



Efeitos carcinogênicos e mutagênicos do consumo de álcool sobre o trato gastrointestinal superior: uma revisão de literatura

Larissa Abussafi Miranda, Maíra Macedo de Gusmão Canuto, Pablo Felipe dos Santos Monteiro, Ana Letícia Maria Lins Leal, Renato Gonçalves dos Santos Junior, Caio Vieira Dias, Ila Gabriela Azevedo Ferreira, Nathan Barros De Oliveira, Ana Luísa Sena Morais Gratão, Beatriz Regina Santana Nobre, Rafael Siqueira de Carvalho, Byanca Rodrigues Alves Batista, João Marcelo Scheibel de Carvalho, Yan Ohana Oliveira Costa Borges, Thaina ferreira Vial.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Introdução e objetivo: O presente artigo é uma revisão de literatura que tem como objetivo discutir a relação entre o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e o fato da mesma aumentar as chances de desenvolvimento de câncer de boca, faringe e laringe quando comparada com a população normal. Associado a isso, os efeitos antioxidantes do vinho como prevenção desse tipo de câncer são citados; todavia, de modo geral, não existem comprovações científicas a respeito dessa afirmativa. **Discussão:** O câncer sendo o resultado de modificações genéticas, que ocasionam descontrole de proliferação, diferenciação e morte celular, depende de efeitos iniciadores ou mutagênicos, como substâncias químicas. Logo, o álcool e sua influência sobre a carcinogênese varia conforme a tipo e consumo de bebidas alcoólicas e se agrava quando associado à outros hábitos. Entretanto, a quantidade total de álcool ingerida e a duração desse hábito, são mais significativas do que o tipo da bebida que foi consumida. **Métodos:** Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados do Scielo, PubMed, NCBI, Revista Arquivos Médicos do ABC e Europe PMC. Foram utilizadas as palavras chaves “álcool”, “câncer”, “neoplasias”, “trato gastrointestinal superior”, “alcoolicismo”, “cavidade oral” e “digestório superior”. Foram selecionados 9 artigos e após a leitura de todo o corpo do texto apenas 7 abordavam o tema. **Resultados:** As literaturas apontam que segundo a análise de células meta-nucleadas de alcoólicos portadores de carcinomas orais, que o álcool está mais associado a tumores de cavidade oral, faringe, laringe e esôfago. Além disso, o álcool pode influenciar as células proliferativas pelas vias intracelular e intercelular o que causa a exposição carcinogênica das células-tronco proliferantes na camada basal. **Considerações finais:** A associação do câncer no trato gastrointestinal superior tem sido estudada nos últimos anos e foi comprovado que os riscos aumentam devido a associação com o tabagismo, má higiene oral, distúrbios imunológicos e nutricionais.

Palavras-chave: Álcool; Câncer; Tabagismo.

Carcinogenic and mutagenic effects of alcohol consumption on the upper gastrointestinal tract: a literature review

ABSTRACT

Introduction and objective: This article is a literature review that aims to discuss the relationship between excessive consumption of alcoholic beverages and the fact that it increases the chances of developing cancer of the mouth, pharynx and larynx when compared to the normal population. . Associated with this, the antioxidant effects of wine as a prevention of this type of cancer are cited; however, in general, there is no scientific evidence regarding this statement. Discussion: Cancer being the result of genetic modifications, which cause uncontrolled proliferation, differentiation and cell death, depends on initiating or mutagenic effects, such as chemical substances. Therefore, alcohol and its influence on carcinogenesis varies depending on the type and consumption of alcoholic beverages and worsens when associated with other habits. However, the total amount of alcohol consumed and the duration of this habit are more significant than the type of drink that was consumed. Methods: A bibliographical survey was carried out in the Scielo, PubMed, NCBI, Revista Arquivos Médicos do ABC and Europe PMC databases. The keywords “alcohol”, “cancer”, “neoplasms”, “upper gastrointestinal tract”, “alcoholism”, “oral cavity” and “upper digestive” were used. 9 articles were selected and after reading the entire body of the text, only 7 addressed the topic. Results: The literature indicates that, according to the analysis of meta-nucleated cells from alcoholics with oral carcinomas, alcohol is more associated with tumors of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus. Furthermore, alcohol can influence proliferative cells via intracellular and intercellular pathways, which causes carcinogenic exposure of proliferating stem cells in the basal layer. Final considerations: The association of cancer in the upper gastrointestinal tract has been studied in recent years and it has been proven that the risks increase due to the association with smoking, poor oral hygiene, immunological and nutritional disorders.

Keywords: Alcohol; Cancer; Smoking.

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Março e publicado em 06 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p415-427>

Autor correspondente: Larissa Abussafi Miranda - larissa_mab@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1. INTRODUÇÃO:

A associação entre o consumo de álcool e câncer nas cavidades aerodigestivas superiores têm sido bastante estudada recentemente - visto que o consumo de álcool (etanol) tem aumentado em várias populações e a faixa etária dos indivíduos consumidores tem sido, progressivamente, mais baixa ao longo dos anos, por diversos fatores, esses, principalmente culturais. Para o melhor entendimento da correlação entre os dois fatores citados, faz-se necessário conceituar, de modo resumido, o câncer em si: um resultado de modificações genéticas advindas de efeitos mutagênicos ou de estímulos, denominados promotores. Os efeitos mutagênicos provêm de substâncias químicas, dentre elas, o álcool; enquanto os promotores, estimulam a proliferação celular, também contribuindo no processo da carcinogênese.

No metabolismo do álcool, é possível identificar metabólitos com ambos efeitos mutagênicos e promotores. Então, se levar em consideração a principal rota de degradação do álcool, pode-se ver que o álcool é convertido em acetaldeído por meio da enzima álcool-desidrogenase, e o acetaldeído, por sua vez, é convertido em acetato pela enzima aldeído-desidrogenase. Após essa rota, o acetato será levado para diferentes partes do corpo. Contudo, o acúmulo de acetaldeído na boca pode provocar quebra da dupla fita de DNA das células, de modo a causar o exacerbado proliferamento; isso pode ocorrer devido ao consumo contínuo ou de altas doses de álcool, bem como à degradação parcial pela presença de enzimas aldeído desidrogenase com atividade limitada. Diante disso, o álcool influencia na proliferação celular pelas vias intracelulare (permeabilidade) e intracelulares (endocitose) como resposta a diminuição na espessura do epitélio bucal, também provocada pelo contato do álcool. A regulação da exposição de toxinas cancerígenas à lâmina basal é feita por meio dessas vias, no entanto, a vivência individual de cada pessoa também favorece o acometimento de câncer oral.

Existem contradições que dizem respeito ao mecanismo de ação do álcool uma vez metabolizado pelo organismo, já que, ainda não se sabe ao certo se a mutação celular ocorrerá dependendo da bebida a ser ingerida, ou da quantia geral de álcool a ser consumida e tempo de duração do hábito. É, também, relevante ressaltar que a associação do álcool com fatores externos como o tabagismo, a má higiene oral, os distúrbios imunológicos e nutricionais, pode resultar numa sinergia que,



consequentemente, aumentará as chances da gênese de tumores no trato gastrointestinal superior. Todavia, o estudo de sua ação isolada, ainda não possui muitas evidências.

2. METODOLOGIA:

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que tem como objetivo reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema, de maneira ordenada e sistemática, de modo a contribuir para o melhor entendimento do assunto em questão. Para a elaboração das etapas, primeiramente, foi definido o tema, seguido da delimitação de critérios de exclusão e inclusão.

A pesquisa bibliográfica foi realizado nas bases de dados PubMed, Scielo, NCBI, Europe PMC, Revista Arquivos Médicos do ABC e ResearchGate, sem linha de tempo específica, através dos descritores “álcool”, “câncer”, “neoplasias”, “trato gastrointestinal superior”, “alcoolismo”, “cavidade oral” e “digestório superior”.

Os critérios de exclusão considerados foram: artigos que citam a relação direta do tabagismo com o álcool e a carcinogênese nos títulos, bem como artigos que tratavam-se de câncer no trato gastrointestinal inferior; além disso, os critérios de inclusão foram: artigos completos originais nas línguas inglês e português, bem como os que relacionavam-se diretamente com a pauta abordada na revisão de literatura.

Foram selecionados 9 artigos - estes, por sua vez, lidos por completo, a fim de selecionar apenas os que de fato abordavam a temática da revisão literaria a ser escrita. Logo, o resultado foi composto por 7 artigos concordantes aos objetivos e critérios de inclusão. Ademais, a técnica de fichamento foi utilizada como metodologia de estudos para a melhor associação dos títulos, temas e modalidades de artigos contempladas.

3. RESULTADOS:

Quadro 1: caracterização dos estudos na revisão integrativa.

Nome do artigo	Principais resultados e conclusão	Base de dados
-----------------------	--	----------------------



Álcool e câncer.	O álcool, em sua metabolização, possui efeitos mutagênicos e promotores, entretanto, há uma intensificação do efeito carcinogênico do álcool devido à ingestão de doses altas e o tipo de bebida alcoólica consumida.	Revista Arquivos Médicos do ABC
Análise de células meta-nucleadas de alcoólicos portadores de carcinomas orais.	O álcool está mais associado aos tumores de cavidade oral, faringe, laringe e esôfago, enquanto o tabaco também foi relacionado ao câncer de boca, faringe e laringe. O contato mais fácil com e prolongado dessas substâncias com a mucosa bucal é corroborada na maior frequência desses tipos de neoplasias.	Scielo
Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer.	O vinho pode hipoteticamente prevenir o câncer gástrico por 2 mecanismos <i>Helicobacter pylori</i> , uma bactéria conhecida por estar associada a úlcera gástrica, é inibida pela ingestão do vinho, o álcool pode aumentar a acidez intragástrica, o que pode impedir a proliferação das bactérias não- <i>Helicobacter pylori</i> .	Scielo
Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers.	O consumo de bebidas alcoólicas é um forte fator de risco para câncer de cavidade oral e faringe pois o álcool desidrogenase tipo 3 (ADH 3) metaboliza o etanol em acetaldeído, o qual é um agente cancerígeno.	Pubmed
Population based cohort study of the association between alcohol	Uma ingestão moderada de vinho provavelmente não aumenta o risco de câncer do trato digestivo superior, enquanto uma ingestão moderada de cerveja ou álcool aumenta consideravelmente o risco. Comparado com	NCBI

intake and cancer of the upper digestive tract.	não alcoolitas, o risco de câncer do trato digestivo superior dobrou entre os que bebem.	
Álcool e Câncer Bucal: Considerações sobre os mecanismos relacionados.	Certas concentrações de álcool acarreta no aumento da permeabilidade da mucosa bucal, de feitio a potencializar a penetração de substâncias carcinogênicas. Além disso, o álcool é responsável pela maior proliferação epitelial, além de modificar o processo de maturação das células.	ResearchGate
Alcohol and oral cancer.	O álcool pode influenciar as células proliferativas pelas vias intracelular (por exemplo, endocitose) e intercelular (permeabilidade). A exposição carcinogênica das células-tronco proliferantes na camada basal pode ser regulada por essas vias. A variação individual pode ajudar a explicar por que o câncer bucal surge em algumas pessoas, mas não na maioria, que fumam e consomem excesso de álcool.	Europe PMC

4. DISCUSSÃO:

Álcool e câncer.

Para um melhor entendimento acerca do assunto, câncer é o resultado de mudanças genéticas, que fazem alteração nos processos de proliferação celular, bem como diferenciação e controle da morte celular. A exacerbada proliferação celular depende de efeitos denominados iniciadores ou mutagênicos, os quais são capazes de gerar danos não reparáveis no DNA, dentre eles, estão os agentes físicos, químicos e biológicos - a ação das substâncias químicas serão discutidas neste artigo, visto que o álcool figura-se nesta categoria. Há também estímulos chamados de promotores, os quais estimulam a maior proliferação celular, geralmente, não-mutagênicos e que também contribuem com esse processo.



O álcool, em sua metabolização, possui efeitos mutagênicos e promotores, além de produzir acréscimos, o que assegura a exposição cronicada destes fatores causais. Diante disso, a influência do álcool sobre a carcinogênese não relaciona-se unicamente com seus efeitos no metabolismo, mas também varia conforme o tipo de bebida alcoólica e a dosagem a ser ingerida - dado que quanto maior a ingestão, maiores os riscos de desenvolvimento do câncer no trato digestivo alto. Em contrapartida, faz-se necessário pontuar a ação do vinho tinto, que apresenta Resveratrol como componente, o qual exerce função de proteção e apresenta diversas referências na literatura científica sobre os seus efeitos benéficos. Contudo, há também em sua composição, os flavonóides - substâncias que agravam os efeitos prejudiciais do álcool. Logo, os benefícios protetores do vinho tinto, rapidamente se perdem com o aumento da dose, pois os efeitos maléficos do álcool sobrepõem-se aos bons.

Desse modo, a literatura científica demonstra que há uma intensificação do efeito carcinogênico do álcool devido à ingestão de doses altas de determinadas formas de bebidas alcólicas. No entanto, através do viés oncológico, não existem evidências científicas suficientes para que o consumo de álcool (vinho tinto) seja recomendado como forma de prevenção ao câncer. Trata-se de uma questão que não se encontra consistente para que tal orientação seja garantida. Logo, urge bastante cuidado na manipulação acerca da questão.

Análise de células metanucleadas de alcóolicos portadores de carcinomas orais.

As bebidas alcólicas são compostos de misturas complexas de diferentes tipos de álcoois, aldeídos e ésteres, além de substâncias orgânicas e inorgânicas. Os efeitos carcinogênicos e mutagênicos são principalmente promovidos pelos primeiro metabólitos do álcool: o acetaldeído e o formaldeído; a ativação destes metabólitos são primordiais para a possível ação química na mutagênese.

O consumo de bebidas alcólicas atua de maneira local e sistêmica, sendo responsável pela penetração de substâncias carcinogênicas, bem como pela condução a depressão do sistema imunológico - o que favorece o desenvolvimento de neoplasias. Esse efeito citotóxico, ao ser relacionado com a imunossupressão, causa uma sinergia que potencializa o risco relativo estimado para o desenvolvimento de câncer na cavidade oral. Apesar da possibilidade de neoplasias malignas se originarem em



diversos tecidos, os epitélios de revestimento são os mais susceptíveis a desenvolverem câncer, uma vez que estão frequentemente em contato direto com agentes químicos precursores de substâncias carcinogênicas.

Ingestão e vinho, bebidas alcoólicas e o risco de câncer gástrico.

Nesse artigo, foi observado que a tão conhecida associação entre a ingestão do álcool e do câncer no trato digestivo superior acima da cárdia era dependente do tipo de bebida alcoólica. Por exemplo, foi possível identificar a antítese de que o vinho tinto possui substâncias que mostram-se benéficas quanto a metabolização do álcool no organismo. Os demais tipos de bebidas alcoólicas, entretanto, não demonstraram nenhuma substância possivelmente benéfica ao relacionar o consumo de álcool com a carcinogênese.

Hipoteticamente, o vinho tinto previne câncer gástrico por 3 diferentes mecanismos: o primeiro consiste na existência no organismo da *Helicobacter pylori*, uma bactéria conhecida por ser associada com ambas úlcera gástrica e câncer gástrico - esta é inibida pela ingestão de vinho, uma vez que o mesmo contém componentes antimicrobianos; enquanto o segundo baseia-se no fato de que o álcool pode aumentar acidez intragástrica - a qual pode impedir o supercrescimento de espécies bacterianas que atuam principalmente no desenvolvimento de câncer gástrico; há ainda o terceiro mecanismo, que têm demonstrado as propriedades anticarcinogênicas do Resveratrol e outros fatores presentes no vinho mas não na cerveja.

Genótipo da álcool desidrogenase 3 e o risco da cavidade oral e cânceres faríngeos.

Esse artigo aborda que o consumo de bebidas alcoólicas é um forte fator de risco para cânceres da cavidade oral e da faringe (cânceres orais). A enzima polimórfica Álcool desidrogenase do tipo 3 (ADH3) converte o etanol para acetaldeído, um carcinógeno que delimita o desenvolvimento de câncer no trato gastrointestinal superior.

No estudo, bebidas alcoólicas foram convertidas em gramas de etanol puro e o consumo médio diário foi calculado pela divisão cumulativa de consumo alcoólico durante a vida do indivíduo. A interação entre o genótipo ADH3 e os níveis de consumo



de álcool diário foi estudada com o intuito de testar a igualdade do efeito do genótipo da enzima ADH3 durante o consumo da bebida. Concluiu-se que a relação da enzima álcool desidrogenase do tipo 3 com a gênese de câncer na cavidade bucal não possui grande significado; enquanto, por outro lado, a ingestão frequente de álcool teve mais relevância - ao ser comparada.

Estudo de base populacional do tipo coorte sobre a associação entre a ingestão de álcool e câncer do trato digestório superior.

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram uma grande associação entre o consumo de álcool e câncer do trato digestivo superior. Contatou-se que a mortalidade está bastante relacionada com o tipo de álcool a ser ingerido. Numa comparação entre os 3 tipos principais de bebidas (vinho, cerveja e licor), foi observado que o consumo de vinho provoca a redução no risco de desenvolvimento de câncer oral, enquanto a ingestão de cerveja e de licor aumenta o risco consideravelmente.

Álcool e Câncer Bucal: Considerações sobre os Mecanismos Relacionados

Esse trabalho objetivou determinar uma relação entre os diferentes mecanismos da ação do álcool e da carcinogênese na cavidade oral, dado que o consumo de álcool representa um dos fatores mais notáveis associados a gênese do câncer no trato gastrointestinal superior. O estrago provocado na mucosa oral pelo alcoolismo pode ser resultado de sua ação direta, pela sua presença na corrente sanguínea ou de sua atuação sobre outros sistemas. Ademais, vários mecanismos podem promover alterações na mucosa oral, apesar de não estar evidente na literatura qual desses seria o mais importante ao relacionar à carcinogênese na boca.

Sob a perspectiva histológica, concentrações específicas de álcool intensificam a permeabilidade da mucosa bucal, de modo que aumenta o poder de penetração dos carcinógenos nas células. Alguns estudos investigaram o papel do consumo do álcool na morfologia e no processo de renovação celular do epitélio bucal, de maneira que afirmam que a ingestão de álcool promove uma redução da espessura do epitélio bucal; contudo, outros estudos confirmam que essa diminuição da espessura seria uma consequência da expansão da descamação celular - apesar de certos autores demonstrarem que ela poderia ser proveniente da diminuição do volume das células.

Além disso, destaca, também, que o álcool é responsável por um aumento na proliferação epitelial devido ao consumo crônico de álcool - pode-se concluir, assim, que o aumento da proliferação celular estaria funcionando de modo compensatório para conservar a integridade do tecido epitelial, e poderia tornar mais provável a existência de mutações e danos cumulativos, acarretando no desenvolvimento de câncer.

Por um viés bioquímico e metabólico, o metabolismo do álcool é responsável pelo aumento da produção de radicais livres e diminuição dos mecanismos antioxidantes, de modo a causar estresse oxidativo. Para o melhor entendimento, faz-se necessário expor o trajeto da bebida alcoólica quando ingerida; a mucosa bucal é o primeiro local de degradação do álcool, e apesar de não ser o local preferencial para a que isto ocorra, certa quantidade da substância é absorvida e metabolizada em nível tecidual durante a deglutição. A maior parte do álcool ingerido é absorvida pelo intestino delgado e vai diretamente para a corrente sanguínea, nesta rota de degradação, o álcool é transformado pela enzima aldeídesidrogenase (ALDH) e conduzido para diferentes partes do corpo, onde pode ser usado para fabricar energia ou sintetizar outras moléculas essenciais pela glicólise. As enzimas de degradação do álcool apresentam polimorfismo genético que pode ser responsável pela diferença na sensibilidade individual. Algumas isoformas dessas enzimas possibilitam o acúmulo de metabólitos tóxicos como o acetaldeído, o qual é um metabólito tóxico eficaz em promover a quebra da dupla fita de DNA e formar complexos (adducts) com diferentes moléculas, principalmente com proteínas, que pode provocar problemas no DNA ou a outras estruturas das células. Como a atividade da ALDH é escassa na boca, pode haver o acúmulo de acetaldeído no epitélio bucal, de forma a prejudicar o metabolismo celular; logo, o consumo ininterrupto ou de altas doses de álcool, bem como a quebra parcial pela enzima (ALDH) pode gerar o estresse oxidativo e a carcinogênese. Dessa forma, é primordial que mais estudos sejam elaborados para explicar esses processos, especialmente o relacionado ao polimorfismo genético das enzimas de degradação e ao papel de estresse oxidativo no mecanismo de dano relacionado ao álcool.

Outras variações como diminuição da capacidade de reparo de DNA, distúrbios do sistema imune e do estado nutricional podem favorecer na associação do álcool com o desenvolvimento do câncer bucal, esta relação de sinergismo é ainda mais nítida quando há combinação com o tabagismo, o que se observa na maioria das pessoas,



complicando o estudo de sua ação isolada. Essa temática é bastante múltipla e variada, já que esses mecanismos relacionam-se entre si, tornando difícil determinar o verdadeiro efeito de cada um deles. Além disso, diversos estudos epidemiológicos têm confirmado que o consumo de álcool é um fator de risco para o surgimento de carcinoma espinocelular, que é o tipo de câncer mais comum na cavidade oral; contudo, a quantidade de álcool ingerida e o tempo de duração de hábito são mais pertinentes do que o tipo de bebida alcoólica ingerida.

Câncer oral e álcool.

Tendo em vista que o consumo de álcool representa um dos fatores mais notáveis associados ao desenvolvimento do câncer de boca e que a incidência crescente do câncer oral é concreta, a reavaliação do papel do álcool, tanto de forma isolada como associado com outros agentes etiológicos foi necessária. Entretanto, o estudo dos impactos do consumo de álcool na cavidade oral encontra diversas complicações, já que os indivíduos usualmente consomem diferentes níveis de bebidas alcoólicas, e não são consistentes a respeito das doses ingeridas. Ademais, a quantidade total de álcool ingerida e o seu tempo de duração são mais importantes do que o tipo de bebida alcoólica ingeridas.

Variações individuais podem auxiliar na explicação do motivo pelo qual o câncer surge em algumas, mas não na maioria das pessoas que fumam e consomem álcool excessivamente. Outrossim, o álcool pode influenciar as células proliferativas por meio das vias intercelulares, através da permeabilidade e das vias intracelulares, através da endocitose, ambas regulam a exposição carcinogênica das células-tronco proliferativas na lâmina basal.

Apesar de estudos comprovarem alguns mecanismos através dos quais o álcool causa modificações, não há ainda um entendimento íntegro de como eles podem alterar a mucosa bucal no que diz respeito ao surgimento de um carcinoma espinocelular.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Com o aumento exacerbado do consumo álcool, em indivíduos de baixa faixa etária a associação entre o consumo de álcool e câncer nas cavidades aerodigestivas superiores tem sido estudada cada vez mais nos últimos anos. A associação do álcool



com fatores externos como o tabagismo, a má higiene oral, os distúrbios imunológicos e nutricionais, pode resultar numa sinergia que, conseqüentemente, aumentará as chances da gênese de tumores no trato gastrointestinal superior. Apesar das controvérsias hipotéticas a respeito dos efeitos antioxidantes e protetores do vinho, não existem recomendações que dizem respeito sobre o consumo de álcool como forma de prevenção ao câncer no trato nas vias gástricas, esofágicas e orais.

6. REFERÊNCIAS:

ANDERSEN, I. B.; BASTARD, B.; BECKER, U., , GRONBAEK, M., JOHANSEN, D., SORENSEN, T. I. A., TJONNELAND, A. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 14. ed. 3, p. 239-243.

ARMENIAN, H. K., BLOT, W. J., BRAVO-OTERO, E., BROWN, L. M., CAPORASO, N. E.; FRAUMENI, J. F.; HARTY, L. C.; HAYES, R. B.; .KLEINMAN, D. V.; SHIELDS, P. G.; WINN, D. M. Alcohol dehydrogenase 3 genotype and risk of oral cavity and pharyngeal cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 12, 17 jun. 1998.

BECKER, U.; GRONBAEK, M.; JENSEN, G.; JONHANSEN, D.; SORENSEN, T. I. A.; TONNENSEN, H. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. **BMJ**, 26 nov. 1998.

CARRARD, V. C.; CHAVES, A. C. M.; FILHO, M. S.; PAIVA, R. L.; PIRES, A. S. Álcool e Câncer Bucal: Considerações sobre os Mecanismos.

GRAHAM, R. O. Alcohol and oral cancer. **ELSEVIER**, v. 35, ed. 3, p. 169-173, abr. 2005.

RAMIREZ, A.; Análise de Células Metanucleadas de Alcoólicos Portadores de Carcinomas Oraís. 2000. 147 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Universidade de São Paulo. 2000.

SCHWARTSMANN, G.; Álcool e Câncer. **Revista Arquivos Médicos do ABC**, v. 31, 2006