

O TABACO É UM DOS PRINCIPAIS FATORES ETIOLÓGICOS DO CÂNCER BUCAL: CONCEITOS ATUAIS.

TOBACCO IS A MAJOR ETIOLOGICAL FACTOR OF ORAL CANCER:
UPDATE CONCEPTS.

Renata Bianco Consolaro¹
Adriana Demathé²
Éder Ricardo Biasoli³
Glauco Issamu Miyahara³

RESUMO: Neoplasia, câncer ou tumor são sinônimas genéricas, usadas para designar um grupo composto de doenças que afetam qualquer parte do organismo e têm como principal característica comum a proliferação celular anormal, geralmente rápida, desordenada e desenfreada. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) o câncer é a principal causa de morte mundial. Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes, 7.6 milhões (ou 13%) de todas elas foram por câncer. Dentre os fatores que favorecem seu desenvolvimento, o tabagismo é considerado um dos principais vilões. Assim sendo, neste artigo, discutiremos sobre os conceitos básicos e atualidades a cerca do câncer bucal e o consumo do tabaco.

UNITERMOS: Neoplasias bucais, tabaco, fatores etiológicos

INTRODUÇÃO

Neoplasia, câncer ou tumor são sinônimas genericamente usadas para designar um grupo composto por mais de 100 doenças que afetam qualquer parte do organismo e têm como característica comum principal a proliferação celular anormal, geralmente rápida, desordenada e desenfreada^{10,11,19}.

De origem latina, cancer significa caranguejo, esse termo foi associado à doença, pois o médico grego Hipócrates por volta do ano 400 a.C. comparou as veias que irradiam de alguns tumores de mama às pernas de um caranguejo. Assim, nomeando-a de karkinoma (carcinoma), palavra grega que também significa caranguejo, e a mesma associação chegou ao latim^{4,12}.

Conceitualmente, **Neoplasia** (do grego, *neo*, novo + *plasma*, tecido, coisa formada, ou seja, significa massa tecidual anormal resultante de um crescimento autônomo, progressivo e com proliferação celular excessiva, não coordenada com a dos tecidos normais^{4,12}.

REVISÃO

A célula cancerosa descende de uma única ancestral, que num dado momento, muitos anos antes do tumor tornar-se visível, iniciou seu próprio

programa de reprodução, em função do acúmulo de mutações em genes específicos^{4,12}.

Em especial duas classes de genes desempenham papel importante no desenvolvimento do câncer, os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Resumidamente, os proto-oncogenes codificam proteínas que regulam, entre outras funções, o controle da divisão celular, produção de enzimas e moléculas de adesão. Quando os proto-oncogenes são alterados, um gene modificado, chamado oncogene, é formado. As alterações dos oncogenes são fundamentais no desenvolvimento de cânceres. Já os genes supressores de tumor regulam negativamente o crescimento e diferenciação celular. Nas células normais as funções dos genes supressores são de controlar o crescimento. O equilíbrio entre genes indutores e supressores é essencial para controlar a taxa de divisão nas células normais^{4,12}.

Os proto-oncogenes são genes que codificam proteínas que regulam, entre outras coisas, o controle da divisão celular. Quando alterados formam os oncogenes, que como não possuem um mecanismo de controle, gerencia a excessiva multiplicação celular. As alterações nos proto-oncogenes mais estudadas são aquelas que envolvem a família dos genes *ras*, *C-myc*, *Ciclina*

1 - Doutoranda em Patologia Bucal na Universidade de São Paulo – Faculdade de Odontologia de Bauru e Professora Substituta da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Faculdade de Odontologia de Araçatuba.

2 - Doutoranda em Estomatologia – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Odontologia – Departamento de Patologia e Propedêutica clínica.

3 Professor Adjunto - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Faculdade de Odontologia – Departamento de Patologia e Propedêutica clínica e Centro de Oncologia Bucal

D₁ e ErbB-1. Os Genes Supressores de tumor ou Anti-oncogenes são os responsáveis pela regulação do crescimento e diferenciação celular. Dentre os genes supressores de tumor está o p53. O gene supressor de tumor, p53, pode ser apelidado de “guardião celular”, o mesmo controla angiogênese e induz apoptose de células tumorais. Quando este gene é alterado propicia o desenvolvimento de uma neoplasia maligna^{4,12}.

Quando os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor estão alterados cria-se um ambiente favorável à transformação neoplásica. A criação deste ambiente favorável consiste da participação de fatores de crescimento, entre eles o TGF alfa que induz mitoses nos queratinócitos e a proliferação de vasos (angiogênese). O TGF alfa é um membro da família do Fator de crescimento epitelial (EGF), e possui um receptor nas células epiteliais (EGFR- epidermal growth factor receptor - glicoproteína transmembrana)^{4,12}.

Os danos genéticos não letais, mais as alterações dos proto-oncogenes e anti-oncogenes, mais a alteração nos genes da apoptose são responsáveis por alterações fenotípicas e genotípicas levando, desta forma, no desenvolvimento dos cânceres. Estes são processos progressivos e que envolvem etapas múltiplas e cumulativas que se denomina carcinogênese ou oncogênese^{4,12}.

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) o câncer é a principal causa de morte mundial. Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes, 7.6 milhões (ou 13%) de todas elas foram por câncer. Os principais tipos de neoplasia que geram a mortalidade global são os de pulmão (1.3 milhões de mortes/ano), estômago (quase 1 milhão de mortes/ano), fígado (662.000 de mortes/ano), cólon (655.000 de mortes/ano) e mama (502.000 de mortes/ano). Mais que 70% de todas estas mortes acontecem em países de média e baixa renda. As projeções de incidência estimam um aumento progressivo do número de mortes por câncer, 9 milhões de mortes por câncer em 2015 e 11.4 milhões morrendo em 2030¹⁹.

No Brasil, de acordo com a publicação, *Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil*, pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)¹¹ as estimativas para o ano de 2010, válidas também para 2011, indicam aproximadamente 489.270 novos casos de câncer. Sendo os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, os de próstata e pulmão nos homens e mama e colo de útero nas mulheres, acompanhando o mesmo perfil de magnitude observada mundialmente. A distribuição geográfica brasileira mostra que as regiões Sul e Sudeste com as maiores taxas de incidência, enquanto as regiões Norte e Nordeste as menores. Na região Centro-Oeste o padrão se mostra intermediário¹¹.

Ainda segundo a publicação do INCA, no ranking das neoplasias mais frequentes, a cavidade bucal encontra-se em sétimo lugar, com aproximadamente 14.120 novos casos para 2010, sendo destes 10.330 casos em homens e 3.790 em mulheres¹¹.

Neoplasias bucais são aquelas que se iniciam na cavidade bucal, o que inclui lábios, mucosa bucal, dentes, gengivas, os primeiros dois terços da língua, soalho da boca, palato duro, região dos terceiros molares e trígono retromolar. Quando localizadas no terço posterior da língua, palato mole, amígdalas, pilares amigdalianos e nas paredes faríngeas laterais e posteriores são classificadas como neoplasia orofaríngea. A diferenciação destas estruturas se faz importante, pois nelas há diferentes tipos celulares e teciduais, o que pode gerar diferentes tipos de neoplasias e assim influenciar diretamente no tratamento e no prognóstico do paciente.

Na cavidade bucal as neoplasias a localização mais frequente são a língua (26%) e o lábio (23%), principalmente o inferior. Outros 16% são encontrados no soalho da boca e 11% nas glândulas salivares menores. O restante é encontrado nas gengivas e outros locais^{2,8}.

Mais de 90% dos cânceres de boca e orofarínge são carcinomas espinocelulares^{2,6}, também denominados carcinomas de células escamosas ou carcinomas epidermóides. Os 10% restantes são melanomas, carcinomas glandulares, sarcomas dos tecidos moles e duros, tumores odontogênicos, linfomas não-Hodgkin's e metástases de tumores primários localizados em outras partes do corpo¹⁷ Como nas demais localizações corpóreas, na cavidade bucal os fatores etiológicos envolvidos na patogenia da doença são multifatoriais, podendo ser intrínsecos e/ou extrínsecos. A esses fatores que predispõe seu desenvolvimento dá-se o nome de agentes carcinogênicos, oncogênicos ou fatores de risco, ou seja, são agentes químicos, físicos ou biológicos que tem capacidade de provocar e/ou contribuir para que mutações celulares somáticas aconteçam e a doença se desenvolva. Os agentes carcinogênicos podem atuar como iniciadores (causar alteração no DNA) e/ou promotores (alterações de maturação). Como exemplo de carcinogênese química: em modelos experimentais (DMBA), tabaco, álcool e outros. Carcinogênese física: radiação ultravioleta e ionizante. Carcinogênese biológica: vírus oncogênicos DNA; HPV, HBV e vírus RNA, muitos destes já bem estabelecidos na literatura mundial^{4,8,10,11,12,19}.

Oitenta por cento dos casos de câncer tem relação com o meio ambiente, no qual encontramos um grande número de fatores de risco. Entende-se por ambiente o meio em geral, o ambiente ocupacional, o ambiente de consumo, o ambiente social e cultural. As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os “hábitos” e o “estilo

de vida” adotados, podem determinar diferentes tipos de câncer^{10,11,19}.

Dentre os agentes carcinogênicos que promovem o câncer bucal o uso de produtos do tabaco destaca-se como um dos principais fatores etiológicos envolvidos na etiopatogenia da doença. Nos Estados Unidos estima-se que em 75% das neoplasias bucais esses fatores estejam envolvidos¹⁶. No entanto, vários outros fatores de riscos não podem ser desconsiderados, como a condição sistêmica do indivíduo, a exposição solar, idade, hereditariedade, infecções virais (papiloma vírus, herpes vírus, HIV e outros), uso de clareadores dentários, imunossupressão, deficiências nutricionais, higienização deficiente, entre outros^{4,8,10,11,12,19}.

O tabaco advém de uma planta de nome científico *Nicotiana tabacum*, da qual é extraída uma substância chamada nicotina. Seu uso milenar surgiu aproximadamente no ano 1.000 a C., iniciado no continente africano e asiático. Nas sociedades indígenas da América Central, era utilizada em rituais mágicos-religiosos com objetivo de purificar, contemplar, proteger e fortalecer os ímpetus guerreiros, além de acreditar que a mesma tinha o poder de predizer o futuro. A planta chegou ao Brasil provavelmente pela migração de tribos tupis-guaranis. A partir do século XVI, o seu uso foi introduzido na Europa, por Jean Nicot, diplomata francês vindo de Portugal e residente no Brasil, após ter-lhe cicatrizado uma úlcera de perna, até então incurável. Seu uso espalhou-se por todo mundo a partir de meados do século XX, com ajuda de técnicas avançadas de publicidade e marketing, que se desenvolveram nesta época. Atualmente o fumo é cultivado em todas as partes do mundo e é responsável por uma atividade econômica que envolve bilhões de dólares⁷.

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo. A OMS estima que um terço da população mundial adulta, isto é, 1 bilhão e 200 milhões de pessoas (entre as quais 200 milhões de mulheres), sejam fumantes. Pesquisas comprovam que aproximadamente 47% de toda a população masculina e 12% da população feminina no mundo fumam. Enquanto nos países em desenvolvimento os fumantes constituem 48% da população masculina e 7% da população feminina, nos países desenvolvidos a participação das mulheres mais do que triplica: 42% dos homens e 24% das mulheres têm o comportamento de fumar^{10,11,19}.

Muitos estudos desenvolvidos até o momento evidenciam sempre o mesmo: o consumo de derivados do tabaco causa quase 50 doenças diferentes, principalmente as doenças cardiovasculares, o câncer e as doenças respiratórias obstrutivas crônicas^{10,11,19}. O total de mortes devido ao uso do tabaco atingiu a cifra de 4,9 milhões de mortes anuais, o que corresponde a mais de 10 mil mortes por dia. Caso as atuais tendências de expansão do seu consumo

sejam mantidas, esses números aumentarão para 10 milhões de mortes anuais por volta do ano 2030, sendo metade delas em indivíduos em idade produtiva, ou seja entre 35 e 69 anos^{10,11,19}.

Preparado de diferentes maneiras o tabaco pode ser consumido na versão com fumaça ou sem fumaça. Dentre as maneiras de consumo cigarro manufaturado é a forma mais prevalente de consumo^{10,18,19}.

O tabaco com fumaça apresenta-se na forma de cigarros manufaturados, cigarros de palha, cigarrilhas, charutos, cachimbos e narguilé. O consumo narguilé tem sofrido uma grande ascensão de consumo não só no Oriente Médio, como também nas demais partes do mundo, principalmente entre a população mais jovem. Em contraste com o consumo de cigarro, uma sessão de fumar narguilé libera maiores quantidades substâncias tóxicas^{1,10,19}.

O uso do tabaco sem fumaça pode ser mascado em “plug” ou tijolos, “twist” ou corda, “finecutt ou finamente picado e “scrap ou em pedaços, simplesmente colocado na mucosa ou “snuff” e cheirado na forma de rapé^{7,10,19}. As evidências de que o tabaco sem fumaça contribui para o desenvolvimento do câncer bucal foram recentemente confirmadas pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer^{5,10}. Muitos tipos de tabaco sem fumaça são comercializados para uso oral ou nasal, e todos contêm diferentes quantidades de nicotina e nitrosaminas. Centenas de milhões de pessoas são viciadas em tabaco sem fumaça, e da utilização por parte dos jovens está a aumentar em muitos países^{5,10}.

Devido a diferenças de pH de acordo com o tipo de tabaco consumido seu local de absorção pode variar. Nos cigarros, a nicotina presente é absorvida nos pulmões. O fumo do tabaco dos cigarros é ácido (pH 5,5 – 6,0), assim a nicotina que se comporta como uma base fraca (pKa=8,0) está em sua maioria ionizada, não conseguindo atravessar as membranas celulares. Sendo assim, há absorção bucal muito fraca mesmo mantendo o fumo na boca, contudo, nos pulmões existe um pH fisiológico que vai tamponar a nicotina, o que conjugado com a enorme superfície de contacto vai permitir a sua rápida passagem pelas membranas. Já o fumo do tabaco de cachimbo, como tem um pH básico (6,5 ou mais alto) vai fazer com que a nicotina se encontre em sua maioria na forma não ionizada, sendo então bem absorvida através da mucosa da boca. O tabaco de mascar tem formulações com pH alcalino, o que vai facilitar a absorção da nicotina através da mucosa bucal⁹.

O câncer bucal e o consumo do tabaco têm relação já bem estabelecida na literatura mundial. Seu consumo é um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer, aumentando o risco relativo em sete a dez vezes quando comparado a não fumantes^{14,15,18}.

O ato de fumar aumenta o risco de câncer significativamente, porém esse aumento depende

tanto da quantidade de consumo diária quanto da duração do hábito, configurando um efeito dose-dependente^{15,18}.

Cerca de 90% das pessoas com câncer de boca ou garganta fumam cigarros, cachimbos, charutos ou mascam fumo e o risco de desenvolver esses cânceres aumenta de acordo com a quantidade de fumo consumida. Ou seja, quanto mais a pessoa fuma, maior o risco⁸.

Fumantes têm 6 a 16 vezes mais chances de apresentar esses cânceres que os não-fumantes. Cerca de 37% dos pacientes aparentemente curados da doença, mas que insistem no hábito de fumar, vão ter um segundo câncer de boca, garganta ou laringe, comparados a apenas 6% dos que param de fumar. A fumaça do cigarro, cachimbo ou charuto pode causar câncer em qualquer parte da boca ou garganta, além da laringe, pulmões, esôfago, rins, bexiga e vários outros órgãos. Além disso, fumar cachimbo aumenta consideravelmente o risco de câncer no lábio, o local que toca a haste do cachimbo. Mascar fumo está associado ao aparecimento de câncer nas bochechas, gengivas e na parte interna do lábio. Mascar fumo aumenta em 50 vezes o risco de aparecimento de câncer nesses locais. Geralmente, o câncer associado ao hábito de mascar fumo aparece como leucoplasia ou eritroplasia. O fumo passivo também é fator de risco⁸.

O consumo do tabaco e o excesso do consumo de álcool são os principais fatores de risco no desenvolvimento do câncer da cavidade bucal e faringe¹³. O risco de desenvolvimento de câncer na região orofaríngea atribuído ao consumo de álcool e tabaco é estimado em 80% nos homens e 61% nas mulheres, 74% do total de casos. Esses dois fatores são sinérgicos e fumantes pesados (+40 cigarros por dia) e bebedores pesados (+30 drinques por semana) têm 38 vezes mais chances de desenvolver câncer do que os abstêmios. Associado ao consumo de álcool tem-se as deficiências nutricionais, o que parece contribuir de forma independente para a carcinogênese bucal³.

CONCLUSÃO

Mesmo que o número de estudos publicados referentes à correlação do tabaco e do câncer de boca seja expressivo, em sua maioria estes estudos apresentam limitações metodológicas e dificuldades éticas. No entanto, é evidente a atuação do tabaco na etiopatogenia da doença, o que nos leva cada vez mais a atuarmos no combate e na prevenção a esse fator.

ABSTRACT

Neoplasm, tumor or cancer generic synonymies are used to designate a group of diseases that affect any part of the body. Their main common feature is the abnormal cell proliferation, usually rapid, uncontrolled and unrestrained. According to World Health

Organization (WHO) cancer is the leading cause of death worldwide. In 2005, a total of 58 million deaths, 7.6 million (or 13%) of all of them were cancer. Among the factors that favor its development, the tobacco is considered one of the main villains. Therefore, this article, we will discuss the basics and updates about oral cancer and tobacco consumption.

UNITERMS: *Tobacco, mouth neoplasms, etiology*

REFERÊNCIAS

1. Al Rashidi M, Shihadeh A, Saliba NA. Volatile aldehydes in the mainstream smoke of the narghile waterpipe. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46: 3546-9.
2. Beenken SW, Urist MM. Head and neck tumors. In: Way LW, Doherty GM. *Current surgical diagnosis and treatment.* 11.ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003. p. 282-97.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988; 48: 3282-7.
4. Brasileiro Filho G. *Bogliolo: patologia geral.* 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
5. Cogliano V, Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 708.
6. Coleman JJ, Sultan MR. Tumors of the head and neck. In: Schwartz SI. *Principles of surgery.* 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 601-65.
7. Figliolia, SLC. Perfil do usuário de tabaco sem fumaça. Bauru, 2001. 101f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
8. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 79-115.
9. International Agency for Research on Cancer – IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: smokeless tobacco and some tobacco-specific N-Nitrosamines. v.89. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf> > Acesso em 22 fev. 2011.
10. Instituto Nacional do Câncer–INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf> > Acesso em: 22 fev. 2011.
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins: *patologia básica.* 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
12. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol.* 1997; 33: 302-12.

13. Lodi GL, Sardella A, Carrassi A. Oral cancer prevention and dentists' attitude towards smoking. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995; 31B:153.
14. Schmidt BL, Dierks EJ, Homer L, Potter B. Tobacco smoking history and presentation of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 1055-8.
15. Silverman Junior S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132 Suppl: 7S-11S.
16. Van der Waal R, van der Waal I. Oral non-squamous malignant tumors; diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12: E486-91.
17. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005; 41:244-60.
18. World Health Organization – WHO. Health topics: tobacco. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>> Acesso em 22 fev. 2011.

Endereço para correspondência

Dr. Glauco Issamu Miyahara

Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP
miyahara@foa.unesp.br.