
FACTORES DE RISCO DO CANCRO ORAL

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA*

Mário Filipe Cardoso de Matos Bernardo**

RESUMO: No presente artigo o autor revê vários estudos epidemiológicos sobre os factores de risco do cancro oral. Os factores revistos foram o consumo de tabaco, de álcool e de betel, sócio-demográficos, alimentares, dentários, protéticos, virais, genéticos e outros. De todos estes factores o fumo de tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas, quer pela sua frequência quer pela intensidade da sua associação ao cancro oral, constituem os principais factores de risco para o mesmo em todas as populações estudadas.

ABSTRACT: The author reviews several epidemiological studies on risk factors for the oral cancer. Those risk factors are tobacco and alcohol consumption, betel chewing, socio-demographical, nutrition, dental, prosthetic, viral, genetic and others. Tobacco smoking and alcohol drinking because of their prevalence and force of association to oral cancer are the major risk factors in all the populations studied.

Palavras-chave: Álcool, Cavidade Oral, Factores de Risco, Tabaco, Tumores.

Key-words: Alcohol, Oral Cavity, Tobacco, Tumors, Risk factors.

Bernardo MFCM. Factores de Risco do Cancro Oral. Revisão Bibliográfica. Rev. Port. de Est. e Cir. Maxilofac. 1996; Vol. 37 (2): págs. 95-106

1- INTRODUÇÃO

Podendo atingir praticamente todos os tecidos e órgãos do corpo humano, o cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo. A sua etiologia é multifactorial com origem no ambiente, nos comportamentos e no genoma.

Os factores ambientais incluem a exposição a

substâncias químicas, a radiação ionizante e ultravioleta. Dos factores comportamentais, mais bem estudados, destacam-se a alimentação, o tabaco e, de um modo geral, os estilos de vida. Os factores genéticos, menos conhecidos, são evidentes para algumas formas de cancro que apresentam forte componente hereditário como é o caso do tumor de Wilms e do retinoblastoma (1).

O cancro da cavidade oral, não sendo uma das formas mais frequentes de cancro, é responsável por considerável incidência e mortalidade, provocando graves danos na integridade física e mental dos indivíduos que dele padecem. A destruição que provoca, directamente ou através do seu tratamento, afecta diversas funções básicas do ser humano tais

* Parte da dissertação de MESTRADO EM EPIDEMIOLOGIA realizado na Escola Nacional de Saúde Pública e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Trabalho orientado pelo Professor Doutor Cayolla da Motta e realizado no Centro de Lisboa do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Com bolsa da JNICT.

**Assistente na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

como a mastigação, a fonação e, de um modo geral, a qualidade de vida.

Devido à sua função e localização anatómica os tecidos da cavidade oral estão sujeitos a diversas formas de exposição a carcinogénios conhecidos ou potenciais.

Além de alimentos e substâncias existentes no ar, a cavidade oral está exposta, entre outros, a medicamentos, produtos de higiene oral, procedimentos e materiais para tratamento dentário (incluindo radiação ionizante), produtos químicos e metais.

A importância de um factor de risco depende da sua prevalência em determinada população e da força da sua associação com a doença. A quantificação desta associação é importante pois reflecte o impacto esperado pela eliminação do factor de risco e fundamenta a escolha e orientação das medidas preventivas bem como a oportunidade de um diagnóstico precoce através da definição de grupos de risco. É pois fundamental quantificar os principais factores de risco em cada população e estimar a sua importância relativa (2).

Estes aspectos são particularmente pertinentes em relação ao cancro oral que é um tipo de cancro geralmente detectado em fases avançadas do seu desenvolvimento. A ocorrência de sintomas somente em fase relativamente adiantada da doença e o facto das lesões em fase inicial serem, geralmente, interpretadas como sendo benignas podem explicar o diagnóstico tardio (3).

A definição de cancro oral é relativamente lata. No presente trabalho refere-se aos carcinomas pavimento-celulares da mucosa oral incluindo as seguintes localizações:

– lábios, língua, mucosa jugal, pavimento da boca, rebordos alveolares, gengivas, trigonos retro-molares, pilares anteriores do véu do paladar, palato duro e mole.

2 - FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

Os principais factores socio-demográficos associados ao desenvolvimento de cancro oral são o sexo, o estado civil, a ocupação e os níveis socio-económico e de escolaridade. A idade surge como factor de risco

sobretudo a partir dos 35 anos.

As diferenças na expressão da doença observadas entre os sexos parecem ser devidas a diferentes níveis de exposição aos principais factores de risco. O número de mulheres não fumadoras e não bebedoras é superior ao dos homens em iguais condições (4,5,6) e, quando é feita a comparação para iguais níveis de exposição, verifica-se que o risco é semelhante nos dois sexos (7,8). Certos autores admitem, no entanto, diferente susceptibilidade dos sexos para os factores de risco conforme a localização intra-oral do tumor (9).

Pertencer a um baixo nível socio-económico e ter uma reduzida escolaridade constituem factores de risco para o cancro oral (4,10,11,12,13,14). Estes dois aspectos estão associados entre si e a uma grande quantidade de outros factores, incluindo o consumo de álcool e de tabaco que também se associam ao cancro oral. Desta forma, aqueles aspectos não são considerados, por si só, factores de risco mas sim representantes de um grande conjunto de factores que contribuem individualmente para o risco.

A existência de associação entre o estado civil e o cancro oral é controversa (10,15). No entanto foi encontrado em vários estudos um maior risco para os homens solteiros (11,12,13).

A existência de associação bem estabelecida entre a ocupação e vários tipos de cancro, levou à intensa procura de igual associação para o cancro oral. Não obstante o grande número de exposições profissionais estudadas, até ao presente muito poucas foram identificadas como factores de risco para o cancro oral (7,10,16,17,18).

O trabalho agrícola é a ocupação que surge mais frequentemente associada com o cancro oral, sobretudo com o do lábio (11,12,19). Além dos motivos óbvios relacionados com a exposição ao sol, o trabalho agrícola está também associado a uma série de factores incluindo, entre outros, maior consumo de tabaco, de álcool e baixo nível socio-económico e de escolaridade.

As únicas outras ocupações associadas, em vários estudos, ao cancro oral são as relacionadas com textéis (17,18,20). Foi também encontrada maior incidência de cancro oral em operadores de máquinas,

canalizadores, trabalhadores da construção civil, da produção de energia eléctrica e, de um modo geral, em trabalhadores pouco diferenciados (13,17).

Não foram encontradas diferenças raciais entre brancos e negros no risco de cancro oral após controlo para os restantes factores de risco (21,22).

Finalmente, não há referências à associação do cancro oral com a área de residência urbana ou rural (10).

3 - TABACO

A associação entre o fumo de tabaco e o cancro oral é contemporânea da comprovação da associação entre o tabaco e o cancro do pulmão, por Doll e Hill em meados deste século (23).

Mills e Porter em 1950 (24), Wynder *et al* em 1957 (25), Graham *et al* em 1959 (26), Vogler *et al* em 1962 (27) e Keller e Terris em 1965 (28) foram os pioneiros de uma série de estudos que, até ao presente, continuam a implicar o tabaco fumado sob a forma de cigarros, charutos ou cachimbo, mascado ou aspirado, como o principal factor etiológico do cancro oral.

As propriedades cancerígenas do tabaco resultam da presença de um grande número de substâncias e da formação e libertação de outras durante a sua combustão. O traumatismo causado pela alta temperatura do fumo em contacto com a mucosa também é cancerígeno.

O fumo de cigarros é o mais importante factor etiológico do cancro oral, sobretudo devido à sua alta prevalência quando comparado com as outras formas de utilização do tabaco (11,15,22,29,30,31,32,33,34).

O fumo de cachimbo e charutos parece ser mais controverso visto que os resultados de vários estudos não são consensuais. Alguns estudos indicam, para estas formas de fumo de tabaco, um risco relativo maior que para o fumo de cigarros (4,12,31,32,35), outros menor (36) e outros igual (11,12,22,33,37). Em todos eles, no entanto, existe um excesso de risco devido a estas formas de consumo.

Todos os parâmetros relacionados com a quantidade de tabaco fumado ao longo da vida, estão associados ao cancro oral. Desta forma o risco de se

desenvolver um cancro oral é tanto maior quanto maior for o número de cigarros fumados por dia (12,15,22,31,33), quanto maior for o número de anos em que se fumou (12,15,22,31,33) e quanto mais cedo se iniciar o hábito (15,31).

Embora seja consensual que a maior frequência e a duração do hábito estão relacionados com maior risco, o mesmo não se passa em relação à idade de início visto que em alguns estudos não se encontrou relação desta com um maior risco de cancro oral (22).

O risco é menor em ex-fumadores e diminui com o passar do tempo (9,15,35,38). Dez a quinze anos após o término, o risco iguala o dos não fumadores (9,22,32).

Em relação aos diferentes tipos de tabaco com que se fazem cigarros, alguns estudos não encontraram diferenças entre os riscos relativos ao tabaco negro e ao tabaco louro (31,39), enquanto que outros atribuem ao tabaco negro um maior risco que ao louro (38).

O conteúdo em alcatrão também está associado ao cancro oral, sendo o risco maior nos cigarros de maior conteúdo (11,35). O fumo de cigarros sem filtro também representa um maior risco de cancro oral (22,33,40).

Visto que o fumo de tabaco negro e de cigarros sem filtro é mais frequente nos estratos socio-económicos baixos, não é de excluir a existência de factores de confusão que possam modificar o risco real.

O fumo de tabaco implica um excesso de risco para todas as localizações da cavidade oral. Tem sido no entanto evidenciado um maior risco para algumas localizações relativamente a outras. Assim verifica-se que o maior risco do fumo de tabaco é para as regiões de mucosa não queratinizada, sobretudo com localização póstero-superior como o palato mole, trígono retro-molar e pilares anteriores do véu do paladar (41).

O pavimento da boca também é uma região preferencialmente ligada ao fumo de tabaco (41,42). Não há referências a diferenças entre o terço anterior e os dois terços posteriores do pavimento (41). Em alguns estudos a língua aparece pouco relacionada com o tabaco (31,37), enquanto que, em outros, parece ser um órgão preferencial (9,32).

Têm sido realizados alguns estudos em indivíduos com cancro oral não fumadores e não bebedores. O

objectivo destes estudos é comparar características da doença e destes indivíduos com as dos fumadores e bebedores. As principais conclusões tiradas dos resultados destes estudos são, sobretudo, em relação às mulheres visto que o número de homens não fumadores e não bebedores e com cancro oral, é pequeno (43). O cancro do pavimento é menos frequente (6,44) e o diagnóstico é mais precoce (44) nas não fumadoras e não bebedoras. Em ambos os sexos verifica-se que a idade em que se dá o diagnóstico é bastante superior nos não fumadores e não bebedores (5,6,44,45).

O consumo de tabaco de mascar tem vindo a aumentar de forma preocupante em alguns países ocidentais principalmente entre os grupos etários mais jovens. Nos Estados Unidos, em 1987, 10 milhões de indivíduos mascavam tabaco sendo 3 milhões menores de 21 anos (46). Este número tem tendência para aumentar o que resultará num significativo efeito cumulativo a longo prazo.

A associação entre tabaco de mascar e o aparecimento de leucoplasias foi comprovado (47). A comparação do risco de cancro oral entre o tabaco de mascar e o fumo de cigarros, realizada em vários estudos, é contraditória (32,33,36,48). No entanto, em 1988, o "National Institute of Health" dos Estados Unidos emitiu um parecer no qual conclui que existem fortes evidências científicas de que o uso de tabaco de mascar provoca cancro nas regiões da boca junto às quais é habitualmente colocado (46).

A descrição, em 1990, de um caso de carcinoma da língua num homem de 23 anos fumador de marijuana, alertou a comunidade científica para os efeitos que daí poderiam advir, em termos de saúde pública, dado o grande número de indivíduos jovens fumadores desta droga e outras semelhantes (49). Após este caso, mais uma série de outros foram descritos em indivíduos jovens (50). Apesar de não terem sido conduzidas investigações com o objectivo de comprovar esta hipotética associação, é admissível que ela exista dado que a fase gasosa do fumo de marijuana contém uma série de agentes cancerígenos para além dos existentes no fumo do tabaco.

Em suma, o tabaco qualquer que seja a sua forma de utilização, constitui um factor de risco independen-

te comprovado para o cancro da cavidade oral, apresentando uma comprovada relação dose-resposta.

4 - ÁLCOOL

Embora nunca tenha sido possível comprovar experimentalmente, em animais, os efeitos carcinogénicos do álcool etílico por si só (51,52), as bebidas alcoólicas foram consideradas como sendo carcinogénicas para o Homem por um grupo de trabalho da IARC em 1988 (53). Este grupo considerou que as bebidas alcoólicas estão causalmente ligadas ao cancro da cavidade oral, faringe, laringe e esófago.

Especificamente, em relação ao cancro oral, já Wynder et al em 1957 havia provado uma associação entre aquele e o número de bebidas diárias, mesmo após ajustamento para o fumo de tabaco (25).

Em muitas populações, sobretudo aquelas em que o consumo de bebidas alcoólicas faz parte dos costumes alimentares, o álcool é o segundo factor de risco mais importante para o cancro oral, logo a seguir ao tabaco (54).

Alguns investigadores admitem que o potencial carcinogénico das bebidas alcoólicas não se deve ao etanol mas sim a outros componentes das mesmas, visto que estas podem conter uma grande variedade de substâncias (cerca de 1400) além de água e etanol (53). Foi, também, sugerido que a concentração de etanol nas bebidas teria efeito no risco de cancro oral, sendo este tanto menor quanto menor a concentração (32,55).

A hipótese de que existe um efeito carcinogénico devidos a outros componentes das bebidas alcoólicas que não o etanol, tem sido analisado em vários estudos mediante a determinação dos riscos relativos ao consumo específico de vários tipos de bebidas. Esta análise é difícil pelo facto de que a maioria dos bebedores consome simultaneamente vários tipos de bebidas alcoólicas.

Os resultados díspares encontrados em relação a esta questão são prova disso, verificando-se que quando é possível comprovar um maior risco relativo para um tipo de bebida independentemente da quantidade de etanol, trata-se do tipo de bebida mais consu-

mida na população do estudo, para a qual existem os maiores consumidores e através da qual se dá a maior parte do consumo de etanol (10,22,29,31,33,38,51).

É, pois, admissível a existência de um viés não ponderado, visto que em vários estudos se verificou que o risco é proporcional ao consumo de etanol e independente do tipo de bebida (10,22,29,37,38).

No entanto, em relação ao cancro da hipofaringe, foi comprovada uma associação ao consumo de bebidas escuras - "dark liquor" - não explicada por diferenças de concentração do etanol (56).

O mecanismo de acção das bebidas alcoólicas relativamente ao cancro oral não é conhecido, mas admitem-se várias hipóteses. O etanol pode facilitar a conversão de procarcinogénios em mitogénios e o seu metabolito acetaldeído pode produzir anormalidades no DNA celular humano (30). O etanol também pode actuar como solvente para alguns carcinogénios aumentando, desta forma, a sua permeabilidade celular (30,57). Provoca depressão do sistema imunitário e diminui a produção de saliva, o que pode resultar em maiores concentrações locais de procarcinogénios ou de carcinogénios e diminuir a absorção e biodisponibilidade de alguns nutrientes com acção protectora no cancro oral (30,57).

O efeito directo de contacto parece, no entanto, ser o mais importante (41,56). A maior prevalência de lesões em regiões da boca onde há maior permanência de líquidos - pavimento da boca e língua - reforça esta hipótese (41,42).

Ao contrário do tabaco, o efeito cumulativo do consumo de álcool parece ser pouco importante (22) sendo o maior risco atribuído ao consumo actual e à sua intensidade (10). Desta forma, a menor idade de início e a duração do consumo parecem contribuir pouco para o excesso de risco (22). Outro aspecto curioso é o facto do risco ser maior nas idades mais jovens, aproximando-se da unidade a partir dos sessenta anos (58), o que parece apoiar o pequeno efeito cumulativo ao longo dos anos.

Em relação à localização intra-oral, como já foi referido, verifica-se que o álcool apresenta uma associação preferencial aos carcinomas do pavimento e da língua. As regiões anteriores do pavimento

parecem estar em maior risco (41). Não se observam diferenças entre o corpo e os bordos da língua (41). Parece haver menor risco para o lábio (37).

Apesar das dificuldades de análise em relação aos riscos específicos para cada tipo de bebida (31), vários estudos concluem que o consumo de bebidas alcoólicas constitui um factor de risco independente para o cancro oral (43,58,59,60), existindo uma relação directa entre a exposição e o risco (10,33,54).

5 - TABACO E ÁLCOOL

Apesar do álcool ser apontado, em alguns trabalhos, como mero co-carcinogénio do tabaco, a maioria dos resultados mostra que estes dois factores têm contribuições diferentes e independentes para o cancro oral (43,58,59).

O estudo dos riscos individuais é difícil porque de um modo geral os grandes fumadores são também grandes bebedores e vice-versa.

A relação entre os efeitos independentes, atribuídos ao álcool e ao tabaco, poderá ser do tipo aditivo ou do tipo multiplicativo. Apesar de, em alguns estudos, se ter demonstrado um efeito aditivo (36) ou mais que aditivo (41,16,30,41), em outros, o modelo que melhor se adaptou aos resultados foi o multiplicativo (22,33,38,57). Num estudo os resultados eram explicados por ambos os modelos, estando o modelo aditivo melhor adaptado às categorias de maior nível de exposição e o multiplicativo às de menor nível (10). Rothman e Keller concluem que existe um efeito multiplicativo discreto sendo o efeito principal, do tipo aditivo (59).

6 - BETEL, NOZ DE ARECA E BIDI

O hábito de mascar betel é bastante antigo tendo sido estimado que em 1979, era praticado por 200 milhões de pessoas em todo o mundo (61). A sua relação com o cancro oral foi estabelecida muito antes do tabaco, encontrando-se as primeiras referências, na literatura científica do princípio do século.

O betel é uma planta cujas folhas são usadas para envolver uma mistura de várias substâncias, caracteristicamente, noz de areca, tabaco, hidróxido de cálcio, especiarias e aromatizantes (62). A sua composição, forma de preparação e de mascar varia muito de país para país e de região para região (63). De um modo geral as folhas e a mistura são mascadas e mantidas comprimidas contra a mucosa durante 5 a 60 minutos, não sendo rara a sua manutenção durante o sono (62). A mistura pode ser renovada até 15 vezes por dia.

Na Índia, o cancro oral é a forma de cancro mais frequente nos homens e terceira nas mulheres. O hábito de mascar mistura de betel constitui o principal factor de risco para o cancro oral⁶⁴. Outros factores de risco são o fumo de tabaco (62,64,65,66), de bidi (planta semelhante ao tabaco também utilizada para fazer cigarros) (65,67) e o consumo de bebidas alcoólicas (64,66). A grande frequência do hábito de mascar betel entre as mulheres faz com as taxas de incidência do cancro oral sejam semelhantes nos dois sexos (65,67).

Vários estudos atribuem o efeito cancerígeno da mistura de betel ao tabaco que entra na sua composição (65,67,68,69). Observou-se uma relação de dose-resposta com o número de anos de consumo, frequência diária e duração dos períodos de mastigação (68).

Em 1986 um grupo de peritos da IARC concluiu que existiam provas científicas suficientes para considerar a mistura de betel, contendo tabaco, cancerígena para o Homem (70). O mesmo grupo concluiu, ainda, que não há provas científicas suficientes para considerar a mistura de betel não contendo tabaco como cancerígena.

7 - ALIMENTAÇÃO

Admite-se que a alimentação é responsável por cerca de 30-70% do número total de cancros (71). O efeito carcinogénico dos alimentos pode ser local ou sistémico e dever-se a ingestão em excesso ou em defeito.

A cavidade oral, tal como os restantes órgãos do tubo digestivo, está particularmente exposta aos factores alimentares. Desta forma admite-se que a

alimentação é um factor de risco importante para os cancros da cavidade oral. No entanto, muito poucos nutrientes foram identificados como factores de risco ou de protecção para o cancro oral.

Dos factores alimentares com associação comprovada ao cancro oral destacam-se a fruta e os legumes cujo baixo consumo acarreta um apreciável excesso de risco (11,19,32,38,72,73,74,75). O consumo frequente destes alimentos constitui, pelo contrário, um factor de protecção baixando, mesmo nos fumadores, o risco de cancro oral (74,76).

Vários micronutrientes têm sido associados ao cancro oral. O consumo de suplementos vitamínicos, nomeadamente das vitaminas A, B, C e E, constitui um factor de protecção (77) baixando, também, o risco dos fumadores (14). Por outro lado o excessivo consumo de cálcio, sódio, vitamina D e retinol aumentam o risco de cancro oral (36).

Baixos níveis séricos de α -tocoferol e de carotenóides, em especial de β -caroteno, foram encontrados em indivíduos com cancro oral (78).

Diversos alimentos têm sido, de forma pontual e geralmente não significativa, identificados como factores de protecção ou de risco para o cancro oral. O leite e seus derivados, o peixe e a carne apresentam um risco inferior à unidade (73,74,75). Pelo contrário, o consumo excessivo de milho e outros cereais, de massas alimentícias, de arroz, de ovos, óleo vegetal e de gorduras animais parece implicar um aumento do risco de cancro oral (19,75,79).

Bebidas não alcoólicas, como o chá e o café, não apresentam associação relevante com o cancro oral (10,33,72,80). O mesmo se passa em relação ao conteúdo calórico da alimentação e ao consumo de lípidos, glúcidos e prótidos (36).

O índice de massa corporal parece ser inversamente proporcional ao risco de cancro da cavidade oral (36,69,81).

Um ligeiro aumento do risco, embora não significativo, foi referido em relação ao consumo de alimentos a altas temperaturas parecendo afectar preferencialmente a língua (32).

A forma de preparação dos alimentos, incluindo a utilização de carvão e de fumeiros, não parece relacio-

nada com o risco de cancro oral (10,72).

É importante referir que o alcoolismo crónico está associado a muitas deficiências nutricionais constituindo, por isso, um factor de confusão na apreciação dos riscos de cancro oral relativos à alimentação.

De todos os factores referidos destaca-se o consumo de fruta cujo papel protector não parece ser totalmente explicado pelas vitaminas que contém (72).

8 - DENTIÇÃO, HIGIENE ORAL E USO DE PRÓTESES DENTÁRIAS

Vários factores dentários, de higiene oral e relacionados com o uso de próteses dentárias têm sido incluídos em estudos sobre os factores de risco do cancro oral.

A perda de dentes, substituídos ou não por prótese, constitui um factor de risco para o cancro oral (34,36,82). Verifica-se que, quanto maior for o número de dentes perdidos tanto maior é o risco observado (36). A edentulação total comporta também um maior risco de cancro oral (21).

Conjuntamente, os dentes fracturados, cariados, obturados e perdidos parecem estar associados ao cancro Oral (36). No entanto, os resultados obtidos relativamente à existência de dentes fracturados, isoladamente, são contraditórios (16,32,82). De um modo geral o mau estado da dentição é referido como factor de risco para o cancro oral (26).

A procura de cuidados de saúde oral, medida através da frequência de idas ao dentista, não se relaciona com o aparecimento de cancro oral (32,36).

No que diz respeito aos cuidados de higiene oral, avaliados pela frequência da escovagem dentária, os resultados não são consensuais. Enquanto que em alguns estudos se encontrou um significativo aumento do risco na ausência de escovagem (32,82), noutros estudos os resultados são contraditórios (16,36).

A associação entre cancro oral e o uso de próteses dentárias existe, parecendo ser, sobretudo, importante para o cancro da gengiva. O risco de cancro oral parece ser maior quando há uso de próteses metálicas ou de próteses com necessidade de reparação

mas os resultados não são estatisticamente significativos (16,82).

Não foi encontrada qualquer associação relativa ao uso de próteses não metálicas ou em bom estado, qualquer que seja o seu tipo, parcial ou total, removível ou fixa, o número de anos de uso, o intervalo de anos sem prótese, e o número de próteses usadas (32,36,82). As associações encontradas mantêm-se mesmo após ajustamento para o consumo de álcool e tabaco.

A hipótese da existência de associação entre o uso de elixires orais com álcool e o cancro oral foi posta pela primeira vez em 1976 quando surgiram as primeiras referências à associação entre o seu uso prolongado e frequente e lesões benignas da mucosa oral (83).

Depois de duas décadas de estudos, em que não se confirmou de forma significativa a associação; em 1991, num estudo do "National Cancer Institute" dos Estados Unidos, foi encontrado um excesso de risco para os utilizadores de elixires com alta concentração de álcool ($\geq 25\%$), em ambos os sexos (84). O risco encontrado, embora discreto, é significativo e apresenta uma relação dose-resposta com a duração e frequência do uso. No entanto, os autores deste estudo admitem que não se trata de um estudo definitivo sobre a questão, sendo necessária mais investigação sobre o problema.

9 - VÍRUS

A relação entre a infecção viral e o cancro oral tem, nos últimos anos, vindo a ser investigada em vários estudos laboratoriais e epidemiológicos.

A transformação maligna de células por vírus foi já demonstrada *in vitro* (85) e a associação entre vírus e algumas formas de cancro é bem conhecida, sendo exemplo disso a associação entre o vírus de Epstein-Barr e o linfoma de Burkitt (86).

Os agentes virais que mais frequentemente são associados ao cancro oral são o Vírus do Herpes Simples (VHS) e alguns tipos de Vírus do Papiloma Humano (VPH), nomeadamente, o VPH-6, 16 e 18. Apesar de produtos virais, ou traços da sua presença,

terem sido identificados em células cancerosas da mucosa oral (69,87,88) e de ter sido provada a malignização de queratinocitos por acção sequencial de carcinogénios do tabaco e VPH (85), a relação entre a infecção viral dos dois tipos de vírus e entre os vários factores de risco para o cancro oral é ainda confusa e pouco conhecida (86).

Num estudo epidemiológico analítico foi encontrado um risco de cancro oral relativo à identificação de VPH-6, VPH-16 e VPH-2 em células cancerosas do epitélio. Este risco permaneceu estatisticamente significativo apenas em relação ao VPH-6, após o ajustamento para os restantes factores de risco (89).

Um estudo recente efectuado em Portugal determinou que a prevalência da infecção por VPH é baixa nos indivíduos com cancro oral, bem como na população em geral (90). Tal resultado não significa que a infecção por VPH não tenha potencial cancerígeno na população portuguesa estudada mas apenas que sendo a infecção rara nessa população tal não constitui um risco significativo de cancro oral. Este estudo é um bom exemplo de como alguns factores de risco podem ser mais ou menos importantes em diferentes populações de acordo com a sua prevalência.

10 - FACTORES GENÉTICOS

Como já foi referido, alguns tipos de cancro apresentam uma comprovada predisposição genética. Admite-se que alguns indivíduos, devido a características do seu genoma, apresentam uma maior "sensibilidade" mutagénica traduzindo-se por uma incapacidade de reparação do seu DNA (91).

Em relação às células somáticas, alguns oncogenes, nomeadamente os *genes myc* e *ras*, encontram-se alterados nas células cancerosas da mucosa oral. Por outro lado alguns genes supressores tumorais - anti-oncogenes - normalmente presentes nas células epiteliais, surgem com mutações nas células malignas. O anti-oncogene mais bem estudado é o p53 que codifica uma proteína responsável pela regulação do crescimento celular. Nas células malignas do cancro oral este gene surge com uma mutação que diminui ou

impede a sua expressão (92).

A alteração do genoma das células sexuais também parece ocorrer em relação ao cancro oral. Num estudo realizado na Escócia em 1992 foram comparados estatisticamente os apelidos de homens com cancro oral constantes no "Scottish Cancer Register". Os resultados deste estudo mostraram uma ausência de relação entre os apelidos de homens com cancro do pavimento. Foi encontrada alguma relação dentro das mesmas regiões geográficas para o cancro da língua, o que pode ser explicado pela existência de hábitos comuns nas mesmas famílias. Para o cancro do lábio, foi encontrada relação entre os apelidos em várias regiões, o que foi interpretado pelos autores como resultante de uma contribuição genética (93).

Alguns casos de carcinomas pavimento-celulares da cavidade oral foram descritos em gémeos verdadeiros considerados de baixo risco em relação aos factores conhecidos (94).

11- OUTROS FACTORES

Um grande número de outros factores e características dos indivíduos têm sido estudados ao longo do tempo para averiguar possíveis associações com o cancro oral.

Entre esses factores encontramos, por exemplo, a exposição aos raios X usados em diagnóstico e a história de amigdalectomia que, todavia, não se provou estarem associados ao cancro oral (10,32,36,82).

A deficiência nutricional em ferro provoca, sobretudo nas mulheres do norte da Europa, um síndrome ferropénico - Síndrome de Plummer-Vinson - que está associado ao cancro oral, da hipofaringe e do esófago (25).

A associação entre história de tuberculose e o cancro oral também foi comprovada (10). O mesmo se passa em relação à sífilis, principalmente para o cancro do lábio. No entanto, é discutível se o factor de risco é a infecção pelo *Treponema* ou os medicamentos arsenicais antigamente usados no tratamento da doença (25).

12 - CONCLUSÕES

A grande maioria dos estudos analíticos revistos evidenciam inequivocamente o fumo de tabaco e o consumo de bebidas alcoólicas como os principais factores de risco de cancro oral. Em relação ao consumo combinado de tabaco e álcool muitos estudos referem um risco superior à sua soma individual.

Entre os restantes factores de risco revistos, existem vários que também se encontram associados ao cancro oral não obstante serem certamente responsáveis por menor parcela da incidência da doença que o tabaco e o álcool.

A execução de estudos com o objectivo de identificar novos factores de risco e de quantificar os factores conhecidos em várias populações é fundamental para uma abordagem preventiva eficaz pois, como já foi referido, certos factores de risco podem ser muito importantes em algumas populações e insignificantes noutras.

Entre os factores de risco cujo esclarecimento é mais premente encontram-se os virais e sobretudo os genéticos.

BIBLIOGRAFIA

- BOYD NM, READE PC. Factors associated with the development of neoplasia. *J Oral Pathol* 1988;17:202-207.
- JOHNSON NW. Orofacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. *Int Dent J* 1991;41:365-375.
- GOGGENHEIMER J, VERBIN RS, JOHNSON JT, HORKOWITZ CA, MYERS EN. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 1989;64:932-935.
- ZHENG T, BOYLE P, HU H, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990;1:173-179.
- LUCE D, GUENEL P, LECLERC A, BRUGÈRE J, POINT D, RODRIGUEZ J. Alcohol and tobacco consumption in cancer of the mouth, pharynx, and larynx: a study of 316 female patients. *Laryngoscope* 1988;98:313-316.
- TABAH RJ, RAZACK MS, SAKO K. Early oral and oropharyngeal cancer in nontobacco users. *J Surg Oncol* 1988;38:22-25.
- BRUZZI P, MARGARINO G, TONETTI R, BONELLI L, CATTURICH A, SCALA M. Uno studio caso-controllo su fattori di rischio dei tumori del cavo orale. *Minerva Med* 1983;74:19-24.
- ADAMI H-O, MCLAUGHLIN JK, HSING AW, et al. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992;3:419-425.
- SPITZ MR, FUEGER JJ, GOEFFERT H, HONG WK, NEWELL GR. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. *Cancer* 1988;61:203-208.
- ELWOOD JM, PEARSON JCG, SKIPPEN DH, JACKSON SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* 1984;34:603-612.
- FRANCESCHI S, BARRA S, LA VECCHIA C, BIDOLI E, NEGRI E, TALAMINI R. Risk factors for cancer of the tongue and mouth. A case-control study from norther Italy. *Cancer* 1992;70:2227-2233.
- FRANCESCHI S, TALAMINI R, BARRA S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res* 1990;50:6502-6507.
- GREENBERG RS, HABER MJ, CLARK WS, et al. The relation of socioeconomic status to oral and pharyngeal cancer. *Epidemiology* 1991;2:194-200.
- BARONE J, TAIOLI E, HEBERT JR, WYNDER EL. Vitamin supplement use and risk for oral and esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1992;18:31-41.
- CHOI SY, KAHYO H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol* 1991;20:878-885.
- YOUNG TB, FORD CN, BRANDENBURG JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. *Am J Otolaryngol* 1986;7:200-208.
- MERLETTI F, BOFFETTE P, FERRO G, PISANI P, TERRACINI B. Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:248-254.
- HUEBNER WW, SCHOENBERG JB, KELSEY JL, et al. Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiology* 1992;3:300-309.
- FRANCESCHI S, BIDOLI E, BARÓN AE, et al. Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer* 1991;47:20-25.
- CAUVIN JM, GUÉNEL P, LUCE D, BRUGÈRE J, LECLERC A. Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1990;15:439-445.
- DAY GL, BLOT WJ, AUSTIN DF, et al. Racial differences in risk of oral and pharyngeal cancer: alcohol, tobacco, and other determinants. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:465-473. 32.

22. BLOT WJ, MCLAUGHLIN JK, WINN DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282-7.
23. DOLL R, HILL AB. A Study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* 1952;ü:1271-1286.
24. MILLS CA, PORTER MM. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res* 1950;10:539-542.
25. WYNDER EL, BROSS IJ, FELDMAN RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957;6:1300-1323.
26. GRAHAM S, DAYAL H, ROHRER T et al. Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977;59:1611-1617.
27. VOGLER WR, LLOYD JW, MILLMORE BK. A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx. *Cancer* 1962;15:246-248.
28. KELLER AZ, TERRIS M. The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. *Am J Public Health* 1965;55:1578-1585.
29. KABAT GC, WYNDER EL. Type of alcoholic beverage and oral cancer. *Int J Cancer* 1989;43:190-194.
30. MAIER H, DIETZ A, GEWELKE U, HELLER WD, WEIDAUER H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 1992;70:320-327.
31. MERLETTI F, BOFFETTA P, CICCONE G, MASHBERG A, TERRACINI B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the aetiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989;49:4919-4924.
32. FRANCO EL, KOWALSKI LP, OLIVEIRA BV, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989;43:992-1000.
33. MASHBERG A, BOFFETTA P, WINKELMAN R, GARFINKEL L. Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993;72:1369-1375.
34. KABAT GC, HEBERT JR, WYNDER EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989;49:2803-2806
35. LA VECCHIA C, BIDOLI E, BARRA S, et al. Type of cigarettes and cancers of the upper digestive and respiratory tract. *Cancer Causes Control* 1990;1:69-74.
36. MARSHALL JR, GRAHAM S, HAUGHEY BP, et al. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:9-15.
37. BRUGERE J, GUENEL P, LECLERC A, RODRIGUEZ J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer* 1986;57:391-395.
38. OREGGIA F, DE STEFANI E, CORREA P, FIERRO L. Risk factors for cancer of the tongue in Uruguay. *Cancer* 1991;67:180-183.
39. BOFFETTA P. BLACK (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. V: Oral cavity cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1331-1335.
40. DE STEFANI E, OREGGIA F, RIVERO S, FIERRO L. Hand-rolled cigarette, smoking and risk of cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Cancer* 1992;70:679-682.
41. BOFFETTA P, MASHBERG A, WINKELMANN R, GARFINKEL L. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992;52:530-533.
42. BARASH A, MORSE DE, KRUTCHKOFF DJ, EISENBERG E. Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma. A case-series analysis. *Cancer* 1994;73:509-513.
43. TALAMINI R, FRANCESCHI S, BARRA S, LA VECCHIA C. The role of alcohol in oral and pharyngeal cancers in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer* 1990;46:391-393.
44. WEY PD, LOTZ MJ, TRIEDMAN LJ. Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. *Cancer* 1987;60:1644-1650.
45. HODGE KM, FLYNN MB, DRURY T. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in nonusers of tobacco. *Cancer* 1985;55:1232-1235.
46. NIH Consensus Development Panel. National Institute of Health consensus statement. Health implications of smokeless tobacco use. *Biomed Pharmacother* 1988;42:93-98.
47. GRADY D, GREENE J, DANIELS TE, et al. Oral mucosal lesions found in smokeless tobacco users. *J Am Dent Assoc* 1990;121:117-123.
48. HAIDINGER G, HOLLENSTEIN U. Dose dependant relative risk for oral cancer in tobacco chewers. Letter to the Editor. *Eur J Epidemiol* 1991;7:93-94.
49. ALMADORI G, PALUDETTI G, CERULLO M, OTTAVIANI F, D'ALATRI L. Marijuana smoking as a possible cause of tongue carcinoma in young patients. *J Laryngol Otol* 1990;104:896-899.
50. CAPLAN GA. Marihuana and mouth cancer. *J R Soc Med* 1991;84:386.
51. BARRA S, FRANCESCHI S, NEGRI E, TALAMINI R, La Vecchia C. Type of alcoholic beverage and cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus in an Italian area with high wine consumption. *Int J Cancer* 1990;46:1017-1020.
52. FREEDMAN A, SHKLAR G. Alcohol and hamster buccal pouch carcinogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:794-806.
53. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Alcohol drinking. Vol. 44. IARC, 1988.
54. TUYNS AJ. Alcohol-related cancers in mediterranean countries. *Tumori* 1990;76:315-320.
55. BOYLAND E. Water could reduce the hazard of cancer from spirits. *Br J Ind Med* 1989;46:423-424.

56. ROTHMAN KJ, CANN CI, FRIED MP. Carcinogenicity of dark liquor. *Am J Public Health* 1989;79:1516-1520.
57. BLOT WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992;52(suppl.):2119s-2123s.
58. NOTANI PN. Role of alcohol in cancers of the upper alimentary tract: use of models in risk assessment. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:187-192.
59. ROTHMAN K, KELLER, A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Diseases* 1972;25:711-716.
60. KATO I, NOMURA AMY, Stemmermann GN, Chyou P-H. Prospective study of the association of alcohol with cancer of the upper aerodigestive tract and other sites. *Cancer Causes Control* 1992;3:145-151.
61. BURTON-BRADLEY BG. Is 'betel chewing' carcinogenic? *Lancet* 1979;ii:903.
62. SANKARANARAYANAN R. Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:325-330.
63. BOYLE P, MACFARLANE GJ, MAISONNEUVE P, ZHENG T, SCULLY C, TEDESCO B. Epidemiology of mouth cancer in 1989: a review. *J R Soc Med* 1990;83:724-730.
64. SANKARANARAYANAN R, MOHIDENN MN, NAIR MK, PADMANABHAN TK. Aetiology of oral cancers in patients s 30 years of age. *Br J Cancer* 1989;59:439-440.
65. SANKARANARAYANAN R, DUFFY SW, PADMAKUMARY G, DAY NE, NAIR MK. Risk factors for cancer of the buccal and labial mucosa in Kerala, southern India. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:286-292.
66. KUEK LBK, CHIN TW, FONG KW. Lip and intraoral tumours: a local perspective. *Ann Acad Med Singapore* 1990;19:178-181.
67. SANKARANARAYANAN R, DUFFY SW, DAY NE, NAIR MK, PADMAKUMARY G. A casecontrol investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in southern India. *Int J Cancer* 1989;44:617-621.
68. NANDAKUMAR A, THIMMASETTY KT, SREERAMA-REDDY NM, et al. A population- based case-control investigation on cancers of the oral cavity in Bangalore, India. *Br J Cancer* 1990;62:847-851.
69. SANKARANARAYANAN R, NAIR MK, MATHEW B, BALARAMP, SEBASTIAN P, DUTT SC. Recent results of oral cancer research in Kerala, India. *Head Neck* 1992;14:107- 112.
70. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco habits other than smoking: betel-quid and areca-nut chewing and some related nitrosamines. Vol. 37. IARC,1986.
71. DOLL R. An overview of the epidemiological evidence linking diet and cancer. *Proc Nutr Soc* 1990;49:119-131.
72. MCLAUGHLIN JK, GRIDLEY G, BLOCK G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1237-1243.
73. LA VECCHIA C, NEGRI E, D'AVANZO B, BOYLE P, FRANCESCHI S. Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer. *Int J Epidemiol* 1991;20:39-44.
74. NOTANI PN, JAYANT K. Role of diet in upper aerodigestive tract cancers. *Nutr Cancer* 1987;10:103-113.
75. HEBERT JR, LANDON J, MILLER DR. Consumption of meat and fruit in relation to oral and esophageal cancer: a cross-national study. *Nutr Cancer* 1993;19:169-179.
76. WEISBURGER JH. Carcinogenesis in our food and cancer prevention. In: *Nutritional and Toxicological Consequences of Food Processing*. New York: M.Friedman, Plenum Press,1971:137-151
77. GRIDLEY G, MCLAUGHLIN JK, BLOCK G, BLOT WJ, GLUCH M, FRAUMENI JF. Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:1083-1092.
78. ZHENG W, BLOT WJ, DIAMOND EL, et al. Serum micronutrients and the subsequent risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1993;53:795-798.
79. FRANCESCHI S, BIDOLI E, BARÓN AE, LA VECCHIA C. Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx, and esophagus in northeastern Italy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1407-1411.
80. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines, and methylglyoxal. Vol. 51. IARC,1991.
81. STEPHEN KC, KABAT GC, WYNDER EL. Oral cavity cancers in non-users of tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:743-745.
82. ZHENG T, BOYLE P, HU H, et al. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1990;1:235-241.
83. KOWITZ GM, LUCATORTO FM, CHERRICK HM. Effects of mouthwash on the oral soft tissues. *J Oral Med* 1976;31:47-50.
84. WINN DM, BLOT WJ, MCLAUGHLIN JK, et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991;51:3044-3047.
85. KIM MS, SHIN KW, BAEK JH, CHERRICK HM, PARK NH. HPV-16, tobacco-specific N-nitrosamine, and N-methyl-N-nitrosoguanidine in oral carcinogenesis. *Cancer Res* 1993;53:4811-4816.
86. STEELE C, SHILLITOE EJ. Viruses and oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:153-175.
- WOODS KV, SHILLITOE EJ, SPITZ MR, SCHANTZ SP, ADLER-STORTHZ H. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1993;22:101-108.

88. COX M, MAITLAND N, SCULLY C. Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;29B:215-219.
89. MADEN C, BECKMANN AM, THOMAS DB, et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1093-1102.
90. DIAS JA, MIRANDA AM, COSTA PG, et al. Neoplasias da cavidade oral e vírus do papiloma humano. Resultados da componente virulógica do estudo. *Rev Port Est Cir Maxilofac* 1995;36:83-89.
91. SPITZ MR, BONDY ML. Genetic susceptibility to cancer. *Cancer* 1993;72:991-995.
92. SCULLY C. Oral cancer: new insights into pathogenesis. *Dent Update* 1993;20:95-100.
93. HOLLOWAY SM, SOFAER JA. Coefficients of relationship by isonymy among oral cancer registrations in Scottish males. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992;20:284-287.
94. BHASKAR PB, SMITH RG, BAUGHMAN RA. Oral squamous cell carcinoma in identical twins: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46:1096-1098.