



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

THAÍS GONZALEZ FERREIRA

***MORBIS ARTIFICUM: EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E O
RISCO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO***

PIRACICABA

2021

THAÍS GONZALEZ FERREIRA

***MORBIS ARTIFICUM: EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS E O
RISCO DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgiã Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Alan Roger Santos-Silva

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PELA ALUNA THAÍS GONZALEZ FERREIRA E ORIENTADA PELO PROF. DR. ALAN ROGER SANTOS-SILVA

PIRACICABA

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

F413m	Ferreira, Thaís Gonzalez, 1999- <i>Morbis Artificum</i> : exposições ocupacionais e o risco de câncer de cabeça e pescoço / Thaís Gonzalez Ferreira. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2021. Orientador: Alan Roger dos Santos Silva. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. 1. Neoplasias de cabeça e pescoço. 2. Exposição ocupacional. I. Santos-Silva, Alan Roger, 1981-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.
-------	---

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: *Morbis Artificum*: occupational exposures and risk of head and neck cancer

Palavras-chave em inglês:

Head and neck neoplasms

Occupational exposure

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 15-10-2021

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados pais, José Carlos de Macedo Ferreira e Solange Eiko Ussui Gonzalez Ferreira, como agradecimento por todo o apoio emocional e financeiro para que eu pudesse realizar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. Antonio José de Almeida Meirelles.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do Senhor Diretor Prof. Dr. Francisco Haiter Neto.

Ao Coordenador de Graduação, Prof. Dr. Wander José da Silva.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alan Roger Santos-Silva, por todo o apoio e suporte para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, José Carlos de Macedo Ferreira e Solange Eiko Ussui Gonzalez Ferreira, por me incentivarem e apoiarem durante toda minha jornada na faculdade.

Ao meu irmão e melhor amigo, Gustavo Gonzalez Ferreira, por todos os esforços realizados por mim.

RESUMO

Os cânceres de cabeça e pescoço possuem fatores de risco conhecidos: uso de tabaco, álcool e infecção por HPV e EBV. Entretanto, uma grande quantidade de tumores não pode ser explicada por esses fatores de risco. As exposições ocupacionais já demonstraram seu importante papel no contexto da oncologia geral. Portanto, torna-se importante entender como funciona esse impacto ocupacional para os tumores malignos de cabeça e pescoço. Assim, o objetivo desse trabalho foi revisar a literatura no banco de dados PubMed, no que diz respeito às exposições ocupacionais que podem aumentar o risco de desenvolvimento da doença. A partir dessa revisão, conclui-se que diversas substâncias possuem um papel claro no desenvolvimento de cânceres de diversos sítios localizados na cabeça e no pescoço. Essas informações podem auxiliar a implementação de medidas preventivas nos ambientes de trabalho, além de conscientizar a população sobre os riscos aos quais são expostas diariamente, a fim de contribuir para a redução da incidência do câncer ou modificação da sua progressão.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço. Exposição ocupacional.

ABSTRACT

Head and neck cancers have known risk factors: tobacco use, alcohol use and HPV and EBV infection. However, a substantial number of tumors cannot be explained by these main risk factors. Occupational exposures have already demonstrated their important role in the context of general oncology. Therefore, it is relevant to understand how this occupational impact works for malignant head and neck tumors. Thus, the objective of this study was to review the literature in the PubMed database, with regard to occupational factors that may increase the risk of developing this disease. From this review, it was concluded that several substances have a clear role in the development of cancers from different types of sites in head and neck. This information can help to implement preventive measures in work environments, in addition to making a population aware of the risks to which they are exposed daily, in order to contribute to the reduction of cancer incidence or modification of its progression.

Key words: Head and neck neoplasms. Occupational exposure.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 PROPOSIÇÃO	13
3 REVISÃO DA LITERATURA	14
4 DISCUSSÃO	15
4.1 Cavidade nasal e seios paranasais	
4.1.1 Formaldeído	
4.1.2 Pó de couro	
4.1.3 Pó de madeira	
4.1.4 Produção de álcool isopropílico	
4.1.5 Níquel	
4.1.6 Cromo	
4.1.7 Poeira têxtil	
4.2 Cavidade oral	
4.2.1 Gases de soldagem	
4.2.2 Amianto	
4.2.3 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
4.2.4 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo	
4.2.5 Pó de concreto	
4.2.6 Fuligem de chaminé	
4.2.7 Fumaça de tabaco	
4.3 Lábios	
4.3.1 Radiação ultravioleta solar	
4.4 Laringe	
4.4.1 Amianto	
4.4.2 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo	
4.4.3 Gases de soldagem	
4.4.4 Pó de couro	
4.4.5 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
4.4.6 Escapamento de motores	
4.4.7 Poeira têxtil	
4.4.8 Indústria de borracha	

- 4.4.9 Pó de madeira
- 4.4.10 Pó de metal
- 4.4.11 Pó de concreto
- 4.4.12 Fuligem de chaminé
- 4.4.13 Óleo e graxa
- 4.4.14 Pó de cimento
- 4.4.15 Formaldeído
- 4.4.16 Fortes névoas de ácido inorgânico
- 4.4.17 Gás mostarda
- 4.4.18 Fumaça de tabaco

4.5 Faringe

- 4.5.1 Gases de soldagem
- 4.5.2 Pó de couro
- 4.5.3 Amianto
- 4.5.4 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
- 4.5.5 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo
- 4.5.6 Pó de cimento
- 4.5.7 Pó de concreto
- 4.5.8 Fuligem de chaminé
- 4.5.9 Pó de madeira

4.6 Nasofaringe

- 4.6.1 Formaldeído
- 4.6.2 Agrotóxicos ou pesticidas
- 4.6.3 Pó de madeira

4.7 Glândulas salivares

- 4.7.1 Radiação X e radiação gama
- 4.7.2 Pó de sílica

4.8 Considerações finais

5 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO 1 – VERIFICAÇÃO DE ORIGINALIDADE E PREVENÇÃO DE PLÁGIO	53

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que os principais fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço são o uso de tabaco, que possui mais de 5.000 produtos químicos, incluindo dezenas de substâncias cancerígenas, sendo os principais os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e as nitrosaminas; o consumo de álcool em excesso, que constitui um risco ainda maior quando associado ao tabaco; e a infecção por Papiloma vírus humano (HPV) ou Epstein-Barr vírus (EBV). Os dois primeiros fatores de risco levam à cânceres classificados como HPV-negativos e possuem uma idade média de diagnóstico de 66 anos. Porém, apesar do conhecimento desses principais fatores de risco, grande parte dos casos de câncer não são associados a estes e não possuem sua etiologia estabelecida (Johnson et al., 2020).

Há séculos sabemos que o trabalho em condições inadequadas e insalubres pode levar a doenças que causam nos profissionais invalidez e, em casos mais graves, até mesmo morte. O fenômeno *Morbis Artificum* foi primeiramente descrito por Bernardino Ramazzini, o pai da medicina do trabalho, em 1743, no seu livro que se trata de doenças ocupacionais. Esse médico italiano descreveu os fatores de risco aos quais diversos profissionais são expostos no ambiente de trabalho e que resultam em doenças ocupacionais (Ramazzini, 1743). Desde então, inúmeros estudos vêm sendo feitos para investigar o papel das profissões no surgimento do câncer, que ocorre quando profissionais são expostos à certas substâncias ou à combinação delas no local de trabalho.

A IARC, Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, classificou algumas dessas substâncias em 4 grupos, sendo 121 agentes como carcinógenos para humanos (grupo 1), 89 agentes como carcinógenos prováveis para humanos (grupo 2A), 319 agentes como carcinógenos possíveis para humanos (grupo 2B) e 500 agentes como não classificáveis quanto à sua carcinogenicidade para humanos (grupo 3), vide tabela 1. Além disso, classificou essas substâncias como contendo evidência suficiente ou evidência limitada de causar câncer para todos os sítios do corpo humano.

Tabela 1 – Critérios para classificação dos agentes quanto a carcinogenicidade

Grupo	Classificação	Critérios
1	Carcinógenos para humanos	Evidências suficientes de causar câncer em humanos e animais de laboratório
2A	Carcinógenos prováveis para humanos	Evidência limitadas de causar câncer em humanos, mas suficiente de causar câncer em animais de laboratório
2B	Carcinógenos possíveis para humanos	Evidências limitadas de causar câncer em humanos e menos do que suficientes em animais de laboratório
3	Não classificáveis quanto à sua carcinogenicidade em humanos	Evidências inadequadas de causar câncer em humanos e animais de laboratório

Fonte: International Agency for Research on Cancer (2019)¹

Essa classificação de substâncias é baseada em evidências científicas extraídas de diversos trabalhos do mundo, que estudam o papel das ocupações no surgimento do câncer. Segundo Sena et al. (2016), os locais de trabalho geralmente têm uma concentração maior de carcinógenos do que outros ambientes fora do trabalho, e as principais profissões relacionadas com o risco de desenvolvimento do câncer de pele foram os trabalhadores rurais, jardineiros, trabalhadores rodoviários e fazendeiros, devido ao contato com pesticidas, arsênio, alcatrão, óleos minerais e lubrificantes, além da radiação solar.

Já Binazzi et al. (2015), descreveram que apesar do câncer nasossinusal ser raro, quando focado em subgrupos histológicos específicos (como o adenocarcinoma) e exposições ocupacionais, a taxa de incidência aumenta exponencialmente.

Além disso, de acordo com Olsson e Kromhout (2021), os cânceres ocupacionais mais frequentes são os de pulmão, de bexiga e mesotelioma e, segundo Straif (2008), mais de 20% dos cânceres de pulmão em homens e 85% a 90% dos casos de mesotelioma masculino devem ser atribuídos a exposições ocupacionais.

¹ International Agency for Reserach on Cancer. Identification of Carcinogenic Hazards to Humans; 2019 [acesso 2021 Jul 10]. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf.

Sabendo que algumas exposições ocupacionais possuem um papel claro no surgimento de vários tipos de câncer no contexto da oncologia geral, é preciso entender como funciona esse impacto ocupacional para os tumores malignos da região de cabeça e pescoço, cujo é o objetivo deste trabalho.

2 PROPOSIÇÃO

A identificação das exposições ocupacionais que são fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço pode auxiliar a implementação de medidas preventivas nos ambientes de trabalho, além de conscientizar a população sobre os riscos aos quais são expostas diariamente, a fim de contribuir para a redução da incidência do câncer ou modificação da sua progressão, a partir do acompanhamento de pessoas mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi revisar a literatura sobre câncer ocupacional de cabeça e do pescoço, a fim de identificar quais são as exposições ocupacionais que levam ao desenvolvimento da doença.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Uma busca da literatura, indiscriminada por ano e por idioma, foi realizada no banco de dados PubMed usando a seguinte estratégia de busca: ("head and neck" OR HNC OR head OR neck OR "upper aerodigestive tract" OR UADT OR mouth[MeSH Terms] OR mouth OR oral OR lip OR tonsil OR tongue OR pharynx[MeSH Terms] OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR throats OR nasopharynx[MeSH Terms] OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR rhinopharynx OR rhinopharyngeal OR choanae OR oropharynx OR oropharyngeal OR hypopharynx[MeSH Terms] OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR laryngopharynx OR laryngopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR larynx OR laryngeal OR sinus OR sinuses OR nasal OR sinonasal OR "salivary gland" OR "salivary glands" OR "parotid gland" OR "parotid glands" OR "sublingual gland" OR "sublingual glands" OR "submandibular gland" OR "submandibular glands" OR parathyroid OR thyroid OR tracheal) AND ("head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck neoplasms" OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR sarcoma OR sarcomas OR carcinogenic OR carcinogenicity) AND ("occupational exposures" OR "occupational exposure" OR "occupation exposure" OR "occupation exposures" OR "professional exposure" OR "professional exposures" OR "morbis artificum" OR "job exposure" OR "job exposures" OR "occupational carcinogen" OR "occupational carcinogens" OR "carcinogenic hazards" OR "exposed worker" OR "exposed workers" OR "occupational factor" OR "occupational factors"). Uma busca manual a partir das listas de referências dos estudos selecionados também foi realizada.

4 DISCUSSÃO

Os cânceres de cabeça e pescoço englobam cânceres localizados na cavidade nasal e seios paranasais, cavidade oral, lábios, glândulas salivares, laringe, faringe e nasofaringe. Juntos, esses sítios ocupam o sexto lugar entre os cânceres mais comuns do mundo, com 890 mil novos casos e 450 mil mortes em 2018, sendo que os homens possuem 2-4 vezes mais chances de desenvolver a doença do que as mulheres (Johnson et al., 2020). Segundo a GLOBOCAN, essa incidência tende a aumentar 30% e pode chegar a 1,08 milhões de novos casos por ano até 2030.

Carton et al., em 2014, perceberam que fatores como tabaco, álcool ou dieta alimentar não eram capazes de explicar a alta incidência de câncer de cabeça e pescoço nas mulheres francesas. Ao analisar a associação entre profissões e câncer de cabeça e pescoço, descobriram que algumas ocupações estavam associadas a um risco aumentado de câncer, assim como alguns setores de indústrias. Por exemplo, processadores de alimentos e bebidas, especialmente os padeiros, apresentaram um risco elevado, que aumentava com o tempo de trabalho. Isso pode ser explicado pela exposição a substâncias como conservantes (nitrosaminas) e agentes de limpeza (formaldeído, tricloreto de nitrogênio). Já os professores apresentavam uma diminuição no risco de desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, assim como o setor da educação.

Montadores de equipamentos eletrônicos/elétricos também apresentaram um risco elevado, que aumentava com o tempo de trabalho, assim como o setor de fabricação de equipamentos de rádio, televisão e comunicação (Carton et al., 2014).

Soldadores podem ser expostos ao amianto e aos fumos de soldagem, o que explica o alto risco apresentado no trabalho. Nesse estudo específico, as mulheres eram expostas à colofônia, que quando degradada pelo calor produz altas quantidades de formaldeído. Além disso, relataram usar ácido clorídrico ou sulfúrico para limpar as peças antes da soldagem, o que os expunha à fortes névoas de ácido inorgânico (Carton et al., 2014).

Os trabalhadores agrícolas são expostos a herbicidas, inseticidas, fungicidas, agrotóxicos, combustíveis, gases de escapamento, poeiras e vírus, o que explica os riscos aumentados para trabalhadores de fazendas de laticínios e

trabalhadores de viveiros e jardineiros encontrados no estudo (Carton et al., 2014). Além disso, trabalhadores ao ar livre, como pescadores, agricultores e jardineiros apresentam alto risco para carcinoma epidermoide labial, associado à exposição à radiação ultravioleta, representando 10,6% do total de casos, um risco 53 vezes maior (Castro et al., 2020).

Esse mesmo autor, em 2017, estudou a exposição ocupacional a solventes clorados (tetracloroeto de carbono, clorofórmio, cloreto de metileno, percloroetileno e tricloroetileno), oxigenados (álcoois, cetonas e ésteres, etilenoglicol, éter dietílico e tetra-hidrofurano) e derivados do petróleo (benzeno, produto de petróleo especial, gasolina, álcool branco e misturas aromáticas leves, diesel, combustíveis e querosene) com o risco de desenvolver câncer de cabeça e pescoço em mulheres. Foi encontrado um risco elevado apenas entre mulheres expostas ao percloroetileno (PCE) e tricloroetileno (TCE), que aumentou com a duração da exposição. Os setores e ocupações relacionados com maiores exposições ao TCE foram lavanderias, calçados e couro, borracha e plásticos, soldadores e eletrônicos. Já ao PCE foram as lavanderias e tinturarias, desengraxantes e montadoras de equipamentos elétricos e eletrônicos (Carton et al., 2017).

Sabe-se que trabalhadores do ramo da construção podem ser expostos à agentes cancerígenos conhecidos ou suspeitos, de acordo com a IARC, como sílica, amianto e pó de cimento. Purdue et al., 2006, avaliaram se as exposições aos quais trabalhadores suecos da construção civil eram expostos, como escapamento de diesel, amianto, solventes orgânicos, pó de metal, pó de madeira, pó de cimento, pó de pedra, asfalto e lã mineral estavam associadas ao risco de câncer de cabeça e pescoço. Foi encontrado um aumento de 50% no câncer de cabeça e pescoço devido à exposição ao amianto, além de um risco aumentado devido à exposição ao pó de cimento.

Castro et al., em 2020, categorizaram as ocupações que mais foram associadas ao risco de câncer bucal e orofaríngeo no Brasil, de 1998 a 2012: serviços de limpeza, mecânica, construção, administração, agricultura e transporte. Trabalhadores do ramo da limpeza são expostos à diversos produtos químicos. Os desinfetantes são considerados os mais perigosos para a saúde. Em relação ao comércio e transporte, sabe-se que motoristas e vendedores ambulantes são

expostos à inalação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) provenientes dos gases de escapamento, além de ingestão oral de poeira contaminada suspensa no ar e contato com a pele. Os mecânicos, além de serem expostos aos HAPs, também são expostos a fibras de amianto, fumos de soldagem, óleos minerais pesados, névoas de ácido fortes, pó de metal, aldeídos e solventes (Castro et al., 2020).

Langevin et al., em 2013, estudaram a relação entre exposição ao pó de madeira, pó de concreto, pó de couro, pó de metal e fuligem de chaminé com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Esse foi o primeiro relato de uma associação significativa entre o risco de câncer de cabeça e pescoço e a exposição ao pó de couro, que aumentou para cada década de exposição.

Khelifi et al., em 2013, avaliou o nível de cromo e níquel (classificados pela IARC como carcinógenos humanos) no sangue de trabalhadores da Tunísia e sua relação com o câncer de cabeça e pescoço. Exposições ocupacionais e profissões como pintores, fazendeiros, mecânicos, pó de madeira, pó de cimento e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos foram avaliadas. Os níveis sanguíneos de cromo em casos de câncer de cabeça e pescoço foram 1,4 vezes maiores do que os dos controles; os de níquel foram 3,6 maiores. Sendo assim, aqueles com alto teor de cromo no sangue tiveram três vezes mais chances de ter câncer de cabeça e pescoço do que aqueles com baixo teor, e aqueles com alto teor de níquel no sangue tiveram 11 vezes mais chances do que aqueles com baixo teor.

É importante mencionar, ainda, que fumar pode aumentar a carga corporal de metais pesados, pois causa a ingestão oral de contaminantes presentes no ambiente de trabalho; e que o cromo na forma de compostos trivalentes ou em sua forma metálica não é considerado carcinogênico (Algranti et al., 2010; Khelifi et al., 2013).

Segundo Gustavsson et al., 1998, o risco de câncer de cabeça e pescoço aumentou para homens suecos expostos à hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, vapores de soldagem e formaldeído.

Paget-Bailly et al., em 2013, encontraram riscos aumentados em homens, que aumentavam com a duração do emprego para bombeiros (exposição a fumaça

do fogo que contém uma ampla gama de carcinógenos), ocupações agrícolas, metalúrgicos, soldadores, ocupações da construção, pescadores, bartenders e encanadores. O câncer hipofaríngeo foi significativamente maior nos ferreiros, e o câncer oral foi maior nos garçons e bartenders, possivelmente explicado pela exposição à fumaça de tabaco. Os pescadores apresentaram riscos aumentados para câncer oral e de laringe, provavelmente devido à exposição ao escapamento do motor. Já as ocupações agrícolas envolvem exposições à diversos agentes como pesticidas, fertilizantes, combustíveis, gases de escapamento, poeiras e vírus.

Seringueiros tem riscos excessivos de câncer de laringe, porque o trabalho na indústria de borracha envolve exposição a diversos agentes cancerígenos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, solventes, pó de borracha e amianto (Paget-Bailly et al., 2013).

Na Tabela 2, encontramos as substâncias classificadas pela IARC em evidência suficiente ou evidência limitada de causar câncer nos sítios localizados na cabeça e no pescoço.

Tabela 2 – Substâncias classificadas como evidência suficiente ou evidência limitada de causar câncer em sítios específicos da cabeça e pescoço

Sítio	Evidência suficiente	Evidência limitada
Cavidade nasal e seios paranasais	Produção de álcool isopropílico Pó de couro Compostos de níquel Rádio-226/228 e seus produtos de decomposição Fumar tabaco Poeira de madeira	Carpintaria e marcenaria Compostos de cromo (VI) Formaldeído Manufatura têxtil
Cavidade oral	Bebidas alcólicas Libras de betel com e sem tabaco Papiloma vírus humano tipo 16 Tabaco sem fumaça Fumar tabaco	Papiloma vírus humano tipo 18
Lábios		Hidroclorotiazida Radiação solar
Glândulas salivares	Radiação X Radiação Gama	Radioiodo, incluindo iodo 131
Laringe	Névoas ácidas fortes inorgânicas Bebidas alcólicas Amianto (todas as formas) Consumo de ópio Fumar tabaco	Papiloma vírus humano tipo 16 Indústria de produção de borracha Gás mostarda Fumaça de tabaco
Faringe	Bebidas alcólicas Libras de betel com tabaco Papiloma vírus humano tipo 16 Fumar tabaco	Amianto Consumo de ópio Processos de impressão Fumaça de tabaco
Nasofaringe	Vírus Epstein Barr Formaldeído Peixe salgado (estilo chinês) Fumar tabaco Poeira de madeira	

Fonte: International Agency for Reserach on Cancer (2021)²

² International Agency for Reserach on Cancer. List of Classifications by cancer sites with suficiente or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1-129; 2021 [acesso 2021 Jul 11]. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf

Como mencionado, diversos estudos fornecem informações de que algumas exposições ocupacionais podem estar relacionadas ao desenvolvimento de câncer em sítios específicos. Tendo isso em mente, cada sítio da cabeça e do pescoço será comentado individualmente a seguir, especificando as principais substâncias que podem aumentar o risco do aparecimento de câncer no local.

4.1 Cavidade nasal e seios paranasais

Os tumores da cavidade nasal e seios paranasais são raros, correspondendo a 5% dos tumores de cabeça e pescoço, com incidência mundial de aproximadamente 1/100.000 habitantes (Luce et al., 1993; Peyraga et al., 2016).

O revestimento epitelial do trato aerodigestivo superior é suscetível a danos decorrentes da aspiração ou ingestão de carcinógenos ocupacionais, especialmente poeiras, que podem exercer seu potencial carcinogênico através de uma inflamação crônica, suas propriedades próprias ou através do transporte de outras substâncias (Langevin et al., 2013). A IARC classificou duas poeiras como carcinógenos do grupo 1: pó de madeira e pó de couro, com base em evidências suficientes de causar câncer da cavidade nasal e seios paranasais.

Além destes, uma série de fatores constituem risco de câncer nasossinusal, como a marcenaria, especialmente a fabricação de móveis, refinamento de níquel, fabricação e reparo de botas e calçados, fabricação de pigmentos de cromo e trabalhar na indústria têxtil (Luce et al., 1993; Hayes et al., 1986).

Peyraga et al., em 2016, afirmou que o adenocarcinoma etmoidal é reconhecido como uma doença profissional.

4.1.3 Formaldeído

Em 1984, Olsen et al. conduziram um estudo a fim de investigar a associação entre a exposição ocupacional ao formaldeído e o risco de desenvolver câncer da cavidade nasal e seios da face. Os históricos ocupacionais dos casos e controles foram avaliados em relação à exposição ocupacional a certos compostos

pré-determinados, incluindo o formaldeído, e foi determinado, para cada ocupação, se os casos e controles não foram expostos ao composto, se foram expostos com certeza, se provavelmente foram expostos, ou se nenhuma informação sobre a exposição pode ser obtida. Foram encontrados excessos de risco leves, mas estatisticamente significativos para carcinoma da cavidade nasal e seios da face entre os homens com exposição ao formaldeído. Já entre as mulheres, o risco não aumentou significativamente.

Hayes et al., 1986, encontraram um risco excessivo de câncer nasossinusal em homens expostos ao formaldeído, mais fortemente associado ao carcinoma de células escamosas.

Luce et al., 1993, encontraram uma associação elevada, porém não significativa entre a exposição ao formaldeído e o câncer nasossinusal em um estudo de caso-controle conduzido na França. Porém, avaliar o efeito do formaldeído desassociado ao pó de madeira foi difícil, já que quase todos os casos expostos ao formaldeído também foram expostos ao pó de madeira.

Ainda, estudos demonstram que há uma indicação de que pessoas com exposição tanto ao formaldeído, quanto ao pó de madeira, possuem um maior risco de câncer nasal do que pessoas com exposição à apenas um desses fatores (Olsen et al., 1984; Luce et al., 1993).

Entre as ocupações e indústrias que contém certa ou provável exposição ao formaldeído, estão: marceneiros, carpinteiros, indústrias de móveis, indústrias de manufatura de alimentos, fabricação de plástico, fundições de ferro, médicos, biólogos e dentistas (Olsen et al., 1984).

4.1.4 Pó de couro

Em 1987, a IARC classificou a fabricação de calçados como um carcinógeno humano, corroborando com os resultados de uma revisão sistemática de 2007, que confirmou a existência de um grande excesso de risco de câncer nasossinusal nas indústrias de fabricação de calçados, especialmente para os

indivíduos envolvidos no acabamento das peças, onde os níveis de poeira são mais altos (Bonneeterre et al., 2007).

Acheson et al., em 1981, encontraram excessos em trabalhadores expostos ao couro. O mesmo autor, um ano depois, mencionou que há uma potencial presença de sais de cromo no processo de curtimento do couro, outro carcinógeno conhecido, o que pode aumentar o risco de câncer (Acheson et al., 1982).

Já Luce et al., em 1993, encontraram uma associação, porém não significativa, entre pó de couro e câncer nasossinusal.

4.2.3 Pó de madeira

A madeira pode gerar um pó fino, a partir do lixamento da mesma, ou um pó mais espesso, quando fresada ou cortada. A poeira que é capaz de se acumular na cavidade nasal é composta de partículas maiores do que 5 microns, já que quando menores, se acumulam no trato respiratório (Alonso-Sardón et al., 2015).

A IARC, em 1995, classificou essa substância como grupo I, corroborando com uma revisão sistemática de 2015, que concluiu que existe uma relação causal forte entre adenocarcinoma nasal e exposição ao pó de madeira, mais forte do que para câncer de pulmão e outros cânceres examinados (Alonso-Sardón et al., 2015), assim como com o estudo de Luce et al., 1993, que também encontraram um risco significativamente aumentado de adenocarcinoma nasal associado à exposição ao pó de madeira, com evidência de relação dose-resposta.

Acheson et al., 1981, encontraram excessos de câncer nasal em madeireiros e em estofadores, explicado pela exposição ao pó de madeira frequente.

4.2.4 Produção de álcool isopropílico

Weil et al., em 1952, encontraram quatro neoplasias dos seios paranasais em um pequeno grupo de pessoas que trabalharam em uma fábrica de isopropanol.

Posteriormente, Alderson e Rattan, em 1980, analisaram a mortalidade de homens que trabalharam em uma fábrica de álcool isopropílico, e encontraram uma

morte por câncer nasal, que embora seja uma quantidade baixa, ainda é estatisticamente significativa. Ou seja, existe uma associação entre a exposição ao álcool isopropílico e a existência de um risco de malignidade.

4.2.5 Níquel

Grimsrud e Peto, 2006, avaliaram o risco de câncer nasal entre trabalhadores de uma refinaria de níquel como no mínimo 5 anos de serviço e que foram empregados pela primeira vez entre 1902 e 1992. Um risco de câncer nasal foi encontrado nos trabalhadores empregados entre 1930-1992. Porém, é importante mencionar que os níveis atuais de exposição na refinaria são mais baixos do que eram na década de 1950.

Pavela et al., 2017, encontraram 3 casos de câncer de seio nasal entre trabalhadores expostos ao níquel, sendo que o esperado era 0,4, o que demonstrou riscos aumentados de desenvolvimento de câncer.

Luce et al., 1993, entretanto, não encontraram associação entre o câncer nasossinusal e a exposição a compostos de níquel.

4.2.6 Cromo

Um excesso de câncer nasal foi observado entre os trabalhadores da produção de cromato por Davies et al., em 1991.

Entretanto, Luce et al., 1993, não encontraram associação entre o câncer nasossinusal e a exposição a compostos de cromo.

Segundo Kim et al., 2018, a maioria dos estudos de coorte também não relatou associação entre o cromo (VI) e câncer da cavidade nasal e seios paranasais. Já entre os 3 estudos de caso controle observados, 2 relataram risco excessivo de câncer nasal em trabalhadores expostos ocupacionalmente ao cromo (VI).

4.2.7 Poeira têxtil

Diversos estudos demonstraram que mulheres empregadas nas indústrias têxteis, devido à exposição à poeira têxtil, apresentam riscos elevados de carcinoma de células escamosas e adenocarcinomas nasais (Acheson et al., 1981; Brinton et al., 1985; Luce et al., 1993).

Porém, nenhuma associação foi encontrada em homens, o que pode ser explicado pela maior frequência de exposição em mulheres (Acheson et al., 1981; Luce et al., 1993).

4.2 Cavidade oral

Os cânceres da cavidade oral normalmente se apresentam como feridas ou úlceras em boca que não cicatrizam, e costumam ser diagnosticados precocemente devido aos sintomas que interferem nas funções mastigatórias e de fala. Normalmente a cirurgia é a opção de tratamento escolhida (Johnson et al., 2020).

A mastigação de libras de betel classificada pela IARC, em 2009, como evidência suficiente de causar câncer oral referem-se a uma variedade de misturas, incluindo noz de areca, folha de betel, cal apagada e/ou tabaco, bem como especiarias de cada região, e pode ser a explicação para as altas taxas de câncer da cavidade oral na Índia, correspondendo ao primeiro câncer mais comum nos homens indianos, assim como no Paquistão (Johnson et al., 2020; Miranda-Filho e Bray, 2020).

As tendências desse câncer estão em declínio nos homens, enquanto que nas mulheres observa-se um aumento da incidência (Miranda-Filho e Bray, 2020).

Além disso, indivíduos com anemia de Fanconi tem 500-700 vezes mais chances de desenvolver câncer de cabeça e pescoço, especialmente o câncer oral (Johnson et al., 2020).

4.2.1 Gases de soldagem

Os gases de soldagem contêm vários produtos químicos que variam de acordo com o metal, revestimento, produtos usados para limpar o metal antes da soldagem ou processo de soldagem. A soldagem envolve exposição à poeira de metal e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Quando são usados ácidos para limpeza do metal, também envolve exposições à fortes névoas de ácido. Segundo a IARC, esses gases são cancerígenos para humanos, devido às evidências suficientes de causar câncer de pulmão (Barul et al., 2020).

Barul et al., em 2020, associaram a soldagem a um risco aumentado de câncer de cabeça e pescoço em homens, que aumentou com a duração cumulativa. Entretanto, não foi associada ao câncer oral, exceto em casos de longa duração, onde foi encontrado um risco aumentado, ou em casos em que houve a limpeza do metal com ácido.

4.2.2 Amianto

Gustavsson et al., 1998, não encontraram associações entre a exposição ao amianto e o risco de câncer oral.

4.2.3 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) são poluentes atmosféricos comuns, genotóxicos, formados durante a combustão incompleta de matéria orgânica, formando uma mistura de compostos cancerígenos para humanos. Apesar de serem presentes na natureza, os efeitos dessas substâncias aumentam quando existe uma exposição intensificada e prolongada, como no ambiente de trabalho. Esses efeitos genotóxicos resultam na metilação da cisteína causadas pelos metabólitos dos HAPs, que por sua vez interrompem a expressão gênica (Wagner et al., 2015).

Em 2012, uma revisão sistemática encontrou uma associação significativa, mas moderada, entre essa substância e o risco de câncer oral (Paget-Bailly et al., 2012).

4.2.4 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo

Carton et al., 2017, descobriu uma associação entre a exposição ao tricloroetileno (TCE) e o risco elevado para câncer da cavidade oral, com uma relação dose-resposta. Os setores e ocupações relacionados com maiores exposições ao TCE foram lavanderias, calçados e couro, borracha e plásticos, soldadores e eletrônicos.

O TCE é usado para desengraxar/desengordurar metais e tecidos, e também para limpar máquinas e equipamentos. Foi classificado pela a IARC como cancerígeno para humanos (Grupo 1), com base em evidências suficientes de causar câncer de rim.

4.2.5 Pó de concreto

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional ao pó de concreto e câncer de boca ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.2.6 Fuligem de chaminé

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional à fuligem de chaminé e câncer de boca ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.2.7 Fumaça de tabaco

Um estudo de Paget-Bailly et al., 2013, encontrou um aumento no câncer oral em garçons e bartenders, explicado pelo fumo passivo.

A exposição ocupacional à fumaça de tabaco também levou à um aumento do risco de câncer de cavidade oral entre garçons e garçonetes em um estudo de incidência de câncer entre garçons dos países nórdicos (Reijula et al., 2015).

4.3 Lábios

Países da Ásia e Oceania apresentam as maiores taxas de câncer de lábio em todo o mundo, representando o câncer mais comum em homens indianos e paquistaneses, e o segundo mais comum em Papua Nova Guiné (Miranda-Filho e Bray, 2020).

Um risco de câncer de lábio está associado a trabalhos ao ar livre, incluindo a indústria pesqueira e a agricultura, além de residir em regiões rurais, fatores associados à exposição à radiação solar. Além disso, pessoas brancas e homens possuem mais chance de desenvolvimento da doença, já que os níveis de pigmento em peles mais escuras e o uso de batom pelas mulheres atuam como protetores (Miranda-Filho e Bray, 2020).

As taxas de incidência diminuíram ou estagnaram em várias regiões do mundo nos últimos 15 anos, fato que pode ser explicado pela diminuição de trabalhos ao ar livre e atenção ao uso de protetor solar e chapéu (Miranda-Filho e Bray, 2020).

4.3.1 Radiação ultravioleta solar

O lábio inferior recebe mais luz solar direta do que o lábio superior, por isso, trabalhadores ao ar livre que recebem radiação ultravioleta solar possuem um maior risco de desenvolver câncer de lábio inferior. Além disso, homens empregados nessas profissões por mais de 10 anos possuem um risco ainda maior (Kenborg et al., 2010).

O diurético hidroclorotiazida está entre os remédios mais frequentemente utilizados nos EUA e Europa, apesar das evidências de que o seu uso aumenta o risco de câncer labial. É empregado principalmente como tratamento para hipertensão, mas também pode ser utilizado para edema e insuficiência cardíaca congestiva. Segundo Pottegård et al., 2017, o uso constante de Hidroclorotiazida foi associado a um risco aumentado de câncer labial, especialmente para altas durações e intensidades, estabelecendo uma relação clara de dose-resposta. Usar mais de 100.000 mg totais do medicamento, o que corresponde a mais de 10 anos de uso cumulativo, aumenta o risco de desenvolver câncer labial em 7 vezes. Não houve associação com qualquer outro diurético ou anti-hipertensivos não diuréticos. Assim, estima-se que 11% dos

casos de carcinoma de células escamosas de lábio ocorridos no período desse estudo são causados pela hidroclorotiazida. Morales et al., 2020, também encontraram um risco aumentado de câncer de lábio em uma população do Reino Unido exposta a altas doses cumulativas de hidroclorotiazida, assim como Daniels et al., 2020, que encontraram um aumento de duas vezes no risco. A indução da fotossensibilidade da pele pelo medicamento pode explicar sua ligação com o câncer de lábio, já que a exposição solar é um fator de risco predominante.

4.4 Laringe

O câncer de laringe é o mais investigado no que diz respeito a sua relação com as exposições ocupacionais e é uma doença de incidência relativamente baixa.

Os sintomas frequentemente são alterações na voz ou rouquidão extrema, o que facilita o diagnóstico precoce da doença. O tratamento do câncer de laringe em estágio inicial geralmente é feito com radioterapia e resulta em dano nas cordas vocais permanentemente, além de dificuldade para deglutir; porém, avanços na oncologia como a ressecção minimamente invasiva, incluindo a ressecção transoral robótica ou a laser e laringectomia parcial com preservação da laringe, permitiram ampliar as indicações de cirurgia como tratamento primário. Os estágios mais avançados da doença podem levar a dispneia e obstrução das vias aéreas, exigindo laringectomia total, além de radiação pós-operatória ou quimiorradiação, o que diminui drasticamente a qualidade de vida do paciente, mas reduz o risco de recorrência e melhora a sobrevida. O esvaziamento cervical eletivo melhora a sobrevida dos pacientes, já que metástases ocultas podem estar presentes nos linfonodos cervicais (Wagner et al., 2015; Johnson et al., 2020).

4.4.1 Amianto

Amianto nada mais é do que fibras minerais de silicato. É certo de que a inalação dessa substância causa câncer de pulmão e mesotelioma. Hoje já temos evidências suficientes de que essa substância também causa câncer de laringe.

Purdue et al., em 2006, encontraram associações fortes entre exposição ao amianto e câncer da laringe, assim como Gustavsson et al., 1998.

4.4.2 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo

O TCE, em 2012, foi classificado como cancerígeno para humanos (Grupo 1) pela IARC, com evidências suficientes de causar câncer renal e evidências limitadas de causar câncer de fígado e linfoma não-Hodgkin. O PCE é amplamente usado na limpeza a seco, assim como para desgorduramento de metais e limpeza de máquinas e equipamentos. No mesmo ano, foi classificado pela IARC como provavelmente cancerígeno para humanos (Grupo 2A), com base em evidências limitadas de causar câncer de bexiga.

Carton et al., 2017, observaram uma associação entre a exposição ao tricloroetileno (TCE) e ao percloroetileno (PCE) e o risco elevado para câncer de laringe. A duração da exposição, assim como a intensidade e exposição cumulativa ao TCE aumentava o risco. Quanto ao PCE, houve uma dificuldade em estudar a relação dose-resposta devido ao pequeno número de casos expostos. A exposição a cetonas também acarretou um risco aumentado.

Já Barul et al., em 2017, não encontraram associações a um risco geral de câncer de cabeça e pescoço relacionado com exposições a solventes clorados. No entanto, a alta exposição ao PCE foi relacionada com um aumento no risco de câncer de laringe.

Uma revisão sistemática afirmou que riscos elevados foram encontrados em diversos estudos para alguns solventes específicos, como PCE e TCE, mas devido a pequena quantidade de estudos com exposição homogênea, uma meta-análise não foi possível de ser realizada (Paget-Bailly et al., 2012).

4.4.3 Gases de soldagem

É importante relatar que os soldadores são comumente expostos ao amianto, um conhecido fator de risco ocupacional de câncer de laringe (Barul et al., 2020).

Barul et al., em 2020, encontraram uma associação forte entre soldagem e risco de câncer de laringe, principalmente se a soldagem ocorreu por mais de 10 anos. Em relação ao tipo de metal, ter soldado ferro alguma vez também aumentou o risco de câncer de laringe. Além disso, a limpeza do metal com tratamento mecânico, indicado quando os revestimentos devem ser removidos dos metais, foi associada a um maior risco de câncer de laringe – provavelmente devido à exposição a níveis mais elevados de poeira de metal, tinta e partículas de ferrugem –, assim como os tratamentos químicos com ácido, especificamente; é possível que exista uma relação com o fato de que a exposição a fortes névoas de ácido inorgânico é um outro fator de risco conhecido para câncer de laringe.

Gustavsson et al., 1998, também encontraram um risco aumentado de câncer de laringe associado à exposição a vapores de soldagem, porém sem relação dose-resposta. O risco de câncer aumentou significativamente após 8 anos de exposição.

4.4.4 Pó de couro

A exposição ao pó de couro não foi associada ao câncer de laringe (Laforest et al., 2000).

4.4.5 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Wagner et al., em 2015, conduziram uma revisão sistemática que confirmou uma associação entre a exposição aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e o câncer de laringe, com um risco aumentado de cerca de 40% para trabalhadores expostos. Entretanto, os estudos incluídos foram considerados altamente prováveis de serem tendenciosos.

Paget-Bailly et al., em 2012, também encontraram um risco aumentado de câncer de laringe, em sua revisão sistemática, para indivíduos expostos aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, independente do desenho do estudo. Considerando diferentes circunstâncias de exposição, os trabalhadores de fundição tiveram um risco significativamente aumentado.

4.4.6 Escapamento de motores

Paget-Bailly et al., em 2012, encontraram uma associação significativa em sua revisão sistemática, porém moderada entre a exposição ao escapamento de motores e câncer de laringe, mesmo quando foi levado em consideração apenas o escapamento de diesel. A exposição ao escapamento de motores envolve exposições a uma série de agentes cancerígenos já reconhecidos ou suspeitos, como benzeno, enxofre, cromo e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

4.4.7 Poeira têxtil

Laforest et al., 2000, não encontraram associações entre o pó têxtil e o câncer de laringe.

Porém, os resultados de uma meta-análise da revisão sistemática de Paget-Bailly, 2012, sugeriram que a poeira têxtil leva ao desenvolvimento de câncer de laringe. Entretanto, é chamada atenção para um possível viés de publicação, especialmente para os resultados dos estudos de caso-controle, devido a diferença na caracterização da exposição. Trabalhar na indústria têxtil apresentou mais risco do que ser exposto a poeira têxtil, o que pode ser explicado pelo fato de que trabalhadores da indústria têxtil estão expostos a outros agentes além do pó têxtil, como compostos de tingimento ou branqueamento, substâncias potencialmente cancerígenas.

4.4.8 Indústria de borracha

Trabalhar na indústria de borracha, segundo uma revisão sistemática de 2012, envolve exposições a diversos agentes como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, solventes, pó de borracha, amianto e talco. Foi encontrado um risco aumentando de desenvolvimento de câncer de laringe entre as pessoas que trabalham na indústria de borracha (Paget-Bailly et al., 2012).

4.4.9 Pó de madeira

Langevin et al., em 2013, descobriram que o risco de carcinoma de laringe aumentou para cada década de exposição ao pó de madeira.

4.4.10 Pó de metal

A exposição ao pó de metal foi associada com risco de carcinoma de laringe, para cada década de exposição (relação dose-resposta limítrofe) (Langevin et al., em 2013).

Gustavsson et al., 1998, também encontraram um risco aumentado de câncer de laringe associado à exposição a poeira de metal. É importante mencionar que a exposição à poeira de metal é intimamente correlacionada com a exposição aos gases de soldagem, e que muitas vezes não é possível separá-las nos estudos.

4.4.11 Pó de concreto

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional ao pó de concreto e câncer de laringe ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.4.12 Fuligem de chaminé

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional à fuligem de chaminé e câncer de laringe ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.4.13 Óleo e graxa

O câncer de supraglote foi associado à exposição a óleo e graxa, sendo que os mecânicos e os atendentes de bombas de gasolina foram os indivíduos mais expostos a essas substâncias (Cauvin et al., 1990).

4.4.14 Pó de cimento

O câncer de supraglote foi associado à exposição ao cimento por Cauvin et al., 1990.

Porém, Paget-Bailly et al., 2012, afirmaram que os estudos epidemiológicos disponíveis e os resultados das metanálises não suportam a hipótese de associação entre a exposição ao pó de cimento e câncer de laringe.

4.4.15 Formaldeído

Os resultados das metanálises de Paget-Bailly et al., 2012, não confirmam a associação entre o formaldeído e o câncer de laringe.

4.4.16 Fortes névoas de ácido inorgânico

As névoas formadas por ácido sulfúrico, clorídrico ou outros minerais, amplamente utilizados na indústria, são irritantes para as vias aéreas superiores. Em altas concentrações, também podem levar à erosão do esmalte dentário (Coggon et al., 1996).

Em 1981, Ahlborg et al. relataram três casos de laringe entre 110 profissionais de uma fábrica que usava ácidos sulfúrico, nítrico e oxálico para decapar tubos de aço inoxidável, diagnosticado entre 1971 e 1978.

Poucos anos depois, um estudo de caso controle entre trabalhadores de uma usina de etanol, expostos ao ácido sulfúrico, forneceu dados de que estes possuíam um risco quatro vezes maior de desenvolver câncer do trato respiratório superior, especialmente de laringe (Gamble et al., 1984).

Coggon et al., em 1996, forneceram evidências limitadas de que o risco de câncer aerodigestivo superior é aumentado por conta da exposição à fortes névoas de ácidos minerais.

4.4.17 Gás mostarda

Manning et al., 1981, encontraram evidências de que trabalhadores expostos ao gás mostarda durante a primeira guerra mundial apresentaram riscos excessivos de câncer de laringe.

Easton et al., 1988, encontraram grandes excessos altamente significativos para mortes por câncer de laringe em trabalhadores de uma fábrica de gás mostarda durante a segunda guerra mundial.

4.4.18 Fumaça de tabaco

A exposição ocupacional à fumaça do tabaco, presente entre garçons, bartenders e funcionários de hotéis, podem elevar o risco de câncer de laringe. Reijula et al., em 2015, encontraram riscos elevados entre garçonetes.

4.5 Faringe

Os cânceres de orofaringe estão cada vez mais atribuídos à infecção por HPV (mais de 70%), principalmente o HPV-16, que é transmitido especialmente por sexo oral, evidenciando a importância das campanhas de vacinação no mundo, a fim de evitar os cânceres de cabeça e pescoço HPV-positivos. Normalmente os cânceres HPV-positivos possuem um prognóstico mais favorável do que os HPV-negativos. A idade média de diagnóstico do câncer orofaríngeo HPV-positivo é de 53 anos (Johnson et al., 2020).

Os tumores da orofaringe e hipofaringe geralmente apresentam sintomas somente em um estágio posterior, devido à sua localização anatômica oculta, como disfagia, odinofagia e otalgia. Os tumores orofaríngeos HPV-positivos normalmente se apresentam como uma massa cervical indolor. A radiação costuma ser a forma de tratamento mais comumente empregada (Johnson et al., 2020).

4.5.1 Gases de soldagem

Barul et al., em 2020, não encontraram associações entre soldagem e ocorrência de câncer orofaríngeo e hipofaríngeo.

Já Gustavsson et al., 1998, encontraram associações entre a exposição aos gases de soldagem e o risco de câncer de faringe, porém sem relação dose-resposta. O risco de câncer aumentou significativamente após 8 anos de exposição.

4.5.2 Pó de couro

Segundo Langevin et al., 2013, houve um aumento do risco de carcinoma espinocelular de faringe, para cada década de exposição ocupacional ao pó de couro. Esse tipo de pó pode variar de acordo com a região ou com os produtos químicos usados no curtimento ou processamento do material, que pode incluir cromo (III) e cromo (VI), classificado como grupo 1 pelo IARC.

4.5.3 Amianto

A faringe está situada anatomicamente no caminho das fibras de amianto que são inaladas. Essas fibras podem induzir uma inflamação crônica ou irritação, que resulta em transformação maligna (Paget-Bailly et al., 2012).

Gustavsson et al., 1998, não encontraram associações entre a exposição ao amianto e o risco de câncer de orofaringe ou hipofaringe.

Porém, uma revisão sistemática de 2012 encontrou evidências sugestivas da associação entre o amianto e o câncer de faringe (Paget-Bailly et al., 2012).

4.5.4 Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Paget-Bailly et al., em 2012, conduziram uma revisão sistemática que descobriu uma associação significativa, porém moderada, entre a exposição aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e o risco de câncer de faringe.

4.5.5 Solventes clorados, oxigenados e derivados do petróleo

Carton et al., 2017, observou uma associação entre a exposição ao percloroetileno (PCE) e o risco elevado para câncer de orofaringe.

Outro estudo sugeriu uma associação entre a exposição ao cloreto de metileno com o câncer de hipofaringe. Essa substância foi classificada como cancerígeno provável (Grupo 2A), devido a evidências limitadas de causar câncer do trato biliar e linfoma não-Hodgkin. Entretanto, não encontrou associações de outros solventes clorados (percloroetileno, tricloroetileno, clorofórmio e tetracloreto de carbono) com o risco de câncer de cabeça e pescoço (Barul et al., 2017).

4.5.6 Pó de cimento

A exposição ao pó de cimento foi associada ao câncer de faringe. O pó de cimento é composto por cal, sílica, alumina e óxido de ferro. É combinado com água e areia para formar o concreto. A explicação para a carcinogenicidade desse material está na presença de um cromo hexavalente ou ao teor de cal, que quando em contato com a mucosa oral, induz fortes condições alcalinas que podem levar à formação de espécies reativas de oxigênio. Além disso, antigamente acrescentava-se amianto ao pó de cimento a fim de aumentar sua durabilidade (Purdue et al., 2006; Khlifi et al., 2013).

4.5.7 Pó de concreto

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional ao pó de concreto e câncer de faringe ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.5.8 Fuligem de chaminé

Langevin et al., em 2013, não encontram associações entre a exposição ocupacional à fuligem de chaminé e câncer de faringe ou de cabeça e pescoço, em geral.

4.5.9 Pó de madeira

A IARC concluiu que o pó de madeira não parece ter uma relação causal para os cânceres de orofaringe ou hipofaringe.

4.6 Nasofaringe

O câncer de nasofaringe é um tumor maligno raro que surge de células epiteliais que revestem a nasofaringe. A infecção pelo vírus Epstein-Barr constitui o fator de risco mais proeminente para o carcinoma nasofaríngeo. Entretanto, existe uma variação muito grande na incidência entre regiões geográficas, raças e populações, o que sugere outras etiologias como fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento dessa doença maligna. Algumas regiões concentram a doença, como Taiwan e sudeste asiático. O sul da China, especialmente, possui a maior taxa de incidência de carcinoma nasofaríngeo, constituindo quase metade dos novos casos diagnosticados em todo o mundo (E et al., 2020; Chen et al., 2021).

A idade média de diagnóstico do câncer nasofaríngeo associado ao vírus Epstein-Barr é de 50 anos. Os sintomas mais comuns incluem massa cervical, epistaxe e obstrução nasal unilateral. Por conta da proximidade entre a nasofaringe e a base do crânio, estágios mais avançados da doença podem levar à perda auditiva ou paralisa dos nervos cranianos (Johnson et al., 2020).

Chen et al., em 2021, descobriram que o risco de desenvolver carcinoma nasofaríngeo dobra para aqueles que são expostos a 4 categorias de exposições: ácidos, fumaças, poeiras ocupacionais e vapores químicos, quando comparados a indivíduos sem nenhuma exposição.

Um estudo recente encontrou um risco aumentado de carcinoma nasofaríngeo devido à exposição ocupacional a ácidos industriais, como ácido sulfúrico, cloridrato e ácido nítrico, ou a exaustões e fumaças, como exaustão de veículos e fumaça de soldagem, que aumentava com a duração. Indivíduos expostos a pó de metais, tecidos, cimento ou carvão tiveram 30 a 61% de aumento no risco de desenvolver carcinoma nasofaríngeo, quando comparados com indivíduos não expostos. Além disso, o risco quase dobra para indivíduos expostos a poeira de amianto e de incenso.

Já a exposição ao pó de madeira, de couro ou de giz parece não aumentar o risco, o que corrobora com os resultados do estudo de Gustavsson et al., 1998, onde o risco de câncer de cabeça e pescoço diminuiu entre os homens fumantes e ex-fumantes expostos ao pó de madeira (Chen et al., 2021).

4.6.1 Formaldeído

As relações entre a exposição ocupacional ao formaldeído e o carcinoma nasofaríngeo são inconclusivas. Olsen et al., em 1984, não encontraram qualquer associação entre a exposição ao formaldeído e o risco de câncer de nasofaringe. Já Chen et al., em 2021, encontraram riscos aumentados de carcinoma nasofaríngeo entre os indivíduos expostos ao formaldeído. Isso pode estar relacionado à diferença entre conduzir um estudo em áreas de alto risco ou em áreas de baixo risco.

Portanto, são necessários estudos em populações de alto risco que tenham informações sobre intensidade, duração e tempo de exposição ao formaldeído para conclusões assertivas sobre essa associação.

4.6.2 Agrotóxicos ou pesticidas

Chen et al., 2021, não encontraram associações entre a exposição ocupacional a estes agentes e o risco de carcinoma nasofaríngeo.

4.6.3 Pó de madeira

Em 2009, a IARC concluiu que o pó de madeira causava câncer de nasofaringe, corroborando com uma revisão sistemática com metanálise mais recente, que também concluiu que o pó de madeira pode aumentar o risco de nasofaringe (E et al., 2020).

4.7 Glândulas salivares

O câncer das glândulas salivares é raro e corresponde a cerca de 6% do câncer de cabeça e pescoço, com base nos dados da American Head and Neck Society (Lin et al., 2018). Aproximadamente 80% ocorrem na glândula parótida, que possui um melhor prognóstico do que os cânceres das glândulas submandibulares, sublinguais e salivares menores (Wilson et al., 2004).

Diferentemente dos outros sítios de câncer de cabeça e pescoço, o câncer de glândulas salivares não é associado com o uso de tabaco ou álcool (Zheng et al., 1996; Wilson et al., 2004).

4.7.1 Radiação X e radiação gama

Acredita-se que a radiação ionizante é o fator de risco mais associado ao câncer de glândulas salivares. Zheng et al., 1996, relataram um risco de desenvolvimento de câncer de glândulas salivares quatro vezes maior entre indivíduos que relataram exames de raios-X na região da cabeça.

Confirmando essa suspeita, Wilson et al., em 2004, encontraram riscos aumentados entre homens brancos expostos à radiação ionizante ocupacional.

4.7.2 Pó de sílica

Zheng et al., em 1996, encontraram riscos elevados de câncer de glândulas salivares para indivíduos que relataram ter tido alguma vez exposição ocupacional ao pó de sílica.

Ocupações com exposições possíveis ao pó de sílica, como indústria automobilística, indústria de borracha e agricultura, têm sido associadas a um risco elevado de desenvolvimento de câncer de glândulas salivares (Blot et al., 1994).

4.8 Considerações finais

Apesar das evidências mencionadas, é preciso levar em consideração as limitações dos estudos, já que a maioria delas pertencem de estudos observacionais. Portanto, a relação temporal entre a causa presumida e o efeito estudado não pode ser determinada. Estudos de coorte onde o número de cânceres é pequeno ou estudos de caso-controle onde a gama de ocupações investigadas é muito grande, não permitem resultados conclusivos. Doenças raras também permitem pouca oportunidade de detectar um risco aumentado em estudos de coorte, mesmo que sejam grandes.

Além disso, normalmente a classificação das exposições ocupacionais é baseada em histórias ocupacionais, o que leva à uma imprecisão quanto a intensidade das exposições e a um viés de memória, além de um possível enviesamento na seleção dos controles. Ainda, algumas exposições dificilmente são identificadas, como o amianto, podendo ser subnotificadas. Assim, muitas vezes os resultados são inconsistentes.

Adicionalmente, é preciso um controle por meio de técnicas de ajustes para potenciais confundidores como tabagismo e álcool, que são fatores de risco importantíssimos para o câncer de cabeça e pescoço, o que dificulta e limita o poder estatístico do estudo quando esses dados estão ausentes.

Porém, apesar de todas essas limitações, fica claro o papel das exposições ocupacionais no câncer de cabeça e pescoço. Tendo isso em vista, é extremamente necessário e importante a conscientização dos trabalhadores a respeito dos riscos a que estão expostos, vide Tabela 3, e a instalação de medidas preventivas, como equipamentos de proteção, bem como categorizar e monitorar populações de maior risco para o desenvolvimento do câncer. Dessa forma, esperamos controlar essas exposições e diminuir a incidência ou a progressão da doença.

Associado à essas medidas, a redução do uso de tabaco, melhora da saúde bucal e vacinação contra o HPV também são propostas que podem ajudar a reduzir a incidência global da doença (Johnson et al., 2020).

Tabela 3 – Principais atividades que geram exposições aos agentes associados ao risco de câncer de cabeça e pescoço

(continua)

Agentes	Principais atividades, indústrias e ocupações que geram exposições	Observações
Agrotóxicos ou pesticidas	Agricultores, jardineiros, trabalhadores de estufas, trabalhadores rurais	
Amianto	Indústria de borracha, artesãos, mineiros, mecânicos, estaleiros, trabalhadores da construção, soldadores	
Cromo (hexavalente)	VI Soldagem de aço inox, fabricação de pigmentos a base de dicromatos, pintura automotiva, galvanização, cromação (exposição à névoas de ácido crômico em galvanoplastias), fundição de zinco, fabricação de máquinas	Escasso na natureza, produzido em áreas industriais. É um oxidante forte e altamente corrosivo. A exposição ocupacional ocorrer principalmente por meio de inalação ou exposição cutânea.
Escapamento de motores	Agricultores, pescadores, motoristas, mecânicos, bombeiros, atendente de estacionamento, policial de trânsito, cobrador de pedágio, setores de mineração, ferroviário, construção e transporte.	Exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, benzeno, enxofre e cromo.
Formaldeído	Marceneiros, carpinteiros, esteticistas, botânicos, biólogos, dentistas, médico, fundições de ferro, degradação de colofônia, impressões, indústria de móveis, manufatura de alimentos, fabricação de plástico, de produtos químicos, de tintas, de produtos de madeira e papel, de metal e de lã mineral, embalsamento	Gás altamente tóxico e inflamável. Em sua forma líquida, é chamado de formol. Era utilizado como desinfetante, mas atualmente serve para a conservação de tecidos de peças anatômicas e histológicas, fabricação de remédios, cosméticos e plásticos, além de confecção de tecidos e madeira tipo MDF

Tabela 3 – Principais atividades que geram exposições aos agentes associados ao risco de câncer de cabeça e pescoço

(continuação)

Agentes	Principais atividades, indústrias e ocupações que geram exposições	Observações
Fortes névoas de ácido inorgânico	Limpeza de metais (decapagem), fabricação de fertilizantes, carga e fabricação de baterias (névoas de ácido sulfúrico), mecânicos	Ácido sulfúrico, clorídrico e outros minerais são amplamente utilizados na indústria.
Fuligem chaminé	de Limpadores de chaminé	
Fumaça tabaco	de Garçons, bartenders, funcionários de hotéis e restaurantes	A inalação da fumaça do tabaco aumenta o risco de efeitos adversos à saúde, como doenças cardiovasculares e câncer
Gás mostarda	Indústria de produção de gás mostarda	Produzidos na primeira e segunda guerras mundiais
Gases soldagem	de Soldagem de aço inoxidável (presença de cromo e níquel), mecânicos, setores de construção e agrícola	
Pó de borracha	Indústria de borracha	Trabalhar na indústria de borracha envolve exposições a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, talco, nitrosaminas, solventes, pó de borracha e amianto
Níquel	Óxidos e sulfitos gerados na refinação do metal, soldagem de aço inox, pintura automotiva	Existem baixos níveis de níquel no ar, água e alimentos. A exposição ocupacional ao níquel ocorre pela inalação de pó, principalmente, ou fumaça, e pelo contato dérmico dos trabalhadores envolvidos na produção de níquel

Tabela 3 – Principais atividades que geram exposições aos agentes associados ao risco de câncer de cabeça e pescoço

(continuação)

Agentes	Principais atividades, indústrias e ocupações que geram exposições	Observações
Óleo e graxa	Mecânicos e atendentes de bombas de gasolina	
Pó de cimento	Construção civil, instalação/reforma de caixas d'água com cimento amianto, demolições	O pó de cimento é composto por cal, sílica, alumina e óxido de ferro. É combinado com água e areia para formar o concreto. A explicação para a carcinogenicidade desse material está na presença de um cromo hexavalente ou ao teor de cal, que quando em contato com a mucosa oral, induz fortes condições alcalinas que podem levar à formação de espécies reativas de oxigênio. Além disso, antigamente acrescentava-se amianto ao pó de cimento a fim de aumentar sua durabilidade
Pó de concreto	Trabalhadores da construção civil	
Pó de couro	Fabricação e reparo de calçados, roupas ou artigos de couro	
Pó de madeira	Carpinteiros, serralheiros	
Pó de metal	Mecânicos, produção de metal	
Pó de sílica	Indústria automobilística, indústria de borracha e agricultura	
Poeira têxtil	Indústria têxtil, costureiras	Trabalhar na indústria têxtil leva a exposições a compostos de tingimento e branqueamento, além do pó têxtil

Tabela 3 – Principais atividades que geram exposições aos agentes associados ao risco de câncer de cabeça e pescoço

(conclusão)

Agentes	Principais atividades, indústrias e ocupações que geram exposições	Observações
Álcool isopropílico	Produção de álcool isopropílico	
Radiação ultravioleta solar	Profissões ao ar livre, como jardinagem, agricultura, pescaria e construção, funcionários de hospitais que trabalham com equipamentos de fototerapia e operadores de aparelhos de bronzeamento artificial	O medicamento hidroclorotiazida induz fotossensibilidade na pele e está associada ao câncer de lábio
Radiação X e radiação gama	Médicos, dentistas, enfermeiros, radiologistas, profissionais envolvidos na radioterapia com nêutrons, produção de energia nuclear, reciclagem de combustível, atividades militares, astronautas, operações industriais e tripulações de aeronaves comerciais	
Solventes clorados, oxigenados derivados do petróleo	Faxineiros, lavanderias, tinturarias, indústrias de calçado, couro, borracha, plástico, mecânicos, desengraxantes, desengordurantes, montadores de equipamentos eletrônicos e elétricos, soldadores, limpeza de máquinas e equipamentos	

Novos estudos também são necessários para avançar o conhecimento científico na área da oncologia ocupacional, a fim de identificar novas exposições ocupacionais que representam um risco para o desenvolvimento do câncer, e confirmar as já suspeitas.

5 CONCLUSÃO

A partir dessa revisão da literatura, conclui-se que as exposições ocupacionais possuem um papel claro na epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço, exigindo medidas preventivas nos ambientes de trabalho e conscientização da população.

REFERÊNCIAS*

- Acheson ED, Cowdell RH, Rang EH. Nasal cancer in England and Wales: an occupational survey. *Br J Ind Med*. 1981 Aug;38(3):218-24. doi: 10.1136/oem.38.3.218.
- Acheson ED, Pippard EC, Winter PD. Nasal cancer in the Northamptonshire boot and shoe industry: is it declining? *Br J Cancer*. 1982 Dec;46(6):940-6. doi: 10.1038/bjc.1982.305.
- Ahlborg G Jr, Hogstedt C, Sundell L, Aman CG. Laryngeal cancer and pickling house vapors. *Scand J Work Environ Health*. 1981 Sep;7(3):239-40. doi: 10.5271/sjweh.3118.
- Alderson MR, Rattan NS. Mortality of workers on an isopropyl alcohol plant and two MEK dewaxing plants. *Br J Ind Med*. 1980 Feb;37(1):85-9. doi: 10.1136/oem.37.1.85.
- Algranti E, Buschinelli JT, De Capitani EM. Câncer de pulmão ocupacional. *J Bras Pneumol*. Nov-Dez 2010; 36 (6): 784-94. Inglês, português. doi: 10.1590 / s1806-37132010000600017.
- Alonso-Sardón M, Chamorro AJ, Hernández-García I, Iglesias-de-Sena H, Martín-Rodero H, Herrera C, et al. Association between Occupational Exposure to Wood Dust and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133024. doi: 10.1371/journal.pone.0133024.
- Barul C, Fayossé A, Carton M, Pilorget C, Woronoff AS, Stücker I, et al. ICARE study group. Occupational exposure to chlorinated solvents and risk of head and neck cancer in men: a population-based case-control study in France. *Environ Health*. 2017 Jul 24;16(1):77. doi: 10.1186/s12940-017-0286-5.
- Barul C, Matrat M, Auguste A, Dugas J, Radoï L, Menvielle G, et al. ICARE study group. Welding and the risk of head and neck cancer: the ICARE study. *Occup Environ Med*. 2020 May;77(5):293-300. doi: 10.1136/oemed-2019-106080.

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015 Feb 13;15:49. doi: 10.1186/s12885-015-1042-2.

Blot WJ, Devesa SS, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Oral and pharyngeal cancers. *Cancer Surv*. 1994;19-20:23-42.

Bonnetterre V, Deschamps E, Persoons R, Bernardet C, Liaudy S, Maitre A, et al. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med (Lond)*. 2007 Sep;57(6):438-43. doi: 10.1093/occmed/kqm050.

Brinton LA, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Nasal cancer in the textile and clothing industries. *Br J Ind Med*. 1985 Jul;42(7):469-74. doi: 10.1136/oem.42.7.469.

Carton M, Barul C, Menvielle G, Cyr D, Sanchez M, Pilorget C, et al. ICARE Study Group. Occupational exposure to solvents and risk of head and neck cancer in women: a population-based case-control study in France. *BMJ Open*. 2017 Jan 9;7(1):e012833. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012833.

Carton M, Guida F, Paget-Bailly S, Cyr D, Radoi L, Sanchez M, et al. Occupation and head and neck cancer in women-Results of the ICARE study. *Am J Ind Med*. 2014 Dec;57(12):1386-97. doi: 10.1002/ajim.22394.

Castro SA, Sassi LM, Torres-Pereira CC, Schussel JL. Occupations associated with head and neck cancer in a city in Southern Brazil, 1998 to 2012. *Rev Bras Med Trab*. 2020 Jan 9;17(1):130-5. doi: 10.5327/Z1679443520190303.

Cauvin JM, Guénel P, Luce D, Brugère J, Leclerc A. Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1990 Oct;15(5):439-45. doi: 10.1111/j.1365-2273.1990.tb00498.x.

Chen Y, Chang ET, Liu Q, Cai Y, Zhang Z, Chen G, et al. Occupational exposures and risk of nasopharyngeal carcinoma in a high-risk area: A population-based case-control study. *Cancer*. 2021 Aug 1;127(15):2724-35. doi: 10.1002/cncr.33536.

Coggon D, Pannett B, Wield G. Upper aerodigestive cancer in battery manufacturers and steel workers exposed to mineral acid mists. *Occup Environ Med*. 1996 Jul;53(7):445-9. doi: 10.1136/oem.53.7.445.

Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med*. 1991 May;48(5):299-313. doi: 10.1136/oem.48.5.299.

Donovan EP, Donovan BL, McKinley MA, Cowan DM, Paustenbach DJ. Evaluation of take home (para-occupational) exposure to asbestos and disease: a review of the literature. *Crit Rev Toxicol*. 2012 Oct;42(9):703-31. doi: 10.3109/10408444.2012.709821.

E M, Yin J, Jin W, Mao Y, Wu Q, Qiu J. Wood dust exposure and risks of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2020 Aug 1;30(4):817-22. doi: 10.1093/eurpub/ckz239.

Easton DF, Peto J, Doll R. Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. *Br J Ind Med*. 1988 Oct;45(10):652-9. doi: 10.1136/oem.45.10.652. PMID: 3196660; PMCID: PMC1009673.

Gamble J, Jones W, Hancock J, Meckstroth RL. Epidemiological-environmental study of lead acid battery workers. III. Chronic effects of sulfuric acid on the respiratory system and teeth. *Environ Res*. 1984 Oct;35(1):30-52. doi: 10.1016/0013-9351(84)90112-9.

Grimsrud TK, Peto J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. *Occup Environ Med*. 2006 May;63(5):365-6. doi: 10.1136/oem.2005.026336.

Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med*. 1998 Jun;55(6):393-400. doi: 10.1136/oem.55.6.393.

Hayes RB, Raatgever JW, de Bruyn A, Gerin M. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *Int J Cancer*. 1986 Apr 15;37(4):487-92. doi: 10.1002/ijc.2910370403.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2014;105:9-699.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt D):7-303.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2018.

International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-129; 2021 [acesso 2021 Jul 11]. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>

International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer. Identification of Carcinogenic Hazards to Humans; 2019 [acesso 2021 Jul 10]. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf

International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with suficiente or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1-129; 2021 [acesso 2021 Jul 11]. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf

Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020 Nov 26;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.

Kenborg L, Jørgensen AD, Budtz-Jørgensen E, Knudsen LE, Hansen J. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population-based case-control study. Cancer Causes Control. 2010 Aug;21(8):1347-55. doi: 10.1007/s10552-010-9562-1.

Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Feki-Tounsi M, Chakroun A, Rebai A, Hamza-Chaffai A. Blood nickel and chromium levels in association with smoking and occupational exposure among head and neck cancer patients in Tunisia. Environ Sci Pollut Res Int. 2013 Nov;20(11):8282-94. doi: 10.1007/s11356-013-1466-7.

Kim J, Seo S, Kim Y, Kim DH. Review of carcinogenicity of hexavalent chrome and proposal of revising approval standards for an occupational cancers in Korea. *Ann Occup Environ Med*. 2018 Jan 31;30:7. doi: 10.1186/s40557-018-0215-2.

Laforest L, Luce D, Goldberg P, Bégin D, Gérin M, Demers PA, Brugère J, Leclerc A. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med*. 2000 Nov;57(11):767-73. doi: 10.1136/oem.57.11.767.

Langevin SM, McClean MD, Michaud DS, Eliot M, Nelson HH, Kelsey KT. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. *Cancer Med*. 2013 Dec;2(6):978-86. doi: 10.1002/cam4.155.

Lin HH, Limesand KH, Ann DK. Current State of Knowledge on Salivary Gland Cancers. *Crit Rev Oncog*. 2018;23(3-4):139-151. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018027598.

Luce D, Gérin M, Leclerc A, Morcet JF, Brugère J, Goldberg M. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *Int J Cancer*. 1993 Jan 21;53(2):224-31. doi: 10.1002/ijc.2910530209.

Manning KP, Skegg DC, Stell PM, Doll R. Cancer of the larynx and other occupational hazards of mustard gas workers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1981 Jun;6(3):165-70. doi: 10.1111/j.1365-2273.1981.tb01527.x.

Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol*. 2020 Mar;102:104551. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104551.

Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X. Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers: A series of population-based nested case-control studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jul;86(7):1336-45. doi: 10.1111/bcp.14245.

Olsen JH, Jensen SP, Hink M, Faurbo K, Breum NO, Jensen OM. Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *Int J Cancer*. 1984 Nov 15;34(5):639-44. doi: 10.1002/ijc.2910340509.

Olsson A, Kromhout H. Occupational cancer burden: the contribution of exposure to process-generated substances at the workplace. *Mol Oncol*. 2021 Mar;15(3):753-63. doi: 10.1002/1878-0261.12925.

Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med*. 2012 Jan;54(1):71-84. doi: 10.1097/JOM.0b013e31823c1343.

Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D. Occupational exposures to asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons and solvents, and cancers of the oral cavity and pharynx: a quantitative literature review. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012 May;85(4):341-51. doi: 10.1007/s00420-011-0683-y.

Paget-Bailly S, Guida F, Carton M, Menvielle G, Radoï L, Cyr D, et al. Occupation and head and neck cancer risk in men: results from the ICARE study, a French population-based case-control study. *J Occup Environ Med*. 2013 Sep;55(9):1065-73. doi: 10.1097/JOM.0b013e318298fae4.

Pavela M, Uitti J, Pukkala E. Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland. *Am J Ind Med*. 2017 Jan;60(1):87-95. doi: 10.1002/ajim.22662.

Peyraga G, Lafond C, Pointreau Y, Giraud P, Maingon P. Radiothérapie des cancers des cavités nasosinusiennes [Nasal cavity and paranasal sinus cancer]. *Cancer Radiother*. 2016 Sep;20 Suppl:S99-S103. French. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.035.

Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017 Oct;282(4):322-31. doi: 10.1111/joim.12629.

Purdue MP, Järholm B, Bergdahl IA, Hayes RB, Baris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scand J Work Environ Health*. 2006 Aug;32(4):270-5. doi: 10.5271/sjweh.1010.

Ramazzini B. *De Morbis Artificum Diatriba*; 1743.

Reijula J, Kjaerheim K, Lynge E, Martinsen JI, Reijula K, Sparén P, et al. Cancer incidence among waiters: 45 years of follow-up in five Nordic countries. *Scand J Public Health*. 2015 Mar;43(2):204-11. doi: 10.1177/1403494814565130.

Sena JS, Girão RJ, Carvalho SM, Tavares RM, Fonseca FL, Silva PB, et al. Occupational skin cancer: Systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 May-Jun;62(3):280-6. doi: 10.1590/1806-9282.62.03.280.

Straif K. The burden of occupational cancer. *Occup Environ Med*. 2008 Dec;65(12):787-8. doi: 10.1136/oem.2007.038224.

Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, et al. Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015 Mar;72(3):226-33. doi: 10.1136/oemed-2014-102317.

Weil CS, Smyth HF, Nale TW. Quest for a suspected industrial carcinogen. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*. 1952 Jun;5(6):535-47.

Wilson RT, Moore LE, Dosemeci M. Occupational exposures and salivary gland cancer mortality among African American and white workers in the United States. *J Occup Environ Med*. 2004 Mar;46(3):287-97. doi: 10.1097/01.jom.0000116802.01928.83.

World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018 [acesso 2021 Ago 23]. Disponível em: [who.int/gho/database/en/](https://www.who.int/gho/database/en/)

Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 1996 Jul 17;67(2):194-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960717)67:2<194::AID-IJC8>3.0.CO;2-O.

ANEXO 1 – VERIFICAÇÃO DE ORIGINALIDADE E PREVENÇÃO DE PLÁGIO

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE			
19%	17%	13%	9%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS
FONTES PRIMÁRIAS			
1	accedacris.ulpgc.es Fonte da Internet		<1%
2	doczz.cz Fonte da Internet		<1%
3	www.sahlgrenska.se Fonte da Internet		<1%
4	Submitted to University of South Alabama Documento do Aluno		<1%
5	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Documento do Aluno		<1%
6	Submitted to University of Adelaide Documento do Aluno		<1%
7	ojs2.sbmu.ac.ir Fonte da Internet		<1%
8	www.saude.pr.gov.br Fonte da Internet		<1%
9	Submitted to Kovadata Ltda Documento do Aluno		<1%