

2. Fatores de risco no câncer de boca

Como outras neoplasias malignas, o câncer de boca tem o seu desenvolvimento estimulado pela interação de fatores ambientais e fatores do hospedeiro. Ambos são variados e o seu papel na gênese do câncer de boca não está completamente esclarecido, apesar da influência de fatores do hospedeiro, como herança genética, sexo, idade e raça, e de fatores externos, entre eles a agressão por agentes mecânicos, físicos, biológicos e químicos, já estar suficientemente documentada. A conjugação dos fatores do hospedeiro com os fatores externos, associados ao tempo de exposição, é condição básica na gênese dos tumores malignos que acometem a boca. Porém, os fatores externos parecem exercer um papel preponderante. Por esta razão, aqui serão mostrados dados extraídos de um estudo brasileiro (Franco E.L. et al.) que procurou identificar a importância desses fatores.

Tabagismo

A incidência de câncer de boca é maior no homem que na mulher. No entanto, o risco é semelhante em ambos os sexos, quando uma mesma quantidade de tabaco é consumida. No estudo de Franco, realizado em três regiões metropolitanas brasileiras e publicado em 1989, comprovou-se que o risco relativo* ao desenvolvimento do câncer de boca, entre os fumantes de cigarros industrializados, cachimbo e cigarros feitos à mão, no Brasil, foi, respectivamente, 6,3, 13,9 e 7,0 vezes maior, em comparação com o risco de não tabagistas. O risco foi baseado no consumo de tabaco ao longo da vida do indivíduo, a unidade de medida adotada foi o maço/ano, que equivale ao consumo de um maço de cigarros por dia, por um período de um ano. Estimou-se, também, que 20 cigarros industrializados equivalem a quatro cigarros feitos à mão, a cinco charutos e a cinco cachimbos.

Considerando apenas o uso de cigarros industrializados, quando foram comparados "fumantes pesados" (consumo maior que 100 maços/anos cumulativos) e "fumantes leves" situados na faixa de 1-25 maços/anos cumulativos, em relação aos não-fumantes, observou-se que o risco relativo para o câncer de

* A expressão risco relativo (RR) é empregada para estimar a probabilidade do indivíduo sadio desenvolver a doença, a partir da exposição aos possíveis agentes causais.

língua foi cerca de 15 vezes maior para os primeiros e 7 vezes maior para os últimos, em relação aos não tabagistas (Tab. 3). Constatou-se que os níveis de risco decrescem para níveis semelhantes aos dos indivíduos que nunca fumaram, após 10 anos de cessação do hábito (Tab. 4).

Tabela 3. Consumo cumulativo* de tabaco e risco relativo de câncer de boca no Brasil

Maços-anos	Língua (141)	Outras Regiões (143,4 e 5)	Boca (141,3,4 e 5)
< 1	1,0	1,0	1,0
1 - 25	15,2	4,4	7,1
26 - 50	24,7	4,7	9,5
51 - 100	27,4	7,3	12,5
> 100	28,0	9,4	14,8

* Refere-se ao tabaco consumido ao longo da vida pelo indivíduo.

Fonte: Adaptado de Franco E. L., et al.

Tabela 4. Efeitos da suspensão do tabagismo sobre o risco de câncer de boca, no Brasil, estratificado pela localização anatômica e pelo consumo de álcool, ajustada de acordo com tipos de cigarro.

Consumo de tabaco	Língua (141)	Outras Regiões (143,4 e 5)	Boca (141,3,4 e 5)
Nunca fumaram	1,0	1,0	1,0
Fumaram cigarros industrializados:			
fumantes	23,3	5,5	9,3
ex-fumantes 1-10 anos	6,3	1,8	2,9
ex-fumantes > 10 anos	1,2	0,4	0,6
Fumaram cigarros feitos à mão:			
fumantes	32,2	10,0	14,4
ex-fumantes 1-10 anos	17,5	2,2	4,9
ex-fumantes > 10 anos	4,1	1,8	2,3

Fonte: Adaptado de Franco E. L., et al.

Na fumaça do cigarro, já foram detectadas mais de 60 substâncias carcinogênicas. O alcatrão, um dos seus principais componentes, contém o benzopireno, que é um potente agente cancerígeno, e as aminas aromáticas, entre as quais a de maior ação carcinogênica, que é a normitosamina. No fumo também são encontradas substâncias químicas utilizadas no seu cultivo, como os pesticidas, e elementos radioativos, ambos de potencial carcinogênico elevado.

Às alterações ocorridas na mucosa, decorrentes da presença dessas substâncias, somam-se a exposição contínua ao calor despreendido pela combustão do fumo. A temperatura na ponta de um cigarro aceso varia de 835 a 884 graus centígrados.

As úlceras bucais, mesmo que transitórias, são muito mais perigosas para os tabagistas, pois permitem o contato direto das substâncias e elementos agressivos contidos no tabaco e nos produtos da sua combustão com o tecido conjuntivo. Principalmente nas regiões mais vulneráveis da boca (lábio inferior, língua, rebordo gengival, área retromolar, assoalho bucal e palato mole).

Alcoolismo

A ingestão de bebidas alcoólicas é considerada fator causal do câncer de boca, sobretudo os do assoalho bucal e da língua. Os mecanismos pelos quais o álcool pode agir no desenvolvimento deste câncer não estão ainda definitivamente esclarecidos. Porém, as seguintes possibilidades são aventadas: (1) aumento da permeabilidade das células da mucosa aos agentes carcinogênicos contidos no tabaco, devido ao efeito solubilizante do álcool; (2) presença de substâncias carcinogênicas nas bebidas alcoólicas, entre elas a nitrosamina e os hidrocarbonetos; (3) injúria celular produzida pelos metabólitos do etanol, os chamados aldeídos; e (4) deficiências nutricionais secundárias ao consumo crônico do próprio álcool.

No estudo aqui abordado, foi demonstrada a importância do consumo cumulativo de álcool etílico como fator externo de risco, tendo-se ainda comprovado que o vinho é mais importante que a cachaça no que se refere ao câncer de língua. Há uma forte correlação entre o carcinoma de língua e o consumo de vinho, mesmo entre seus consumidores moderados (de 1 a 100 kg de etanol); no entanto, em todas as regiões da boca dos grandes bebedores de cachaça o risco se elevou exponencialmente.

Para os consumidores crônicos, os quais associem todos os tipos de bebidas alcoólicas nas faixas mais elevadas de consumo, o risco relativo para o câncer de boca atingiu índices 8,5 a 9,2 vezes maior do que no grupo não-consumidor (Tab. 5).

Tabela 5. Risco relativo (RR) de câncer de boca, estimado pela categoria de consumo de bebidas alcoólicas, ajustado pelo uso do tabaco, estratificado por regiões anatômicas.

Tipos	Consumo cumulativo kg	Língua (141) (RR)	Outras regiões (143, 4 e 5) (RR)	Boca (141,3,4 e 5) (RR)
Cerveja	1	1,0	1,0	1,0
	1 - 100	0,9	1,0	0,9
	> 100	1,3	1,1	1,2
Vinho	< 1	1,0	1,0	1,0
	1 - 100	2,5	1,0	1,4
	> 100	7,9	0,4	1,6
Cachaça	< 1	1,0	1,0	1,0
	401 - 1000	2,7	3,3	3,1
	1001 - 2000	2,8	5,9	4,2
	> 2000	17,5	5,1	6,7
Todos os tipos	< 1	1,0	1,0	1,0
	1 - 100	2,4	3,1	2,7
	101 - 400	3,3	4,0	3,5
	401 - 1000	5,6	9,5	7,1
	1001 - 2000	5,9	13,7	9,2
	> 2000	9,7	9,0	8,5

Concentração de etanol: 5% na cerveja, 10% no vinho, 50% na cachaça.

Fonte: Adaptado de Franco E. L., et al.

Associação Tabaco x Álcool

Parece inconsistente estabelecer apenas uma correlação entre o consumo isolado do álcool ou do tabaco e o risco de desenvolvimento do câncer bucal, visto que a maioria dos tabagistas faz uso regular de bebidas alcoólicas. Estudos variados têm confirmado o sinergismo destes dois hábitos na carcinogênese de tumores de boca, faringe e esôfago.

Quando o uso crônico de tabaco e álcool são associados, o risco relativo para o câncer bucal é potencializado drasticamente. Este risco foi 141,6 vezes maior, quando o consumo destas duas substâncias cumulativamente, superou

os 100 maços/anos de tabaco e 1.000 kg de etanol. Os índices de risco variam, exibindo uma tendência de crescimento, à medida que aumentam a exposição cumulativa. O tabaco apareceu como fator predominante da associação.

Agentes Biológicos

Nos últimos anos, o papilomavírus humano (HPV) tem sido correlacionado com lesões de boca semelhantes às aquelas localizadas no trato genital. O HPV também tem sido considerado na etiologia do carcinoma verrucoso, uma possível transformação maligna de lesões verrucosas da boca. Além disso, a verruga vulgar, o condiloma acuminado, o papiloma escamoso e o condiloma plano de boca têm sido diagnosticados na língua de indivíduos portadores de vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV-positivo).

As estomatites crônicas causadas pelo fungo *Candida albicans* em áreas irritadas por próteses mal-adaptadas representam condições predisponentes, segundo alguns autores, ao câncer bucal.

Irritação mecânica crônica

A ação constante e prolongada de próteses dentárias mal-adaptadas, de câmaras de sucção e de bordas cortantes de dentes sobre a mucosa bucal constituem, ao longo de anos, causas de lesões hiperplásicas. Essa ação pode induzir ao desenvolvimento do câncer de boca pela potencialização de outros agentes carcinógenos que atuam na mucosa, particularmente em indivíduos com hábitos como etilismo e tabagismo.

Dieta

Deficiências nutricionais podem ocasionar alterações epiteliais que tornam a mucosa da boca mais vulnerável aos agentes cancerígenos. Uma dieta pobre em proteínas, calorias, vitamina A, riboflavina e cálcio, associada à ação de irritantes crônicos simultâneos, tem sido apontada como fator predisponente ao câncer de boca. O hábito de consumir alimentos e bebidas quentes não é considerado fator significativo no desenvolvimento deste câncer. Também não está estabelecida uma relação de causa e efeito entre o uso de condimentos e esta neoplasia.

Estudos sobre a etiopatogenia de câncer de boca têm revelado o papel protetor oferecido pelo consumo habitual de frutas e vegetais frescos. O baixo risco de desenvolvimento de câncer de boca verificado entre os indivíduos que consomem altos índices de frutas cítricas e vegetais ricos em beta-caroteno é outro ponto que enfatiza a importância dos fatores nutricionais. O beta-caroteno é

precursor da vitamina A e é encontrado principalmente na cenoura, mamão, abóbora, batata doce, couve e espinafre.

Radiações

A radiação solar não é ionizante, pois não possui força suficiente para deslocar elétrons e provocar ionizações ao longo do seu trajeto pelo tecido vivo. Apesar disso ela é capaz de, a longo prazo, produzir lesões de significativa importância biológica. Daí a exposição crônica à luz solar representar um fator de risco importante de uma das neoplasias malignas mais freqüentes da boca - o câncer do lábio inferior. A exposição repetida e excessiva aos raios solares (raios ultravioleta), por períodos superiores a 15 ou 30 anos, provoca alterações dos lábios capazes de evoluírem para o carcinoma. O risco de desenvolvimento de câncer depende da intensidade e do tempo de exposição da pele e da mucosa à luz solar e também da quantidade de pigmentação contidas naqueles tecidos - quanto maior a pigmentação, menor o risco.

Os danos induzidos pelas radiações ultravioleta se devem à sua intensa absorção pelos ácidos nucleicos e pelas proteínas. A maior parte dos danos são causados por alterações que impedem a transcrição da informação genética para o ARN mensageiro e bloqueiam o mecanismo de duplicação do ADN. De forma bastante simplificada, as reações fotoquímicas que alteram o ADN podem ocorrer na estrutura primária, nos nucleotídeos ou nas estruturas secundárias e terciárias, pela adição de certos grupamentos químicos às cadeias de ADN, ou pelo rompimento de hélices ou pontes de hidrogênio. Estas alterações comumente provocam a geração de fotoprodutos que podem bloquear, ainda que parcialmente, as enzimas de reparação.

A primeira alteração somática resultante desses processos e facilmente observável é a transformação fotoinduzida da histidina em histamina, que causa o eritema de pele provocado pela exposição aos raios solares. Todos os indivíduos de pele clara que se expõem demasiadamente ao sol, principalmente no horário das 10 às 14 horas, devem se proteger. O uso de chapéus e filtros solares reduz os efeitos nocivos desses raios sobre a pele, particularmente na porção vermelha do lábio inferior.

Fatores ocupacionais

A exposição profissional a certos agentes químicos, como asbestos e níquel, e a alta incidência do câncer de boca em pessoas que trabalham na agricultura e em indústrias de tecidos, metais e madeiras têm levado alguns autores a incluírem fatores ocupacionais entre aqueles envolvidos na etiologia do câncer

de boca.

As irritações solares, ventos e geadas ressecam os lábios, causando-lhes alterações hiperkeratóticas que podem evoluir para neoplasias malignas. Por isso, os pescadores, marinheiros e agricultores de pele branca são freqüentemente afetados pelo câncer do lábio.

Na verdade, o fator ocupacional não é o agente cancerígeno. Ele apenas obriga as pessoas a se exporem a agentes de risco em função da profissão.

Má higiene bucal

É difícil estabelecer uma relação de causa-efeito entre má conservação dos dentes e câncer de boca. Indivíduos que apresentam essas duas condições são freqüentemente tabagistas e etilistas. Assim, a má higiene bucal e suas conseqüências são identificadas como determinantes adicionais de risco.

No estudo mencionado anteriormente, foi demonstrado que a agressão contínua da mucosa por pontas de dentes fraturados e a escovação deficiente contribuíram para elevação do índice de risco em cerca de 1,3 e 2,6 vezes, respectivamente.

Outros Fatores

A cirrose hepática, causada pelo alcoolismo, vem sendo associada a lesões malignas de língua e assoalho bucal; freqüentemente estes pacientes apresentam essa mucosa com aparência lisa, brilhante e eritematosa. Curiosamente, os indivíduos portadores da síndrome de Plummer-Vinson, que se caracterizam pela anemia ferropriva e pela disfagia, apresentam a mucosa bucal com a mesma aparência. Nestes indivíduos foi observada uma alta incidência de carcinoma de língua, faringe e esôfago.