Principais mecanismos de atuação do álcool no desenvolvimento do câncer oral

Main alcohol performance mechanisms in the oral cancer development

Mariana Pracucio Gigliotti*, Elen de Souza Tolentino, Nilce Emy Tomita***, Luiz Eduardo Montenegro Chinellato******

* Acadêmica do Curso de Odontologia - FOB/USP
** Mestranda do Curso de Estomatologia - FOB/USP
***Professora associada do Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva - FOB/USP
****Professor titular do Departamento de Estomatologia - FOB/USP

Descritores

Consumo de Bebidas Alcoólicas; Etanol; Câncer Oral; Acetaldeído

Resumo

O efeito do álcool sem associação ao tabaco vem sendo estudado; contudo, os mecanismos pelos quais o álcool exerce o seu efeito carcinogênico não estão completamente esclarecidos. Evidências sugerem que o efeito do álcool esteja relacionado principalmente à exposição tópica, que altera membranas celulares e aumenta a permeabilidade ao tabaco. É proposto também que o efeito do álcool seja modulado por polimorfismos de genes que codificam enzimas para o metabolismo do etanol, do folato e reparo do DNA. O mecanismo de atuação do álcool também está relacionado a um efeito genotóxico do acetaldeído, o principal metabólito do etanol, alteração no metabolismo dos retinóides, deficiências nutricionais e efeitos sistêmicos. Porém, há uma grande dificuldade na avaliação do efeito do álcool, devido à falta de exatidão das histórias do consumo, dos tipos de bebidas, suas concentrações e quantidades, alterando os resultados dos estudos. Este trabalho se propõe a discutir os principais mecanismos de atuação do álcool que poderão promover o desenvolvimento do câncer oral, e nortear o cirurgião-dentista quanto à sua prevenção.

Key-words

Alcohol drinking; Ethanol; Oral Cancer; Acetaldehyde

Abstract

The chronic and excessive alcohol intake is associated with an increased risk for developing oral cancer, which has tobacco and alcohol as risks factors. Nevertheless, the sole effect of alcohol, not associated with tobacco, has been related to the development of oral cancer. However, the exact mechanism by which alcohol may exert this effect is not clear. Evidence suggests that the effect of alcohol is related, mainly, to the topic exposure, which promotes modifications in cell membranes and increase in the permeability for carcinogenic agents, such as tobacco. It has also been suggested that the effect of alcohol is modulated by polymorphisms in genes encoding enzymes for ethanol metabolism, folate metabolism and DNA repair. The mechanism of alcohol performance is related to the existence of acetaldehyde genotoxic effect, changes in retinoid metabolism, nutritional deficiencies and systemic effects. Yet, there still exists a vast difficulty in evaluating the alcohol effect, mainly due to the lack of exactness description of alcohol consumption, type of alcoholic beverages, concentration and amount of alcohol, which, therefore, disturb the study data. This study aims at explaining the main mechanisms by which alcohol acts in developing oral cancer, and guiding the

Correspondência para / *Correspondence to*:
Elen de Souza Tolentino
Rua Campos Sales n° 255 apto 602 Zona 7 - Maringá-PR - CEP: 87020-080 / E-mail: elen_tolentino@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O etilismo constitui uma síndrome multifatorial, com comprometimento de origem física e mental, além dos impactos sociais. Ele se destaca hoje como um dos mais graves problemas de saúde pública, devido às complicações sobrevindas no plano somático e psíquico, além de profunda repercussão no meio social[16].

Estima-se que mais de dois terços das pessoas em países ocidentais ingerem bebidas alcoólicas além do que apenas ocasionalmente[43]. No Brasil a prevalência de alcoolismo varia entre 7,6 e 9,2%[2].

O álcool é a droga lícita cujo consumo apresenta maior incremento entre os jovens, cada vez mais precocemente. Porém, ele é geralmente subestimado pela população como causa de diversas doenças, entre elas o câncer[42].

O álcool, associado ao tabaco, aumenta significativamente as chances de um indivíduo desenvolver alguma neoplasia, sendo esses dois fatores os mais importantes no desenvolvimento de câncer oral, pois apresentam efeito sinérgico e relação dose-dependente[9].

Entretanto, o álcool por si só não é considerado, pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer[50] - IARC, 1988, um produto carcinogênico. Mas a IARC considera as bebidas alcoólicas como carcinogênicas para humanos, o que pode ser explicado através da formação do acetaldeído, o principal metabólito do etanol, que promove uma série de alterações no organismo.

O consumo excessivo e crônico de bebidas alcoólicas, ainda que não esteja associado ao hábito de fumar, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer. O álcool age diretamente na mucosa bucal, irritando-a através de seus componentes químicos, como substâncias aromáticas, alcalóides, hidrocarbonetos policíclicos, entre outras. Ele pode alterar tanto a permeabilidade da membrana e atuar como solvente para certos carcinógenos, como aumentar sua absorção celular. Outra ação indireta do álcool ocorre ao provocar uma atrofia lipomática das glândulas salivares com conseqüente diminuição da secreção salivar, resultando na diminuição da limpeza da superfície da mucosa oral e, conseqüentemente, em um aumento local na concentração de procarcinógenos ou carcinógenos[16,30].

O álcool também provoca deficiências nutricionais, alterações hepáticas, além de defeitos estruturais e metabólicos nas mucosas, predispondo-a mais intensamente a irritantes crônicos[44]. Portanto, o etilista possui alterações nas condições imunológicas, apresentando maior propensão ao desenvolvimento do câncer. Em relação aos pacientes que bebem apenas ocasionalmente, este indivíduo possui um risco 15 vezes maior de aparecimento de neoplasias da boca[44].

O álcool apresenta, então, uma ação cocarcinogênica no trato gastrointestinal superior, como a boca, a orofaringe e o esôfago, e esta atuação tem sido relatada através de uma variedade de mecanismos, incluindo efeitos citotóxicos e mitogênicos, aumento na ativação de procarcinógenos e geração de radicais livres e acetaldeído[42].

A proposta deste trabalho é analisar as principais hipóteses existentes para explicar a atuação do álcool como um fator de risco no desenvolvimento do câncer oral.

REVISÃO DE LITERATURA

O câncer de boca é definido como uma doença crônica multifatorial resultante da interação dos fatores etiológicos que afetam os processos de controle da proliferação e crescimento celular. Esse processo está aliado às alterações nas interações entre as células e seu meio ambiente. O câncer bucal é considerado um importante problema de saúde pública, em muitas partes do mundo, inclusive no Brasil[28].

A carcinogênese oral envolve uma rede complexa de fatores, dependentes das variações individuais em resposta a um potencial conhecido ou desconhecido. Os dois principais fatores de risco relacionados ao câncer de boca são o hábito de fumar e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

Segundo a Organização Mundial de Saúde[51] (1999), com relação à terminologia química, os álcoois constituem um grande grupo de compostos orgânicos, derivados de hidrocarbonetos, contendo um ou mais grupos hidroxila (-OH). O etanol (ou álcool etílico, cuja fórmula química é: CH_3CH_2OH) pertence a esta classe de compostos, sendo o principal ingrediente psicoativo das bebidas alcoólicas. O seu consumo a longo-prazo pode resultar em dependência ou em uma vasta variedade de desordens físicas e mentais.

A OMS[51] (1999) mostra que a mortalidade e as limitações funcionais causadas pelo uso abusivo de álcool são maiores do que aquelas produzidas pelo tabagismo.

Uma forte relação causal tem sido estabelecida entre consumo de álcool e o câncer de vários órgãos, principalmente da boca, faringe, esôfago, fígado, colo, reto, e mama[42,49].

Segundo a IARC[50] (1988), o aumento de carcinoma espinocelular da boca, faringe, laringe e esôfago tem sido associado ao consumo de álcool desde a metade da década de 50 e estudos epidemiológicos desses tumores têm mostrado um efeito neoplásico da ingestão abusiva de álcool e uma correlação linear com a duração e a quantidade do consumo.

O câncer oral tem algumas causas bem conhecidas, em que o tabaco e o álcool são importantes devido à sua forte associação. O risco de câncer de boca cresce muito com o consumo de mais de 20 cigarros por dia e com um consumo de álcool maior que 50g por dia[32].

O fumo e o consumo de álcool são geralmente fatores coexistentes tornando difícil avaliar os efeitos desses fatores individualmente. Sugere-se que o sinergismo ocorra porque o álcool aumenta a penetração de carcinógenos na mucosa oral, agindo através de uma maior solubilização destes, ou por aumento da permeabilidade da mucosa[49].

Na literatura existem três modelos para explicar a atuação conjunta do álcool e tabaco: 1) Modelo aditivo, em que os efeitos produzidos por cada fator são somados independependente; 2) Exponencial, em que os efeitos são multiplicados; e 3) Sinérgico ou Intermediário. A maioria dos estudos considera que o efeito produzido como uma conseqüência de ambos atuando conjuntamente é superior à simples soma de seus efeitos independentes (modelo sinérgico)[18].

Um desses mecanismos se refere ao aumento da permeabilidade da mucosa oral devido à ação do álcool, que facilitaria a passagem de carcinógenos derivados do tabaco (nitrosonornicotina ou NNN) através do interior da célula, exercendo injúrias ao DNA[20,45]. Em outro nível estaria a capacidade do etanol em alterar o metabolismo hepático de determinadas substâncias. Isto impede a detoxicação de certos compostos derivados do consumo de tabaco[13,45] e induz à ativação de determinados sistemas enzimáticos (citocromo P4502E1), capazes de ativar procarcinógenos liberados pelo tabaco[8,13,45].

De acordo com Maier et al.[31] (1994), o uso crônico do álcool atua no desenvolvimento de neoplasias por causar uma atrofia na mucosa oral, seguida de uma intensa proliferação de suas células, sendo que esta está associada a uma suscetibilidade aumentada aos efeitos de carcinógenos químicos.

Jaber et al.[24] (1998) analisaram o papel do álcool em não fumantes e o papel do tabaco em não-etilistas na etiologia da displasia epitelial oral (DEO). Foram analisados os dados do Departamento de Patologia Oral de Londres de 630 pacientes com esta displasia, entre 1972 a 1996, e os autores relataram que, quando havia consumo de mais de 20 cigarros por dia e de bebidas alcoólicas, ocorria um aumento significativo desta displasia. Os autores afirmaram que o tabaco é um fator específico na etiologia da DEO, mas o papel do álcool é menos conclusivo, sendo a combinação desses dois fatores no desenvolvimento da doença ainda mais complexa.

Entretanto, vários estudos têm mostrado que o álcool apresenta efeito independente no desenvolvimento de câncer oral[5,2126,32,50].

O efeito carcinogênico do álcool, independentemente do efeito do cigarro foi registrado pela primeira vez em 1961[50] e tem sido reproduzido desde então[33]. Esses estudos subseqüentes têm mostrado uma relação bastante consistente de dose-reposta entre o consumo de álcool e o risco de câncer do trato aerodigestivo superior em não fumantes[7,33].

Maier et al. (apud Sanfelice[40], 2001), investigando se o álcool pode ser um fator de risco independente mesmo em consumo moderado no desenvolvimento de câncer de boca, laringe e faringe em mulheres, concluíram que mesmo um consumo de 10 a 20g por dia causa um aumento significativo no risco de aparecimento de câncer de cabeça e pescoço. Além disso, os autores confirmaram que o risco associado ao álcool foi dose-dependente.

Outro fato importante é que pesquisadores têm mostrado diferenças na carcinogenicidade do álcool em distintas subáreas da região de cabeça e pescoço, e evidências sugerem que há um risco maior para locais anatomicamente mais próximos do contato com a ingestão do álcool, como é o caso da língua e da hipofaringe[50].

A maior parte do metabolismo do álcool é realizada no fígado, mas o metabolismo extra-hepático envolvendo a enzima álcool desidrogenase (ADH) tem sido demonstrado na mucosa gástrica, oral e esofágica. O metabolismo extra-hepático de acetaldeído pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) também tem sido observado na mucosa do estômago, esôfago e boca. A ADH é a enzima que oxida o etanol em etanal. A oxidação subseqüente do acetaldeído para acetato é catalisada por enzimas ALDH. Um fato interessante é que a atividade da enzima ALDH na mucosa oral é menor que a atividade da ADH, que poderia permitir um acúmulo de etanal nos tecidos orais[12,46].

Embora alguns estudos reportem associação entre o tipo de bebida e o risco de câncer, muitos deles não direcionam a atenção para a intensidade e a duração do consumo. Isso é particularmente importante, pois as associações registradas podem se tornar confusas, pelo fato de o consumo de bebidas destiladas provavelmente vir associado a uso mais longo e intenso.

Pode-se dizer que os tipos de bebidas alcoólicas variam devido a diferenças específicas na fermentação, destilação ou processo de maturação por que passam. Isso pode levar também a um aumento de impurezas ou contaminantes específicos que se tornam presentes na bebida final, pronta para o consumo. Alguns contaminantes podem ser potencialmente carcinogênicos, como a N-nitrososamina e o uretano.

Loquet et al.[29] (1981) realizaram um estudo na França, onde há uma alta incidência de câncer de esôfago. Neste trabalho foram encontradas várias substâncias mutagênicas nas bebidas alcoólicas, como: acroleína, 4-butiro-lactona, furaldeído e glicidol.

Existem também evidências de que o risco de câncer para usuários de bebidas alcoólicas é modulado por fatores genéticos, sendo que as pesquisas têm focado os genes para o metabolismo do álcool, metabolismo do folato e do reparo de DNA[6].

Com relação aos genes que atuam no metabolismo do álcool, a eficiência na conversão de etanol para acetaldeído e subseqüente oxidação para acetato é principalmente determinada pela família de genes das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH). Variações genéticas nestas enzimas determinam potenciais diferenças entre indivíduos, e constituem os únicos genes com um papel confirmado no alcoolismo[6].

Estudos no Japão[47] têm reportado consistentemente um aumento no risco de câncer de boca, faringe, laringe e esôfago relacionado com o alelo ALDH2*2. Diante disso, vê-se que os estudos de variações genéticas nos genes que codificam enzimas para metabolizar o álcool e a relação com o risco de câncer constituem temas promissores para as pesquisas.

Do ponto de vista epidemiológico, existe uma forte associação entre o consumo crônico de bebidas alcoólicas e o aumento do risco de desenvolver câncer do trato gastrointestinal superior. Porém, o estabelecimento de uma relação causa-efeito direta se torna difícil devido à freqüente associação do álcool a outros fatores de risco, além da ausência de dados objetivos que possam dar subsídios ao clínico.

Algumas dificuldades na padronização de pesquisas que avaliam os efeitos do álcool no organismo humano e, especialmente, seu papel no desenvolvimento do câncer, são observadas, em decorrência da impossibilidade de se medir com precisão a quantidade, o tipo e a concentração de álcool consumida.

DISCUSSÃO

Os mecanismos pelos quais as bebidas alcoólicas exercem seus efeitos carcinogênicos não estão completamente compreendidos, e provavelmente diferem com relação ao seu órgão-alvo[6].

Esta variação para diferentes órgãos pôde ser observada no estudo de Bagnardi et al.[3] (2001). Observou-se que o consumo de 100 gramas de álcool por dia aumentou mais intensamente o risco para o câncer de boca, embora os riscos relativos também fossem estatisticamente significantes para outros órgãos.

O risco combinado para o desenvolvimento de câncer a partir do consumo de álcool pode ser um importante problema de saúde pública. Rothman (apud Purohit, Khalsa, Serrano[38], 2005) já mostrava que aproximadamente 3% de todos os cânceres nos Estados Unidos eram atribuídos às vítimas do alcoolismo.

Inoue e Tsugane[22] (2005) conduziram um estudo no Japão sobre o consumo de álcool e sua relação com a incidência e mortalidade por câncer em uma amostra de 73.281 sujeitos entre 40-59 anos. Os resultados apontaram que cerca de 13% dos cânceres entre homens eram devido ao consumo crônico e abusivo de álcool.

Entretanto, os resultados de muitos estudos suportam o conceito de que o álcool não atua como um carcinógeno direto, mas sim como um co-carcinógeno ou agente promotor de câncer[36].

O conhecimento dos mecanismos pelos quais o consumo crônico de álcool promove efeito carcinogênico é muito importante para o desenvolvimento de estratégias apropriadas para a prevenção e tratamento do câncer.

Pode-se dizer que os mecanismos relacionados à atuação do álcool no desenvolvimento de câncer são: 1) aumento da permeabilidade para agentes carcinogênicos como o tabaco, 2); produção de acetaldeído (considerado o maior agente causal responsável pelos cânceres associados ao álcool); 3) indução de CYP2E1 e estresse oxidativo com conversão de procarcinógenos em carcinógenos; 4) alteração no metabolismo do ácido retinóico; 5) deficiências nutricionais e 6) efeitos sobre as glândulas salivares.

A passagem do etanol através da mucosa e da membrana celular pode ser explicada em função do reduzido tamanho molecular. Em contato com a mucosa oral, o álcool induz alterações morfológicas caracterizadas pela atrofia epitelial, que leva a um aumento da suscetibilidade deste tecido à ação de outros carcinógenos químicos[18,42,49].

Desta maneira, sugere-se que o álcool seja capaz de aumentar a penetração de carcinógenos através da mucosa oral, devido ao aumento da solubilidade e da permeabilidade, resultado de efeitos diretos exercidos na dupla camada de fosfolipídios da membrana celular. Se a boca é exposta a substâncias de ação dissolvente, como o etanol, capaz de eliminar os componentes lipídicos da membrana, a mucosa se torna consideravelmente mais permeável[34,49].

Maier et al.[31] (1994) também avaliaram as alterações na morfologia da mucosa oral relacionadas ao consumo crônico de álcool. Em um estudo em ratos, as análises morfométricas mostraram que animais com dieta alcoólica apresentavam o tamanho significativamente aumentado do núcleo da célula basal do assoalho da boca, borda e base da língua, além de hipercromatismo e tamanho irregular. Além disso, a concentração de células na fase S do ciclo celular desta camada apresentou-se significantemente mais alta nesses ratos, revelando alta atividade mitótica.

O consumo crônico de álcool também pode levar à atrofia das glândulas salivares e conseqüente redução do fluxo salivar. A saliva apresenta características inibitórias na mutagenicididade e clastogenicidade. Deste modo, sua redução pode levar a um aumento da exposição da mucosa oral a carcinógenos[16,34], assim como à diminuição da limpeza da superfície mucosa, facilitando o acúmulo destes carcinógenos[49].

Como o etanol por si só não é carcinogênico, o papel do seu primeiro metabólito, o acetaldeído, tem sido postulado como fator potencial implicado nos efeitos do consumo de bebidas alcoólicas. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer[50] (IARC) tem estabelecido que existam evidências suficientes para identificar o acetaldeído como um carcinógeno em animais, sendo possivelmente carcinógeno para humanos[6,14,50]. O acetaldeído se acumula intracelularmente, exercendo seus efeitos sobre o DNA epitelial[34,49]. Portanto, todas aquelas situações que culminarem em um aumento da quantidade de acetaldeído no organismo, tanto pelo aumento de sua produção como pela diminuição de sua eliminação, pressupõe a existência de um maior risco[18].

O acúmulo de acetaldeído pode ser devido tanto a um aumento na atividade do ADH na microflora oral, das células da mucosa oral e do CYP2E1 como da diminuição da atividade da enzima ALDH. Vários estudos têm evidenciado os efeitos do acetaldeído[15,38,42] , já que esta substância pode causar mutações e diversos danos ao DNA, além de interferir na sua síntese e reparação, interferindo no desenvolvimento de tumores.

Fang e Vaca[15] (1997) afirmaram que o acetaldeído possui propriedades genotóxicas significantes. O acetaldeído pode, pelo menos em parte, ser responsável pelo efeito de promoção de tumor, devido às grandes alterações e injúrias causadas no DNA. Eriksson[14] (2001) realizou um estudo retrospectivo e observou que o acetaldeído associado com o consumo crônico de bebidas alcoólicas pode levar ao mau funcionamento ao DNA, promovendo danos teciduais e câncer.

Segundo Purohit, Khalsa e Serrano[38] (2005), o acetaldeído é considerado o maior fator causal responsável pelo aumento na incidência de câncer de boca e intestino grosso em etilistas. Na boca, o acetaldeído pode ser formado localmente pelo metabolismo do álcool catalisado pela ADH da mucosa, das glândulas salivares e também por alguns microrganismos, sendo que estes últimos vêm sendo considerados recentemente como uma das principais fontes de produção do acetaldeído.

Kurkivuori et al.[27] (2006) consideram que o efeito carcinogênico do acetaldeído vem sendo comprovado e conta com importante participação de microrganismos. Seus estudos mostraram que, em especial as bactérias Streptococcus intermedius, mitis e salivarius, produziram altas quantidades de acetaldeído e apresentaram elevada atividade da enzima ADH, podendo, então, exercer um importante papel do metabolismo do etanol na boca.

É possível afirmar, então, que o acetaldeído, considerado mutagênico e carcinogênico, é distribuído através do trato gastrointestinal superior atuando sobre a mucosa que o recobre. Isto permite que ele exerça efeitos diretos sobre esta mucosa, do mesmo modo que aumenta a permeabilidade, possibilitando a passagem de outros carcinógenos ou então penetrando nas células epiteliais e causando injúrias ao DNA[21,42].

O consumo crônico de álcool promove indução da CYP2E1 em populações humanas. O papel desta indução e a injúria celular têm sido estudados em detalhes no fígado. Entretanto, para o trato gastrointestinal superior, os efeitos da indução desta enzima e a relação com o câncer são limitados.

Os radicais livres e espécies reativas de oxigênio podem contribuir para o aparecimento de doenças em situações de toxicidade, como por exemplo diante do consumo de etanol. Desde a década de 60 (Di Luzio, 1963, apud Jordão Jr.[25], 1998), já se admitia a hipótese de que a ingestão de etanol poderia afetar a concentração de antioxidantes na célula hepática e que haveria um aumento na peroxidação lipídica em homogenatos de fígado, recebendo uma dose aguda de álcool.

O abuso da ingestão de álcool em longo prazo induz inúmeras alterações moleculares e bioquímicas nos tecidos, que contribuem para a carcinogênese relacionada ao álcool[14,42]. As interferências com o metabolismo da vitamina A e o estado nutricional são uma das maiores alterações[48], já que o consumo de álcool se encontra associado com uma diminuição dos níveis hepáticos de vitamina A[42,48].

A vitamina A, que constitui o grupo dos retinóides, está envolvida em diferentes funções biológicas, como de regular o crescimento e diferenciação principalmente das células epiteliais, regular a expressão gênica e atuar como antineoplásicos[42,48]. Várias deficiências de vitaminas e oligoelementos, que ocorrem em alcoolistas crônicos, podem contribuir a carcinogênese relacionada ao álcool[36,37]. A deficiência de folato devido à destruição pelo acetaldeído é freqüente em alcoolistas e contribui para uma inibição da transmetilação, que é um importante fator na regulação de genes envolvidos na carcinogênese[37].

Existem evidências indiretas de que o risco da exposição a muitos agentes carcinógenos pode ser reduzido através do consumo regular de frutas e vegetais, que via de regra são componentes escassos na dieta de um indivíduo etilista[36].

O consumo de bebidas alcoólicas vem crescendo rapidamente em vários países, e principalmente entre os jovens. Porém, o papel do álcool como um importante agente etiológico para o câncer de boca não é reconhecido pela população e pelos profissionais da saúde, necessitando, desta forma, melhor orientação e conscientização para este problema.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ingestão crônica de álcool está associada ao desenvolvimento de câncer oral em pacientes suscetíveis, em sinergismo com outros agentes carcinogênicos.

O acetaldeído foi identificado como carcinogênico e considerado o principal agente responsável pela relação do álcool com o câncer bucal.

É necessária a investigação contínua sobre o assunto, principalmente em relação aos estudos epidemiológicos do efeito dos tipos de bebidas alcoólicas, investigações com estudos padronizados e elucidação do papel das variáveis genéticas na modificação do risco de câncer, possibilitando ações específicas de prevenção direcionadas a grupos de risco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. Proc Nutr Soc, 2006;65(3):278-290.

2. Almeida Filho LM et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras. Rev ABP-APAL, 1992;14:38-42.

3. Bagnardi V et al. Alcohol consumption and risk of cancer. Alcohol Res Health, 2001;25(4):263-270.

4. Baú CHD. Estado atual e perspectives da genética e epidemiologia do alcoolismo. Ciência & Saúde Coletiva, 2002;7(1):183-190.

5. Blot WJ. Alcohol and cancer. Cancer Research, 1992;52(7):2119s-2123s.

6. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. Lancet Oncol, 2006;7(2):149-156.

7. Bosetti C. et al. Cancer of larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. Br J Cancer, 2002;87(5):516-518.

8. Bouchardy C et al. Role of alcohol dehydrogenase 3 and cytochrome P-4502E1 genotypes in susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract. Int J Cancer, 2000;87:734-740.

Int. J. Odontostomat., 1(2):107-112, 2007
www.scielo.cl/ijos

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Alcoolismo consumo e relação com o câncer (on line). 2006. Disponível em URL: http://www.inca.org.br/cancer (2006 jul 17).

10. Castellsagué X et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. Int J Cancer, 2004;108(5) 741-749.

11. Deleyiannis FW et al. Alcoholism: Independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. J Natl Cancer Inst, 1996;88(8):542-549.

12. Dong YJ, Peng TK, Yin SJ. Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. Alcohol, 1996;13(3):257-262.

13. Du X et al. Penetration of N-nitrosonornicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of etanol and nicotine. J Oral Path Med, 2000;29(2):80-85.

14. Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (Update 2000). Alcohol Clin Exp Res, 2001;25(5):15S-32S.

15. Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. Carcinogenesis, 1997 ;18(4):627-632.

16. Faustino SES, Stipp ACM. Efeitos do alcoolismo crônico e da desintoxicação alcoólica sobre glândula submandibular de ratos. Estudo morfométrico. J Appl Oral Sci, 2003;11:21-26.

17. Feldman JG, Hazan M. A case-control investigation of alcohol, tobacco and diet in head and neck cancer. Preve Med, 1975; 4(4):444-463 apud Wight, Odgen, 1998;p. 442.

18. Figuero-Ruiz E et al. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: Relationship with oral cancer. Med Oral, 2004;9(1):14-23.

19. Garrote LF al. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. Br J Cancer, 2001;85(1): 46-54.

20. Harris E. Association of oral cancers with alcohol consumption: exploring mechanisms. J Nat Cancer Instit, 1997; 89(2):1656-1657.

21. Homann N et al. Effects of acetaldehyde on cell regeneration and differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. J Natl Cancer, 1997b;89(22):1692-1697.

22. Inoue M, Tsugane S. JPHC Study Group. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. Br J Cancer. 2005;92(1):182-187.

23. International Agency for Research On Cancer. Alcohol drinking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1988;44.

24. Jaber MA et al. The role of alcohol in non-smokers and tobacco in non-drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia. Int J Cancer, 1998; 77(3):333-336.

25. Jordão Jr AA. Peroxidação lipídica e etanol: Papel da glutationa reduzida e da vitamina E. Medicina, 1998:31:434-449.

26. Kato I, Nomura AMY. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. Eur J Cancer B Oral Oncol, 1994;30B(2):75-81.

27. Kurkivuori J et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. Oral Oncol, Oxford, In Press, Corrected Proof (on line). 2006. (2006 July 21).

28. Lima AAS et al. Conhecimento de alunos universitários sobre câncer bucal. Rev Bras Cancerologia, 2005;51(4):283-288.

29. Loquet C et al. Studies on mutagenic constituents of apple brandy and various alcoholic beverages collected in western France, a high incidence area for oesophageal cancer. Mutat Res, 1981;88(2)155-164.

30. Maier H et al. The effect of chronic ethanol consumption on salivary gland morphology and function in the rat. Alcohol Clin Exp Res, 1986;10:425-429.

31. Maier H et al. Effect of chronic alcohol consumption on the morphology of the oral mucosa. Alcohol Clin Exp Res, 1994;18(2):387-391.

32. Moreno-López LA et al. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. Oral Oncol, 2000;36(2):170-174.

33. Ng SK, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. J Nat Cancer Inst, 1993;85(9):743-745.

34. Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: Alcohol. Br J Oral Maxillofacial Surgery, 1998;36(4):247-251.

35. Ogden GR. Alcohol and oral cancer. Alcohol, 2005;35(3):169-173.

36. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. Alcohol Alcohol, 2004;39(3):155-165.

37. Pöschl et al. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. Proc Nutr Soc, 2004;63(1):65-71.

38. Purohit V, Khalsa J, SerranoJ. Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. Alcohol, 2005;35:155-160.

39. Rehm J et al. Assessment methods for alcohol consumption, prevalence of high risk drinking and harm: a sensitivity analysis. Int J Epidemiol, 1999 ;28(2) :219-224.

40. Sanfelice JC. Alterações morfológicas em epitélio lingual de camundongos expostos ao álcool etílico a 40ºGL. Porto Alegre, 2001 (Dissertação de Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul,2001.

41. Schlecht NF et al. Effect of type of alcoholic beverage on the risks of upper aerodigestive tract cancers in Brazil. Cancer Causes Control, 2001;12(7):579-587.

42. Seitz H et al. Alcohol and cancer. Alcohol Clin Exp Res, 2001;25(5):137S-143S.

43. Schuckit MA. New findings in the genetics of alcoholism. JAMA, 1999;281(20):1875-1876.

44. Soares HA. Manual de câncer bucal. Conselho Regional de Odontologia do estado de São Paulo; 2ª edição; Biênio 2005/2007.

45. Squier CA Cox P, Hall BK. Enhanced penetration of nitrosonornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. J Oral Pathol, 1986;15(5):276-279.

46. Yin SJ et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase in human oesophagus. Comparison with the stomach enzyme activities. Alcohol Clin Exp Res, 1993;17(2):376-381.

47. Yokoyama A, Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. J Clin Oncol, 2003;33(3)111-121.

48. Wang XD. Alcohol, vitamin A and cancer. Alcohol, 2005;35(3):251-258.

49. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer – a review. Oral Oncol, 1998;34(6): 441-447.

50. World Healthy Organization. Cancer incidence in five continents, IARC Sci Publ, Lyon, 1988.
World Healthy Organization. Global status report on alcohol.

51. World Healthy Organization. Global status report on alcohol. World Health Organization, Geneva, 1999.

Recebido para publicação em 21/12/2007

Aceito para publicação em 05/05/2008