (ocasião em que o bacon é ingerido frito). O consumo elevado de alimentos fritos indica uma dieta menos saudável. O efeito dos alimentos ingeridos fritos pode ser explicado, em parte, por sua natureza, além da forma de preparo. De maneira geral, os alimentos comumente ingeridos fritos produzem aumento glicêmico e da insulina (como batata e massas) ou são ricos em proteína animal (ovos, carnes e peixe). A ingestão de alimentos com essas características se associam na literatura a câncer de boca (Galeone et al., 2005; Lucenteforte et al., 2009). O papel das gorduras provenientes dos alimentos na carcinogênese ainda não foi totalmente explicado, mas há indicações de que os lipídios provenientes da alimentação podem alterar a composição da membrana celular, afetando sua integridade, influenciando a absorção de carcinógenos de alguns alimentos e do tabaco por meio de mecanismos intra (endocitose) e intercelulares (permeabilidade) (Woutersen et al., 1999; Greenwald et al., 2001). Estes argumentos concordam com a presente observação de associação entre a doença e a ingestão freqüente de alimentos gordurosos ou fritos. O resultado desse estudo também está em acordo com outros estudos epidemiológicos, um deles realizado no Brasil (Toporcov et al., 2004; Galeone et al., 2005).

No presente estudo, a ingestão de frango e de peixe não apresentou relação com o risco de câncer de boca e orofaringe. Os resultados de estudos prévios apresentam resultados conflitantes sobre o efeito desses alimentos no risco de câncer de boca e orofaringe. Alguns autores encontraram associação inversa (Notani; Jayant 1987; McLaughlin et al., 1988; Takezaki et al., 1996; Sanchez et al., 2003); outros encontraram associação direta (Winn et al., 1984; Zheng et al., 1992; Fernandez-Garrote et al., 2001). A ausência de associação entre o consumo de

peixe e o risco de câncer de boca e orofaringe, como no presente estudo, também tem sido relatada (Franceschi et al., 1991; Franceschi et al., 1992; Petridou et al., 2002). Embora o peixe apresente compostos com potencial protetor contra o câncer (como os ácidos graxos n-3), ele também pode apresentar aminas heterocíclicas quando frito ou grelhado a altas temperaturas. Dessa forma, é possível que a forma de preparo desse alimento modifique sua participação no processo etiológico do câncer de boca e, conseqüentemente, nos resultados dos estudos (Sugimura et al., 2004).

6.2.2 Relação com tabagismo e etilismo

Os resultados encontrados são compatíveis com a hipótese de que o efeito deletério do consumo de bacon e alimentos fritos sobre o câncer de boca e orofaringe não se altera significativamente pelo hábito de fumar ou ingerir bebidas alcoólicas com frequência. A única diferença encontrada diz respeito à amplitude da associação entre bacon e câncer de boca e orofaringe, que foi maior em etilistas, do que em não etilistas. É possível, também, que o aumento da permeabilidade celular pelo consumo de bebidas alcoólicas aumente o efeito tóxico dos carcinógenos presentes no bacon (composto por carne e gordura animal) após sua fritura a altas temperaturas (Ogden, 2005).

A relação entre o consumo de bacon e alimentos fritos e câncer de boca e orofaringe se mostrou mais independente dos hábitos deletérios, ou seja, interagiu menos com estes fatores, do que o consumo de frutas e vegetais. Enquanto estes alimentos apresentaram maior variação na significância e na amplitude da OR segundo hábito de fumar ou ingerir bebidas alcoólicas, aqueles demonstraram relativa estabilidade nas medidas de associação quando comparadas entre os mesmos grupos.

6.2.3 Laticínios

O presente estudo reforça a hipótese de que o consumo freqüente de leite bovino é protetor contra o câncer de boca e orofaringe. As evidências sobre a relação inversa entre consumo de leite e câncer de boca e orofaringe foram consideradas como não sendo ainda consistentes. No entanto, há estudos que confirmam essa associação (La Vecchia et al., 1991; Kune et al., 1993; Levi et al., 1998 ; Lissowska et al., 2003). Há também estudos que não encontraram diferenças significantes entre a ingestão desse alimento nos grupos caso e controle (De Stefani et al., 1994; Franceschi et al., 1999; Rajkumar et al., 2003; Sapkota et al., 2008). Em estudo específico sobre o consumo de leite e câncer, Gallus et al. (2006), encontraram diferenças entre o efeito protetor do leite integral e do leite desnatado para câncer de diversas localidades. Embora o leite contenha gordura de origem animal, alguns outros compostos, como o cálcio, a vitamina D, o ácido linoléico e a lactoferrina bovina possuem propriedades anticarcinogênicas (Gallus et al., 2006).

Acredita-se que o cálcio atue diretamente no epitélio bucal, afetando a diferenciação e apoptose celular, como ocorre no epitélio colorretal. Estudos in vitro demonstraram que a lactoferrina bovina inibe o dano oxidativo do DNA, a ativação carcinógena, a proliferação e a invasão celular e angiogênese, mecanismos associados à formação e desenvolvimento dos tumores malignos na mucosa bucal (Letchoumy et al., 2008).

Estudos englobando a população brasileira encontraram associação inversa entre o consumo de manteiga e margarina e câncer de boca e orofaringe (Toporcov et al., 2004; Marchioni et al., 2007). Entretanto, a ingestão de manteiga, iogurte e queijo, derivados de leite, não apresentou associação significativa com o risco de câncer de boca e orofaringe no presente estudo. Esses produtos, embora contenham gordura animal, apresentaram resultados controversos em estudos prévios (Lucenteforte et al. 2009).

6.3 Outros alimentos estudados

6.3.1 Cereais, produtos com cereais e leguminosas

Os resultados do presente estudo são compatíveis com a hipótese de que o consumo elevado de macarrão e pizza, no contexto brasileiro, aumenta a chance de câncer de boca e orofaringe. Esses alimentos são produzidos com cereais refinados, absorvidos rapidamente pelo corpo, que aumentam a glicemia e consequentemente, nos níveis de insulina e de IGF-I (fator de crescimento insulino-dependente), que mostrou potencial estimulante para o crescimento de células tumorais *in vitro* (Giovannucci, 1995; Augustin et al., 2003). Gallus et al. (2003), em estudo específico sobre o papel do consumo de pizza sobre o câncer de boca e orofaringe, encontrou efeito protetor desse alimento. É possível que parte do efeito da pizza e do macarrão sobre o câncer se deva a sua forma de preparo e a seus ingredientes, ou seja, molhos preparados refogados e com base de gordura animal. No Brasil, as pizzas são consumidas com lingüiças (carne suína) e queijo amarelo, rico em gordura e óleo aquecido. A forma de preparo desses alimentos pode ser parcialmente responsável pelo aumento observado no risco.

Em nosso estudo, o consumo de arroz e pão não se associou à doença. Os resultados de estudos epidemiológicos que investigam o consumo de cereais são conflitantes quanto a sua associação com o risco de câncer de boca e orofaringe (Lucenteforte et al., 2009). O arroz é importante elemento da dieta brasileira e é possível que tanto casos quanto controles o ingiram com muita frequência, diminuindo as diferenças entre os dois grupos.

6.3.2 Bebidas não-alcoólicas

Os resultados do presente estudo são compatíveis com a hipótese de que o consumo de chá verde é protetor contra o câncer de boca e orofaringe. Estudos epidemiológicos apontam para um possível efeito protetor do chá verde contra o

câncer. Esse chá possui compostos fenólicos que induzem a apoptose celular de células tumorais. Ademais, outros mecanismos de ação de compostos do chá verde têm sido objeto de estudos laboratoriais (Chen, 2008). Em nosso estudo, um número muito reduzido de pacientes ingeria esse tipo de chá, uma vez que ele não está entre as bebidas mais consumidas na dieta brasileira.

Na presente pesquisa, nenhum outro tipo de chá além do chá verde apresentou relação com o câncer de boca e orofaringe. O consumo de mate a altas temperaturas (chimarrão) no sul e no sudeste do Brasil foi descrito como sendo associado com aumento do risco de cabeça e pescoço em estudos prévios (Franco et al., 1989; Pintos et al., 1994). Entretanto, uma parte da amostra de nosso estudo relatou ingerir o chá mate gelado. É possível que a temperatura de ingestão do mate interfira em seu efeito sobre o câncer de boca e orofaringe, uma vez que a ingestão de bebidas a temperaturas muito altas poderia ferir a mucosa bucal, acelerando a absorção de outros carcinógenos provenientes da alimentação ou de hábitos deletérios (Loria et al., 2009).

6.4 Café

Os resultados do presente estudo são compatíveis com a hipótese de que o consumo de café é protetor contra o câncer de boca e orofaringe. O efeito anticarcinogênico do café foi avaliado em estudos sobre seus compostos, como a cafeína, diterpeno, ácido cafeico, polifenóis e substâncias heterocíclicas. Nkondjock (2009), em revisão da literatura, observou que a cafeína seria capaz tanto de estimular, quanto de suprimir tumores, dependendo da espécie desses tumores e da fase de administração. O café também é uma importante fonte de ácido clorogênico, um composto antioxidante, e polifenóis que apresentaram propriedades anticarcinogênicas em estudos laboratoriais e epidemiológicos (Nkondjock, 2009).

A relação inversa entre o consumo de café e câncer de boca e orofaringe foi observada em outros estudos de caso-controle (Tavani et al., 2003; Rodriguez et al., 2004). A avaliação de uma coorte histórica no Japão encontrou resultados análogos aos desse estudo (Naganuma et al., 2008). Outros estudos investigaram mecanismos biológicos para explicar esse tipo de associação (Daglia et al., 2000;

Cavin et al., 2002). Revisões sistemáticas avaliaram as associações encontradas até o momento como inconclusivas, uma vez que os resultados encontrados ainda são conflitantes, pois há estudos que não encontraram relação entre café e câncer, enquanto outros encontraram relações positivas, que atribuem às altas temperaturas com que se costuma ingerir essa bebida (World Cancer Research Fund, 2007; Lucenteforte et al., 2009).

A coleta dos dados de consumo de café considerou modificações na ingestão ao longo da vida. Os entrevistadores preencheram o questionário levando em consideração padrões sequenciais de quantidade e frequência de ingestão dos tipos de café. Esse método permitiu a estimação da ingestão cumulativa de café por meio da soma dos padrões identificados para cada paciente, o que, supõe-se, seria preferível em relação à coleta da ingestão de café apenas no período atual.

A associação entre a ingestão de café e o tabagismo (poucos fumantes não ingerem café) é conhecida e foi inclusive explorada didaticamente em um livro de epidemiologia para explicar os efeitos de confusão e de causalidade (Gordis, 2008). O presente estudo confirmou a correlação positiva entre as duas exposições entre controles, e controlou a interação entre tabaco e café, considerando o hábito de fumar como uma variável distal no modelo multivariado. Este estudo também observou ausência de correlação entre ingestão de bebidas alcoólicas e consumo de café. Dessa forma, os resultados do presente estudo não são compatíveis com a hipótese de que a substituição das bebidas alcoólicas por café entre as refeições pudesse explicar o efeito protetor dessa bebida.

6.5 Limitações do estudo

Estudos com delineamento caso-controle estão sujeitos ao viés de seleção, ou seja, um erro sistemático na seleção dos participantes (Breslow; Day, 1980). No presente estudo, procurou-se evitar esse viés, não permitindo a inclusão no grupo controle de pacientes com câncer ou com doenças crônicas que compartilham fatores de risco com o câncer de boca e orofaringe. Embora a amostra de pacientes do grupo caso não possa ser considerada representativa dos pacientes com câncer de boca e orofaringe no contexto brasileiro ou mesmo na cidade de São Paulo,

acredita-se que a inclusão de um número relativamente alto de pacientes advindos de quatro dos principais hospitais que atendem essa doença na cidade, reuniu uma importante amostra para o estudo de fatores associados.

O viés de memória também é uma limitação relevante dos estudos caso-controle, por seu caráter retrospectivo. Pacientes com diagnóstico de câncer de boca e orofaringe podem ter ponderado de modo mais extenso sobre os motivos que contribuíram para a doença, e com isso terem aguçado mais a memória quanto ao padrão de alimentação do que os pacientes do grupo controle. Ademais, pela mesma razão, os casos podem preservar uma lembrança mais apurada quanto ao consumo acumulado de tabaco e álcool. Entretanto, a exposição a tabaco e bebidas alcoólicas, assim como aos padrões de dieta e consumo de café, não geram registros populacionais efetivos. Sendo assim, uma entrevista estruturada pode representar uma oportunidade única para avaliar as hipóteses do presente estudo, apesar de não se poder descartar o risco de imprecisão nos relatos dos pacientes. Para cada item de consumo alimentar, foi pedido aos pacientes que informassem o padrão habitual de consumo em sua dieta atual, para em seguida solicitar a informação relativa ao ano anterior ao diagnóstico. Este recurso foi utilizado visando tornar o paciente plenamente ciente de qual período se tratava o relato, e não confundisse o padrão de alimentação anterior ao diagnóstico, de interesse para esse estudo, com a dieta atual, muitas vezes submetida a restrições alimentares derivadas da própria doença e de seus tratamentos (Toporcov; Antunes, 2006).

São ainda consideradas limitações do estudo a ausência de informação quanto à concentração do café coado (tipo mais comumente ingerido da bebida) e forma de preparo dos alimentos. Dessa forma, não foi possível verificar se parte do efeito dos itens estudados se deve à forma de preparo (cozimento das carnes, por exemplo: se cozida, assada, grelhada ou frita). Embora não tenha sido possível auferir o tipo de preparo de cada alimento individualmente, observou-se que alimentos fritos foram associados com maior risco de câncer de boca e orofaringe.

O questionário também não incluiu a quantificação de porções ingeridas nem o tamanho das mesmas, apenas avaliou as frequências com que cada paciente ingeria os alimentos. Dessa forma, não foi possível avaliar se a quantidade de alimento ingerida nas refeições alteraria os resultados encontrados. Entretanto, observa-se que possíveis variações ao longo do tempo poderiam representar

dificuldades adicionais para um registro mais detalhado sobre o consumo de vários itens alimentares.

O reduzido número de pacientes que não fumavam ou não bebiam diminui o poder nas análises estratificadas para esses grupos. Essa é uma limitação relatada por diversos estudos que abordaram esses grupos de pacientes, dado o número reduzido de indivíduos com câncer de boca e orofaringe que não possuem esses hábitos deletérios (Fioretti et al., 1999; Suzuki et al., 2006). Essa limitação contribui para a fragilidade das conclusões relativas à análise comparativa entre pacientes com e sem hábitos deletérios (tabagismo e etilismo). Sendo assim, a análise realizada para esse grupo representa apenas um esforço para referenciar as hipóteses em estudo e convidar à realização de estudos mais abrangentes, com amostras maiores de pacientes não fumantes e não etilistas, para ratificarem ou descartarem essas hipóteses.

7 CONCLUSÕES

Com base nos dados descritos e analisados, conclui-se que:

1. Este estudo confirmou a relação inversa entre o consumo de frutas e vegetais crus, leite e café e câncer de boca e orofaringe. Há plausibilidade biológica para as relações encontradas, tanto do ponto de vista de possíveis efeitos tópicos quanto sistêmicos da alimentação sobre o risco de câncer de boca e orofaringe. A informação de que o consumo freqüente desses alimentos tem efeito protetor contra a doença é importante para que medidas de prevenção primária sejam adotadas, especialmente entre indivíduos fumantes e(ou) etilistas, para os quais esses alimentos podem apresentar maior efeito protetor.

2. Este estudo confirmou a relação direta entre o consumo de carne vermelha, bacon, pizza, macarrão e alimentos fritos e câncer de boca e orofaringe. Há plausibilidade biológica para as relações encontradas, tanto do ponto de vista de possíveis efeitos tópicos quanto sistêmicos da alimentação sobre o risco de câncer de boca e orofaringe. Essa informação é importante para que medidas de saúde pública sejam tomadas no sentido de prevenir a doença, por meio da promoção de uma dieta mais saudável, com especial atenção a indivíduos expostos a outros fatores de risco, como o hábito de fumar e ingerir bebidas alcoólicas.

REFERÊNCIAS¹

- Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, Zimbrón-Romero A, Zepeda-Zepeda MA. Oral and pharyngeal cancer mortality rates in Mexico, 1979-2003. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(1):11-7.
- Andisheh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. *J Craniofac Surg*. 2008;19(6):1699-702.
- Antunes JLF, Biazevic MG, de Araujo ME, Tomita NE, Chinellato LE, Narvai PC. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. *Oral Oncol*. 2001;37(4):345-50.
- Antunes JLF, Borrell C, Pérez G, Boing AF, Wünsch-Filho V. Inequalities in mortality of men by oral and pharyngeal cancer in Barcelona, Spain and São Paulo, Brazil, 1995-2003. *Int J Equity Health*. 2008;7:14.
- Antunes JLF. Socioeconomic status and health: a discussion of two paradigms. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):562-7.
- Augustin LS, Gallus S, Franceschi S, Negri E, Jenkins DJ, Kendall CW e colaboradores. Glycemic index and load and risk of upper aero-digestive tract neoplasms (Italy). *Cancer Causes Control*. 2003;14:657-62.
- Azevedo e Silva G, Valente JG, Almeida LM, Moura EC, Malta DC. Tobacco smoking and level of education in Brazil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(Supl. 2):48-56.
- Bhurgri Y. Cancer of the oral cavity - trends in Karachi South (1995-2002). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(1):22-6.
- Biazevic MG, Castellanos RA, Antunes JLF, Michel-Crosato E. Trends in oral cancer mortality in the city of São Paulo, Brazil, 1980-2002. *Cad Saude Publica*. 2006;22(10):2105-14.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control*. 2006;17:957–69.

Boing AF, Peres MA, Antunes JLF. Mortality from oral and pharyngeal cancer in Brazil: trends and regional patterns, 1979-2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(1):1-8.

Borges DM, Sena MF, Ferreira MA, Roncalli AG. Mortality for oral cancer and socioeconomic status in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(2):321-7.

Borràs J, Borràs JM, Galceran J, Sánchez V, Moreno V, González JR. Trends in smoking-related cancer incidence in Tarragona, Spain, 1980-96. *Cancer Causes Control*. 2001;12(10):903-8.

Bosetti C, Gallus S, Peto R, Negri E, Talamini R, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):468-73.

Bosetti C, La Vecchia C. Cancer mortality in Latin America: implications for prevention. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;18(1):1-4.

Boyle P, Levin B (Editors.). *World cancer report*. Lyon: IARC Press; 2008.

Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume I – The analysis of case–control studies*. IARC Sci Publ **32**, 5–338, 1980.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer*. – Rio de Janeiro: INCA, 2009.

Brown LM, Gridley G, Diehl SR, Winn DM, Harty LC, Otero EB, et al. Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer* 2001;92:2102–8.

Guérin S, Hill C. Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA. *Bull Cancer*. 2010;97(1):47-54.

Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, Constable A, Huber WW, Schilter B. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. *Food Chem Toxicol*. 2002; 1155–1163.

Chen D, Dou QP. Tea polyphenols and their roles in cancer prevention and chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2008;9(7):1196-206.

Chen K, Song F, He M, Li H, Qian B, Zhang W, et al. Trends in head and neck cancer incidence in Tianjin, China, between 1981 and 2002. *Head Neck.* 2009; 31(2):175-82.

Chen PH, Shieh TY, Ho PS, Tsai CC, Yang YH, Lin YC, Ko MS, Tsai PC, Chiang SL, Tu HP, Ko YC. Prognostic factors associated with the survival of oral and pharyngeal carcinoma in Taiwan. *BMC Cancer.* 2007; 7:101.

Chidzonga MM, Mahomva L. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, maxillary antrum and lip in a Zimbabwean population: a descriptive epidemiological study. *Oral Oncol.* 2006;42(2):184-9. Epub 2005 Oct 25.

Conway DI, Brewster DH, McKinney PA, Stark J, McMahon AD, Macpherson LM. Widening socio-economic inequalities in oral cancer incidence in Scotland, 1976-2002. *Br J Cancer.* 2007;96(5):818-20.

Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2811-9.

Daglia M, Papetti A, Gregotti C, Bertè F, Gazzani G. In vitro antioxidant and ex vivo protective activities of green and roasted coffee. *J Agric Food Chem.* 2000; 48, 1449–1454.

D'Avanzo B, La Vecchia C, Braga C, Franceschi S, Negri E, Parpinel M. Nutrient intake according to education, smoking, and alcohol in Italian women. *Nutr Cancer.* 1997;28(1):46-51.

De Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, Brennan P, Ferro G, Mendilaharsu M. Salted meat consumption and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):853-7.

De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of laryngeal cancer: an exploratory factor analysis in Uruguayan men. *Int J Cancer.* 2007;121(5):1086-91.

De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract—I. Foods. *Oral Oncol.* 1999a;35:17–21.

De Stefani E, Oreggia F, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Tomatoes, tomato-rich foods, lycopene and cancer of the upper aerodigestive tract: a case-control in Uruguay. *Oral Oncol.* 2000;36(1):47-53.

De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract—II. Nutrients. *Oral Oncol.* 1999b;35:22–6.

Durazzo MD, de Araujo CE, Brandão Neto Jde S, Potenza Ade S, 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 (Sao Paulo).* 2005;60(4):293-8.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0. Lyon: IARC Pressa; 2004.

Fernandez Garrote L, Herrero R, Ortiz Reyes RM, Vaccarella S, Lence Anta J, Ferbeye L, et al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer.* 2001;85:46–54

Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncol.* 1999;35(4):375-8.

Fowke JH, Schlundt D, Gong Y, Jin F, Shu XO, Wen W, et al. Impact of season of food frequency questionnaire administration on dietary reporting. *Ann Epidemiol.* 2004;14(10):778-85.

Franceschi S, Barra S, La Vecchia C, Bidoli E, Negri E, Talamini R. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. *Cancer.* 1992;70:2227–33.

Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, Barra S, Talamini R, Serraino D, et al. Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer.* 1991;47:20–5.

Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, et al. Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999;80:614–20.

Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*. 1989;43(6):992-1000.

Galeone C, Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, Negri E, et al. Role of fried foods and oral/pharyngeal and oesophageal cancers. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2065-9.

Gallus S, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Montella M, Conti E, et al. Does pizza protect against cancer? *Int J Cancer*. 2003;107(2):283-4.

Gallus S, Bravi F, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, et al. Milk, dairy products and cancer risk (Italy). *Cancer Causes Control*. 2006;17(4):429-37.

Gao DF, Zhang YJ, Yang CR, Chen KK, Jiang HJ. Phenolic antioxidants from green tea produced from *Camellia taliensis*. *J Agric Food Chem*. 2008;56(16):7517-21.

Garavello W, Giordano L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Tavani A, et al. Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur J Nutr*. 2008;47(5):280-4.

Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, et al. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer* 2010;127(1):160-71.

Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(6):407-20.

Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6:164-79.

Golas SM. Trends in palatine tonsillar cancer incidence and mortality rates in the United States. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007;35(2):98-108.

Gordis L. *Epidemiology*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2008.

Greenwald P, Clifford CK, Milner JA. Diet and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2001; 37:948–65.

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, Brennan P, Chuang S, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):541–50.

Ho PS, Ko YC, Yang YH, Shieh TY, Tsai CC. The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(4):213-9.

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

Hosmer DW, Lemeshow A. *Applied logistic regression.* New York: Wiley; 1989.

Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(2):205-12.

Ibiebele TI, Parekh S, Mallitt KA, Hughes MC, O'Rourke PK, Webb PM, et al. Reproducibility of food and nutrient intake estimates using a semi-quantitative FFQ in Australian adults. *Public Health Nutr.* 2009;12(12):2359-65.

International Agency for Research in Cancer, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 56. Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. Lyon: IARC, 1993.

International Agency for Research in Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: tobacco smoking. Lyon: IARC; 1986

International Agency for Research in Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: alcohol drinking. Lyon: IARC; 1988

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49. Epub 2009 May 27.

Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ* 2001;65(4):328-39.

Kamulegeya A, Kalyanyama BM. Oral maxillofacial neoplasms in an East African population a 10 year retrospective study of 1863 cases using histopathological reports. *BMC Oral Health*. 2008;8:19.

Kasum CM, Jacobs Jr DR, Nicodemus K, Folsom AR. Dietary risk factors for upper aerodigestive tract cancers. *Int J Cancer*. 2002;99:267–72.

Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health*. 2008;8:87.

Kjaerheim K, Gaard M, Andersen A. The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10, 900 Norwegian men. *Cancer Causes Control*. 1998;9:99–108.

Kmietowicz Z. Data show "alarming" rise in oral cancers among people in their 40s. *BMJ*. 2009;339:b3293.

Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsagué X, La Vecchia C, Franceschi S, et al. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2293-7.

Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsagué X, La Vecchia C, Franceschi S; IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2293-7.

Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodology, and guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997; 18:341-78.

Kune GA, Kune S, Field B, Watson LF, Cleland H, Merenstein D, et al. Oral and pharyngeal cancer, diet, smoking, alcohol, and serum vitamin A and betacarotene levels: A case-control study in men. *Nutr Cancer*. 1993;20:61–70.

La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol*. 2004;40(4):433-9.

La Vecchia C, Negri E, Dàvanzo B, Boyle P, Franceschi S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol*. 1991;20:39–44.

Lagiou P, Talamini R, Samoli E, Lagiyou A, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study. *Int J Cancer*. 2009;124(11):2671-6.

Lam L, Logan RM, Luke C. Epidemiological analysis of tongue cancer in South Australia for the 24-year period, 1977-2001. *Aust Dent J*. 2006;51(1):16-22.

Landis, J.R., Koch, G.G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–174.

Laranjeira R, Pinsky I, Sanches M, Zaleski M, Caetano R. Patterns of alcohol use among Brazilian adolescents. *Rev Bras Psiquiatr* 2009. [Epub ahead of print]

Letchoumy PV, Mohan KV, Stegeman JJ, Gelboin HV, Hara Y, Nagini S. In vitro antioxidative potential of lactoferrin and black tea polyphenols and protective effects in vivo on carcinogen activation, DNA damage, proliferation, invasion, and angiogenesis during experimental oral carcinogenesis. *Oncol Res*. 2008;17(5):193-203.

Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S, Monnier P. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*. 1998;77:705–9.

Levi F, Pasche C, Lucchini F, Chatenoud L, Jacobs Jr DR, La Vecchia C. Refined and whole grain cereals and the risk of oral, oesophageal and laryngeal cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:487–9.

Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, et al. Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:25–33.

Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: A case-control study. *Oral Oncol.* 2004;40:304–13.

Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25(6):530-9.

Losi-Guembarovski R, Menezes RP, Poliseli F, Chaves VN, Kuasne H, Leichsenring A, et al. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009;25(2):393-400.

Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2009;170(8):937-47.

Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, LaVecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 2009;45:461–7.

Marchioni DL, Fisberg RM, do Rosario M, Latorre DO, Wunsch V. Diet and cancer of oral cavity and pharynx: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *IARC Sci Publ.* 2002;156:559–61.

Marchioni DM, Fisberg RM, Francisco de Góis Filho J, Kowalski LP, Brasilino de Carvalho M, Abrahão M, Latorre Mdo R, Eluf-Neto J, Wünsch Filho V. Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2007;41(1):19-26.

McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80:1237–43.

Monteiro CA, Cavalcante TM, Moura EC, Claro RM, Szwarcwald CL. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989-2003). *Bull World Health Organ.* 2007;85(7):527-34.

Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-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.

Morse DE, Kerr AR. Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(2):203-12.

Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, Sone T, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, et al. Coffee consumption and the risk of oral, pharyngeal, and esophageal cancers in Japan. The Miyagi cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168, 1425–1432.

Nandakumar A, Thimmasetty KT, Sreeramareddy NM, Venugopal TC, Rajanna, Vinutha AT, et al. A population-based case-control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. *Br J Cancer.* 1990;62:847–51.

Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer.* 2009;124(2):394-401.

Nkondjock A. Coffee consumption and the risk of cancer: an overview. *Cancer Lett.* 2009;277:121-5.

Notani PN, Jayant K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer.* 1987;10:103–13.

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

Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995;31B(2):106-12.

Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1126-34.

Pelucchi C, Talamini R, Negri E, Levi F, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C. Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2003;14(11):1677-81.

Petridou E, Zavras AI, Lefatzis D, Dessypris N, Laskaris G, Dokianakis G, Segas J, Douglas CW, Diehl SR, Trichopoulos D. The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma. *Cancer* 2002 ;94(11):2981-8.

Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45(4-5):340-50.

Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalski LP, Curado MP, Dewar R. Maté, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil. *Epidemiology*. 1994;5(6):583-90

Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15;169(2):132-42.

Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Nandakumar A, et al. Oral cancer in Southern India: the influence of body size, diet, infections and sexual practices. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12:135–43.

Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, Vaccarella S, Gajalakshmi V, Nandakumar A, et al. Oral cancer in Southern India: the influence of body size, diet, infections and sexual practices. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12:135–43.

Reichart PA, Dietrich T, Khongkhunthian P, Srisuwan S. Decline of oropharyngeal cancer in Chiangmai province, Thailand, between 1988 and 1999. *Oral Oncol*. 2003;39(6):569-73.

Reichart PA, Way TH. Oral cancer and pre-cancer in Myanmar: a short review. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(4):193-6.

Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol*. 2004;40: 207–13.

Sanchez MJ, Martinez C, Nieto A, Castellsague X, Quintana MJ, Bosch FX, et al. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev*. 2003;12:49–56.

Santos LC, Cangussu MC, Batista Ode M, Santos JP. Oral cancer: population sample of the state of Alagoas at a reference hospital. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(4):524-9.

Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and Eastern Europe. *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1161-70.

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

Soler M, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, Zambon P, Talamini R, et al. Fiber intake and the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Int J Cancer*. 2001;91(3):283-7.

Stewart BW, Kleihues P. *World cancer report*. New York: Oxford University Press; 2003.

Su WZ, Tohnai I, Kawamura T, Tamakoshi A, Wakai K, Aoki R, et al. Trends in site-specific mortality from oral and pharyngeal cancer among Japanese males, 1950-94. *Oral Oncol*. 1999;35(1):9-16.

Suárez E, Calo WA, Hernández EY, Diaz EC, Figueroa NR, Ortiz AP. Age-standardized incidence and mortality rates of oral and pharyngeal cancer in Puerto Rico and among Non-Hispanics Whites, Non-Hispanic Blacks, and Hispanics in the USA. *BMC Cancer*. 2009;9:129.

Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci*. 2004;95(4):290-9.

Suzuki T, Wakai K, Matsuo K, Hirose K, Ito H, Kuriki K, et al. Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. *Cancer Sci*. 2006;97(8):760-7.

Szreter SRS. The genesis of the Registrar-General's Social Classification of Occupations. *Br J Sociol*. 1984;35(4):522-46.

Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Hamajima N, Kuroishi T, Nakamura S, et al. Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese. *Jpn J Cancer Res*. 1996;87:555-62.

Tarvainen L, Suuronen R, Lindqvist C, Malila N. Is the incidence of oral and pharyngeal cancer increasing in Finland? An epidemiological study of 17,383 cases in 1953-1999. *Oral Dis.* 2004 May;10(3):167-72.

Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, Gallus S, Parpinel M, et al. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral Oncol.* 2003;39, 695–700.

Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Barbone F, Herrero R, et al. Diet and risk of oral and pharyngeal cancer. An Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev.* 2001;10:191–5.

Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol.* 2005;76(3):406-10.

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

Toporcov TN, Antunes JLF. Restrictions of food intake in patients with oral cancer. *Oral Oncol.* 2006; 42(9):929-33.

Vaccarezza GF, Antunes JLF, Michaluart-Júnior P. Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers. *J Public Health Dent.* 2010;70(1):52-7.

Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *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; 26:224–227.

Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, Gridley G, Blot WJ, Hoover RN. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res.* 1984;44:1216–22.

World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: WCRF/ AICR; 2007.

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

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

Yeole BB. Trends in incidence of head and neck cancers in India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(4):607-12.

Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Diamond EL, Gao YT, Ji BT, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1:441–8.

Zini A, Czerninski R, Vered Y, Livny A, Sgan-Cohen HD. Trends of oral and pharyngeal cancer in Israel, by gender, age, ethnic group, and country of origin: 1970-2006. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006;37(6):547-54.