

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia e Física Médica**

**PAULA GONÇALVES ASSUNÇÃO**

**Tabagismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: a influência do  
hábito de fumar sobre o prognóstico**

**Rio de Janeiro**

**2019**

**PAULA GONÇALVES ASSUNÇÃO**

**Tabagismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: a influência do hábito de fumar sobre o prognóstico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da Residência Multiprofissional em Oncologia e Física Médica.

Orientadora: Valéria Cunha

Coorientadora: Cecília Ferreira da Silva Borges

**Rio de Janeiro**

**2019**

A851 ASSUNÇÃO, Paula Gonçalves.  
Tabagismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: a influência do hábito de fumar sobre o prognóstico / Paula Gonçalves Assunção. – Rio de Janeiro : INCA 2019.  
26f.

Orientadora: Valéria Cunha.

Coorientadora: Cecília F. da Silva Borges.

Monografia (Residência Multiprofissional em Oncologia e Física Médica) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

1. Tabagismo. 2. Neoplasias de cabeça e pescoço. 3. Prognóstico. I. Cunha, Valéria. II. Borges, Cecília F. da Silva. III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.865

Bibliotecário Responsável: Robson Dias Martins CRB-7: 5284

**PAULA GONÇALVES ASSUNÇÃO**

**Tabagismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: a influência do  
hábito de fumar sobre o prognóstico**

Avaliado e Aprovado por:

Cecília Ferreira da Silva Borges

Vera Lúcia Borges

Flávia Areias

Data: 29/01/2019

Rio de Janeiro

2019

Dedico este trabalho à Deus, minha família e todos os pacientes que tive a oportunidade de cuidar.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

À esta Instituição, seu corpo docente, direção, administração, funcionários de modo geral, que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior.

Aos todos os pacientes que me permitiram cuidar-lhes com todo meu amor e conhecimento.

Ao minha orientadora Valéria e coorientadora Cecília, pelo suporte no pouco tempo que lhes coube, pelas correções e incentivos.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

À Nina, Dudu, Duda e Meg que emanaram amor mesmo tão distante.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”*

- Carl Jung

## RESUMO

ASSUNÇÃO, Paula Gonçalves. **Tabagismo Em Pacientes Com Câncer De Cabeça E Pescoço: A Influência Do Hábito De Fumar Sobre O Prognóstico.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Multiprofissional em Oncologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

Objetivo: Identificar na literatura qual influência o tabagismo exerce sobre o prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE, com descritores combinados de diversas formas garantindo uma busca ampla. Resultados: A amostra da revisão foi composta por 14 estudos primários, os quais demonstraram que o tabagismo pode acarretar diminuição de sobrevida, risco aumentado de mortalidade, piores resultados do tratamento oncológico, recorrência de câncer, surgimento de segundo tumor primário e influenciar consistentemente no aumento de comorbidades. Considerações finais: O conhecimento do uso do tabaco e suas potenciais complicações pode fornecer oportunidades para implementar estratégias de redução de riscos, tendo em vista os impactos sanitário e econômico. Espera-se que este estudo seja uma ferramenta útil para definição de medidas mais eficazes e eficientes na luta contra o tabagismo, associadas às Políticas Públicas.

Palavras-chave: Tabagismo; Oncologia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Prognóstico; Abandono do Uso de Tabaco



## ABSTRACT

ASSUNÇÃO, Paula Gonçalves. **Smoking In Patients With Head And Neck Cancer: The Influence Of Smoking On The Prognosis.** Course Completion Work (Multiprofessional Residency in Oncology) - National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

Objective: To identify in literature the influence of smoking on the prognosis of patients with head and neck cancer. Methodology: This is an integrative review carried out in the PubMed, LILACS and EMBASE databases, with combined descriptors of diverse forms guaranteeing a broad search. Results: The review sample consisted of 14 primary studies, which demonstrated that smoking may lead to decreased survival, increased risk of mortality, worse outcomes of cancer treatment, recurrence of cancer, the appearance of a second primary tumor, and consistently influence the increase of comorbidities. Final considerations: Knowledge of tobacco use and its potential complications may provide opportunity to implement risk reduction strategies, taking into account the health and economic impacts. It is hoped that this study will be a useful tool for defining more effective and efficient measures in the fight against smoking associated with Public Policies.

Keywords: Tobacco Use Disorder; Medical Oncology; Head and Neck Neoplasms; Prognosis; Tobacco Use Cessation

## RESUMEN

ASSUNÇÃO, Paula Gonçalves. **Tabaquismo En Pacientes Con Cáncer De Cabeza Y Cuello: La Influencia Del Hábito De fumar Sobre el pronóstico.** Trabajo de fin de curso (Residencia Multiprofesional en Oncología) - Instituto Nacional de Cáncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2019.

**Objetivo:** Identificar en la literatura qué influencia el tabaquismo<sup>26</sup> ejerce sobre el pronóstico de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa realizada en las bases de datos PubMed, LILACS y EMBASE, con descriptores combinados de diversas formas garantizando una búsqueda amplia. **Resultados:** La muestra de la revisión fue compuesta por 14 estudios primarios, los cuales demostraron que el tabaquismo puede acarrear disminución de supervivencia, riesgo aumentado de mortalidad, peores resultados del tratamiento oncológico, recurrencia de cáncer, surgimiento de segundo tumor primario e influenciar consistentemente en el aumento de comorbilidad. **Consideraciones finales:** El conocimiento del uso del tabaco y sus posibles complicaciones puede proporcionar la oportunidad de implementar estrategias de reducción de riesgos, teniendo en cuenta los impactos sanitarios y económicos. Se espera que este estudio sea una herramienta útil para definir medidas más eficaces y eficientes en la lucha contra el tabaquismo, asociadas a las Políticas Públicas.

**Descriptores:** Tabaquismo; Oncología Médica; Neoplasias de Cabeza y Cuello; Pronóstico; Cese del Uso de Tabaco

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	OBJETIVO.....	12
3.	METODOLOGIA.....	12
4.	RESULTADOS .....	15
5.	DISCUSSÃO.....	19
5.1.	Tabagismo, sobrevida e mortalidade.....	19
5.2.	Tabagismo e as modalidades de tratamento oncológico.....	20
5.3.	Tabagismo, progressão de doença, recorrência e segundo primário..	21
5.4.	Outros mecanismos potenciais: aumento de comorbidades .....	22
5.5.	Implicações para a prática clínica .....	23
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	23
	REFERÊNCIAS .....	24

## 1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é assinalado como uma doença crônica caracterizada pela dependência da nicotina e, por isso, foi inserido na Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da saúde (OMS)<sup>(1)</sup>. Esta condição é a principal causa evitável de morbimortalidade do mundo. A cada ano, mais de cinco milhões de mortes no mundo são relacionadas ao tabagismo e espera-se que em 2025 o número anual de mortes chegue a 10 milhões. No Brasil, estima-se que 4 a 17 % das mulheres e 10 a 24 % dos homens fumam <sup>(2)</sup>.

Nesse sentido, no Brasil, o tabagismo provoca uma quantidade significativa de mortes, doenças e custos de saúde. O maior peso é dado por câncer, doenças cardíacas e doença pulmonar obstrutiva crônica. O impacto do fumo sobre a mortalidade e a qualidade de vida é diretamente responsável pela perda, a cada ano, de 4.203.389 anos de vida e por 12,6 % de todas as mortes que ocorrem no país em pessoas com idade superior a 35 anos. Isto representa 156.216 mortes evitáveis a cada ano<sup>(2)</sup>.

Sendo assim, o uso do tabaco reflete um problema de saúde pública mundial e está estreitamente ligado ao surgimento do câncer, especialmente ao desenvolvimento da neoplasia de pulmão e outros tumores malignos, como estômago, cólon, bexiga, rins, colo do útero e as neoplasias de cabeça e pescoço. No mundo, esperou-se, para o ano de 2015, que cerca de um terço das mortes por câncer estivesse ligado ao tabagismo <sup>(3)</sup>.

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é um termo que se refere às neoplasias malignas das vias aerodigestivas superiores como cavidade oral, laringe, faringe, seios paranasais e esôfago. O carcinoma espinocelular, é o tipo histológico mais comum, chegando a estar presente em cerca de 90% dos casos. Essa doença tem uma alta mortalidade associada, sendo a sexta maior causa de morte por câncer no Brasil <sup>(4)</sup>. Trata-se de uma doença com alta prevalência principalmente em países de baixo nível socioeconômico e é mais incidente em homens entre 40 a 50 anos <sup>(5)</sup>.

Frequentemente, o CCP é diagnosticado em estádios clínicos avançados e já com doença metastática ao diagnóstico, o que se relaciona a um pior prognóstico e menores possibilidades de cura<sup>(6)</sup>. O tratamento do câncer de cabeça e pescoço é complexo e dispendioso principalmente nas lesões mais avançadas, é quase sempre cirúrgico e frequentemente associado a quimioterapia e/ou radioterapia, levando, muitas vezes, a deformidades locais e piora na qualidade de vida, o que torna a

terapêutica dessas neoplasias uma questão de saúde pública muito importante (7).

Sabe-se que as causas de 80% dos tipos de câncer são atribuíveis a influências ambientais, principalmente as relacionadas ao estilo de vida. Com o câncer de cabeça e pescoço, não é diferente. Essas neoplasias podem surgir pela combinação de alguns fatores: hábitos pessoais, atividade profissional, local onde indivíduo habita, nutrição, má-dentição, predisposição e suscetibilidade genética. Sendo assim, no que se refere aos hábitos pessoais, o consumo do álcool e mais fortemente o tabaco, são fatores etiológicos bem estabelecidos nos portadores de câncer desse seguimento corporal (8).

Portanto, abordagem integral do paciente com câncer inclui, além das modalidades de tratamento da doença, o esclarecimento sobre a importância da mudança no estilo de vida. Assim, a introdução de hábitos saudáveis na rotina dessas pessoas é fundamental para um tratamento mais eficaz. Alimentação saudável, atividade física regular, bem-estar psíquico e afastamento dos principais fatores de risco para o câncer, vão colaborar para o sucesso do tratamento e bem-estar do indivíduo (9).

Está posto que o tabagismo relaciona-se com o surgimento de CCP e que continuar fumando após o diagnóstico dessas neoplasias, pode contribuir para piores desfechos do tratamento oncológico, bem como para o aparecimento de outras doenças. Deste modo, faz-se necessário o conhecimento da influência que fumar, antes ou depois do diagnóstico, exerce sobre o prognóstico, tendo em vista a efetividade do tratamento e qualidade de vida.

Assim, esta revisão bibliográfica constitui-se como uma estratégia importante para oferecer subsídios e nortear intervenções para sanar ou amenizar a problemática em questão, de modo a influenciar hábitos de vida mais saudáveis ou até mesmo manejar os sinais, sintomas e comorbidades associadas ao consumo de tabaco, no paciente com câncer de cabeça e pescoço. Ter conhecimento sobre o efeito prognóstico do consumo de tabaco, nos dá embasamento tanto do ponto de vista profilático quanto terapêutico.

## 2. OBJETIVO

Identificar na literatura qual influência o tabagismo exerce sobre o prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

## 3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Para Botelho; Cunha e Macedo <sup>(10)</sup> a revisão integrativa trata-se de um método singular, que agrupa o passado da literatura empírica ou teórica, para oferecer um entendimento mais amplo de um evento particular. Essa estratégia de pesquisa tem como objetivo pautar uma análise sobre o conhecimento, anteriormente já produzido em pesquisas de um determinado tema.

Para construção de uma revisão integrativa é necessário que seis etapas distintas sejam percorridas: 1- Identificação do tema e problema de estudo, considerando a questão norteadora; 2- Estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos artigos que irão fazer parte da revisão e busca da literatura nas bases de dados; 3- Definição dos dados que serão extraídos dos estudos selecionados/categorização dos estudos; 4- Avaliação dos estudos inseridos na revisão integrativa; 5- Interpretação dos resultados e 6- Apresentação da revisão <sup>(11)</sup>.

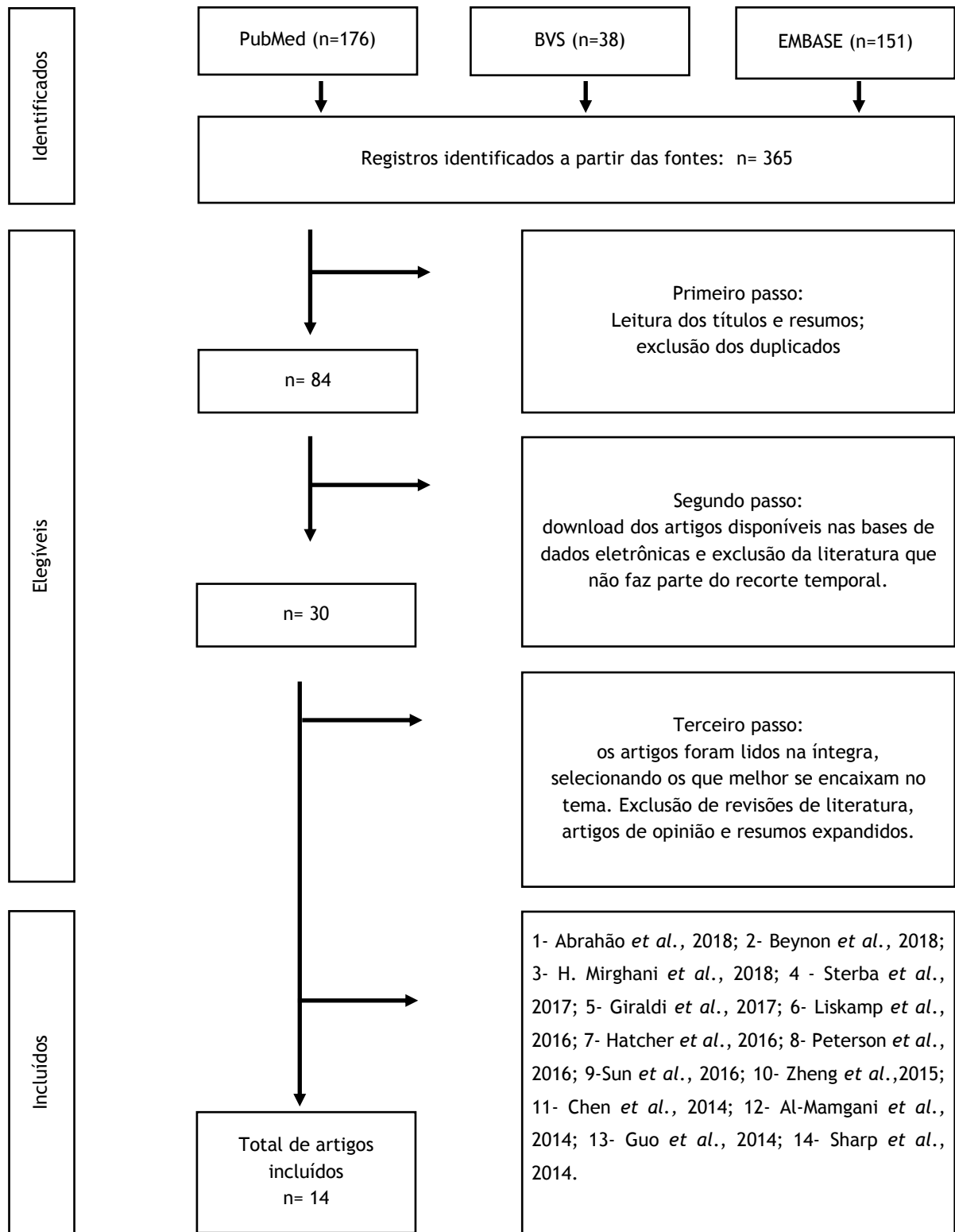
Para a elaboração da questão de pesquisa deste estudo, utilizou-se a estratégia PICO (acrônimo para patient, intervention, comparison, outcomes, ou seja, paciente, intervenção, comparação, resultados). O uso dessa estratégia para formular a questão de pesquisa na condução de métodos de revisão, possibilita a identificação de palavras-chave, as quais auxiliam na localização de estudos primários relevantes nas bases de dados <sup>(12)</sup>. Assim, a questão de pesquisa delimitada foi: “Qual influência o tabagismo exerce sobre o prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço?” Nela, o primeiro elemento da estratégia (P) consiste no paciente oncológico de cabeça e pescoço; o segundo (I), tabagismo; e o quarto (O), influência do uso do tabaco sobre o prognóstico do paciente oncológico. Nesta revisão integrativa, o terceiro elemento, ou seja, a comparação, não foi utilizada.

A seleção dos artigos para elaboração desta revisão integrativa ocorreu no período de junho a agosto de 2018 e foi realizada por dois autores, de forma independente. A busca dos estudos foi feita nas seguintes bases de dados: *Literatura Latino-Americana e do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Publicações Médicas (PUBMED)* e *EMBASE*.

Utilizou-se como descritores: Head and Neck Neoplasms; Pharyngeal Neoplasms; Laryngeal Neoplasms; Esophageal Neoplasms; Nose Neoplasms; Thyroid Neoplasms; Parathyroid Neoplasms; Facial Neoplasms; Lip Neoplasms; Head and Neck; mouth; oral; Pharyngeal; Laryngeal; Esophageal; nose; Paranasal Sinuses; Salivary Glands; Thyroid; Parathyroid; Facial; Lip; Neoplasm; Cancer; Tumor; Tumour; Carcinoma; Oncology; Prognosis; Prognoses; Tobacco Use Disorder; Smoking; Tobacco; Cigarette. Todos os descritores controlados foram combinados de diferentes formas para garantir busca ampla.

Os critérios de inclusão das publicações analisadas foram trabalhos escritos em português, inglês e espanhol oriundos de qualquer parte do mundo; pesquisas baseadas em métodos quantitativos ou qualitativos que abordem a influência que o tabagismo exerce sobre o prognóstico de pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço; publicações com texto completo disponível gratuitamente na internet; literatura publicada nos últimos cinco anos, de modo a abarcar as publicações mais atuais relacionadas ao tema. As revisões tradicionais de literatura, artigos de opinião, resumos expandidos e estudos em animais foram excluídos.

Os artigos foram submetidos a leituras exploratórias e seletivas. A classificação de Oxford <sup>(13)</sup> foi utilizada para determinar o Nível de Evidência (N.E.) dos estudos, baseando-se no delineamento das investigações para classificá-los. Aspectos éticos e legais foram respeitados, tendo em vista que foram utilizadas publicações cujos autores foram citados em todos os momentos em que os artigos foram mencionados. Na *figura 1* está representado o fluxograma da seleção dos estudos primários incluídos nesta revisão integrativa de acordo com as bases de dados pesquisadas.



**Figura 1** – Fluxograma da seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa de acordo com as bases de dados, 2018.



#### 4. RESULTADOS

A amostra da revisão integrativa foi composta de 14 estudos primários, publicados entre 2014 e 2018. Do total, 10 (71,4%) publicações foram encontradas na base de dados PubMed e quatro (28,6%) delas na EMBASE, nenhum artigo da base de dados Lilacs foi selecionado.

Em relação ao idioma, todos os artigos foram produzidos em língua inglesa, porém oriundos de diversos países. Da amostra, quatro (28,6%) estudos foram multicêntricos (9 países europeus - República Tcheca, Alemanha, Grécia, Itália, Irlanda, Noruega, Reino Unido, Espanha e Croácia; Reino Unido - Inglaterra, País de Gales, Escócia e Irlanda do Norte; Brasil, Itália e Japão; Carolina do Norte e Carolina do Sul - EUA), quatro (28,6%) produzidos na China, dois (14,3%) na Holanda, dois (14,3%) nos Estados Unidos, e um (7,1%) na Irlanda e um (7,1%) na França.

Quanto ao método adotado nos estudos, 10 (71,4%) foram estudos de coorte prospectivo (nível de evidência 2B); dois (14,3%), estudos de coorte retrospectivo (nível de evidência 2B); um (7,1%) ensaio clínico randomizado (nível de evidência 1B) e um (7,1%), estudo transversal observacional (nível de evidência 2C).

As investigações incluídas foram conduzidas predominantemente com pacientes cirúrgicos, nos quais foram associadas outras modalidades de tratamento como radioterapia e quimioterapia. Apenas um estudo incluiu pacientes em fase pré operatória e sem nenhum outro tipo de tratamento em andamento.

Apenas Dois estudos avaliaram a influência do tabagismo em tumores de cabeça e pescoço associados ao Papilomavírus Humano, os demais não levaram esse fator de risco em consideração.

Na tabela 1, as principais informações extraídas dos estudos primários incluídos na revisão foram apresentadas.

**Tabela 1** – Síntese dos estudos primários incluídos na revisão integrativa (n=14), Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2018

Ano/ Referência	Tipo de Estudo/ Nível de Evidência (N.E.)	Objetivos	Principais resultados encontrados
2018/ Abrahão <i>et al.</i> , <sup>(14)</sup>	Estudo de coorte prospectivo/ N.E.: 2B	Investigar os determinantes de sobrevida nos cânceres de laringe, hipofaringe e cavidade oral na Europa.	A sobrevida do CCP permanece baixa na Europa. Observou-se uma forte associação entre tabagismo e sobrevida.
2018/ Beynon <i>et al.</i> , <sup>(15)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo/ N.E.: 2B	Examinar o efeito do tabagismo e a ingestão de álcool na sobrevida de pacientes com CCP.	O status do tabagismo no momento do diagnóstico está associado a pior sobrevida. Fumantes têm um risco aumentado de eventos adversos relacionados ao tratamento e resultados clínicos mais desfavoráveis após a radioterapia.
2018/ H. Mirghani <i>et al.</i> , <sup>(16)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Caracterizar a interação entre o consumo de tabaco, as características do paciente e doença o controle da doença e sobrevida.	Descobriu-se que o status de tabagismo no diagnóstico foi o fator prognóstico mais forte para a sobrevida global, aumenta o risco de progressão da doença e recorrência do câncer, levando a um fenótipo mais agressivo para pacientes com Papilomavírus Humano (HPV) positivo.
2017/ Sterba <i>et al.</i> , <sup>(17)</sup>	Estudo observacional transversal. N.E.: 2C	Avaliar a carga de sintomas e fatores clínicos, sociodemográficos e psicossociais associados ao tabagismo em pacientes cirúrgicos.	Pacientes com CCP que relatam tabagismo atual/recente podem apresentar maior carga de sintomas e vários desafios sociodemográficos, clínicos e psicossociais adicionais.

2017/Giraldi <i>et al.</i> , <sup>(18)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Investigar a sobrevida e identificar fatores prognósticos independentes para os pacientes com CCP.	Observou-se um risco aumentado de mortalidade geral para fumantes com câncer de cavidade oral e orofaringe. O tabagismo se mostrou um importante fator prognóstico da sobrevida global.
2016/Liskamp <i>et al.</i> , <sup>(19)</sup>	Estudo de Coorte retrospectivo. N.E.: 2B	Identificar fatores prognósticos em pacientes com carcinoma de orofaringe tratados com radioterapia de intensidade modulada.	O tabagismo atual é o único fator prognóstico significativo para o controle locorregional e sobrevida global em pacientes com tumores da orofaringe positivos para HPV. Parar de fumar gera grande benefício em termos de controle do tumor, toxicidade e economia da saúde.
2016/Hatcher <i>et al.</i> , <sup>(20)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Esclarecer a associação entre o uso do tabaco e os resultados cirúrgicos do CCP.	O uso do tabaco está associado a resultados ruins de câncer, incluindo recidiva, segundo câncer primário, diminuição da qualidade de vida, cicatrização deficiente, toxicidade cutânea e da mucosa, e diminuição do tempo de sobrevivência.
2016/Petersen <i>et al.</i> , <sup>(21)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Avaliar os efeitos da exposição a cigarros em pacientes não tratados anteriormente.	Aqueles que nunca fumaram foram identificados como pacientes prognosticamente favoráveis para sobrevida global e sobrevida livre de recorrência.

---

2016/ Sun <i>et al.</i> , <sup>(22)</sup>	Estudo de Coorte retrospectivo. N.E.: 2B	Avaliar o valor prognóstico do tabagismo e consumo de álcool e investigar suas relações com outras características clinicopatológicas em pacientes com câncer esofágico.	A exposição combinada ao tabagismo pesado e à bebida alcóolica pode afetar substancialmente a progressão do tumor em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico tratados com cirurgia radical.
2015/ Zheng <i>et al.</i> , <sup>(23)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Avaliar o efeito do tabagismo na sobrevida a longo prazo e para esclarecer se ele está associado à resistência à quimioterapia em pacientes com carcinoma espinocelular esofágico.	Resultados indicaram uma interação entre tabagismo e quimioterapia, provavelmente por induzir quimiorresistência, redução da oxigenação ou alteração da função imunológica.
2014/ Chen <i>et al.</i> , <sup>(24)</sup>	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Investigar se o tabagismo tem efeito no prognóstico de homens com carcinoma nasofaríngeo.	O tabagismo afeta negativamente o prognóstico de pacientes com CCP tratados por radioterapia. O hábito de fumar foi significativamente associado ao risco três vezes maior de mortalidade específica por câncer e recidiva tumoral.
2014/ Al-Mamgani <i>et al.</i> , <sup>(25)</sup>	Estudo de coorte prospectivo. N.E.: 2B	Relatar o resultado a longo prazo de 549 pacientes com câncer glótico tratados por radioterapia, avaliação prospectiva da qualidade de vida e de voz.	Os pacientes que continuaram a fumar após diagnóstico apresentaram controle local de doença mais pobre, maior incidência de segundo primário e menores taxas de sobrevida global em comparação aos que pararam de fumar.

2014/ Guo <i>et al.</i> , (26)	Ensaio clínico randomizado. N.E.: 1B	Esclarecer a hipótese de que o tabagismo está associado ao prognóstico biológico e ao desfecho clínico para o carcinoma nasofaríngeo.	Descobriu-se que o consumo de cigarros está significativamente associado ao aumento da incidência de falência locorregional e progressão da doença.
2014/ Sharp <i>et al.</i> , (27)	Estudo de Coorte prospectivo. N.E.: 2B	Investigar se o tabagismo no diagnóstico é um fator prognóstico independente para a sobrevida específica no CCP e se a associação varia por local do tumor e tipo de tratamento.	Entre os pacientes com CCP, o fumo aumentou a taxa de morte relacionada ao câncer dentro de cinco anos após o diagnóstico. Tabagismo influencia nos resultados cirúrgicos e na recorrência da doença.

## 5. DISCUSSÃO

Na análise dos resultados dos estudos primários selecionados, há evidências de que fumar pode influenciar consistentemente a vida do paciente com câncer de cabeça e pescoço. O tabagismo pode acarretar diminuição de sobrevida, risco aumentado de mortalidade, piores resultados do tratamento oncológico, recorrência de câncer, surgimento de segundo tumor primário e influenciar substancialmente no aumento de comorbidades. Para facilitar o entendimento de como/onde essa influência acontece, dividiu-se didaticamente as categorias que se seguem.

### 5.1. Tabagismo, sobrevida e mortalidade

Há uma forte relação entre tabagismo e sobrevida. Essa associação foi significativa em todos os estudos analisados nesta revisão de literatura. Para todos os sítios anatômicos estudados, encontrou-se evidências de uma associação entre pior sobrevida e histórico geral de tabagismo. Quanto mais pesados os pacientes fumavam, pior o prognóstico que eles sofriam, ou seja, o prognóstico ruim depende de frequência, intensidade e duração do uso do tabaco, é um efeito dose-dependente. O status do tabagismo no momento do diagnóstico de CCP está associado a pior sobrevida, seja ela global ou livre de doença<sup>(14, 18, 24, 26)</sup>.

Em análises separadas, quando usa-se o número de maços de cigarros fumados por ano ou a duração do tabagismo, em vez do histórico geral de tabagismo, associações igualmente fortes foram encontradas. Por exemplo, pacientes com câncer de laringe / hipofaringe que fumaram  $\geq$  20 maços de cigarros tinham risco aproximadamente 3 vezes maior de morrer do que aqueles que nunca fumaram. Da mesma forma, para o câncer da cavidade oral, os pacientes que fumaram  $\geq$  20 maços de cigarros tinham um risco de morte cerca de 2,5 vezes maior do que os que nunca fumaram <sup>(14)</sup>.

O fumo aumentou a taxa de morte relacionada ao câncer dentro de cinco anos após o diagnóstico. Aqueles definidos como fumantes atuais (que fumaram pelo menos uma vez a cada mês no ano anterior ao diagnóstico) apresentam um risco de mortalidade em torno de 70% maior em comparação com pessoas que nunca fumaram, enquanto os fumantes anteriores tinham por volta de 40% de probabilidade de morrer durante o acompanhamento <sup>(15, 27)</sup>.

### *5.2. Tabagismo e as modalidades de tratamento oncológico*

Uma maneira pela qual fumar pode influenciar a sobrevivência é através de seus efeitos sobre a resposta ao tratamento. Um crescente corpo de evidências sugere que os fumantes têm um risco aumentado de eventos adversos relacionados ao tratamento e resultados clínicos mais desfavoráveis, em comparação com os não fumantes <sup>(15)</sup>.

O tabagismo afeta negativamente o prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados por radioterapia <sup>(15)</sup>. Os mecanismos biológicos que sustentam essa associação não são totalmente compreendidos, mas o aumento da hipóxia do tumor em fumantes, é uma explicação provável, uma vez que, para uma morte celular equivalente, sob condições de hipóxia, são necessárias doses superiores de radiação. A influência da oxigenação dos tecidos nos resultados do tratamento das neoplasias malignas é grande, sendo a hipóxia classificada como um radioprotetor. Além disso, tem sido sugerido que o tabaco reduz a eficácia da radioterapia através do desencadeamento de uma mutação no gene p53 que poderia promover resistência à radiação <sup>(15, 24)</sup>.

No geral, em pacientes com CCP, observa-se resultados pós-cirúrgicos mais pobres entre os fumantes em comparação com os que nunca fumaram. É frequente o aumento do tempo de internação após tratamento cirúrgico e maiores taxas de

complicações pós operatórias como: acometimentos vasculares, pulmonares, hemorragias, complicações agudas em feridas operatórias, toxicidade cutânea e da mucosa <sup>(20, 22, 27)</sup>.

A tendência de aumento de tempo de internação entre os fumantes atuais tem impacto clínico e econômico. Esse tempo maior tem sido associado à baixa qualidade de vida, aumento do risco de eventos iatrogênicos, incluindo infecção nosocomial e atraso no início da terapia adjuvante, para pacientes cirúrgicos oncológicos potencialmente piorando o prognóstico <sup>(20)</sup>.

O tabagismo também tem impacto no resultado do tratamento quimioterápico. Embora o mecanismo exato para a associação entre tabagismo e quimioterapia não seja conhecido, estudos demonstraram que a nicotina diminuiu a quimiossensibilidade das linhas celulares de câncer de esôfago. Além disso, o fato de o efeito do tabagismo ser notável em fumantes a longo prazo, possivelmente, tem implicações para um fenótipo molecular alternativo, mais agressivo, que pode ter intrinsecamente mais efeito de quimiorresistência, redução da oxigenação ou alteração da função imunológica <sup>(23)</sup>.

### *5.3. Tabagismo, progressão de doença, recorrência e segundo primário*

Uma questão relevante no cenário clínico é que a cessação do tabagismo após o diagnóstico pode melhorar o prognóstico de câncer, diminuindo as complicações do tratamento e o risco de recaída ou segunda malignidade primária. O consumo de cigarros está significativamente associado ao aumento da incidência de falência locorregional da doença <sup>(14, 26)</sup>.

O tabagismo é um fator para o crescimento do tumor, e a fumaça do cigarro age como um agente mutagênico e danificador do DNA que impulsiona a iniciação do tumor em células epiteliais normais. Os cigarros podem causar mutações genéticas e metilação, resultando na transformação de células epiteliais na nasofaringe, uma área em contato com substâncias potencialmente carcinogênicas em cigarros diretamente por inalação. Assim, o tabagismo tem impacto direto sobre as células epiteliais locais, embora não tenha poder suficiente para influenciar, significativamente, metástases à distância <sup>(26, 27)</sup>.

Outro potencial mecanismo imunológico pode estar associado à célula Natural Killer (NK). O tabagismo suprime a ativação das células NK o que pode influenciar ainda mais o microambiente tumoral, acelerar a progressão de doença e aumentar a

carga tumoral. Os efeitos acima foram principalmente baseados no comprometimento da vigilância imunológica do tumor dependente de células NK, incluindo a diminuição da liberação do fator antitumoral e a capacidade enfraquecida de ligar e atacar as células patogênicas na mitose <sup>(24, 26)</sup>.

O hábito de fumar associado aos constituintes do tabaco podem aumentar a agressividade do tumor, estimulando proliferação, angiogênese, migração e alterando a resposta imune antitumoral do hospedeiro <sup>(26)</sup>. Os efeitos mutagênicos da exposição ao tabaco podem induzir alterações genéticas adicionais em pacientes fumantes positivos para o HPV, levando a um fenótipo mais agressivo e a uma maior probabilidade de resistência à terapia <sup>(16,19)</sup>. Até hoje, poucos estudos avaliaram especificamente esta questão e os resultados são conflitantes. Em relação à imunidade antitumoral, o tabagismo e, em particular, a nicotina é conhecida por prejudicar a capacidade de resposta das células T à estimulação antigênica, que poderia interferir tanto na agressividade do tumor, progressão de doença quanto nos resultados do tratamento <sup>(16)</sup>.

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço têm um risco acumulado de 36% de serem diagnosticados com um segundo câncer primário em 20 anos, e os locais mais comuns são cabeça e pescoço e pulmão. O risco de segundas neoplasias primárias é maior em pacientes que continuam a fumar após o diagnóstico. O prognóstico é ruim após o desenvolvimento de um segundo primário e pode ser ainda mais afetado pela continuação do tabagismo <sup>(27)</sup>.

#### *5.4. Outros mecanismos potenciais: aumento de comorbidades*

Comorbidades como doenças cardiovasculares e pulmonares em pacientes com CCP são secundárias ao tabagismo e podem diminuir a capacidade do paciente em tolerar cirurgia e tratamento adjuvante intensivo contra o câncer, como radioterapia e/ou quimioterapia <sup>(14, 21)</sup>.

Embora o consumo de tabaco induza múltiplos outros distúrbios que podem afetar a sobrevida global, a razão pela qual o tabagismo afeta negativamente o prognóstico específico do câncer ainda é difícil de ser evitada, uma vez que o tabaco pode induzir alterações genéticas adicionais que levam a um fenótipo mais agressivo. Além disso, fumar de longa data pode causar sérios distúrbios de difusão de oxigênio e danos microvasculares, reduzindo, assim, o oxigênio circulante e também reduzindo a oxigenação do tumor <sup>(16, 19, 24)</sup>.



Estudos demonstram que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço que relatam o tabagismo atual/recente, tiveram uma carga maior de sintomas (tosse, boca seca, problemas dentários, deglutição prejudicada, dor e outros) quando comparados aos ex-fumantes e aos que nunca fumaram. Além disso, aqueles que fumam possuem vários desafios sociodemográficos, clínicos e psicossociais adicionais que podem colocá-los em uma desvantagem geral em comparação com ex-fumantes e não fumantes <sup>(17)</sup>.

O uso do tabaco é um provável fator que contribui para o aparecimento de diversas comorbidades, é possível que parte do impacto negativo do tabagismo sobre os resultados em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço seja mediado por comorbidades, o que poderia aumentar a probabilidade de desfechos clínicos adversos. Esses achados podem ter implicações potenciais sobre o uso do histórico de tabagismo na estratificação de risco para esses pacientes <sup>(15, 21, 24)</sup>.

#### *5.5. Implicações para a prática clínica*

Os estudos analisados mostraram que a maior parte da melhora no prognóstico pode ser atribuída à descontinuidade do tabagismo. Isso pode indicar que até mesmo a cessação do tabagismo pouco antes da terapia poderia ter um impacto favorável. Os cuidados centrados no paciente podem ser melhorados com a provisão de apoio à cessação do tabagismo baseado em evidências, em combinação com o conhecimento de como o tabagismo pode afetar os resultados do tratamento e suas implicações diretas nos desfechos clínicos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O histórico de uso do tabaco, seja ele atual ou antecedente ao diagnóstico, foi fortemente associado a piores desfechos clínicos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O conhecimento do uso do tabaco e o risco de complicações nessa população podem fornecer uma oportunidade para implementar estratégias de redução de risco. Espera-se que os resultados deste trabalho ajudem a aumentar a conscientização sobre o impacto sanitário e econômico do tabagismo e que seja uma ferramenta útil para definição de medidas mais eficazes e eficientes na luta contra o tabagismo, associadas às Políticas Públicas.

## REFERÊNCIAS

1. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo/Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-Americana de Saúde. CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde Décima Revisão. 2008; São Paulo, Brasil [Acesso em 03 de dezembro de 2018]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O tabagismo no Brasil: morte, doença e política de preços e impostos. 2017; Rio de Janeiro, Brasil [Acesso em: 11 de dezembro de 2018]. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/89c1388041576b22a014e2c6d1aa65ee/Flyer\\_tabagismo\\_Brasil.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=89c1388041576b22a014e2c6d1aa65ee](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/89c1388041576b22a014e2c6d1aa65ee/Flyer_tabagismo_Brasil.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=89c1388041576b22a014e2c6d1aa65ee)
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Med.* 2006;3(11):e442.
4. Biazevic MGH, Castellanos RA, Antunes JLF, Michel-Crosato E. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. *Cad Saúde Pública* 2006;22(10):2105-14.
5. de Melo Alvarenga, L, Torreglosa Ruiz, M, Pavarino-Bertelli, ÉC, Cabral Ruback, MJ, Maniglia, JV, Goloni-Bertollo, EM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2008;74(1):68-73.
6. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24(1):9-17.
7. Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL, et al. Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2012; 41 (4):186-91.
8. Santos RAS, Portugal FB, Felix JD, Santos PMO, Siqueira MM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer no trato aerodigestivo superior: relevância dos fatores de risco álcool e tabaco. *Rev Brasil cancerol.* 2012; 58(1):21-29.
9. Cantarino C, Cantarino C. O tratamento de tabagismo para o paciente com câncer. *Rede Câncer - INCA.* 2011; (16):38-40.

10. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, Belo Horizonte. 2011; 5(11): 121-136.
11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm*. 2008; 17 (4): 758-764.
12. Fineout-Overholt E, Stillwell SB. Asking compelling, clinical questions. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice*. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincot Williams & Wilkins; 2011: 25-39.
13. Oxford Centre for Evidence - Based Medicine. Institute of Health Sciences Old Road Campus. Levels of evidence. [Acesso em 10 de dezembro de 2018]. Disponível em: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels.html](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels.html)
14. Abrahão R, Anantharaman D, Gaborieau V, Abedi-Ardekani B, Lagiou P, Lagiou A, et al. The influence of smoking, age and stage at diagnosis on the survival after larynx, hypopharynx and oral cavity cancers in Europe: The ARCAGE study. *International Journal of Cancer*. 2018;143(1):32-44.
15. Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *International Journal of Cancer*. 2018;143(5):1114-27.
16. Mirghani H, Leroy C, Chekourry Y, Casiraghi O, Aupérin A, Tao Y, et al. Smoking impact on HPV driven head and neck cancer's oncological outcomes? *Oral Oncology*. 2018;82:131-7.
17. Sterba KR, Garrett-Mayer E, Carpenter MJ, Tooze JA, Hatcher JL, Sullivan C, et al. Smoking status and symptom burden in surgical head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2017;127(1):127-33.
18. Giraldi L, Leoncini E, Pastorino R, Wunsch-Filho V, de Carvalho M, Lopez R, et al. Alcohol and cigarette consumption predict mortality in patients with head and neck cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2843-51.

19. Liskamp CP, Janssens GO, Bussink J, Melchers WJ, Kaanders JH, Verhoef CG. Adverse effect of smoking on prognosis in human papillomavirus-associated oropharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2016;38(12):1780-7.
20. Hatcher JL, Sterba KR, Tooze JA, Day TA, Carpenter MJ, Alberg AJ, et al. Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016;38(5):700-6.
21. Peterson LA, Bellile EL, Wolf GT, Virani S, Shuman AG, Taylor JM, et al. Cigarette use, comorbidities, and prognosis in a prospective head and neck squamous cell carcinoma population. *Head Neck*. 2016;38(12):1810-20.
22. Sun P, Chen C, Zhang F, Yang H, Bi XW, An X, et al. Combined heavy smoking and drinking predicts overall but not disease-free survival after curative resection of locoregional esophageal squamous cell carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2016;9:4257-64.
23. Zheng Y, Cao X, Wen J, Yang H, Luo K, Liu Q, et al. Smoking affects treatment outcome in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma who received chemotherapy. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123246.
24. Chen C, Shen LJ, Li BF, Gao J, Xia YF. Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):409-15.
25. Al-Mamgani A, van Rooij PH, Mehilal R, Verduijn GM, Tans L, Kwa SL. Radiotherapy for T1a glottic cancer: the influence of smoking cessation and fractionation schedule of radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(1):125-32.
26. Guo SS, Huang PY, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Zhang L, et al. The impact of smoking on the clinical outcome of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy. *Radiat Oncol*. 2014;9:246.
27. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2579-90.