

Revisão dos fatores de risco para o câncer de boca e faringe

A review of risk factors for oral and pharyngeal cancer

Isabel Cristina Gonçalves Leite¹, Sérgio Koifman²

Resumo

O presente artigo realizou breve análise de perfil epidemiológico de tumores de boca e faringe no Brasil e no mundo, bem como uma revisão da literatura pertinente a seus fatores de risco. Sua incidência, geralmente, varia entre 2% a 30% do total dos novos casos de câncer no mundo, e é fortemente influenciada pela localização geográfica. No Brasil, é a sexta localização anatômica mais comum nos Registros de Base Populacional entre os homens, sendo que a localização envolvendo a língua corresponde a 40% do total de casos. Os principais fatores de risco são o tabaco, o álcool e a interação entre ambos, que exibem forte efeito multiplicativo sobre o risco. A quantidade consumida e o tempo de exposição a estes dois fatores exibem, comumente, gradiente crescente de risco para o câncer. Elementos da dieta são considerados fatores de proteção, especialmente o β -caroteno, enquanto estados de carência nutricional são comumente percebidos entre os casos. Condições de precária saúde bucal são achados comuns entre os casos de câncer de boca e faringe. As recentes linhas de pesquisa em patogênese e prevenção do câncer de boca e faringe têm estudado a contribuição viral e genética. O comprometimento de grupos etários mais jovens e de mulheres provavelmente deve-se à universalização dos fatores de risco, levando a esta modificação do perfil epidemiológico.

Palavras-chave: neoplasmas de boca e faringe; fatores de risco

Abstract

This article was based on an analysis of epidemiological profile of oral and pharyngeal tumors in Brazil and abroad, as well as a review of literature concerning the risk factors for these neoplasms. Generally the incidence ranging from 2% to 30% of the total of new cases world-wide and is strongly associated with geographical location. In Brazil, it's the sixth commonest cancer site registred in Populational Based Registers among men. Tongue cancer corresponds to 40% of all cases. The major risk factors are tobacco and alcohol use and their interaction. The later presents a strong multiplicative effect over the risk. The amount of consumption and the length of exposure to these two factors show an increase in the risk of cancer development. Diet elements are known as protective factors, specially the β -caroten, and nutritional debility is recognized among oral and pharyngeal cancer cases. Poor oral health is characteristic of almost all cases. New research lines on pathogenesis and cancer prevention have studied the contribution of viral and genetical bases. A trend towards

1 - Cirurgiã-dentista, mestra em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública, subárea Epidemiologia Geral, FIOCRUZ. Professora da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais. 2 - Médico, pesquisador adjunto do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos da Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ.

Endereço para correspondência: Av. Barão do Rio Branco, 1519/201 - 36035-000 Juiz de Fora - MG - bel@odonto.uff.br

involvement of younger age groups and the presence of women among the case groups for such neoplasms probably show a spread of exposure to risk factors, resulting in a future change in epidemiological profile of oral and pharyngeal cancer.

Key words: mouth and pharyngeal neoplasms; risk factors

Descrição epidemiológica do câncer de boca e faringe no mundo

Uma das formas mais incidentes de câncer é a que compromete as localizações de boca e faringe (CID-O 140-9). Torna-se um problema em Saúde Pública uma vez que as taxas de incidência e mortalidade estão entre as mais altas do mundo. Embora o câncer de boca seja freqüentemente relatado como uma das 10 localizações mais comuns de câncer no mundo⁽¹⁾, os dados epidemiológicos para esta localização tumoral são limitados. Apresenta marcadas diferenças na sua freqüência⁽²⁾, tão intensas, que parece pouco provável que ocorram exclusivamente devido a artefatos ou metodologia empregada⁽³⁾. Principalmente no sudeste da Ásia (Índia, Paquistão, Hong Kong), o câncer de boca é uma das formas mais comuns, sendo que surgem, ao ano, aproximadamente 100 000 novos casos. Em alguns países, como Sri Lanka, Paquistão e Bangladesh, é a forma mais incidente de câncer e corresponde a cerca de 30% do total de neoplasias^(4,5). Nos países ocidentais industrializados, o câncer de boca representa de 2% a 15% da incidência de todas as formas de câncer.

Situação nacional do câncer de boca e faringe

Dados de freqüência relativa obtidos através do Registro de Patologia Tumoral Nacional do Brasil (1976-80)⁽⁶⁾ indicam que o câncer de boca era a terceira localização mais freqüente em homens (8,5%) e a sétima entre as mulheres (2,3%) no referido período. Esta predominância foi observada principalmente nos estados do Norte e Nordeste⁽⁶⁾. Entre 1981 e 1985, destacava-se a Paraíba, onde o câncer de lábio foi a terceira localização mais comum (3,7% dos casos), os cânceres de outras partes da boca como a quarta (3,5%), e câncer de língua como a nona (2,8%). Dados mais recentes apontam a manutenção destas tendências, especialmente para o sexo masculino, figurando entre os seis tumores mais incidentes em todos os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Por sua vez, tumores envolvendo a língua são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos

de câncer de boca cadastrados em todos os RCBPs do Brasil⁽⁷⁾.

Informações de base hospitalar⁽⁸⁾ mostram que, no Brasil, o câncer de boca situa-se entre as cinco localizações mais freqüentes, sendo que no Instituto Nacional de Câncer/RJ, em 1990, o câncer de boca foi a quinta localização mais comum, correspondendo a 8% do total de 2.964 neoplasias diagnosticadas. Este percentual foi representado por 237 casos (172 em homens e 65 em mulheres). No Hospital Aristides Maltez (BA), no mesmo ano, o câncer de boca foi a localização mais comum entre homens.

Fatores de risco para o câncer de boca e faringe

Susser⁽⁹⁾ comenta que a epidemiologia descreve a ocorrência e evolução das doenças objetivando conhecer suas causas e preveni-las. Segundo Kleinbaum⁽¹⁰⁾, o fator de risco pode ser definido como qualquer variável que o investigador define como tendo relação causal e antecedendo o evento de interesse com base em substantivo conhecimento, teoria ou prévios achados em pesquisa. Tendo por base esta definição, passamos a descrever os principais fatores de risco para o câncer de boca e faringe relatados pela literatura internacional. Este conhecimento possibilita traçar o perfil de populações sob risco e desenhar modelos de intervenção sobre estes grupos.

Tabagismo

É estimado que o tabaco tenha o principal papel na etiologia do câncer de boca em 75% dos casos⁽¹¹⁾. Grande parte dos estudos sobre fatores etiológicos revela que a maioria dos pacientes portadores de câncer desta localização apresenta história de fumo, com forte efeito dose-resposta com relação ao tempo e quantidade de tabaco consumida para qualquer dos sítios anatómicos^(12,13,14,15,16,17). Esse mesmo agente também relaciona-se com lesões orais consideradas pré-malignas, especialmente leucoplasias^(18,19). Na fumaça do cigarro já foram detectadas mais de 60 substâncias carcinogênicas. O alcatrão, um dos

seus principais componentes, contém o benzo(a)pireno, que é um potente agente cancerígeno, e as aminas aromáticas, dentre as quais a de maior ação carcinogênica, a nitrosamina. Combinando-se a estes, também são encontrados pesticidas e substâncias radioativas usadas em seu cultivo⁽²⁰⁾. Winn et al.⁽²¹⁾ comentam que produtos carcinógenos do tabaco podem ser medidos no sangue de usuários de tabaco indicando que substâncias carcinogênicas do tabaco circulam por todo corpo. Além dos agentes químicos, o calor despreendido pela combustão também é importante irritante da mucosa⁽²⁰⁾. Com relação ao cigarro, a forma mais corrente de uso de tabaco, especialmente no Ocidente, deve-se ressaltar do trabalho de Kabat et al.⁽²⁵⁾ a evidência, tanto em homens como em mulheres, do efeito protetor do uso de cigarros com filtro comparado aos sem filtro, semelhante aos achados de Mashberg et al.⁽¹⁶⁾. Outros estudos mostram efeito protetor com o fim do hábito de fumo^(13, 16, 22) proporcional à quantidade de anos desde a parada, especialmente após o décimo.

No estudo caso-controle de base hospitalar entre veteranos norte-americanos, desenvolvido por Mashberg et al.⁽¹⁶⁾, observou-se aumento da *odds ratio* (OR) com relação ao uso do cachimbo maior do que a para o uso do charuto, sendo de 3,2 (i.c. de 95% = 1,3 - 7,8) para o primeiro e 2,6 (i.c. de 95% = 1,1 - 6,1) para o segundo, mantendo este padrão também com relação à duração de ambos hábitos. Entretanto estas tendências não são claras^(24, 25). Outros estudos referentes ao uso de charuto e cachimbo, em geral, são pouco conclusivos dado o pequeno número de usuários^(14, 16).

O uso do rapé, em trabalho de Kaugars et al.⁽¹⁴⁾, apresentou associação 2,3 vezes maior entre os portadores de lesões bucais comparado a aqueles que não as possuíam (lesões caracterizadas por alterações de mucosa persistentes por, pelo menos, sete dias após a eliminação de possíveis agentes irritantes).

Smith⁽¹²⁾ detectou que o câncer de língua, nas 3 regiões por ela estudadas (Japão, Reino Unido e Estados Unidos), exibiu menores taxas de mortalidade ao longo do tempo no Japão. A autora atribuiu tal observação ao fato que, historicamente, nota-se neste país um menor consumo de tabaco do que no Ocidente até a Segunda Guerra Mundial.

Etilismo

O consumo de bebidas alcoólicas tem sido correlacionado com o aumento de risco para o câncer de boca em homens e mulheres por inúmeros estudos^{16,25,26,27}. Outros já não observaram esta relação tão claramente⁽²⁸⁾. Para Smith⁽¹²⁾, etiologicamente o câncer de língua está mais associado ao consumo de álcool do que ao de fumo. A autora percebeu que o período de abstinência entre 1920-23, nos Estados Unidos, esteve refletido num leve declínio da mortalidade por esta neoplasia. Uma relação dose-resposta frente a diferentes tipos de bebidas foi notada por diversos autores^(22,27,29).

Lewin et al.⁽²³⁾ identificaram que o consumo de álcool igual ou superior a 50 gramas por dia, quando comparado a um consumo menor do que 10 gramas, associava-se a um risco relativo de 5,5 (i.c. de 95% = 3,1-9,6), sendo que entre os não fumantes um consumo moderado de álcool (10-19 gramas) tem pouco ou nenhum efeito na elevação do risco.

Talamini et al.⁽³⁰⁾ comentaram que o papel do álcool ainda não foi elucidado entre uma possível ação solvente para outros carcinógenos, dentre eles o tabaco, ou um efeito carcinogênico independente para o câncer de boca e faringe.

Interação álcool e tabaco

A associação entre tabaco e álcool com câncer do trato aerodigestivo superior tem sido freqüentemente ressaltada^(20, 22, 23, 28). Os padrões de interação observados são variáveis, estando representados por efeitos multiplicativos ou aditivos entre ambos^(27,29). As análises sugerem que, em geral, fumantes “pesados” são também etilistas “pesados”⁽²⁷⁾. Daí, avaliações dos efeitos isolados de ambos por vezes são tidas como inconsistentes⁽³¹⁾.

Franco et al.⁽²⁴⁾, em estudo conduzido no Brasil, não detectaram interação segundo o padrão multiplicativo assumido no trabalho. Francheschi et al.⁽¹³⁾ reuniram 291 casos de câncer de boca e faringe em estudo caso-controle de base hospitalar na região nordeste da Itália. As OR (ajustadas por sexo, área de residência, anos de escolaridade e, respectivamente, consumo de álcool e tabaco) geradas para o câncer de boca e para o câncer de faringe foram proporcionalmente aumentadas com a elevação da exposição ao fumo e ao álcool. Para altos níveis de con-

sumo de ambos, a OR estimada para o câncer de boca foi de 14,3 (i.c. de 95% = 4,2-48) e para o câncer de faringe, 17,6 (i.c. de 95% = 4,1-74,7), sendo expressivo o efeito dose-resposta para o câncer de faringe com relação ao consumo de álcool. Incluindo em seu modelo de predição logístico - incondicional, o termo de interação álcool - fumo detectou efeito intenso, expresso na estimativa de risco de 79,6 para altos níveis de consumo. Francheschi et al.⁽¹³⁾ comentaram, com base no estudo supracitado, que mesmo havendo esta forte interação multiplicativa, o risco atribuível ao tabaco é maior do que o referente ao álcool, ficando em 76% contra 55% para os cânceres de cavidade bucal e 69% contra 45% para o câncer de faringe, destacando a importância da exposição ao fumo, em termos de saúde pública, com relação ao número de casos a ele atribuídos.

Kabat et al.⁽²⁵⁾ notaram a presença de um efeito multiplicativo do risco na associação de álcool e tabaco em seu estudo no EUA. As *odds ratio* relativas a elevado consumo de ambos foi de 20,14 (i.c. de 95% = 12,8-31,5) para homens e de 26,7 (i.c. de 95% = 12,3-58,6) para mulheres.

Dieta

Cânceres de boca e faringe servem como modelos ideais para a aplicação da prevenção química, uma vez que estas localizações possuem lesões pré-malignas bem reconhecidas, como as eritroplasias e uma alta proporção dos pacientes desenvolve tumores secundários. Ashendel⁽³²⁾, revendo estudos laboratoriais, comentou o possível papel preventivo de alguns suplementos (retinóides, tocoferóis) e alterações dietéticas sobre o desenvolvimento ou prevenção do câncer. Destacou a existência de alguns componentes da soja e derivados (como a genesteína) com uma potencial ação preventiva contra a carcinogênese. Suplementos de retinol e outros análogos sintéticos têm demonstrado inibir as leucoplasias e reduzir a ocorrência de tumores secundários de cabeça e pescoço.

Estudos etiopatogênicos sobre o câncer de boca revelam o papel protetor de certos elementos da dieta, como o beta-caroteno, extremamente eficiente contra radicais de oxigênio livres e melhoria da atuação do sistema imunológico⁽³³⁾. Zheng et al.⁽³⁴⁾ analisaram a presença de nutrientes em amostras de sangue de uma coorte de 25.802 voluntários norte-

americanos recolhidas em 1974. Comparando os casos de câncer de boca e faringe surgidos entre 1975-1990 com seus controles, percebeu que elevados níveis de beta-caroteno, carotenóides e alfa-tocoferóis relacionam-se com baixo risco de câncer de boca, obtendo razões de risco de 0,5; 0,33; 0,31 para cada nutriente respectivamente. A reversão de leucoplasias com uso de vitamina A e retinóides sintéticos também é conhecida; entretanto, é grave a sua toxicidade. Desta forma, os estudos têm se voltado para a aplicação de β -caroteno, com taxas de resposta que variam de 44% a 71% quando de seu uso isolado⁽¹¹⁾. A literatura é conflitante entre o efeito protetor ou promotor do retinol com relação ao câncer⁽³³⁾.

Wynder et al.⁽³⁵⁾ afirmaram que deficiências nutricionais especialmente de ferro, niacina, riboflavina, tiamina e pirodoxina estão implicadas na etiopatogenia do câncer. Nas últimas décadas, tem-se evidenciado o papel da vitamina C, caroteno e fibras na redução do risco de câncer^(22, 27, 33), da mesma forma que a vitamina E, potente antioxidante intracelular^(11, 33).

Francheschi et al.⁽¹³⁾ sugeriram que o ligeiro efeito protetor exibido por bebidas não alcólicas (café, chá, leite) relaciona-se ao seu efeito mecânico de limpeza, evidenciada com relação ao câncer de língua. Por outro lado, Mashberg et al.⁽¹⁶⁾ não notaram associação entre o café e chá com o câncer de boca.

Byers et al.⁽³⁶⁾, através de uma revisão da literatura referente ao assunto, observaram que frutas e vegetais são mais fortemente associados à prevenção do câncer bucal (em torno de 40% de redução do risco) do que índices de certos nutrientes isolados.

Fatores ocupacionais e ambientais

Franco et al.⁽²⁴⁾ comentaram que, em contraste com os achados para os cânceres do sistema respiratório, o papel de exposições ocupacionais não tem sido inequivocamente demonstrado para a cavidade bucal.

A radiação solar tem papel etiopatogênico importante para o câncer de lábio. Já em 1957, o estudo de Wynder et al.⁽³⁵⁾ permitia a apreciação de que exposições externas, embora não estatisticamente significantes, estavam mais relacionadas aos casos de câncer de lábio. Gunnarskog et al.⁽³⁷⁾, analisando

o câncer de lábio, observaram que em países nórdicos existe uma tendência ao declínio da incidência entre homens, fato atribuído ao processo de industrialização, que permite a diminuição crescente de homens expostos ao sol pela agricultura e outros trabalhos externos. Nos países nórdicos, percebe-se nítida diferença na incidência de câncer de lábio entre a zona rural e urbana, principalmente envolvendo trabalhadores rurais e pescadores⁽³⁸⁾. Silverman et al.⁽²⁾ também observaram a participação etiológica da radiação solar para câncer de lábio, produzida por atividades externas ou recreativas. Embora não ionizante, a ação prolongada dos raios solares, principalmente em pele com pouca pigmentação, pode causar danos em virtude de alterações que impedem a transcrição da informação genética para o RNA mensageiro e bloqueiam o mecanismo de duplicação do DNA.

Os primeiros relatos baseados em condições odontológicas e o câncer de boca pertencem ao estudo de Wynder et al.⁽³⁵⁾, um estudo caso-controle de base hospitalar. Os autores puderam observar que 44% dos casos avaliados eram edêntulos, sendo que estas diferenças pareciam ser independentes do consumo de álcool e fumo. Foi realizada uma avaliação das condições de higiene bucal pela qual, embora pouco expressiva, percebeu-se diferença deste fator entre os grupos de estudo.

Blot et al.⁽³⁹⁾ observaram risco duas vezes maior para o câncer de boca e faringe entre usuários não fumantes de colutórios bucais, especialmente entre mulheres, ratificando outros estudos de resultados semelhantes em subgrupos considerados de baixa incidência (não fumantes, não alcoólatras, mulheres). Wynder et al.⁽⁴⁰⁾ fizeram a descrição de possíveis irritações na mucosa bucal produzidas por colutórios, os quais desencadeavam, por exemplo, ulcerações, petéquias, descamações, que desapareciam à medida que cessava o uso destes produtos que, em sua maioria, contêm substâncias que lhe atribuem cor e sabor e um percentual considerável de etanol, sendo largamente usados pela população. Os subsítios mais comumente comprometidos foram língua e assoalho de boca. Não foi vista associação significativa entre o consumo de álcool e colutórios, podendo ser atribuído ao sub-relato do consumo de álcool por parte de mulheres. Uma

possível explicação para o fenômeno é o efeito da aleatoriedade, devido ao pequeno número de sujeitos envolvidos. Além disso, caso os colutórios sejam considerados como fatores de risco, seu efeito é comparativamente pequeno, obscurecido por fatores de risco mais potentes, como tabaco ou álcool.

Condições genéticas, sistêmicas e agentes biológicos

Análises preliminares investigam a susceptibilidade genética para o câncer bucal. Nesta linha de pesquisa, Ankarthil et al.⁽⁴¹⁾ investigaram pacientes portadores de câncer bucal e detectaram que em 0,94% dos casos (5 pacientes, Trivandrum, Índia) observava-se agregação familiar para esta forma neoplásica. Estes casos específicos caracterizavam-se por uma idade ao diagnóstico em torno dos 55 anos, abaixo do padrão descrito pela literatura (60-70 anos). Dos 5 casos, 2 não relatavam história de exposição reconhecidamente carcinogênica, permitindo-se atribuir a causa da lesão a outro fator. Percebeu-se uma clara tendência de herança autossômica.

Com relação ao fator Rh, poucos estudos mostram sua relação com o fenômeno da carcinogênese, sendo esta associação fraca. Estudos de Bryne et al.⁽⁴²⁾, realizados na Noruega, reunindo 72 casos de câncer de assoalho de boca, observaram não haver diferenças na distribuição do fator Rh entre os casos de câncer e a população norueguesa, estando, entretanto, relacionado como fator prognóstico para o grupo estudado.

Os recentes avanços nos estudos de genes supressores tumorais e oncogenes têm sido importantes na compreensão de mudanças genéticas ocorridas em diferentes estágios da carcinogênese. A expressão do gene mutante p53 vem sendo frequentemente associada ao câncer de boca como também a lesões pré-malignas⁽⁴³⁾. Sua expressão torna-se cada vez mais intensa à medida que se estabelecem fenótipos mais malignos. Em seu estudo, Kaur et al.⁽⁴³⁾ observaram sobre-expressão do p53 não só nos tecidos sabidamente neoplásicos, como também em material apresentando displasia grave. Intensas imunoreações ao p53 foram detectadas nos tumores pouco diferenciados.

Uma possível etiologia viral não está descartada, embora a microscopia eletrônica

ainda não tenha sido capaz de detectar partículas virais, especialmente do *Herpes simplex*, em carcinomas de boca. Contudo, estudos mais sofisticados, numa época mais recente, têm procurado possível associação com viroses, especialmente com adenoviroses, herpes viroses e papilomavírus⁽⁴⁴⁾. Infelizmente, têm fracassado em demonstrar a participação de adenoviroses no carcinoma de boca, tanto na pesquisa de antígenos, quanto na possível diferença de títulos de anticorpos no soro de casos comparados a controles, ao contrário de outros tipos de neoplasia, onde sua participação na indução de oncogenes é reconhecida, como no caso do retinoblastoma. Sabe-se da participação de seu antígeno na expressão do p53. No caso das herpes viroses, muitos são os relatos de possíveis associações entre o *Herpes simplex* vírus e carcinoma de boca, especialmente o tipo I associado a quadros infecciosos na face, ao passo que outros vírus do mesmo grupo têm participação discutível.

Larrison et al.⁽⁴⁵⁾ comentaram que o *Herpes simplex* tipo 1 (HSV 1) demonstrou um maior número de anticorpos IgM em pacientes portadores de neoplasias de boca não tratados, embora os níveis destes anticorpos tenham sido semelhantes a de controles para os casos que receberam tratamento. Outros relatos científicos sobre a participação do HSV 1 na etiologia do câncer baseiam-se na ação conjunta deste vírus com agentes químicos, levando a transformações oncogênicas, como, por exemplo, a interação deste com as nitrosaminas na alteração celular. Park et al.⁽⁴⁶⁾ comentaram o papel cocarcinogênico do HSV-I, especialmente com relação ao consumo de tabaco ou outros carcinógenos a ele associado. Esta atuação foi evidenciada em seu estudo que induziu mutações carcinogênicas mediante a aplicação tópica de rapé ou alcatrão em conjunção com a inoculação de HSV 1.

O papilomavírus (HPV) tem sido investigado pelo seu possível papel na etiologia de lesões bucais, semelhantes àquelas por ele desenvolvidas no trato genital. Scully⁽⁴⁴⁾ comenta que o papilomavírus, provavelmente, conta com a ação sinérgica do vírus *Herpes simplex*. Park et al.⁽⁴⁶⁾ salientaram que estudos laboratoriais observam que no DNA híbrido de lesões pré-malignas e malignas pode ser observada a presença do DNA viral.

O vírus de *Epstein Barr* (EBV) é fortemente associado com carcinomas anaplásicos de nasofaringe. Embora seu material genético ou antígenos não tenham sido percebidos nos cânceres de boca⁽⁴⁴⁾, anticorpos IgA para o antígeno do EBV são detectados em alta frequência e geralmente em elevados títulos no soro dos portadores de carcinoma de nasofaringe⁽⁴⁷⁾. Com base neste achado, Lin et al.⁽⁴⁷⁾ realizaram estudos para detecção da polimerase de DNA do EBV em *Escherichia coli* para sua utilização como material marcador diagnóstico em casos de carcinoma de nasofaringe. Dcosta et al.⁽⁴⁸⁾ examinaram 103 casos de câncer de boca, 100 lesões de boca, especialmente representadas por leucoplasias, e 76 controles para pesquisar a presença de reação ao *Epstein Barr*. Seus resultados indicaram que o EBV pode contribuir como um dos múltiplos fatores para o câncer de boca em alguns grupos populacionais.

O *Citomegalovírus* (CMV) e o *Varicela-zoster* (VZV) não têm demonstração sorológica de participação na oncogênese bucal⁽⁴⁴⁾. Manning et al.⁽⁴⁹⁾ comentaram que o CMV presente em glândulas salivares é de maior virulência quando comparado aos que se desenvolvem em outros órgãos ou cultura de tecidos. Seu tropismo pelo tecido glandular é o ponto central em biologia e epidemiologia deste microorganismo e, em parte, pode ser um elemento importante na carcinogênese em glândula salivar.

Freqüentemente, colônias de *Candida albicans*, especialmente do tipo pseudo-membranoso, são isoladas em lesões leucoplásticas e outras áreas lesadas do epitélio. São comuns relatos da associação deste microorganismo com infecções bucais de pacientes imunologicamente comprometidos, como os portadores de lesões malignas e que se submetem a radioterapia. Além disso, estudos têm sugerido uma possível participação deste fungo oportunista como fator causal de carcinomas, a partir da produção de N-nitrosobenzilmetilamina, como já observado em neoplasias de boca e esôfago induzidas experimentalmente^(50,51).

Lesões neoplásicas na língua estão freqüentemente associadas aos portadores de HIV⁽⁵²⁾. A prevalência destes tumores ainda não é bem definida. O risco para o desenvolvimento destas lesões em HIV+ assume diferenças em relação à idade. Desta forma,

estes tumores que em geral acometem pacientes em torno dos 60 anos, em indivíduos HIV+ ocorrem, em média, aos 32 anos⁽⁵⁰⁾.

O câncer de boca em não fumantes e não etilistas, especialmente do sexo feminino, pode ser atribuído também à ocorrência subclínica da síndrome de Plummer-Vinson. A Síndrome de Plummer-Vinson, como a de Peterson-Brown-Kelly são caracterizadas por deficiências de ferro e de vitamina A, apresentando, em geral, atrofia da mucosa que predispõe ao câncer de boca e também de hipofaringe e esôfago. É particularmente comum em países europeus do Norte, sendo que esse tipo de deficiência em países tropicais não mantém a mesma relação^(26,33). Pode ser considerada, desta maneira, uma condição propensa à malignização⁽⁵²⁾.

Conclusão

A literatura é unânime em atribuir ao tabaco elevado risco na ocorrência de câncer de boca e faringe, sendo que são dois os seus fatores de proteção: a utilização de filtro e o abandono do hábito, especialmente após dez anos. Acredita-se que o consumo de álcool isoladamente gera aumento do risco ao câncer de boca, numa relação mais particular com os dois terços anteriores da língua e assoalho de boca. A maioria dos estudos que investigam as duas exposições anteriores consegue desenvolver modelos de interação multiplicativa entre ambos bastante expressivos.

O papel protetor de certos elementos da dieta tem ganhado destaque na literatura, e a pesquisa da prevenção química destas neoplasias pela aplicação destes elementos é uma das mais promissoras. Juntamente com os estudos da linha nutricional, os trabalhos em genética e virologia têm avançado nesta década.

O conhecimento dos fatores de risco chama atenção para possíveis variações do perfil epidemiológico com a universalização destes fatores, a exposição cada vez mais precoce e o aumento da expectativa de vida. As interações ainda existentes e os novos horizontes em prevenção devem alicerçar os futuros estudos.

Referências Bibliográficas

1. Percy, C., et al. - Accuracy of Cancer Death Certificates and its Effect on Cancer Mortality Statistics. *AJPH*, 71(3): 242-50, 1981
2. Silverman, S; Gorsky, M. - Epidemiologic and Demographic Update in Oral Cancer: California and National Data - 1973 to 1985. *JADA*, 120: 495-99, 1990
3. Boschi-Pinto, C. - Mortalidade por Câncer de Trato Digestivo no Estado do Rio de Janeiro: uma apreciação por Estratificação, tese de Mestrado em Saúde Pública, ENSP, 1991
4. Antoniades, D.Z., et al. - Squamous Cell Carcinoma of the Lips in a Northern Greek Population. Evaluation of Prognostic Factors on 5-year Survival Rate. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 31B(5): 333-339, 1995
5. Sankaranarayanan, R.; Kerala, M.D. - Oral Cancer in India: An Epidemiologic and Clinical Review. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol*, 69(3): 325-30, 1990
6. Brumini, R., et al. - Câncer no Brasil, dados histopatológicos, 1976-80, M.S., Campanha Nacional de Combate ao Câncer, INCa, RJ, 480 págs., 1982
7. Ministério da Saúde - Manual de Detecção de Lesões Suspeitas, INCa, Coordenação de Programas de Combate ao Câncer, 47 págs., RJ, 1996.
8. _____ - Câncer no Brasil - dados dos registros de base hospitalar, INCa, Coordenação de Programas de Combate ao Câncer, 52 págs., RJ, 1993.
9. Susser, M. - Causal Thinking in the Health Sciences, Concepts and Strategies of Epidemiology, 4a. ed., Oxford University Press, 162 págs., 1973.
10. Kleinbaum, D.G. - Survival Analysis Module Series, University of North Carolina at Chapel Hill, 270 págs., 1989.
11. Garewal, H. - Antioxidants in Oral Cancer Prevention. *Am J Clin Nutr*, 62 (suppl): 1410 S-6S, 1995.
12. Smith, E. - An Analysis of Cohort Mortality from Tongue in Japan, England and Wales and the United States. *Int. J. Epidemiolol*, 11(4): 329-35, 1982.
13. Francheschi, S., et al. - Smoking and Drinking in Relation to Cancers of the Oral cavity, Pharynx, Larynx and Esophagus in Northern Italy. *Cancer Res*, 50:6502-7, oct., 1990.

14. Kaugars, G.E., et al. - The Prevalence of Oral Lesions in Smokeless Tobacco Users and an Evaluation of Risk Factors. *Cancer*, 70(11): 2579-85, 1992.
15. Nair, K.M., et al. - Independent Predictors of Response and Disease-free Survival in Oral Cancer Treated with Radical Radiation Therapy. *Cancer*, 69(9): 2221-26, 1992.
16. Mashberg, A., et al. - Tobacco Smoking, Alcohol Drinking, and Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx Among U.S Veterans. *Cancer*, 72(4): 1369-75, 1993.
17. Barash, A., et al. - Smoking, Gender and Age as Risk Factors for Site-specific Intraoral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer*; 73(3): 509-513, 1994.
18. Johnson, G., et al. - Smokeless Tobacco Use by Youth: a Health Concern. *Ped Dent*, 15(3): 169-174, 1993.
19. Datta, K.; Saha, R.K.; Chakrabarti, R.N. - A Simple Risk Estimates Study for Oral Cavity Cancer: Practical Approach in Indian Context. *J Indian Med Assoc*, 95(3): 70-1, 1997.
20. IARC Monographs on the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Tobacco Smoking, número 38, 421 págs., fev., 1985.
21. Winn, D.M. - Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Adv Dent Res*, 11(3): 313-21, 1997.
22. Jones, A.S. - Prognosis in Mouth Cancer: Tumor Factors. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 30B(1):8-15, 1994.
23. Lewin, F.; Norell, S.E.; Johansson, H.; Gustavsson, P.; Wennerberg, J.; Biörklund, A.; Rutqvist, L.E. - Smoking Tobacco, Oral Snuff, and Alcohol in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: a Population-based Case-referent Study in Sweden. *Cancer*, 82(7): 1367-75, 1998
24. Franco, E., et al. - Risk Factors for Oral Cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*, 43:992-1000, 1989.
25. Kabat, G., et al. - The Role of Tobacco, Alcohol Use, and Body Mass Index in Oral and Pharyngeal Cancer. *Int J Epidemiol*, 23(6): 1137-44, 1994.
26. Kowalski, L.P. - Carcinoma da Boca: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento. *Acta WHO*, 10(3): 128-134, 1991.
27. Francheschi, S., et al. - Risk factors for Cancer of the Tongue and the Mouth, a case-control study from Northern Italy. *Cancer*, 70(9): 2227-33, 1992.
28. Nandakumar, A., et al. - A Population-based Case-control Investigation on Cancers of the Oral Cavity in Bangalore, India. *Br J Cancer*, 62: 847-511, 1990.
29. Graham, S., et al. - Dentition, Diet, Tobacco, and Alcohol in the Epidemiology of Oral Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 59(6): 1611-5, 1977.
30. Talamini, R., et al. - The Role of Alcohol in Oral and Pharyngeal Cancer in Non-smokers, and of Tobacco in Non-drinkers. *Int J Cancer*, 46: 391-3, 1990.
31. Ministério da Saúde - Câncer de Boca, INCA, Coordenação de Programas de Combate ao Câncer, 53 págs., RJ, 1992.
32. Ashendel, C. L. - Diet, Signal Transduction and Carcinogenesis. *J Nutr*, 125: 686S-691S, 1995.
33. La Vecchia, C., et al. - Dietary Indicators of Oral and Pharyngeal Cancer. *Int J Epidemiol*, 20(1): 39-44, 1991.
34. Zheng, W., et al. - Serum Micronutrients and the Subsequent Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. *Cancer Res*, 53: 795-798, 1993.
35. Wynder, E., et al. - A Study of the Aetiological Factors in Cancer of the Mouth. *Cancer*, 10(6): 300-23, 1957.
36. Byers, T., et al. - Epidemiology Evidence for Vitamin C and Vitamin E in Cancer Prevention. *Am J Clin Nutr*, 62(suppl): 1385S-92S, 1995.
37. Gunnarskog, J., et al. - Lip, Oral Cavity and Mesopharynx. *Cancer (suppl.)* 1995.
38. Pukkala, E., et al. - Cancers of the Lip and Oropharynx in Different Social and Occupational Groups in Finland. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 30B(3): 209-215, 1994.
39. Blot, W., et al. - Geographic Patterns of Oral Cancer in the United States: Etiologic Implications. *J Chron Dis*, 30: 745-57, 1977.

40. Wynder, E., et al. - Oral Cancer and Mouthwash Use. *JNCI*, 70(2):251-3, 1983.
41. Ankarthil, R., et al. - Is Oral Cancer Susceptibility Inherited? Report of Five Oral Cancer Families. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 32B(1): 63-67, 1996.
42. BRYNE, M. et al. - Prognostic Value of Rhesus Blood Groups in Oral Squamous Cell Carcinomas. *Cancer*, 68: 2213-16, 1991.
43. Kaur, J., et al. - Overexpression of p-53 Protein in Betel- and Tobacco- Related Human Oral Dysplasia and Squamous-Cell Carcinoma in India. *Int J Cancer*, 58: 340-45, 1994.
44. Scully, C. - Viruses and Oral Squamous Carcinoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 28B(1): 7-9, 1992.
45. Larsson, P.A., et al. - Reactivity Against Herpes Simplex Virus in Patients with Head and Neck Cancer. *Int J Cancer*, 49(1): 14-18, 1991.
46. Park, N., et al. - *In Vitro* and Animal Studies of the Role of Viruses in Oral Carcinogenesis. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 28B(2): 145-52, 1992.
47. Lin, L.S., et al. - Expression of the Epstein-Barr Virus DNA Polymerase in *Escherichia coli* for Use as Antigen for the Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *J of Med Vir*, 45:99-105, 1995.
48. Dcosta, J.; Saranath, D.; Sanghvi, V.; Mehta, A.R. - Epstein-Barr Virus in Tobacco-induced Oral Cancer and Oral Lesions in Patients from India. *J Oral Pathol Med*, 27(2): 78-82, 1998.
49. Manning, W.C., et al. - Cytomegalovirus Determinant of Replication in Salivary Glands. *J of Virol*, 66(6): 3794-802, 1992.
50. Krogh, P.H. - The Role of Yeast in Oral Cancer by Means of Endogenous Nitroston. *Acta Odontol. Scand*, 48:85-8, 1990 apud Navarro, C.M. - Fatores de Risco no Desenvolvimento do Câncer Bucal. *CROMG*, 2(2):98-102, 1996.
51. Paula, C.R., et al. - Oral Yeasts in Patients with Cancer of the Mouth, before and during Radiotherapy. *Mycopathologia*, 112: 119-124, 1990.
52. Pinto, D.S. - Comunicação pessoal, I Encontro de Treinamento em Prevenção e Tratamento do Câncer Bucal, Belo Horizonte, MG, nov., 1995.