

Washington Siqueira Azevedo

ÁLCOOL COMO FATOR DE INDUÇÃO DO CANCRO ORAL

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Washington Siqueira Azevedo

ÁLCOOL COMO FATOR DE INDUÇÃO DO CANCRO ORAL

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2019

Washington Siqueira Azevedo

ÁLCOOL COMO FATOR DE INDUÇÃO DO CANCRO ORAL

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências de Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária.

RESUMO

O cancro oral é um dos cancros mais comuns no mundo, sendo um problema de saúde pública altamente relevante, afetando principalmente os lábios e a cavidade oral. É uma doença evitável, onde o tabagismo e o consumo de álcool, considerados os principais fatores de risco, estão presentes em 90% dos casos, tendo efeito sinérgico. O álcool pode atuar tanto como um fator de risco localmente quanto sistemicamente. As opções de tratamento do cancro oral incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Até hoje não há biomarcadores específicos para o cancro oral.

O objetivo deste estudo é descrever o consumo de álcool como um fator de risco estabelecido e potencialmente modificável para o cancro oral. O álcool está causalmente associado ao cancro de orofaringe e laringe, cancro de esófago entre outros tipos de cancro. Mesmo o uso modesto de álcool pode aumentar o risco de cancro, porém maiores riscos são observados com o uso prolongado e grande quantidade.

Palavras-chave: cancro oral; consumo de álcool; fator de risco.

ABSTRACT

Oral cancer is one of the most common cancers in the world and a highly relevant problem of global public health, affecting mainly lips and oral cavity. It is a preventable disease, where smoking and alcohol, considered major risk factors, are present in 90% of cases, having them both a synergic effect. Alcohol can act as a risk factor both locally and systemically. Treatment options of oral cancer include surgery, radiotherapy and chemotherapy. Until today there are no specific biomarkers for oral cancer.

The aim of this study is to describe alcohol consumption as an established and potentially modifiable risk factor for oral cancer. Alcohol is causally associated with oropharyngeal and larynx cancer, esophageal cancer, among other types of cancer. Even modest use of alcohol may increase cancer risk, but the greatest risks are observed with heavy, long-term use.

Keyword: oral cancer; alcohol drinking; risk factor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos envolvidos nesse trabalho. Meus orientadores pela atenção, a minha família pela paciência, a meus colegas de turma pelo incentivo. Que essa nova jornada possa valer a pena, e no final possa ser vista como um movimento correto do universo para o bem estar de meus filhos...

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

AGRADECIMENTOS

ÍNDICE DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Metodologia.....	1
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
2.1. Cancro oral: considerações gerais e epidemiologia.....	2
2.2. Álcool como fator de indução do cancro oral.....	4
2.3. Sinergismo entre o álcool e o tabagismo.....	8
2.4. Sistema de estadiamento.....	8
2.5. Tratamento do cancro oral.....	10
2.6. Prevenção do cancro oral.....	11
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO	13
BIBLIOGRAFIA.....	15

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Classificação TMN (Union for International Cancer Control, 2009).....	9
Tabela 2. Estadiamento conforme classificação TMN (Union for International Cancer Control, 2009).....	10

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH – Álcool desidrogenase

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AICR - Instituto Americano para Pesquisa sobre Cancro (do inglês *American Institute for Cancer Research*)

ALDH – Aldeído desidrogenase

ASR - Taxa padronizada por idade (do inglês *age-standardized rate*)

CCE – Carcinoma de células escamosas

CCEO – Carcinoma de células escamosas oral

CCEOO – Carcinoma de células escamosas orofaríngea e oral

CID – Classificação Internacional de Doenças

DB[*a,l*]P – Dibenzo[*a,l*]pireno

GSH – Glutationa

IARC – Agência Internacional para Pesquisa sobre o Cancro (do inglês *International Agency for Research on Cancer*)

IL – Interleucina

N²-etil-dG – N²-etilidenodesoxiguanosina

OMS – Organização Mundial de Saúde

STP – Segundo tumor primário

UICC – União para Controlo do Cancro Internacional (do inglês *Union for International Cancer Control*)

I. INTRODUÇÃO

O cancro oral é um dos cancros mais comuns no mundo, com mais de 300.000 casos diagnosticados por ano e mortalidade anual em torno de 145.000 pessoas. É considerado um problema de saúde de alta relevância não só pelo número de mortes que causa, mas também pelo seu impacto na qualidade de vida dos pacientes com algum tipo desse tumor (Shield *et al.*, 2017).

A maioria dos casos de cancro oral são carcinomas de células escamosas oral (CCEO), uma neoplasia maligna extremamente agressiva e com alta capacidade de expansão, e atinge principalmente a língua, lábios e orofaringe (Lambert *et al.*, 2011).

Em 90% dos casos de cancro oral estão presentes os principais fatores de risco: tabagismo e álcool, ambos tendo um efeito sinérgico. O consumo regular de bebidas alcoólicas aumenta o risco de desenvolvimento de cancro de boca. A associação entre tabaco e bebidas alcoólicas aumenta muito o risco para cancro oral. Estes fatores estão fortemente associados ao comportamento, logo o cancro oral é uma doença evitável (Rivera, 2015).

De facto, o alcoolismo é um problema de saúde pública em todo o mundo, aumentando a morbidade e mortalidade dos casos de cancro oral (Bezerra *et al.*, 2018). O consumo de álcool regular e em doses elevadas tem sido frequentemente associado ao desenvolvimento de CCEO, principalmente em homens entre 50 e 70 anos de idade (Albuquerque *et al.*, 2011; Kruse *et al.*, 2011).

O objetivo do presente estudo é descrever o consumo de álcool como um fator de risco estabelecido e modificável para o cancro oral, abordando o seu papel indutor na carcinogénese e os prováveis mecanismos envolvidos no aparecimento do cancro oral.

1.1. Metodologia

Este estudo consiste numa revisão bibliográfica de textos completos (artigos, livros-texto, documentos) sobre o consumo de álcool como fator de risco e indutor de carcinogénese, disponíveis nas bases de dados online PubMed Central (PMC), Free Medical Journals, Cochrane Library, Science Direct, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Académico.

Os termos em línguas inglesa e portuguesa utilizados foram, respetivamente: oral cancer, alcohol drinking, risk factor, cancro oral, consumo de álcool, e fator de risco.

Foram priorizados artigos publicados entre 2009 e 2019, mas também os publicados antes deste período se considerados relevantes, o que resultou num total de 43 referências bibliográficas.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Cancro oral: considerações gerais e epidemiologia

Cancro é o nome que se dá a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Estas células multiplicam-se de forma rápida, descontrolada e agressiva, originando as neoplasias (tumores) que se podem espalhar para outras regiões do corpo (INCA, 2019).

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), o cancro oral consiste num conjunto de neoplasias malignas que afetam qualquer local da cavidade oral, dos lábios à orofaringe (WHO, 2016).

O termo “cavidade oral” refere-se geralmente aos lábios, dois terços anteriores da língua, mucosa bucal e labial, gengiva, palato duro, região retromolar e soalho bucal. A faringe é constituída de nasofaringe, hipofaringe e orofaringe com o termo “orofaringe” referindo-se geralmente ao terço posterior da língua, tonsilas palatinas e linguais, palato mole e a parede faríngea posterior (Cleveland *et al.*, 2011).

Mais de 90% dos cancros da cavidade oral e orofaringe são carcinomas de células escamosas (Lambert *et al.*, 2011).

Estimativas globais feitas pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Cancro da Organização Mundial de Saúde (IARC – OMS) indicaram que 302.500 casos de cancro da cavidade oral, incluindo os casos de cancro de orofaringe, foram diagnosticados no ano de 2012. A taxa de cancro oral para esse ano foi de 2,7 casos por 100.000 habitantes, com a maior proporção (48,7%) detetada no centro-sul da Ásia, afetando principalmente os homens (Shield *et al.*, 2017).

O cancro oral é o tumor mais comum em países como Índia, Srilanka, Paquistão e Bangladesh e corresponde a quase um quarto de todos os novos casos de cancro. Embora seja menos prevalente em países ocidentais desenvolvidos, nos últimos anos tem-se notado uma alteração na tendência devido às mudanças no estilo de vida das pessoas (Warnakulasuriya, 2009).

Estudos mostram que houve um aumento da incidência de cancro oral em todas as faixas etárias mundiais ao longo da última década, principalmente em homens jovens nos países da Europa de Leste (La Vecchia *et al.*, 2004).

Desde 1989, países como Hungria e Reino Unido relataram um aumento de dois ou mais pontos na incidência e mortalidade por cancro oral. Nos Estados Unidos da América, entre 1995 e 2004 foi notada uma alteração na tendência para o cancro oral, com uma redução da incidência nos homens (1,6%). Na França, entre 1978 e 2000 houve uma diminuição de 1% na incidência do cancro da cavidade oral e da faringe nos homens e aumento de 1,73% nas mulheres (Carnelio e Rodriguez, 2003; Warnakulasuriya, 2009).

Nos Estados Unidos da América, dados epidemiológicos referentes ao período de 2000 a 2010 indicaram padrões de tendência distintos para o cancro oral e o cancro da orofaringe. Verificou-se um aumento na incidência de cancro de orofaringe e uma diminuição na incidência de cancro oral. A tonsila e a base da língua foram os locais com maior número de casos de cancro diagnosticados, enquanto as outras localizações anatómicas apresentaram uma diminuição na incidência de cancro (Denson *et al.*, 2016).

Para 2018, as estimativas de incidência de novos casos de cancro e de mortes por cancro para a Europa indicam mais de 3,9 milhões de novos casos, dos quais 53% ocorrendo em homens e 47% em mulheres. Destes casos, 3,1% são de cancro do lábio, cavidade oral e faringe para ambos os sexos, sendo a taxa de mortalidade estimada de 2,8% para ambos os sexos. Para Portugal, em 2018, as taxas padronizadas por idade (ASRs) por 100.000 habitantes, de incidência de cancro de lábio, cavidade oral e faringe são de 24,9% para os homens e 3,5% para as mulheres (Ferlay *et al.*, 2018).

A literatura sobre o cancro oral aponta que o tabagismo e o uso excessivo de álcool são os principais fatores de risco para o cancro oral que, quando associados a deficiências alimentares, causam mais de 90% dos cancros orais (Sankaranarayanan *et al.*, 2015).

2.2. Álcool como fator de indução do cancro oral

A Agência Internacional para Pesquisa sobre Cancro (IARC) identificou o álcool (etanol) como um carcinogénico humano e considerou-o como um fator de risco individual (Lambert *et al.*, 2011).

Com base no somatório total das evidências de pesquisas sobre os estudos mecanicistas da carcinogénese do álcool e das evidências epidemiológicas que relacionam o álcool com o aumento do risco de múltiplas formas de cancro, principalmente cancro oral, o Instituto Americano para Pesquisa sobre Cancro (AICR) classificou o álcool como um carcinogénico do grupo 1, pois causa cancro em humanos. O AICR concluiu que há evidências suficientes em humanos para a carcinogenicidade não somente do consumo de álcool, mas também para a carcinogenicidade do acetaldeído associado ao consumo de bebidas alcoólicas (World Cancer Research Fund / AICR, 2007).

Depois do tabagismo e dos agentes infecciosos responsáveis por infeções crónicas, o álcool é a mais importante causa conhecida de cancro em humanos. De acordo com estudos epidemiológicos, que consideram que o consumo de álcool é responsável por aproximadamente 5,2% das mortes de homens por cancro e 1,7% de mulheres no mundo. Riscos elevados de cancro são observados para todos os órgãos com contacto direto com álcool não metabolizado, como a cavidade bucal, faringe, laringe e esófago (Boffetta *et al.*, 2006).

Evidências científicas dos últimos anos denotam que o consumo de bebidas alcoólicas aumenta o risco de tumores de cavidade oral, tanto em quantidade quanto em duração. Alguns pesquisadores relataram que consumir diariamente 50 g de álcool aumenta duas ou três vezes o risco destes tumores quando comparado aos não consumidores de bebidas alcoólicas (Baan *et al.*, 2007). Noutro estudo, os indivíduos que consumiam 30 g ou mais de álcool por dia tiveram uma probabilidade de desenvolvimento de cancro da cavidade oral 6,39% superior, e eram 3,52% mais propensos a desenvolver cancro de orofaringe ou hipofaringe do que indivíduos não consumidores de etanol (Maasland *et al.*, 2014).

Um estudo que associou o cancro oral e de faringe ao consumo de álcool, demonstrou que o risco desses cancros aumenta em proporção direta com o consumo de álcool. O risco aumenta 1,7 vezes com a ingestão de 1 a 2 bebidas por dia, 2,3 vezes com o consumo de 3 a 4 bebidas por dia, e 5,5 vezes quando o indivíduo consome 5 ou mais bebidas por dia (Blot, 1988).

No sul da Suécia, um estudo com 132 indivíduos diagnosticados com carcinoma de células escamosas orofaríngea e oral (CCEOO), e 320 indivíduos controle sem cancro oral, avaliou diferentes potenciais fatores de risco para CCEOO e a sua influência sobre a recorrência ou ocorrência de um novo segundo tumor primário (STP) de carcinoma de células escamosas (CCE). O estudo evidenciou que todos os indivíduos com CCEOO consumiam maior quantidade de álcool e tabaco do que os indivíduos controle. O consumo de álcool (> 350 g/semana) e tabaco (11 a 20 cigarros/dia) foram fatores de risco dose-dependentes. Além disso, o alto consumo de álcool foi associado à elevada taxa relativa de recorrência ou ocorrência de STP (Rosenquist, 2005).

Na Índia, o cancro oral é um dos três principais problemas de saúde pública, tanto em incidência quanto em mortalidade. De acordo com o Conselho Indiano para Pesquisas Médicas (2016), há diferenças na incidência e no padrão do cancro oral entre as regiões do país. Por exemplo, as taxas de cancro lingual são mais elevadas na região Nordeste e menores nos estados do Norte. Os homens jovens das regiões Ocidental e Norte são os mais afetados. A prevalência de determinados fatores de risco, como o consumo de álcool e o tabagismo, assim como o envelhecimento populacional, podem ser os responsáveis por essas diferenças. Na região Oeste foi evidenciado um declínio na incidência de cancro oral nos últimos 25 anos, na medida em que houve reduções no consumo de álcool e tabaco pela população desta área (Sharma *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática de Mello *et al.* (2019) sobre o efeito do álcool no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas oral (CCEO), observou o aumento da probabilidade de ocorrência de CCEO em indivíduos que consomem álcool (OR = 5,01) e naqueles que consomem bebidas fermentadas como vinho, cidra, bebidas espirituosas e cerveja (OR = 1,70). O consumo isolado de cerveja e de outros tipos de bebidas alcoólicas não foi associado ao CCEO (Mello *et al.*, 2019).

O álcool também tem genotoxicidade e efeitos mutagênicos, causando redução do fluxo de saliva e afetando a capacidade de o fígado metabolizar compostos tóxicos e potencialmente carcinogênicos (Reidy *et al.*, 2011). O seu uso crônico está associado a um considerável prejuízo da imunidade inata e adquirida, resultando no aumento da suscetibilidade a infecções e neoplasias (Reidy *et al.*, 2011).

O etanol é eliminado do organismo pela sua oxidação em acetaldeído pela enzima álcool e

mutagénico, por se ligar ao ácido desoxirribonucleico (ADN) e a proteínas (Pöschl e Seitz, 2004). A administração de etanol ou acetaldeído à água potável levou ao aumento da incidência de vários tumores em ratos (van't Veer e Kampman, 2007).

A maior parte do acetaldeído resultante da degradação do álcool é prontamente convertida em acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). No entanto, foi identificada uma variante genética da ALDH que codifica uma proteína sem atividade enzimática, o que potencia a ação mutagénica e os efeitos nefastos do álcool (van't Veer e Kampman, 2007).

Um estudo realizado em ratos examinou o efeito do consumo de álcool sobre a regulação imunológica e o dano induzido por dibenzo[*a,l*]pireno (DB[*a,l*]P), um hidrocarboneto aromático policíclico ambiental. Os níveis de glutatona (GSH) encontrados na mucosa oral após ingestão de álcool (6,6% de v/v na dieta) durante 24 dias, diminuíram 28%, sugerindo uma possível redução da detoxificação dos epóxidos diol derivados do DB[*a,l*]P nos tecidos orais. Além disso, a análise dos níveis de adutos de ADN (um segmento do ADN ligado a um agente químico cancerígeno) induzidos pelo DB[*a,l*]P nos tecidos orais revelou que o consumo de álcool aumentou 25% os níveis de adutos (–) *anti-trans*-DB[*a,l*]P (Chen *et al.*, 2017). Estes investigadores também constataram um aumento da expressão de vários genes (codificantes da proteína ligante da interleucina 22, linfotóxina α e arginase) associados com a regulação negativa da resposta imunológica. Estes resultados sugerem que os níveis de acetaldeído nos tecidos orais podem ser influenciados pela GSH e potencialmente por outros componentes do metabolismo de fase II. Este estudo permitiu concluir que o consumo crónico de álcool aumenta a genotoxicidade induzida pelo DB[*a,l*]P e promove alterações na expressão dos genes que podem suprimir os mecanismos de defesa do sistema imune na cavidade oral (Chen *et al.*, 2017). Neste estudo, foi proposto um modelo de trabalho para orientar futuras investigações sobre os potenciais impactos do álcool na vigilância imunológica da cavidade oral (Chen *et al.*, 2017).

De acordo com este modelo, vários genes são modulados pela presença de álcool. As alterações nos sinais quimiostáticos e na produção de arginase levam à redução da atividade de recrutamento de células T e NK. A sinalização diminuída do interferão tipo I ou a deteção inata pelos recetores tipo *toll* podem permitir que células mielóides supressivas produzam interleucina 23 (IL-23) para amplificar a resposta da célula linfóide 3 inata, levando à inflamação do epitélio induzida por IL-17A e IL-22. Este estado de inflamação pode ser ainda mais amplificado pela produção aumentada da linfotóxina α e consequente ativação

aumentada do respetivo receptor que regula positivamente a produção de IL-23. O álcool leva à produção de níveis elevados do receptor solúvel de IL-22ra2, talvez por células dendríticas locais ou acumuladas, o que pode moderar o dano ao tecido, como ainda obstruir o reparo tecidual (Chen *et al.*, 2017).

Noutro estudo, observou-se que indivíduos que consomem abusiva e cronicamente bebidas alcoólicas têm maior probabilidade de desenvolver várias doenças, inclusive o cancro (Chen *et al.*, 2018). O consumo crónico de álcool leva à depleção dos níveis de GSH e inibição da transsulfuração/transmetilação celular, eventos patogénicos chave envolvidos nos danos aos tecidos e carcinogénese associados ao álcool (Chen *et al.*, 2018).

Alguns estudos deram sustentação à hipótese de que a exposição crónica dos tecidos da cavidade oral ao acetaldeído pode levar a danos no ADN (Balbo *et al.*, 2012; Balbo *et al.*, 2016).

Balbo *et al.* (2012) quantificaram a presença de N²-etilidenodesoxiguanosina (N²-etil-dG), o principal produto da reação do acetaldeído com o ADN, nas células esfoliantes orais humanas, em vários pontos temporais após o consumo de doses crescentes de álcool. As células expoliantes superficiais orais representam a primeira camada celular de revestimento da cavidade oral, logo são aquelas que estão diretamente expostas ao álcool. Durante o estudo, os participantes consumiram uma bebida/semana ao longo de 3 semanas. Os resultados demonstraram um aumento de 100 vezes dos níveis de N²-etil-dG comparativamente com os valores basais num período de quatro horas após cada dose. Apesar do pequeno número de participantes, os resultados foram significativos mesmo após a primeira dose e indicaram uma ligação direta entre o consumo de álcool e os danos no ADN (Balbo *et al.*, 2012).

O acetaldeído pode reagir com o ADN dos tecidos formando adutos que podem servir como biomarcadores da exposição ao carcinogénico e potencialmente de risco de cancro. Com o intuito de clarificar o mecanismo de carcinogénese induzida pelo álcool, Balbo *et al.* (2016) investigaram o uso de N²-etil-dG como biomarcador dos danos ao ADN induzidos pelo álcool em tecidos orais e esofágicos de macacos *Rhesus* expostos ao consumo diário de álcool (2,3 ± 0,8 g/kg de etanol/dia, correspondendo aproximadamente a 9 bebidas/dia, sendo 1 bebida equivalente a 15 g de álcool) ao longo de 12 meses. Este estudo observou níveis mais elevados de N²-etil-dG no ADN da mucosa oral dos animais expostos comparativamente com

os animais controlo. Na mucosa esofágica, os níveis de N²-etil-dG não foram significativamente diferentes do controlo. Estes resultados reforçam o papel do acetaldeído na indução de danos no ADN na mucosa oral exposta ao álcool, desempenhando um papel no processo carcinogénico induzido pelo álcool (Balbo *et al.*, 2016).

2.3. Sinergismo entre o álcool e o tabagismo

Um facto a ser considerado na etiologia do cancro oral é a magnitude do risco devido à interação entre o consumo de álcool e o tabagismo, cujos efeitos adversos não são simplesmente aditivos, mas sim multiplicativos, atingindo riscos bastante altos nos indivíduos com alto consumo simultâneo de álcool e de tabaco (Szymanska *et al.*, 2011).

A literatura científica aponta que o álcool não parece desempenhar um papel carcinogénico direto, mas sim o de potenciar o papel do tabaco. O álcool, particularmente o etanol, pode atuar tanto como um fator de risco localmente quanto sistemicamente, aumentando a permeabilidade da mucosa oral, dissolvendo os componentes lipídicos do epitélio, gerando atrofia epitelial, promovendo a penetração e solubilização dos metabolitos carcinogénicos do tabaco e originando interferência na síntese e reparação do ADN (Paré e Joly, 2017; Reidy *et al.*, 2011).

Uma revisão sistemática avaliou a evidência disponível sobre a associação entre o consumo simultâneo de álcool e tabaco e a ocorrência de CCEO (Mello *et al.*, 2019). Este estudo evidenciou que o consumo sinérgico de álcool e tabaco aumentou 2,44 a 23,7 vezes a probabilidade de ocorrência de CCEO quando comparado com nenhum ou consumo mínimo de álcool e tabaco. O consumo simultâneo de álcool e tabaco aumentou a probabilidade de desenvolvimento de CCEO de 4,21 a 24,28 vezes. Quando o indivíduo consome simultaneamente álcool, tabaco fumado e não fumado a probabilidade de desenvolver CCEO variou de 4,8 a 16,34 vezes (Mello *et al.*, 2019).

Noutro estudo foi afirmado que o sinergismo entre o consumo de álcool e tabaco aumenta 10 a 15 vezes o risco de desenvolvimento de cancro oral (Mummudi *et al.*, 2019).

2.4. Sistema de estadiamento

De acordo com a União para Controlo de Cancro Internacional (UICC, 2009), o método utilizado mundialmente para identificar os estádios clínicos das lesões malignas é a classificação TNM, composta por três análises que nomeiam a extensão do tumor primário (estádio T), a presença de linfonodos regionais (estádio N) e a presença de metástases distantes (estádio M) (Tabela 1). Cada estágio clínico apresenta uma classificação de acordo com as características do tumor (Tabela 2).

Tabela 1. Classificação TMN (Union for International Cancer Control, 2009).

TMN	Descrição
T	Tamanho do tumor primário
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de 0-2 cm de diâmetro
T2	Tumor de 2-4 cm de diâmetro
T3	Tumor > 4 cm de diâmetro
T4a	Tumor invadindo estruturas adjacentes (por exemplo, seio maxilar, pele e musculatura da língua)
T4b	Tumor invadindo espaço mastigatório, placa pterigoide, base de crânio ou revestimento da artéria carótida interna
N	Presença de linfonodos regionais
Nx	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Não há disseminação para linfonodos regionais
N1	Um linfonodo < 3 cm, ipsilateral
N2a	Um linfonodo > 3cm e < 6 cm, ipsilateral
N2b	Múltiplos linfonodos < 6 cm, ipsilaterais
N2c	Múltiplos linfonodos < 6 cm, ipsilaterais ou controlaterais
N3	Ao menos um linfonodo > 6 cm
M	Presença de metástase distante
Mx	A presença de disseminação não pode ser avaliada
M0	Não há metástase distante
M1	Metástase em órgão distante

Tabela 2. Estadiamento conforme classificação TMN (Union for International Cancer Control, 2009).

Estádio	Classificação TMN			
Estádio 0	Tis, N0, M0			
Estádio I	T1, N0, M0			
Estádio II	T2, N0, M0			
Estádio III	T3, N0, M0	T1, N1, M0	T2, N1, M0	T3, N1, M0
Estádio IVa	T4, N0, M0	T4, N1, M0		Qualquer T, N2, M0
Estádio IVb	Qualquer T, N3, M0			
Estádio IVc	Qualquer T, Qualquer N, M1			

O estadiamento dos tumores malignos é um componente fundamental do diagnóstico e tratamento do cancro, cujo objetivo principal é descrever a extensão anatómica da doença, o que ajuda a estimar o prognóstico e a selecionar o tratamento (Webber *et al.*, 2014).

2.5. Tratamento do cancro oral

A literatura descreve que as manifestações do cancro oral e os efeitos do tratamento podem levar a efeitos negativos sobre a qualidade de vida do paciente, que podem evidenciar disfunção na fala e na deglutição, alterações na aparência física, declínio sensorial, para além de dor crónica. O somatório destes efeitos pode resultar em prejuízos na saúde mental do paciente (Valdez e Brennan, 2018).

Antes da realização da cirurgia, a equipa multidisciplinar precisa de compreender o papel essencial da biópsia e do exame físico no diagnóstico do cancro oral. Testes complementares são de facto úteis, mas não podem substituir a biópsia tradicional para o diagnóstico definitivo do cancro oral (Jo *et al.*, 2019).

Há vários aspetos a considerar no tratamento do cancro oral. De um modo geral, o tratamento depende da fase clínica, radiológica e endoscópica, assim como da decisão a ser tomada pela equipa multidisciplinar de saúde relativa ao quadro tumoral. Geralmente, a cirurgia, radioterapia e quimioterapia são os procedimentos mais comuns que compõem o tratamento do cancro oral (Paré e Joly, 2017; Rogers *et al.*, 2009).

Na grande maioria das vezes, a cirurgia é o tratamento mais indicado, tanto para lesões menores, com cirurgias mais simples, como para tumores maiores. A avaliação da fase da doença associada a exames complementares determinará o tratamento mais indicado. As outras opções terapêuticas são a radioterapia e a quimioterapia, indicadas quando não é possível a cirurgia ou quando o tratamento cirúrgico levaria a sequelas funcionais complicadas para a reabilitação funcional e qualidade de vida do paciente (Rivera, 2015; Yao *et al.*, 2007).

A cirurgia normalmente consiste na remoção da área afetada pelo tumor associada à remoção dos linfonodos do pescoço e algum tipo de reconstrução quando necessário. Nas lesões mais simples, muitas vezes é apenas necessário a retirada da lesão. Nos casos mais complexos, além do tratamento cirúrgico, é necessária realização de radioterapia para complementar o tratamento e obter melhor resultado curativo. Em todas as etapas do tratamento é importante o aspecto interdisciplinar visando prevenir complicações e sequelas (Huang e O'Sullivan, 2013).

No entanto, o prognóstico depende principalmente da ressecabilidade tumoral e das comorbidades do paciente. A remoção do tumor está frequentemente associada com os procedimentos da reconstrução a fim de restaurar a fonação, a deglutição e as funções de respiração com resultados estéticos aceitáveis (Paré e Joly, 2017).

2.6. Prevenção do cancro oral

A prevenção do cancro oral parte do controlo dos fatores de risco. Como muito dos fatores de risco são comportamentais, como é o caso do consumo de álcool, os profissionais de saúde são capazes de identificar pacientes em elevado risco e adotar medidas preventivas apropriadas que contribuem para a modificação comportamental (Petti, 2009).

Neste contexto, os profissionais de medicina dentária podem contribuir para a diminuição da incidência do cancro oral em todo o mundo, educando os pacientes acerca do risco do consumo de álcool e tabaco e fornecendo intervenções adequadas para a interrupção do consumo destes produtos (Weatherspoon *et al.*, 2015).

Estima-se que 75% dos cancros de orofaringe possam ser evitados pela eliminação do tabagismo e redução no consumo de álcool. A interrupção do comportamento alcoólatra por

mais de 20 anos está associada a uma redução de 40% do risco de um indivíduo desenvolver cancro da orofaringe (Marron *et al.*, 2010).

III. DISCUSSÃO

Em muitos países de todo mundo tem sido observado um aumento na incidência de cancro oral, principalmente na região da orofaringe (Denson *et al.*, 2016; Shield *et al.*, 2017; Weatherspoon *et al.*, 2015).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma tendência de câncros orais serem diagnosticados com mais frequência nas regiões mais posteriores da cavidade oral, e que os câncros de cavidade oral e de orofaringe podem não ser mais vistos como uma entidade discreta, o que sugere que os profissionais de saúde, inclusive os profissionais de medicina dentária, devem estar especificamente atentos às porções dessas estruturas anatómicas posteriores, que podem ser visíveis durante o exame clínico, além das estruturas anatómicas mais anteriores na cavidade oral que são mais acessíveis ao exame visual (Ferlay *et al.*, 2018; Weatherspoon *et al.*, 2015).

Sendo assim, os profissionais de saúde devem estar conscientes dos fatores de risco associados ao cancro oral, a fim de, apropriadamente, direcionar questões aos pacientes relativas a cancro oral e educá-los de forma adequada.

Encontra-se bem estabelecido na literatura científica o papel do álcool como fator de risco para o cancro oral e outros tipos de cancro. O envolvimento do álcool na carcinogênese do cancro oral tem sido bastante investigado nos últimos anos, e um ponto essencial que merece ser considerado é que, o etanol por si só não é capaz de provocar mutações, porém um de seus metabolitos, o acetaldeído, é carcinogénico e mutagénico, pois liga-se ao ADN e proteínas (Poschl e Seitz, 2004).

O metabolismo do etanol encontra-se implícito na iniciação tumoral, pelas associações observadas entre diferentes formas de cancro e polimorfismos em genes envolvidos na oxidação do etanol. Polimorfismos como a variante genética da ALDH que codifica uma proteína cataliticamente inativa, apoiam o facto de a predisposição genética poder amplificar os efeitos tóxicos e mutagénicos do álcool, como acontece em consumidores de álcool com a forma inativa da ALDH. A amplificação do efeito pode levar a maior suscetibilidade ao

cancro induzido pelo álcool (van't Veer e Kampmam, 2007).

De acordo com a literatura científica, o álcool tem a capacidade de aumentar a permeabilidade da mucosa oral, dissolvendo os componentes líquidos do epitélio, causando atrofia epitelial e interferência na síntese e reparação do ADN (Reidy *et al.*, 2011). Além disso, o álcool tem genotoxicidade, produz efeitos mutagénicos e afeta a capacidade do fígado de limpar os compostos tóxicos ou potencialmente carcinogénicos (Reidy *et al.*, 2011).

Estudos de Balbo *et al.* (2012) e Balbo *et al.* (2016) resultaram em informações essenciais para entender como a exposição crónica dos tecidos da cavidade oral ao acetaldeído pode levar a danos no ADN desses tecidos. Os dados desses estudos elucidaram um pouco o papel mutagénico do N²-etil-dG e sua carcinogenicidade, mostrando que este agente é um excelente biomarcador para o estudo do dano no ADN resultante da exposição ao acetaldeído. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer como os níveis de N²-etil-dG são afetados pelos mecanismos de reparação.

Alguns autores defendem que a exposição a substâncias carcinogénicas como o álcool, promove mudanças anaplásicas ao longo de toda a área exposta. Neste contexto, duas teorias predominantes procuram explicar o modo como a cancerização na cavidade oral ocorre. Uma teoria sustenta que a exposição ao agente carcinogénico leva ao desenvolvimento de clones malignos independentes. A outra teoria propõe que um único clone maligno se pode espalhar ou migrar para novos locais (Angadi *et al.*, 2012).

Especula-se que o álcool atue como um solvente para o fumo carcinogénico do tabaco, permitindo melhor absorção através da mucosa (Lambert *et al.*, 2011; Reidy *et al.*, 2011; Maasland *et al.*, 2014). A interação multiplicativa positiva na combinação do consumo de álcool e tabaco tem sido descrita na literatura (Szymanska *et al.*, 2011; Maasland *et al.*, 2014; Mummudi *et al.*, 2019). Alcoólatras em altíssimo nível que fumam mais de 20 cigarros por dia são mais propensos a desenvolver algum tipo de cancro de cabeça e pescoço do que os alcoólatras não fumadores (Maasland *et al.*, 2014).

IV. CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que o consumo de álcool está associado ao desenvolvimento de vários tipos de cancro oral, sendo um fator de risco relevante para esta doença, com efeito

sinérgico quando associado a qualquer forma de tabagismo. O álcool (etanol) por si só não está associado ao desenvolvimento de cancro, porém os produtos do seu metabolismo, em especial o acetaldeído, estão diretamente relacionados à ocorrência de cancro oral, produzindo efeitos tóxicos e mutagénicos. O aparecimento de cancro oral está relacionado com a quantidade e o tempo de consumo de álcool. Por ser um fator de risco modificável, uma vez que resulta do comportamento, medidas de prevenção e de educação sobre esta relação devem ser adotadas por todos os profissionais de saúde, inclusive os de medicina dentária.

BIBLIOGRAFIA

- Albuquerque, R. *et al.* (2011). Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. A study in a Portuguese population. *Brazilian Dental Journal*, 22(6), pp. 517-521.
- Angadi, P. V. *et al.* (2012). Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral Maxillofacial Surgery*, 16(2), pp. 171-180.
- Baan, R. *et al.* (2007). WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *The Lancet. Oncology*, 8(4), pp. 292-293.
- Balbo, S. *et al.* (2012). Kinetics of DNA adduct formation in the oral cavity after drinking alcohol. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 21(4), pp. 601-608.
- Balbo, S. *et al.* (2016). Increased levels of the acetaldehyde-derived DNA adduct N 2-ethyldeoxyguanosine in oral mucosa DNA from Rhesus monkeys exposed to alcohol. *Mutagenesis*, 31(5), pp. 553-558.
- Bezerra, N. V. *et al.* (2018). Impact of the anatomical location, alcoholism and smoking on the prevalence of advanced oral cancer in Brazil. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 23(3), pp. e295-e301.
- Blot, W. J. *et al.* (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research*, 48(11), pp. 3282-3287.
- Boffetta, P. *et al.* (2006). The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *International Journal of Cancer*, 119(4), pp. 884-887.
- Carnelio, S., Rodrigues, G. (2003). Oral cancer at a glance [online], [cited on 2019 June 01]. Disponível de: URL: <http://ispub.com/IJDS/1/2/5720>.
- Chen, K.-M. *et al.* (2017). Effects of chronic alcohol consumption on DNA damage and immune regulation induced by the environmental pollutant dibenzo[a,l]pyrene in oral tissues of mice. *Journal of Environmental Science and Health. Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 35(4), pp. 213-222.
- Chen, Y. *et al.* (2018). Glutathione and transsulfuration in alcohol-associated tissue injury and carcinogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1032, pp. 37-53.
- Cleveland, J. L. *et al.* (2011). The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. *Journal of American Dental Association*, 142(8), pp. 915-924.
- Denson, L. *et al.* (2016). Oral cavity and oropharyngeal cancer: changing trends in incidence in the United States and Oklahoma. *Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 109(7-8), pp. 339-345.
- Ferlay, J. *et al.* (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, pp. 356-387.
- Huang, S. H., e O'Sullivan, B. (2013). Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(2), pp. e233-240.
- Inca (2019). Instituto Nacional de câncer. Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
- Indian Council for Medical Research. (2016). Three-year report of population based cancer registries 2012-2014. Bengaluru: National Centre for Disease Informatics and Research National Cancer Registry Programme, 2016. Disponível em: http://ncdirindia.org/NCRP/Annual_Reports.aspx.
- Jo, Y.-H. *et al.* (2019). Guidelines for the surgical management of oral cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 12(2), pp. 107-144.

- Kruse, A. L., Bredell, M., e Grätz, K. W. (2011). Oral cancer in men and women: are there differences? *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(1), pp. 51-55.
- Lambert, R. *et al.* (2011). Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 23(8), pp. 633-641.
- Marron, M. *et al.* (2010). Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *International Journal of Epidemiology*, 39(1):182-196.
- Maasland, D. H. *et al.* (2014). Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 14(187), pp. 1-14.
- Mello, F. W. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), pp. 2849-2859.
- Mummudi, N. *et al.* (2019). Oral cavity cancer in the Indian subcontinent: challenges and opportunities. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 31(8), pp. 520-528.
- Paré, A., e Joly, A. (2017). Oral cancer: risk factors and management. *Presse Medicale*, 46(3), pp. 320-330.
- Petti, S. (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 340-350.
- Poschl, G. e Seitz, H. K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol and Alcoholism*, 39(3),155-165.
- Reidy, J., McHugh, E. e Stassen, L. F. A. (2011). A review of the relationship between alcohol and oral cancer. *The Surgeon*, 9(5), pp. 278-283.
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), pp. 11884-11894.
- Rogers, S. N. *et al.* (2009). Survival following primary surgery for oral cancer. *Oral Oncology*, 45(3), pp. 201-211.
- Rosenquist, K. (2005). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swedish Dental Journal. Supplement*, 179, pp. 1-66.
- Sankaranarayanan, R. *et al.* (2015). Oral cancer: prevention, early detection, and treatment. In: Gelband, H. *et al.* (editors). *Cancer: disease control priorities, third edition (volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov. Chapter 5.
- Sharma, S. *et al.* (2018). Oral cancer statistics in India on the basis of first report of 29 population-based cancer registries. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(1), pp. 18-26.
- Shield, K. D. *et al.* (2017). The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), pp. 51-64.
- Szymanska K. *et al.* (2011). Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a Case-control Study. *Cancer Causes & Control*, 22(77), pp. 1037-1046.
- Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumors, 7th edn.: Changes between the 6th and 7th editions. 2009.
- van't Veer, P. e Kampman, E. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.
- La Vecchia, C. *et al.* (2004). Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncology*, 40 (4), pp. 433-439.
- Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 309-316.
- Weatherspoon, D. J. *et al.* (2015). Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000–2010. *Cancer Epidemiology*, 39(4), pp. 497-504.

- Webber, C. *et al.* (2014). Improving the TNM classification: findings from a 10- year continuous literature review. *International Journal of Cancer*, 135(2), pp. 371-378.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 2007.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/II>.
- Yao, M. *et al.* (2007). Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology*, 43(3), pp. 213-223.