

# FATORES DE RISCO RELACIONADOS COM O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER BUCAL: REVISÃO

## Risk factors related to development of oral cancer: a revision

Anne Carolina Eleutério Leite<sup>1</sup>

Eliete Neves da Silva Guerra<sup>2</sup>

Nilce Santos de Melo<sup>2</sup>

### Resumo

Recentemente foi elaborada a Carta de Creta sobre Prevenção do Câncer Bucal 2005 reafirmando a necessidade de implantação de ações para prevenção, programas de saúde pública e divulgação dos fatores de risco para o câncer bucal (CB). Os fatores biológicos, comportamentais e psicossociais relativos ao processo da carcinogênese bucal requerem maior compreensão, necessitando-se de uma diferenciação entre fatores de risco determinantes, capazes de causar lesão no DNA, como o tabaco; fatores modificadores, capazes de alterar o meio bucal e propiciar a proliferação celular, como o álcool; e fatores casuais que não resultam na carcinogênese bucal, como a higiene bucal deficiente, mas que se associam circunstancialmente. O objetivo desta revisão foi abordar os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CB, tais como: tabaco, Álcool e dieta enfatizando a importância de mudanças nos rumos da prevenção, da detecção do câncer de boca e do papel do cirurgião-dentista.

Palavras chave: Câncer bucal; Carcinoma espinocelular; Fatores de risco; Tabaco; Álcool e dieta.

### Abstract

The recently published Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005 has assessed the necessity of implantation of actions for prevention, public health programs and divulging of risk factors for oral cancer (OC). The biological behaviour and psychosocial factors relatives to the process in the production of OC require greater comprehension. It is necessary a differentiation between determinants risk factors that are capable to cause DNA damage, such as smoking; understanding of factors capable to modify the oral environment and cause cellular proliferation, such as alcohol; and other factors that not result in the production of OC, such as poor oral hygiene, but that are associated circumstantially. The aim of this review was to approach the main risk factors related in the development of the OC, such as: tobacco, alcohol and diet. It is giving emphasis in the prevention and early detection of the OC.

Keywords: Oral cancer; Risk factors; Spinocelular carcinoma; Tobacco; Alcohol and diet.

<sup>1</sup> Estagiária da Pós-Graduação do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil. Tel.: 61-9965-77-25. Tel./Fax: 61-328-07-77. e-mail: annecarolina@pop.com.br.

<sup>2</sup> Doutora em Patologia Bucal. Professora do Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

## Introdução

A taxa de prevalência de câncer bucal (CB) no Brasil aponta este tumor como o oitavo mais freqüente entre os homens e o nono entre as mulheres, de acordo com estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA-2005). O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo microscópico encontrado em mais de 90% das neoplasias malignas bucais (1,2). O CB é uma doença genética complexa multifatorial. Os fatores ambientais, particularmente os relacionados ao estilo de vida, são freqüentemente associados ao câncer bucal, como tabaco, álcool e a dieta (3). O envolvimento viral e os fatores bucais ainda não estão completamente estabelecidos (2,4-11). Não é possível ignorar as variações demográficas e o fator socioeconômico, que indicam o estilo de vida sociocultural das populações (12-14). A carcinogênese bucal pode resultar de uma combinação destes fatores. No entanto, todas as pessoas estão expostas a estes fatores e somente um pequeno número desenvolve o CB (15). Recentemente, foi elaborada uma carta, a Declaração de Creta sobre Prevenção do Câncer Bucal 2005 (16), onde os participantes expressam a preocupação quanto à negligência nas políticas de saúde implicadas no CB, o que particularmente afeta países em desenvolvimento com baixo proveito dos programas preventivos e serviços de saúde bucal. Algumas ações foram sugeridas:

a) provisão de informação epidemiológica sobre prevalência do CB e fatores de risco nos países, especialmente no mundo subdesenvolvido;

b) promoção de pesquisa sobre os fatores biológicos, comportamentais e psicossociais no CB, enfatizando a inter-relação entre saúde bucal e saúde geral;

c) integração da informação do CB no sistema de supervisão nacional de saúde, que registra doenças crônicas e fatores de risco;

d) disseminação de informação sobre CB, prevenção e cuidado em todos os possíveis meios de comunicação;

e) envolvimento ativo de profissionais da saúde na prevenção do CB por meio do

controle dos fatores de risco tais como, tabaco, álcool e dieta;

f) facilidade de acesso à saúde e provisão de sistemas para detecção e intervenção no estágio inicial, cuidados bucais e promoção de saúde com profissionais habilitados para a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

Portanto, objetiva-se, por meio desta revisão, abordar criticamente os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do CB.

## Fatores de risco determinantes do câncer bucal

### I Tabaco

A relação entre o ato de fumar e o CB é bem estabelecida (1, 17-19). O tabaco é usado em todo o mundo em diversas formas; contudo, o fumo de cigarros manufaturados é a forma mais prevalente (19). O uso de cachimbo e charutos é também considerado um importante fator de risco em cânceres bucal e da faringe (19). Nos países em desenvolvimento, o hábito de mascar fumo é extensamente propagado especialmente entre a antiga geração. No continente asiático, é evidente o aumento do risco de CB entre mascaradores de fumo comparado a não mascaradores (20). O ato de fumar/mascar tabaco pode causar reações oxidativas nos tecidos, que têm sido implicadas na iniciação de reações que produzem radicais livres nos eventos celulares. Assim, a presença de oxigênio reativo pode causar dano às proteínas, carboidratos, lipídios e DNA. O menor dano ao DNA pode resultar em mutagênese e em alteração no ciclo celular (20). Além disso, vários produtos da combustão advindos do ato de fumar tabaco são carcinogênicos, dos quais os hidrocarbonetos aromáticos polinucleares são predominantes. Um aumento da permeabilidade da mucosa bucal facilita a passagem da N-nitrosomonocotina, uma das nitrosaminas carcinogênicas do cigarro (19,20).

A etiologia do CB em não fumantes não está clara (21), porém é evidente o uso de

tabaco como o grande fator de risco para o CB e para as lesões potencialmente malignas (19).

O vício de fumar é um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer, aumentando o risco relativo em sete a dez vezes em comparação com não fumantes (1,17,19). O ato de fumar aumenta o risco de câncer significativamente, conforme o aumento tanto no consumo de cigarros por dia, como na duração do hábito de fumar, configurando um efeito dose-dependente (1,19).

## II Álcool

Ainda não está claro como o consumo de álcool, por si só, pode elevar o risco para o desenvolvimento do CB, uma vez que o etanol sozinho não foi confirmado como carcinogênico (22-24). O acetaldeído, primeiro metabólito do etanol, parece agir como um solvente, facilitando a passagem de carcinógenos através das membranas celulares. O consumo de álcool também eleva a atividade metabólica do fígado, tanto em humanos como em animais experimentais, podendo, por conseguinte, ativar substâncias carcinogênicas. Além disso, o consumo de álcool pode alterar o metabolismo intracelular das células epiteliais com as quais ele entra em contato (efeito local). Este prejuízo da função celular pode ser agravado se coexistirem deficiências nutricionais (incluindo vitamina C, niacina, riboflavina, ferro, etc.). Por fim, a concentração de etanol obtida em humanos pode causar irritação local (3, 24). Alguns estudos têm tentado estimar o efeito carcinogênico das várias espécies de bebidas alcoólicas e os resultados destes indicam que todos os tipos de bebida contribuem como fator de risco em proporção à quantidade de álcool nelas contida (3). Em um estudo com 749 pacientes com CB e da faringe foi examinada a relação entre o consumo de diferentes tipos de bebida alcoólica e o risco destes cânceres. Os resultados mostraram que o tipo de bebida alcoólica mais prevalente em cada população tende a ser o tipo associado ao aumento deste risco (25). Por fim, estima-se que aproximadamente 80% dos cânceres de boca

e da orofaringe podem ser prevenidos pela abstenção do fumo e do álcool (23).

## III Dieta

O papel da dieta na incidência de todos os cânceres epiteliais tem sido destacado em muitos estudos (20, 26-28). Fatores dietéticos parecem estar envolvidos em aproximadamente 30% dos cânceres em países ocidentais, pelo fato do alto consumo de produtos animais, gordura e açúcar (26). A contribuição da dieta como fator de risco do câncer em países em desenvolvimento é menor, provavelmente em torno de 20%, onde a dieta é baseada em um ou dois tipos de alimentos que têm como matéria-prima o amido, baixa ingestão de produtos animais, gordura e açúcar (26). Toporcov, Antunes e Tavares (27) avaliaram o hábito de ingestão de alimentos gordurosos na dieta dos brasileiros e o risco de CB, em 140 pacientes. Os resultados mostraram forte associação entre alimentos gordurosos e o risco de CB. Os hábitos dietéticos associados com a redução do risco do CB incluíram o chá de ervas, maçãs e frutas cítricas.

Em outro estudo no qual foi investigado o papel da dieta no CB, utilizando-se de dados do Município de São Paulo, foram avaliados 845 indivíduos. Os resultados apontaram que a dieta tradicional do brasileiro, composta por arroz e feijão, além do consumo de frutas, vegetais e quantidades moderadas de carnes, pode conferir proteção para o CB, independente de fatores de risco reconhecidos, como o fumo e o consumo alcoólico (28). Alguns micronutrientes encontrados em frutas frescas e vegetais, como as vitaminas A, C e E e os carotenóides (em particular o beta-caroteno) e o selênio parecem diminuir a incidência do câncer epitelial (20). O efeito protetor de alguns destes micronutrientes deve-se à atividade antioxidante que eles possuem, como também: modulação do metabolismo carcinogênico, alteração da transformação e diferenciação celular, inibição da proliferação celular, expressão oncogênica e da formação endógena de carcinogênicos, e função imune (20).

Assim, resultados de estudos epidemiológicos demonstram que o consumo de frutas e vegetais está sendo associado à diminuição do risco de câncer (20, 26-28). Como regra geral de prevenção do câncer, sugere-se selecionar uma dieta balanceada, adequadamente acrescida de frutas, vegetais e cereais e restringir o consumo de tabaco e álcool (26), além de realizar exame bucal de rotina para prevenção do CB (16).

### **Outros fatores implicados na carcinogênese bucal**

#### **I Papilomavírus humano**

O papilomavírus humano (HPV) como um fator de risco para o CEC ainda não está completamente estabelecido. A ação deste vírus na carcinogênese bucal em paralelo com genéticos e/ou outros fatores ambientais predisponentes tais como o fumo e o álcool têm sido extensamente investigados (4, 7, 10, 29).

#### **II Variáveis demográficas (etnia, idade e gênero)**

Existem variações de incidência do CB, tratamento e sobrevida dos pacientes entre os diversos grupos étnicos (13). Essas variações têm sido atribuídas principalmente a específicos fatores de risco, como: tabaco, álcool, dieta, predisposição genética, variações no acesso a serviços de saúde e status socioeconômico (13,14,20). Em relação ao sexo, a proporção entre homens e mulheres portadores de CB tem diminuído (12,30). Quanto à idade, o CEC é raro em pacientes de 45 anos de idade ou menos (31), tendo os estudos resultados contraditórios quanto à sua etiologia (31-33).

#### **III Fatores Bucais**

Grande parte dos estudos relativos aos fatores bucais na etiologia do CB é erroneamente caracterizada e/ou carente de pesquisas com grupos-controle, o que pode ocasionar tendências na seleção (caso versus controle) levando a uma associação adulterada, pois há entre eles uma forte

variabilidade em relação a status socioeconômico, cultural e fatores determinantes do estilo de vida (2, 5, 6, 11).

#### **IV Predisposição Genética**

Entre variados grupos étnicos parece existir diferenças genéticas na capacidade de metabolizar pró -carcinógenos e carcinógenos ou de reparar danos ao DNA (13), sendo o desenvolvimento do câncer um procedimento complexo compreendendo muitos fatores, incluindo várias alterações genéticas (15, 34, 35).

### **Conclusão**

Os diversos estudos sobre câncer bucal, em sua maioria estudos de caso-controle, têm analisado vários fatores, tais como: consumo de tabaco, álcool, dieta, envolvimento viral, variáveis demográficas, fatores bucais e predisposição genética com o risco de desenvolvimento do CB.

No entanto, é preciso cautela com as limitações metodológicas encontradas nestes estudos. Apesar disso, é evidente a atuação sinérgica do tabaco e do álcool, como fatores de risco, sendo essa atuação dose-dependente (1, 3; 17, 19, 23, 24). Por fim, a atuação dos profissionais da saúde, principalmente dos Cirurgiões-Dentistas, é de extrema importância para a redução das taxas de prevalência e mortalidade do CB, por meio da prevenção e detecção desta doença em estágio inicial, não negligenciando o alerta aos pacientes quanto aos comportamentos de risco (tabaco, álcool e dieta) e exame bucal de rotina (16, 17, 36, 37).

### **Referências**

1. Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking: history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1055-1058.
2. Lockhart PB, Norris Jr CM, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral

- cavity. *Oral Oncology* 1998; 34: 133-139.
3. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and Prevention of Oral Cancer. *Oral Oncology* 1997; 33: 302-312.
  4. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:622-35.
  5. Homann N, Tillonen J, Rintamaki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncology* 2001; 37: 153-158.
  6. 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 Oncology* 2000; 36: 170-174.
  7. Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Costa ALL. HPV e carcinógenese oral: revisão bibliográfica. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003; 69: 553-559.
  8. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EFC, Lin SJ, et al. Involvement of Viral and Chemical Factors with Oral Cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 176-183.
  9. Vidal KL, Júnior AFC, Mello RJV, Brandão VRA, Rocha GI, Taromaru E. HPV detection in oral carcinomas. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40: 21-26.
  10. Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 334-339.
  11. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncology* 1998; 34: 284-291.
  12. Filho FSA, Sobrinho JA, Rapoport A, Carvalho MB, Novo NF, Juliano Y. Estudo de variáveis demográficas, ocupacionais e cocarcinogênicas no carcinoma espinocelular da base de língua nas mulheres. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69: 472-478.
  13. Scully C, Bedi R. Ethnicity and oral cancer. *Lancet Oncol.* 2000; 1: 37-42.
  14. Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, et al. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncology* 2003; 39: 664-671.
  15. Nishimoto IN, Pinheiro NA, Rogatto SR, Carvalho AL, Simpson AJ, Caballero OL, et al. Cyclin D1 gene polymorphism as a risk factor for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system in non-alcoholics. *Oral Oncology* 2004; 40: 604-610.
  16. Hellenic Cancer Society, International Congress on Oral Cancer, Hellenic Association for the Treatment of Maxillofacial Cancer, World Health Organization. The Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005-A commitment to action.
  17. Lodi GL, Sardella A, Carrassi A. Oral cancer prevention and dentists' attitude towards smoking. *Oral Oncol* 1995; 31B: 153.
  18. Lodi G, Bez C, Rimondini L, Zuppiroli A, Sardella A, Carrassi A. Attitude towards smoking and oral cancer prevention

- among Northern Italian dentists. *Oral Oncology* 1997; 33: 100104.
19. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncology* 2005; 41: 244-260.
  20. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer—a brief overview. *Oral Oncology* 2001; 37: 205-210.
  21. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers. *Oral Oncology* 1999; 35: 375-378.
  22. Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer? *Oral Oncology* 2000; 36: 328-333.
  23. Salaspuro MP. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Gastroenterology* 2003; 17: 679-694.
  24. Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, CereroLapiedra R, Esparza-Gómez G, Moreno-López LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer. *Med Oral* 2004; 9: 14-23.
  25. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Maso LD, Talamini R, et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncology* 2004; 40: 904-909.
  26. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *The Lancet* 2002; 360: 861-868.
  27. Toporcov TN, Antunes JLF, Tavares MR. Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncology* 2004; 40: 925-931.
  28. Marchioni DML. Fatores dietéticos e câncer oral: um estudo caso-controle na região metropolitana de São Paulo [tese]. São Paulo: São Paulo Univ.; 2003.
  29. Syrjanen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *Journal of Clinical Virology* 2005; 32: 59-66.
  30. 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 Diseases* 2004; 10: 167-172.
  31. 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 Oncology* 2004; 40: 304-313.
  32. Lye EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med* 2001; 47: 171-176.
  33. 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 Oncology* 2004; 40: 207-213.
  34. Ramirez A, Saldanha PH. Micronucleus investigation of alcoholic patients with oral carcinomas. *Genet. Mol. Res.* 2002; 1: 246-260.
  35. Holley SL, Matthias C, Jahnke V, Fryer AA, Strange RC, Hoban PR. Association of cyclin D1 polymorphism with increased susceptibility to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2005; 41: 156-160.
  36. Canto MT, Horowitz AM, Child WL. Views of oral cancer prevention and early detection: Maryland physicians. *Oral Oncology* 2002; 38: 373-377.

37. Nicotera G, Gnisci F, Bianco A, Angelillo IF. Dental hygienists and oral cancer prevention: knowledge, attitudes and behaviors in Italy. *Oral Oncology* 2004; 40: 638-644.

Recebido em 10/06/2005; aceito em 25/07/2005  
Received in 06/10/2005; accepted in 07/25/2005