



ASSOCIAÇÃO DO ETILISMO COM O DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER HEPÁTICO

Gustavo Almiron Lopes¹, Pâmela Guimarães Reis²

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI. gustavoalmironlopes@gmail.com

²Orientadora, Doutora em Biociências e Fisiopatologia, Universidade Estadual de Maringá (UEM). Pesquisadora em Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. pamguimar@gmail.com

RESUMO

O consumo episódico e crônico de bebidas alcoólicas vem sendo uma prática comum entre jovens e idosos, proporcionando o aumento da incidência de mortalidade por acidentes, bem como por doenças crônicas. Nesse sentido, as bebidas alcoólicas, apresentam elevado risco de câncer para todos os órgãos, em questão, o fígado. Uma vez consumido o álcool, o mesmo é metabolizado por enzimas, tais como a álcool desidrogenase (ADH), citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e catalase bacteriana, produzindo acetaldeído como produto, o qual é reativo ao DNA, devido a propriedades cancerígenas e genotóxicas. Dentre os principais cânceres, estão o hepatocarcinoma ou o carcinoma hepatocelular (CHC), constituindo grande parte das neoplasias hepáticas, sendo um dos tumores malignos mais recorrentes no mundo, o colangiocarcinoma (CC), o qual tem origem no colangiócitos, é responsável pela menor frequência das neoplasias hepáticas primárias e, em menor quantidade, as neoplasias são compostas por cânceres incomuns como o angiossarcoma, hemangiopericitoma epitelióide hepático, hemangiopericitoma, ou linfoma hepático primário. Ademais, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa, discorrendo sobre a relação do álcool com o desenvolvimento do câncer hepático e seu principal mecanismo de ação carcinogênico no organismo. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados, bem como em acervos na área de genética médica e oncologia. Foram utilizados critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos. Desse modo, foram selecionados apenas artigos que visam sanar e cumprir as hipóteses do trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Álcool; Mutação; Neoplasia hepática.

1 INTRODUÇÃO

O consumo de bebidas alcoólicas de maneira demasiada, com o passar do tempo, tornou-se uma prática comum entre jovens e idosos, corroborando para o aumento do número de mortes por acidentes e doenças crônicas, tal como o câncer. Nesse sentido, as bebidas alcoólicas apresentam elevado risco carcinogênico para todos os órgãos, tais como fígado, laringe, esôfago, faringe e cavidade bucal (FILHO, 2013).

Um estudo sobre a Carga Global de Doenças (*Global Burden of Diseases- GBD*) realizado em 2015, mostrou que entre 1990 e 2015, o consumo abusivo de álcool passou da décima primeira para a nona posição no ranking dos fatores de risco que mais contribuíram para mortalidade populacional, assim como para anos de vida perdidos por morte ou incapacidade (*Disability- Adjusted Life Years- DALYs*). No Brasil, a Política Nacional de Saúde (PNS), em comparação com uma pesquisa realizada em 2013, evidenciou o aumento do consumo semanal de bebidas alcoólicas em 2019 (de 23,9% para 26%). Atrelado a isso, principalmente mulheres, apresentaram aumento na porcentagem, passando de 12,9 para 17%, resultando no acréscimo de 4,1 pontos percentuais no consumo de álcool semanal. Nesse sentido, o padrão de consumo pesado de álcool agrega um risco adicional ao volume médio para determinadas categorias de doenças e lesões, podendo ser a causa para mais de 200 condições listadas na 10ª revisão da Classificação



Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), dentre elas estão as patologias cardiovasculares e neoplásicas, além de ser um fator de risco para acidentes automobilísticos e domésticos. Ademais, dentre outros agravos atribuídos ao consumo de álcool, a cirrose hepática merece destaque como uma importante morbidade crônica, sendo o principal fator desencadeador para o câncer de fígado (MELO, 2017).

O Álcool, quando ingerido, é metabolizado por enzimas, tal como a Álcool Desidrogenase (ADH), Citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e Catalase Bacteriana, resultando como produto o acetaldeído, que é reativo ao DNA por possuir propriedades cancerígenas e genotóxicas. Ademais, por ser altamente danoso, liga-se ao material genético, formando adutos que alteram sua forma física, bloqueiam a sua síntese e mecanismos de reparo. Esses adutos podem induzir a mutações pontuais no genoma, quebras de fita dupla, trocas de cromátides irmãs e alterações estruturais nos cromossomos. Outrossim, a carcinogênese pode ser induzida por estresse oxidativo, aumento do mecanismo inflamatório, interrupção do metabolismo carbônico, absorção de folato, redução funcional do sistema imunológico, disbiose, cirrose hepática, alterações no metabolismo retinóide e regulação do hormônio estrogênio (RUMGAY, 2021).

O Hepatocarcinoma ou Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o câncer primário de fígado derivado dos hepatócitos, constituindo cerca de 70-85% das neoplasias hepáticas, encontrando-se como um dos tumores malignos mais recorrentes no mundo. Como os demais cânceres, suas mutações são causadas por agentes externos, dentre eles os vírus das Hepatites B e C que estão relacionados com a regeneração crônica tecidual, corroborando para o aumento de erros na duplicação genômica. Não menos importante, dentre as causas menos comuns estão as Hemocromatoses Hereditárias (HH), deficiência de Alfa-1-Antitripsina, Hepatite Autoimune, porfirias e a doença de Wilson. Assim, a distribuição desses fatores de risco entre doentes com CHC é altamente variável em relação a regiões geográficas, raças e grupos étnicos. Em contrapartida, o Colangiocarcinoma constitui 10-15% das neoplasias hepáticas primárias, sendo originado nos colangiócitos. Nesse sentido, os 5% restantes são compostos por tumores incomuns, como Hemangioma Endotelial Epitelóide Hepático, Angiossarcoma Primário Hepático, Linfoma Primário Hepático ou Hemangiopericitoma (GOMES, 2013)

Infere-se, portanto, uma vez que o câncer hepático é uma patologia associada ao etilismo, visto que o consumo pesado de álcool "*heavy drinking*" proporciona mutações em mecanismos de reparo e síntese genômica, o que contribui para o desenvolvimento de tumores, associado a danos por estresse oxidativo, inflamação aumentada, desequilíbrio nos mecanismos homeostáticos e metabólicos do organismo. Desse modo, o presente estudo teve como objetivo principal realizar uma revisão integrativa, discorrendo sobre a relação do álcool com o desenvolvimento do câncer hepático e seu principal mecanismo de ação carcinogênico no organismo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu em uma revisão de literatura integrativa estabelecendo uma relação entre o consumo de álcool e a indução a cânceres hepáticos, por meio das modificações que o etanol produz ao corpo humano. Foram realizadas pesquisas bibliográficas a partir das seguintes palavras-chave "álcool", "mutação" e "neoplasia hepática", utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, *Brasil Scientific Electronic Library Online* (SciELO), "*American Cancer Society*", Instituto Nacional do Câncer (INCA), "*National Cancer Risk*", "*National Cancer Institute*", além de acervos voltados para as áreas de oncologia e genética médica.

Como critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos que compreendem o período de entre 2012 e 2022, as bases de dados utilizadas para a divulgação do estudo,



bem como as referências bibliográficas norteadoras. Ademais, foram selecionados artigos internacionais e nacionais completos nos idiomas de português, inglês, espanhol e francês. Como critérios de exclusão, foram abordados os seguintes parâmetros para análise das bibliografias: trabalhos anteriores ao ano de 2012, publicações em bases não verídicas, relatos de caso e publicações ambíguas nas bases de dados. A partir das bibliografias analisadas, foram encontrados diversos resultados acerca do assunto escolhido. Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram relevantes 14 estudos para que a pesquisa fosse redigida e aprofundada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a leitura dos artigos selecionados, foi possível caracterizá-los em 4 grupos: vias genomoleculares, metabólicas e, especificamente, diante uma visão mais clínica, Hepatocarcinoma (CHC) e Colangiocarcinoma (CCA). Durante a análise bibliográfica, foi realizada a integração acerca destes grupos, sendo perceptível a compreensão de como o etilismo influencia no desenvolvimento da neoplasia.

A priori, quando o álcool é ingerido, ele passa por uma série de vias metabólicas, resultando como produto final, o acetaldeído, o qual é reativo para o material genético. Ademais, fica evidente que o genoma humano é complexo, comportando diversos genes acerca do funcionamento celular, desde a proliferação até a diferenciação do mesmo. Quando danificados, estes genes não funcionam da forma correta, podendo estar hiper ou hipoexpressos, como por exemplo a superexpressão do gene *Beta-Catenina 1(CTNNB1)*, corroborando para o processo carcinogênico.

Entretanto, as neoplasias são patologias multifatoriais, ou seja, por mais que hajam componentes genéticos herdados, são dependentes também de fatores ambientais, tal como a ingestão do álcool. Normalmente, são precedidas de doenças-base, como a esteatose hepática, no qual os lipídios irão favorecer a formação de “microambientes” tumorais para a progressão carcinogênica, além do processo inflamatório crônico, por meio da expressão de interleucinas (IL), modificação de receptores *Toll-Like* (TLR) em células imunes e secreção de fatores de crescimento tumoral, acarretando em disfunções celulares.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão reiterou a tese de que o álcool é um grande fator predisponente para o desenvolvimento de neoplasias hepáticas. Apesar disto, foi constatado que o mesmo não age sozinho, sendo acompanhado de diversos fatores ambientais, bem como genéticos. Além disso, as manifestações clínicas e modificações orgânicas que as patologias causam são apresentadas com particularidades para cada indivíduo, visto que cada organismo carrega um material genético distinto. Ademais, os estudos utilizados acerca dos nichos abordados foram de extrema relevância acerca da temática, promovendo a compreensão de todas vias corpóreas, tal como celulares, metabólicas e genéticas para o desenvolvimento da malignidade. Logo, o atual estudo é de extrema importância para a comunidade científica, visto que o etilismo é uma prática em ascensão.



REFERÊNCIAS:

BERKEMEYER, S. Primary Liver Cancers: Connecting the Dots of Cellular Studies and Epidemiology with Metabolomics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2409, 26 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24032409>. Acesso em: 18 jul. 2022.

BUCHO, M. S. C. R. DA C. **Fisiopatologia da Doença Hepática Alcoólica**. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3764>>. Acesso em: 24 jul. 2023.

FILHO, Wunsch Victor. Consumo de bebidas alcoólicas e risco de câncer. **Revista USP**, [S.L.], v. 0, n. 96, p. 37-46 28 fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i96p37-46>. Acesso em: 24 mai. 2022.

FLORIANE PEZ et al. Wnt signaling and hepatocarcinogenesis: Molecular targets for the development of innovative anticancer drugs. **Journal of Hepatology** v. 59, n. 5, p. 1107–1117, 1 nov. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.00>. Acesso em: 10 jul. 2023

GOMES, Marcos António; PRIOLLI, Denise Gonçalves; TRALHÃO, José Guilherme; BOTELHO, Maria Filomena. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia biologia, diagnóstico e terapias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.] v. 59, n. 5, p. 514-524. Out. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.03.005>. Acesso em: 24 abr. 2023

HE, S.; TANG, S. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110851, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.11085>. Acesso em: 12 jul. 2023

MELO, Ana Paula Souto; FRANÇA, Elizabeth Barboza; MALTA, Deborah Carvalho; GARCIA, Leila Posenato; MOONEY, Meghan; NAGHAVI, Mohsen. Mortalidade por cirrose, câncer hepático e transtornos devido ao uso de álcool: Carga Global de Doenças no Brasil, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 61-74. mai. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050006>. Acesso em: 14 jul. 2023

RUMGAY, Harriet; MURPHY, Neil; FERRARI, Pietro; SOERJOMATARAM, Isabelle. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. **Nutrients** 2021. [S.L.]. v. 13, n. 9, p. 1-13-11 set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13093173>. Acesso em: 22 mai. 2022