

COLUTÓRIOS QUE CONTÊM ÁLCOOL E CÂNCER BUCAL - REVISÃO DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Alcohol-containing mouthrinses and oral cancer - Review of the epidemiological studies

Silvia Adriana López de Blanc¹, Ana María Baruzzi², Cláudio Mendes Pannuti³

RESUMO

Existem numerosas publicações que relatam uma forte associação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de câncer de boca e oro-faringe (CBOF). Como alguns colutórios contêm quantidades significativas de etanol têm-se sugerido uma possível relação entre seu uso e CBOF. O propósito deste trabalho é analisar estudos epidemiológicos que avaliaram a associação entre colutórios comerciais e CBOF. Apesar de alguns autores relatarem uma possível associação, a maioria dos estudos é pouco clara e algumas vezes contraditória. Os aspectos controversos relacionados ao papel do álcool no CBOF dificultam encontrar uma relação direta entre o uso dos colutórios que contem álcool e câncer de boca e oro-faringe.

UNITERMOS: colutórios, câncer oral, acetaldeído, álcool. R Periodontia 2007; 17:07-12.

INTRODUÇÃO

Câncer de boca e oro-faringe (CBOF) é um problema de saúde pública associado à elevada morbidade e mortalidade. Nas últimas décadas, poucas melhoras no prognóstico de CBOF têm sido observadas. Há uma alta variabilidade nas taxas de incidência e mortalidade quando são comparadas diferentes regiões do mundo. Na América Latina uma incidência moderada têm sido relatada, mas o padrão não é homogêneo (Parkin et al., 1997). Países como Chile, Equador, Colômbia, Venezuela e México apresentam baixa incidência de CBOF no sexo masculino, enquanto as taxas de incidência mais altas são observadas em Porto Rico, algumas áreas do Brasil e Uruguai e Nordeste da Argentina (Ferlay et al., 1998; Moore et al., 2000). Existe pouca informação sobre as tendências da incidência desta doença, mas séries temporais de São Paulo (Brasil) e Córdoba (Argentina) revelam aumento na incidência de CBOF, especialmente em mulheres (Mirra et al., 2001, Wünsch-Filho et al., 2002; Carretero-Peláez et al., 2004).

Há evidência de que o tabagismo e consumo de álcool em excesso aumentam o risco de desenvolvimento de CBOF em humanos (Figuro-Ruiz et al. 2004; Lissowska et al., 2003; Marshall et al., 1992; Moreno-López et al., 2000). No entanto, a ocorrência de CBOF em indivíduos não fumantes e que não consomem

¹ Profesora Titular Clínica Estomatológica I y II B. Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

² Profesora Titular, Instituto de Físico Química de Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

³ Doutor em Periodontia pela FOU SP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Ibirapuera.

bebidas alcoólicas (Wey et al., 1987) levou pesquisadores a considerar outros potenciais fatores de risco, como infecções na cavidade bucal e lesões causadas por próteses bucais (Lockhart et al., 1998; Velly et al., 1998), higiene bucal deficiente (Marshall et al., 1992; Maier et al., 1993; Talamini et al., 2000; Lissowska et al., 2003; Orbak et al., 2005), trauma dentário (Orbak et al., 2005), nutrição deficiente e níveis baixos de nutrientes como carotenóides (Marshall et al., 1992; Lissowska et al., 2003), além do possível papel de vírus como papilomavírus (Woods et al., 1993), herpes vírus e vírus de Epstein Barr (Miller et al., 2001; Zhang et al., 2004).

Muitos colutórios comerciais apresentam quantidades significativas de álcool como solvente de princípios ativos. Como esses colutórios são utilizados por uma parcela significativa da população adulta, alguns autores sugerem uma possível relação entre o uso rotineiro destes produtos e desenvolvimento de CBOF.

O objetivo deste trabalho é avaliar a evidência, a partir de estudos epidemiológicos, a respeito da associação entre colutórios contendo álcool e desenvolvimento de câncer de boca e oro-faringe.

REVISÃO DA LITERATURA

Weaver et al. (1979) realizaram um estudo de caso-controle com 200 indivíduos com CBOF e 50 pacientes de cirurgia geral como controles. Os autores relataram que entre 11 participantes não-fumantes e que não consumiam bebidas alcoólicas, dez utilizavam colutórios duas vezes ao dia há mais de 20 anos. A maior parte dos colutórios utilizados apresentava 25% de álcool. Nestes indivíduos o uso de colutórios foi considerado fator de risco para CBOF. Esta relação não foi tão evidente quando indivíduos fumantes e que consumiam bebidas alcoólicas foram incluídos na análise. Os autores comentam sobre duas limitações do estudo: o pequeno tamanho de amostra e a falta de comparabilidade entre casos e controles.

Blot et al.² (1983) publicaram um estudo de caso-controle no qual foi realizada entrevista por telefone com 206 mulheres com CBOF e 352 controles. Foram feitas perguntas sobre o padrão de uso de colutórios. Não foi encontrado aumento do risco de câncer devido ao uso de colutórios, sendo que o risco relativo, ajustado para tabagismo, foi de 1,15 [95% IC 0,8 – 1,7]. Os autores não fornecem informações sobre o conteúdo alcoólico dos produtos.

Wynder et al.⁵² (1983) conduziram uma investigação em um hospital com 571 pacientes com CBOF e 568 controles. A frequência de uso de colutórios foi estratificada em diferentes categorias dependendo da duração de uso em anos. Não foi observada associação entre uso diário de colutórios e

desenvolvimento de CBOF em homens. Entre as mulheres (157 casos e 157 controles) os dados mostram associação moderada (risco relativo de 2,8). No entanto, não houve relação dose-resposta com relação ao tempo de uso em mulheres não fumantes e que não consumiam bebidas alcoólicas. A regressão logística multivariada incluindo todos os fatores de interesse mostrou resultados inconsistentes com relação a duração e frequência de uso de colutórios. Os autores concluíram que devido a ausência de uma relação dose-resposta e a uma possível confusão causada por tabagismo e uso de álcool, não foi possível atribuir uma relação causal entre uso diário de colutório e CBOF em mulheres.

Mashberg et al.²⁸ (1985) realizaram estudo com 95 casos e 913 controles, originados de um estudo de caso-controle em uma população de veteranos com risco (tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas) de CBOF. Os participantes preencheram questionários contendo dados sobre histórico médico, dados demográficos e uso de colutórios, levando em consideração o conteúdo alcoólico dos produtos. Os resultados não mostraram diferenças na frequência de uso de colutórios entre casos e controles. Quando o modelo de regressão logística foi ajustado para idade, tabagismo e uso de bebidas alcoólicas, não foi encontrada associação entre uso de colutórios e CBOF.

Young et al.⁴⁵ (1986) descreveram um estudo de caso-controle conduzido em vários hospitais, com 317 casos com CBOF e 306 controles portadores de câncer de cabeça e pescoço ou câncer de laringe. De acordo com os autores, os casos de câncer de cabeça e pescoço supostamente não eram relacionados com fumo. Os resultados não mostraram associação entre uso de colutórios e CBOF. No entanto, nem tabagismo nem uso de bebidas alcoólicas foram controlados.

Kabat et al.¹⁸ (1989) realizaram uma investigação multi-hospitalar por meio de entrevistas com 125 mulheres com CBOF e 107 controles, também do sexo feminino. Os autores não encontraram associação entre uso de colutórios e CBOF com relação à frequência, duração e tipo de uso. Não há informações quanto ao conteúdo alcoólico dos produtos utilizados. A relação entre uso de colutórios e CBOF não pode ser estabelecida, porque as participantes relataram utilizar colutórios para disfarçar o hálito provocado pelo uso de tabaco e bebidas alcoólicas.

Winn et al.⁴⁹ (1991) conduziram entrevistas com 866 portadores de CBOF e 1249 controles pareados por sexo e idade, originados da população de quatro regiões dos Estados Unidos. Os resultados revelaram que o uso regular de colutórios aumentou o risco de CBOF em 40% entre homens e 60% em mulheres, após ajustar para tabagismo e uso de bebidas alcoólicas. O risco em ambos os sexos aumentou proporcionalmente à duração e frequência de uso. O aumento do risco foi observado em usuários de colutórios com alta

concentração de álcool, consistente com aumento de risco associado com consumo de bebidas alcoólicas.

Dez anos após, os mesmos autores⁵⁰ conduziram análise similar com 342 casos de CBOF em Porto Rico e 521 controles originados da população. Os dados mostraram que aproximadamente 25% dos casos de CBOF em homens e 50% dos casos em mulheres não foram associados ao uso de cigarro e bebidas alcoólicas. Foi observado um risco aumentado, embora não significativo, em indivíduos não fumantes e que não consumiam bebidas alcoólicas, entre os quais foi observado um efeito da utilização de colutórios contendo álcool. Os autores comentam que não foram capazes de avaliar com acurácia o relato de uso de tabaco, bebidas alcoólicas e colutórios contendo álcool. Não houve evidência de uma relação dose-resposta. Ao final, os autores concluem que não houve evidência de risco aumentado de CBOF associado ao uso de colutórios com álcool.

Lesões brancas, associadas ao uso exagerado ou uso crônico de colutórios com álcool, têm sido observadas na mucosa bucal de humanos ou em animais (Moghadam et al., 1999; Berstein et al., 1979). No entanto, estes relatos devem ser analisados com cautela, considerando que no estudo de Moghadam et al. (1999) os autores relataram os efeitos de colutórios não diluídos contendo 70% de álcool e no segundo estudo, Berstein et al. (1979) conduziram experimento aplicando a solução em hamsters durante 45 minutos diariamente por 41 dias. Estes estudos são controversos e o assunto merece mais investigações.

DISCUSSÃO

As informações acima não fornecem evidência para uma relação causal entre CBOF e colutórios contendo álcool, embora uma forte associação entre alcoolismo e tabagismo e desenvolvimento de CBOF tenha sido relatado em diversos artigos. Estes resultados estão de acordo com os estudos de Carretero-Pelaez et al. (2004), Elmore et al. (1995) e Cole et al. (2003). Em uma revisão recente, Wight & Ogden (1998) relataram que em vários estudos álcool foi considerado um fator de risco independente no aumento do risco de CBOF. No entanto os autores comentam que há vários aspectos controversos relacionados ao possível papel e mecanismo de ação do álcool. Há também controvérsia associada ao tipo de álcool consumido. Diferenças na fermentação, destilação e processo de maturação podem resultar em impurezas e contaminantes na bebida alcoólica que podem atuar como agentes carcinogênicos, incluindo acetaldeído, nitrosaminas (Walker et al., 1979; Rogers et al., 1995), aflatoxinas, etil carbamato (uretano), asbestos e compostos de arsênico (IARC Working Group, 1988). No entanto, de acordo com a literatura e considerando também estudos em animais, parece que a quantidade total de álcool

(Kato et al., 1994) e a duração de consumo (Kissin et al., 1973) são fatores mais importantes que o tipo de bebida alcoólica consumida. Por outro lado, Huang et al. (2003) observaram que o consumo pesado de bebidas alcoólicas aumentou consideravelmente o risco de CBOF em um estudo de caso-controle, sugerindo que a concentração de álcool é um fator de risco para CBOF independente da quantidade total consumida. Estudos foram conduzidos no oeste da França (onde existe alta incidência de câncer bucal) para verificar os constituintes de bebidas alcoólicas produzidas nesta área. Loquet et al. (1981) observaram que diversos constituintes das bebidas alcoólicas desta região são mutagênicos. No entanto, estudos em animais não mostraram aumento na incidência de câncer de esôfago em ratos tratados com estas bebidas alcoólicas (Mandard et al., 1981).

O metabolismo do álcool no organismo humano também deve ser considerado para entender seu possível papel no desenvolvimento de CBOF. Etanol e água são os principais componentes de bebidas alcoólicas. Etanol é metabolizado no fígado por meio dos seguintes passos: oxidação em acetaldeído via álcool desidrogenase (ADH), conversão a acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), e oxidação a dióxido de carbono, água e ácidos graxos. Metabolismo extra hepático na mucosa bucal, gástrica e esofágica também tem sido reportados. A atividade de ALDH na mucosa bucal é menor do que a atividade de ADH, o que pode permitir acúmulo de acetaldeído em tecidos bucais (Dong et al., 1996). A concentração destas substâncias é influenciada por diferentes genotipos de ADH e ALDH (Harty et al., 1997; Yokoyama et al., 1998). A microbiota bucal normal também pode promover aumento na produção de acetaldeído da saliva a partir de etanol em indivíduos com condição bucal inadequada (Homann et al., 2001). Estudos experimentais mostram que acetaldeído é altamente tóxico, mutagênico e carcinogênico, enquanto o etanol puro não é carcinogênico por si só, sendo considerado mais um agente co-carcinogênico.

Neste sentido, diferentes estudos embasam a observação de que o álcool pode aumentar a penetração de agentes carcinogênicos na mucosa. Howie et al. (2001) sugerem que a exposição a curto prazo ao etanol pode aumentar a penetrabilidade de substâncias. No entanto, mais estudos *in vitro* e em animais são necessários para investigar este possível papel do álcool na carcinogênese. Estudos experimentais também foram conduzidos com objetivo de verificar alterações morfológicas na mucosa bucal. Foi observada atrofia das células epiteliais do esôfago após exposição prolongada ao etanol, devido a uma diminuição no tamanho celular, com redução significativa na área média citoplasmática e na área média do núcleo (Ogden et al., 1999a, 1999b). Foram observados também diferentes graus de dano celular dependendo da concentração alcoólica

(Ogden et al., 1999b). A exposição a longo prazo resultou na observação de alterações displásicas e aumento da densidade da camada basal (Born et al., 1996; Maier et al., 1994; Ogden et al., 1999b).

Etanol tem seu efeito carcinogênico principalmente devido ao seu metabólito acetaldeído (Harty et al., 1997; Yokoyama et al., 1998). Os altos níveis residuais desta substância produzida por bactérias na saliva de indivíduos que consomem bebidas alcoólicas podem constituir uma explicação biológica para os achados epidemiológicos descritos (Homann et al., 1997). Por outro lado, colutórios contendo anti-sépticos promovem diminuição da quantidade total de bactérias bucais e conseqüentemente da concentração de acetaldeído na cavidade bucal. Homann et al., (1997) relataram que a produção de acetaldeído *in vivo* pode ser significativamente reduzida após o uso de colutório contendo clorexidina.

Em alguns casos colutórios são usados para disfarçar o odor de álcool e/ou fumo, além de halitose provocada por infecções bucais, que são fatores de risco para CBOF (Kabat et al., 1989). Não é possível estabelecer uma relação causal, a não ser que o uso de colutório contendo álcool preceda o aparecimento de CBOF. Assim, mais estudos longitudinais são necessários para investigar se existe alguma relação causa-efeito. Além disso, mesmo considerando os estudos apresentados, poucos aderem aos princípios metodológicos básicos de um estudo de caso-controle (Elmore et al, 1995), sendo necessária maior

comparabilidade entre casos e controles (Shapiro et al., 1996).

CONCLUSÃO

Os autores concluem que até o momento não há evidência de relação causal entre o uso de colutórios contendo álcool e o desenvolvimento de CBOF.

ABSTRACT

The strong association between alcohol usage and the development of oral cancer (OC) has been reported in numerous papers. As some mouthrinses contain significant amounts of ethanol a possible relationship to this pathology has been considered. The purpose of the present paper is to analyze several epidemiological studies which evaluated the association between commercial mouthrinses and the etiology of OC. Although some authors report an association, most of the studies are unclear and sometimes contradictories. The controversial aspects regarding the role of alcohol in OC may also make difficult to find a clear relationship between the use of mouthrinses containing alcohol and OC.

UNITERMS: mouthwashes, oral cancer, acetaldehyde, alcohol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Berstein ML, Carlsh R. The induction of hyperkeratotic white lesions in hamster cheek pouches with mouthwash. *Oral Surg* 1979; 48: 517-522.
- 2- Blot WJ, Winn DM, Fraumeni JF Jr. Oral cancer and mouthwash. *J Nac Cancer Inst* 1983, 70: 251-253.
- 3- Born IA, Zoller J, Weidauer H, Maier H. Effects of chronic alcohol drinking on mouth mucosa. A morphometric study. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(12): 754-8.
- 4- Carretero-Peláez MA, Esparza Gómez GC, Figuero-Ruiz E, Cerero-Lapiedra R. Alcohol- containing mouthrinses and oral cancer. Critical analysis of literature. *Med Oral* 2004; 9: 166-173.
- 5- Cole P, Rodu B, Maticen A. Alcohol-containing mouthwash and

- oropharyngeal cancer. A review of the epidemiology. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1079-1087.
- 6- Dong YJ, Peng TK, Yin SJ. Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. *Alcohol* 1996; 13: 257-262.
- 7- Elmore JG, Horwitz RI. Oral cancer and mouthwash use: Evaluation of the epidemiologic evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113, 3: 253-261.
- 8- Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. *Globocan: Cancer Incidence and mortality worldwide (CD-ROM)*. International Agency for Research on Cancer 1998. Lyon, France.
- 9- Figuero-Ruiz E, Carretero- Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez GC, Moreno-López LA, Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 2004; 9: 14-23.
- 10- Harty IC, Caporaso NE, Hayes RB, Winn DM, Bravo-Otero E, Blot WJ et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1698-1705.
- 11- Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1739-1743.
- 12- Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurman JH. Poor dental status increase acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol* 2001, 37: 153-158.
- 13- Howie NM, Trigkas TK, Cruchley AT, Wertz PW, Squier CA & Williams DM. Short term exposure to alcohol increases the permeability of human oral mucosa. *Oral Dis* 2001; 7: 349-351 .
- 14- Huang WY, Winn DM, Brown LM, Gridley G, Bravo-Otero E, Diehl SR, Fraumeni JF and Hayes R. Alcohol concentration and risk of oral cancer in Puerto Rico. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 881-7.
- 15- IARC Working Group. Alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemical to human, Vol 44 Lyon France International Agency for Research on Cancer 416pp. 1988.
- 16- Kabat GC, Herbert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989; 49: 2803-2806
- 17- Kato I, Nomura AMY. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol, European J Cancer* 1994; 30: 75-81.
- 18- Kissin B, Kaley MM, Su WH, Lerner R. Head and neck cancer in alcoholics: the relationship to drinking, smoking and dietary patterns. *J Am Med Ass* 1973; 224: 1174-75.
- 19- Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk et al. Smoking, alcohol, diet, dentition, and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *European J Cancer Prev* 2003; 12: 25-33.
- 20- Lockhart PB, Norris CM, Pullian C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1998; 34: 133-139.
- 21- Loquet C, Toussaint G, Le Talaer JY. Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in Western France, a high incidence area for oesophageal cancer. *Mutation Res* 1981; 88: 155-164.
- 22- Maier H, Zöller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller W-D. dental status and oral hygiene inpatients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993; 108: 655-61.
- 23- Maier H, Weidauer H, Zöller J, Seitz HK, Flentje M, Mall G, Born IA. Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(2): 387-391.
- 24- Mandard AM Marnay J, Helie H, Tuyns AJ, LeTalaer YL. Absence of effect of ethanol and apple brandy on the upper digestive tract and esophagus of the wistar rat: part of research project to assess etiological factors of cancer of the esophagus in the west of France. *Bulletin Cancer* 1981; 68: 49-59.
- 25- Marshall JR, Graham S, Haughey BP, Shedd D, O'Shea R, Brasure J, Wilkinson GS and West D. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992; 28B, 1: 9-15.
- 26- Mashberg A, Barsa P, Grossman ML. A study of the relationship between mouthwash use and oral pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc* 1985; 110: 731-734.
- 27- Miller CS, Jhonstone 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: 622-635.
- 28- Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Cancer incidence in the city of Sao Paulo, Brazil: 1997-1998: cancer mortality in the city of Sao Paulo, Brazil: Trend in the period 1969-1998. *Brasilia: Ministério de Saúde*; 2001.
- 29- Moghadam BKH, Gier R, Thurlow T. Extensive oral mucosal ulcerations caused by misuse of commercial mouthwash. *Cutis* 1999; 64: 131-134.
- 30- Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000; 6: 65-74.
- 31- Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernández MJ, Dominguez-Rojas V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case control study in Madrid Spain. *Oral Oncol* 2000; 36: 170-174.
- 32- Ogden GR, Wight AJ, Rice P. Effect of alcohol on the oral mucosa assessed by quantitative cytomorphometry. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 216-220.
- 33- Ogden GR, Wight AJ, Cowpe JG. Quantitative oral exfoliative cytology. Effect of alcohol on normal bucal mucosa. *Anal Quant Cytol Histol* 1999; 21(2):126-130.

- 34- Orbak R, Bayraktar, Kavrut F, Gündogdu C. Poor oral hygiene and dental trauma as precipitating factors of squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005; 41: 109-113.
- 35- Park NH, Byung MM, Sheng LL. Role of viruses in oral carcinogenesis. Bethesda M Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes 1992. NIH publication N° 92-3461.
- 36- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer incidence in Five Continents Vol VII. IARC Scientific Publications no 143 Lyon France, IARC Press, 1997
- 37- Rogers MAM, Vaughan TL, Davis S Thomas DB: Consumption of nitrate, nitrite and nitrosodiethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevention* 1995; 4: 29-36.
- 38- Shapiro S, Castellana JV and Sprafka JM. Alcohol containing mouthrinses and oropharyngeal cancer: a spurious association due to under ascertainment of confounders? *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1091-1105.
- 39- Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R, Muñoz N and Franceschi S. Oral higiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 1238-1242.
- 40- 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: 284-291.
- 41- Yokoyama A, Maramatsu T, Ohmori, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H et al. Alcohol-related cancers and aldehydehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1383-1387.
- 42- Young TB, Ford CN, Brandenburg JH. An epidemiologic study of oral cancer in a statewide network. *Am J Otolaryngol* 1986; 7: 200-208.
- 43- Walker EA, Castegnaro EM, Garren I, Toussain G, Kowarski B. Intake of volatile nitrosamines from consumption of alcohol. *J of Natl Cancer Inst* 1979; 63: 947-51.
- 44- Weaver A, Fleming SM, Smith DB, Park A . Mouthwash and oral cancer: carcinogen or coincidence?. *J Oral Surg* 1979; 37: 250-253.
- 45- Wey PD, Lotz MJ, Triedman LJ. Oral cancer in women nonusers of tobacco and alcohol. *Cancer* 1987; 60: 1644-1650.
- 46- Winn DM, Blot WJ, Mc Laughlin JK et al. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3044-3047.
- 47- Winn DM, Diehl SR, Brown LM, Harty LC, Bravo-Otero E, Fraumeni, Jr, JF, Kleinman & Hayes RB. Mouthwash in the etiology of oral cancer in Puerto Rico. *Cancer causes control* 2001; 12: 419-429.
- 48- Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer- a review. *Oral Oncol* 1998; 34: 441-447.
- 49- Wynder EL, Kabat G, Rosemberg S, Levenstein M. Oral cancer and mouthwash use. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 255-260.
- 50- Woods KV, Shillitoe EJ, Spitz MR. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1993; 22:101-108.
- 51- Wünsch- Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol* 2002; 38: 737-746.
- Zhang Z-y, Sdek P, Cao J, Chen W-t. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004, 33: 71-74.

Endereço para correspondência:
Cláudio Mendes Pannuti
Av. Interlagos, 1329 - Chácara Flora
CEP:04661-100 – São Paulo - SP
Tel.: (11) 5694-7900
E-mail: pannuti@ibirapuera.br