

Juna Catarina Silveira Barros

**O papel do tabaco na génese do cancro oral: revisão narrativa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022



Juna Catarina Silveira Barros

**O papel do tabaco na génese do cancro oral: revisão narrativa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Juna Catarina Silveira Barros

**O papel do tabaco na génese do cancro oral: revisão narrativa**

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

Juna Catarina Silveira Barros

(Juna Catarina Silveira Barros)

## **RESUMO**

O tabaco é uma droga legal, de uso recreativo que pode ser consumido de diversas maneiras. Constitui um problema a nível global sendo consumida por cerca de 1,5 biliões de pessoas. Deste modo, sabemos que é altamente prejudicial e que está intimamente relacionado a vários tipos de doenças.

O cancro é caracterizado por ser um grupo complexo de doenças que causa milhões de mortes no mundo. O cancro oral é facilmente confundido e por isso, muitas vezes detetado tardiamente. Pode ser despoletado através de diversos fatores/ comportamentos de risco.

Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo analisar as variadas opiniões de diversos autores e compreender a associação entre o tabaco e o cancro oral. Estudar o papel do tabaco, desde agente carcinogéneo até à sua influência na doença já instalada. Demonstrar considerações gerais e o papel do médico dentista.

Palavras-chave: cancro oral; exposição ao tabaco; fumar cigarro; carcinogénese oral.

**ABSTRACT:**

Tobacco is a legal, recreational drug that can be consumed in a variety of ways. It is a global problem and is consumed by about 1.5 billion people. Thus, we know that it is highly harmful and that it is closely related to several types of diseases.

Cancer is characterized as a complex group of diseases that cause millions of deaths worldwide. Oral cancer is easily confused and therefore often detected late. It can be triggered by several risk factors/behaviors.

This narrative literature review aims to analyze the varied opinions of several authors and understand the association between tobacco and oral cancer. To study the role of tobacco, from carcinogenic agent to its influence on the already installed disease. To demonstrate general considerations and the role of the dentist.

Keywords: oral cancer; tobacco exposure; cigarette smoking; oral carcinogenesis.

## **DEDICATÓRIA:**

A presente dissertação realizada perante este tema que foi tão árduo a sua realização, para homenagear a minha mãe e poder-lhe dedicar uma das minhas conquistas que em nada seria possível sem ela.

A minha mãe, meu maior pilar, minha força da natureza, que por duas vezes nem esta tão traiçoeira doença que é o cancro te derrubou e no teu caso, sem nenhum fator de risco associado. Minha guerreira, que sempre lutou pensando em mim e em mais um dia comigo, a ver-me crescer e cuidar. Te devo este mundo e o outro, tudo aquilo que sou devesse a ti. Meu exemplo de vida, meu orgulho, minha luz, minha guia, hoje chego aqui graças a ti. Sempre fomos um, uma só força.

No dia hoje espero que tenhas orgulho em todo o meu percurso até aqui realizado e em mim como ser humano.

Obrigada, meu Deus por me dares uma mãe assim!

## **AGRADECIMENTOS:**

Todo este percurso realizado até aqui, devesse a várias pessoas que foram cruciais. Deste modo, quero deixar aqui um agradecimento especial a todas elas.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família porque sem eles não seria possível, estar hoje aqui a cumprir uns dos meus sonhos, ser médica dentista.

Agradecer a todos os professores que passaram neste meu percurso, que contribuíram para toda a minha formação e em especial ao meu orientador.

Um agradecimento muito especial ao Manuel Gomes, que foi o maior apoio, uma força para a realização desta dissertação, nunca me deixou desistir e sem ele não teria conseguido, foi uma luta agora concluída das muitas que teremos a enfrentar.

Agradecer ao meu binómio, João Marques, que em conjunto construímos a nossa experiência profissional, aprendendo a lidar com as variadas personalidades, as variadas complicações, os variados diagnósticos, foi um gosto partilhar isto do teu lado e uma animação também. Momentos da minha vida que nunca irei esquecer, te levarei sempre comigo para todo lado.

Agradecer à minha primeira e verdadeira amiga que fiz nesta instituição, Francisca Moura, desde sempre e para sempre, fomos companheiras, fomos amigas, fomos força, fomos conquista e realizamos tudo isto sempre do lado uma da outra, somos o significado de união e isso não se quebra.

Agradecer à Filipa Macedo, por todas as tardes de estudo, por todas as pequenas conquistas que celebramos juntas, por toda a tua ajuda e partilha comigo. “Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante”, nunca esquecerei, obrigada.

Agradecer à Rita Santos, por todo o apoio com a minha mais difícil e última cadeira realizada.

Agradecer à Manuela Dias, por todos os conselhos, por todas as explicações e pela amabilidade que sempre foste para comigo.

Agradecer à Marta Fonseca, por estar sempre disponível para me esclarecer tudo, por todo o estudo em conjunto.

## ÍNDICE:

<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>	VI
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	VII
<b>I. INTRODUÇÃO</b>	1
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b>	3
2.1. Cancro Oral	3
2.2. Tabaco	4
2.3. Tabaco na génese do Cancro Oral	6
2.4. Prevenção	9
2.5. Diagnóstico	10
2.6. Tratamento	11
2.7. Papel do Médico Dentista	12
<b>III. DISCUSSÃO</b>	13
<b>IV. CONCLUSÃO</b>	15
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b>	16
<b>VI. ANEXOS</b>	26

## **ÍNDICE DE ANEXOS:**

<b>6.1 Figura1. Fluxograma</b>	<b>26</b>
<b>6.2 Tabela de funções para facilitar interpretação de resultados</b>	<b>27</b>
<b>6.3 Tabela de resultados</b>	<b>29</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS:

AC – Aberrações Cromossómicas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

BPDE-N<sup>2</sup>-dG - Adutos de *benzo[a]pyrene diol epoxide-N2-deoxyguanosine*

c-Jun – c-Jun Não Fosforilado

CEC- Carcinoma Espinocelular

CISH - Proteína

CO – Cancro Oral

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

DBPDE-N<sup>6</sup>-dA - Adutos de *dibenzo[def,p]chrysene*

DET- Duração da Exposição ao Tabaco

DOC-1 - Proteína *Deleted in oral cancer-1*

ERK - Proteína Quinase Ativada por Mitogéno

F- Fumadores de Tabaco

iNOS- Sintase Óxido Nítrico induzido

ITGA-2 - Integrina *alfa 2*

PTSF- Produtos de Tabaco Sem Fumo

MMC- *Mitomycin-c*

MMP-1 - Metaloproteína

MMP-2 - Metaloproteína

MMP-9 - Metaloproteína

mRNA- RNA mensageiro

miRNA- Micro RNA

MT- Mascadores de Tabaco

NF- Não Fumadores

NNK- 4-(metilnitrosamin)-1-(3-piridil)-1-butanona (extrato de tabaco)

NNN - N-nitrosornicotina

OMS- Organização Mundial da Saúde

ON- Óxido Nítrico

PAHs- Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

PKN2 - Proteína Quinase N2

pc-Jun – c-Jun Fosforilado

QO- Queratinócitos Orais

RNA- Ácido Ribonucleico

SCC-15 – Linha Celular de CEC da Língua

SCC-25 – Linha Celular de CEC da Língua

TC- Tabaco Condensado

TEK - Tirosina Quinase

TSNA - Nitrosaminas derivadas de Nicotina

VEGF- Fator de Crescimento Endotelial Vascular

## **I. INTRODUÇÃO:**

O cancro é classificado de acordo com a sua localização anatómica e fisiológica, desta forma, o cancro oral (CO) encontra-se inserido no cancro da cabeça e pescoço (NIDCR, 2006, cit. in Ludwig 2018). O carcinoma espinocelular (CEC) contribui com 90% dos casos de CO (Marur et al., 2010 cit. in Yang et al. 2022). Regendo pelas definições da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde o CO é composto pelos tumores malignos do lábio, mucosa oral, rebordo alveolar e gengiva, língua, assoalho da boca e/ou partes não especificadas da boca, amígdalas, trígono retromolar, orofaringe, palato duro e mole (WHO, 2016, cit. in Shimpi 2018).

Com 300.000 novos casos diagnosticados em todo o mundo, o CO continua a ser uma grande ameaça pública a nível global (Sreekumar, 2022). O CO é intimidador, porque o paciente pode não apresentar sintomas nos seus primeiros estádios (The Oral Cancer Foundation, 2016, cit. in Semlali 2021). O estágio ao momento do diagnóstico é um dos principais determinantes da mortalidade e morbidade (Murphy et al., 2007, cit. in Oluwatunmise 2012). As taxas de sobrevivência global aos 5 anos são baixas, com taxas que rondam os 40%. No entanto, se diagnosticado nas fases iniciais (estádios I e II), podem apresentar uma taxa de sobrevivência que pode exceder os 80%, por outro lado, se diagnosticado numa fase avançada (estádios III e IV) a taxa de sobrevivência do CO é menor que 50%. Isto acontece devido ao facto de que a maioria dos pacientes não apresentam sintomas numa fase inicial e não procuram ajuda médica, procurando apenas quando surgem sinais e sintomas tais como dor, hemorragia ou uma massa na boca ou pescoço se a propagação linfática já estiver presente (McCullough et al., 2010, cit. in Abati et al. 2020).

Estamos perante uma doença complexa, com diversos fatores causais, que podem provir da ação de carcinogéneos, com origem química como o tabaco, física como a radiação e biológica como agentes infecciosos nos quais destacam-se vírus, hormonas, inflamação crónica e stress oxidativo (Santos e Teixeira, 2011). Importante referir ainda que, a periodontite crónica também foi relatada como um fator de risco para CO (Blot et al., 1988; Fang, 2017 cit. in Takahashi et al. 2019).

Estima-se que cerca de 1,5 biliões de pessoas em todo o mundo usam produtos derivados do tabaco (Filho et al., 2010; Glynn et al., 2010, cit. in Bandeira et al. 2022). O tabagismo é

classificado como doença viciante pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e é a principal causa de cancro no mundo (WHO, 2016, cit. in Bandeira 2022). Estudos epidemiológicos mostraram conclusivamente que o tabagismo causa cancro do pulmão, cavidade oral, nasofaringe, hipofaringe, cavidade nasal, seios acessórios, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, colorretal, fígado, rim, ureter, bexiga urinária, colo uterino e ovário, bem como leucemia (IARC, 2012, cit. in Tomar et al. 2019).

A cavidade oral é geralmente a primeira parte do corpo do usuário de tabaco exposta aos produtos da queima do tabaco ou suas emissões. Consequentemente, a cavidade oral é um local frequente para efeitos carcinogêneos, microbianos, imunológicos e clínicos do uso do tabaco (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, 2004, cit. in Tomar et al. 2019).

Os médicos dentistas desempenham um papel fundamental no CO, desde a deteção de lesões potencialmente malignas, deteção precoce do cancro oral e gestão da dentição do doente com cancro oral (Wong e Wiesenfeld, 2018).

O objetivo da presente dissertação, é aprofundar o papel do tabaco como agente carcinogêneo. Compreender assim, como o tabagismo influencia o desenvolvimento do CO. Conhecer as suas principais características, o seu diagnóstico, a sua prevenção, o seu tratamento e o papel do médico dentista.

## **1.1 Metodologia:**

O presente estudo consiste numa revisão narrativa de estudos completos sobre o papel do tabaco na génese do CO, sendo utilizadas as seguintes bases de dados, BioMed Central, Mendeley, PubMed, Science Direct e Web of Science. Foi utilizada a seguinte expressão de pesquisa: (“*tobacco exposure*” OR “*cigarette smoke*”) AND (“*oral cancer*” OR “*oral carcinogenesis*”), obtendo-se um total de 945 artigos. No entanto, através dos critérios de elegibilidade, priorizou-se a utilização de 20 artigos para análise de resultados “Tabaco na génese do CO”, através da estratégia PICO. Deste modo, definiu-se como critérios de inclusão estudos e/ou ensaios clínicos, em humanos e/ou amostras humanas *In Vitro*, desde 2010 a Julho de 2022, escritos em português, inglês ou espanhol, onde se avalia o papel do tabaco na génese do CO. Por outro lado, como critérios de exclusão definiu-se meta-análises, revisões sistemáticas e narrativas, artigos que abordassem outras substâncias que não o tabaco, tabaco combinado com outras substâncias e outros tipos de cancro. Foi também realizado um fluxograma para esta seleção

que se encontra em anexo. Importante salientar que, para a realização desta dissertação foram utilizadas um total de 100 referências bibliográficas, consideradas relevantes.

## **II. DESENVOLVIMENTO:**

### **2.1 Cancro oral:**

Cancro é o nome utilizado para denominar o grupo que integra mais de 100 doenças malignas (INCA, 2022). É resultante de alterações, às quais, denominamos mutações, estas dão-se a nível dos genes. Os genes mutados podem resultar de diversas formas, tais como, uma célula que cresce e prolifera a uma taxa descontrolada, sendo incapaz de reparar danos no ácido desoxirribonucleico (ADN) dentro de si ou se recusa a se autodestruir ou morrer (apoptose). Para se dar a transformação de uma célula normal numa célula neoplásica é necessário sofrer várias vezes mutações, em classes específicas e cruciais de genes. Estas alterações derivam da exposição constante a agentes carcinogêneos químicos, físicos ou biológicos. Os erros genéticos ocorrem de forma aleatória todos os dias, mas o corpo humano normalmente tem mecanismos que destroem as células anormais. O cancro dá-se quando estes mecanismos não funcionam e acumulando erros que levam à transformação da célula maligna (The Oral Cancer Foundation, 2016).

Na formação do cancro (carcinogénese) distinguem-se 4 fases: a iniciação que consiste na interação dos agentes carcinogêneos com o ADN das células, estas células recebem o nome de células iniciadas ainda não são malignas, a promoção quando as células iniciadas são forçadas a dividirem-se, a transformação maligna, acumulação de mutações que levam à perda do controlo fisiológico da proliferação celular e múltiplas atividades biológicas e a progressão, as células malignas devido a múltiplas alterações adquiram capacidade de invasão dos tecidos circundantes e metastização. (Santos e Teixeira, 2011).

Considerado o sexto maior cancro mortal no mundo, estima-se em 300.400 casos/ano, o que representa 145.400 mortes por ano (Shield 2017, cit. in Firdausa 2022). Segundo o Banco Mundial, é a quarta causa mais comum de cancro e a sexta causa de morte por cancro nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (Ferlay et al., 2018, cit. in Shrestha et al. 2019). No ano 2020, a nível mundial, de acordo com a OMS os três países com maior taxa de incidência Papua Nova Guiné, Bangladesh e Índia e os três países com menor taxa de incidência São Tomé

e Príncipe, Belize e República do Congo. Em Portugal, a taxa de incidência padronizada (população mundial) de 7,7 por 100 000 habitantes (cerca de 1599 novos casos) e taxa de mortalidade padronizada (população mundial) 2,9 por 100 000 habitantes, representando cerca de 660 mortos. Comparando género masculino com o feminino, a taxa de incidência e mortalidade são superiores no género masculino, com taxa de incidência padronizada (população mundial) de 13,9 por 100 000 e no feminino 2,3 por 100 000 e taxa de mortalidade padronizada (população mundial) de 5,6 por 100 000 nos homens e 0,68 nas mulheres (WHO, 2020). Esta discrepância entre género não se verifica apenas em Portugal, mas está associada a uma proporção homem/mulher ajustada à idade de 2:1 (Vechia et al., 1997; Warnakulasriya, 2009, cit. in Takahash et al. 2019).

O cancro na cavidade oral pode ser precedido por alterações da mucosa oral que têm o potencial de transformação maligna chamadas lesões orais potencialmente malignas. Algumas dessas lesões cavidade oral são: leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, líquen plano oral e fibrose submucosa oral (Awadallah, et al., 2018, cit. in Firdausa 2022).

## **2.2 Tabaco:**

O consumo do tabaco é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. O tabaco causa danos a nível da saúde oral e sistémica, sendo uma potencial ameaça à vida do ser humano (The World Bank, 2021, cit. in Bhandari et al. 2021). Cerca de 24% da população adulta consome tabaco, segundo dados sugeridos pela OMS em 2018, matando mais de 8 milhões de pessoas por ano em todo o mundo (WHO, 2020, cit. in Bhandari et al. 2021). O que contraria as estimativas, segundo as quais cerca de 8 milhões de pessoas morreriam por este motivo em 2030 (WHO, 2013, cit. in Thomas 2014).

Todos os produtos de tabaco apresentam esses riscos à saúde, riscos que variam de acordo com o tipo de produto selecionado, sendo importante realçar que são os combustíveis que apresentam maior risco (Atlanta, 2014, cit. in Borgida 2015). Os produtos do tabaco e o fumo do cigarro apresentam uma composição química complexa tendo sido identificados cerca de 9000 constituintes (Rodgman e Perfetti, 2013; US Department of Health and Human Services, 2014, cit. in Cho 2019). Estes têm propriedades físicas específicas, que interagem com células, tecidos e órgãos do corpo humano após a inalação (Lietz et al., 2013; Mathis et al., 2013; Boue et al., 2013, cit. in Stabbertay 2017). A salientar que, pelo menos 93 componentes são nocivos

ou potencialmente nocivos (Food and Drug Administration, 2012, cit. in Brewer et al. 2016). A nicotina é o principal constituinte do tabaco, sendo a principal substância psicoativa responsável por efeitos como taquicardia, vasoconstrição e hipertensão arterial, causando ainda dependência mental e social (Petersen, 2009). O benzopireno, benzantraceno, nitrosaminas derivadas de nicotina (TSNA), 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) e N-nitrosornicotina (NNN), aminas aromáticas e aldeídos, tais como formaldeído ou acetaldeído em adição de metais, como arsénio ou chumbo são alguns dos constituintes do tabaco (IARC, 2004).

O fumo do tabaco é considerado um aerossol de pequenas partículas suspensas em fase gasosa (Baker, 1999; Chen et al., 1990; Fariss et al., 2013, cit. in Stabbertay et al. 2017).

A inalação pode ser de forma direta, através do fumo dos cigarros e de forma indireta, através do fumo passivo, expondo as pessoas a esses mesmos constituintes tóxicos (produtos químicos), muitos dos quais estão diretamente implicados nos efeitos cardiovasculares, respiratórios e cancerígenos do tabagismo à saúde (Talbout et al., 2011; *Food and Drug Administration*, 2012; Atlanta, 2014, cit. in Brewer et al. 2016). Por outro lado, os produtos de tabaco sem fumo (PTSF) têm sido cada vez mais promovidos, nos últimos anos, pelas principais empresas tabaqueiras como alternativa ao fumo/cigarro (Hatsukami et al., 2007, cit. em Song et al. 2016), o seu mercado global cresceu consideravelmente (Delnevo et al., 2014, cit. em Song et al. 2016). PTSF incluem tabaco de mascar (folha solta, tampão ou torcido), rapé (húmido e seco), e dissolvível (pastilhas, paus, tiras e orbes) (IARC, 2007, cit in Song et al. 2016). O uso de PTSF é mais prevalente do que do tabaco para fumar no subcontinente indiano. O uso difere por idade, sexo e classe social. Ao contrário de outras regiões, na Região do Sudeste Asiático, o uso de PTSF entre os adultos é mais elevado do que o tabagismo. Entre as mulheres utilizadoras de tabaco, o PTSF é a forma predominante da sua utilização (IARC, 2004 cit in. Muthukrishnan e Warnakulasuriya 2017).

O tabagismo pode causar alterações orais adversas, incluindo a recessão gengival, cicatrização deficiente após terapia periodontal, carcinomas orais, lesões da mucosa (por exemplo, leucoplasia oral, estomatite de nicotina), doença periodontal, perda prematura de dentes e coloração dos dentes. O uso do tabaco também provoca condições orais como a gengivite queratose, descoloração dos dentes, halitose, esmalte erosão, recessão gengival, danos ósseos alveolares, doença periodontal, coronal ou dentária, cárie devido a açúcares adicionados ao produto e até mesmo a perda dentária (Khanal e Khatri, 2021 cit in. Bhandari et al. 2021).

Como potencializador do risco de CO, o tabagismo, associado ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas, aumenta a probabilidade de contrair cancro em cerca de 15 vezes (Dobrossy, 2005; Gandini et al., 2008; Petti, 2009; Hashibe et al., 2009; Marron et al., 2010; Szymanska et al., 2011, cit. in Bandeira et al. 2022).

### **2.3. Tabaco na génese do Cancro Oral:**

Patel, et al. (2010), verificaram que a capacidade de reparação do ADN é deficiente em pacientes com CO. A exposição ao tabaco ao longo da vida tem impacto, os mascadores de tabaco (MT) com elevada exposição ao tabaco ao longo da vida sofrem mais aberrações cromossómicas espontâneas apresentando maior risco de carcinogénese oral.

Segundo, Allam, et al. (2011), a exposição ao tabaco condensado (TC) aumenta a degradação do colagénio e a produção de metaloproteínas MMP-2 e MMP-9, na linhagem celular SCC-25, o que está associado a uma maior invasibilidade e potencial metastático das células malignas.

O estudo de Salimi, et al. (2012), demonstrou que em células de CEC expostas à nicotina ocorreu 2,9 vezes a expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2), bem como aumentou em 4 vezes os níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Estes aumentos podem induzir angiogénese e contribuir para a progressão do CO.

Em 2013, Pandey, et al., comprovaram que existe uma associação significativa entre a alteração do ADN mitocondrial trato-C e a duração da exposição ao tabaco (DET). Apresentando maior risco a esta alteração os MT do que os fumadores de tabaco (F). Ambas exposições ao tabaco são oncogénicas e provocam alterações no genoma mitocondrial, a probabilidade de desenvolver CO aumenta, com o aumento da DET.

Pal, et al. (2013), identificaram alterações na expressão do microRNA (miRNA) dos fibroblastos quando expostos ao TC. A expressão do miRNA-145 estava significativamente mais reduzida, quando há exposição do TC. Ao contrário da expressão de MMP-2 era mais elevada, promovendo um aumento da migração dos fibroblastos. Consideram haver uma capacidade de promover a quimiotaxia das células cancerígenas como resposta ao TC.

Em 2014, Karthik et al., verificaram aumento da expressão de sintase do óxido nítrico induzido (iNOS) nos usuários de tabaco em comparação com os não usuários, indicando o efeito do

tabaco no óxido nítrico (ON). Perante os produtos carcinogénicos do tabaco verificaram a produção do óxido nítrico promove o processo de carcinogénese.

O estudo de Chandirasekar, et al. (2014), evidenciou que os usuários de tabaco apresentam maior número de aberrações cromossómicas (AC), sendo maiores os níveis em usuários de tabaco sem fumo. Indivíduos com mais idade e DET mais longa sofreram mais AC.

Em 2015, Katarkar et al., demonstraram que a expressão de Proteína *Deleted in oral cancer-1* (DOC-1) ao nível transcricional encontrava-se consistentemente reduzida ou não detetável em casos de CEC, leucoplasia oral, fibrose da submucosa oral e líquen do plano oral. Essa redução foi mais acentuada em MT que nos F.

Krayzler e Nagler (2015), realizaram 3 estudos para avaliar o efeito do tabaco em linhas celulares de CO. Num estudo, verificaram que a exposição ao TC altera o ciclo celular em ambas as linhas, ocorrendo um aumento da fração pré-G1 e uma diminuição da fração G<sub>2</sub>/M. Esta variou com o tempo de exposição sugerindo um aumento da taxa de proliferação celular em exposições mais longas. Noutro estudo, relacionado com a indução da apoptose as duas linhas não reagiram da mesma forma à exposição do fumo do tabaco. A linha SCC-15 sofreu mais apoptose, contudo se a exposição for longa a taxa de apoptose é menor, havendo mais necrose. A linha SCC-25 que tem menos apoptose e mais necrose é mais invasora. Sugerindo que a necrose induzida pelo tabaco pode promover a invasão nos tecidos circundantes pelas células malignas. Num último estudo, sobre a morte celular, neste contexto, é mediada pela libertação de radicais livres havendo lesão dos tecidos, o que promove a carcinogénese.

Lima, et al. (2016), estudaram doentes com leucoplasia. Encontraram uma expressão significativamente mais elevada das proteínas c-Jun e pc-Jun (não fosforiladas e fosforiladas respetivamente) em F e com displasia. Estas proteínas associadas à promoção do ciclo celular.

Em 2018, Rajagopalan et al., observaram aumento da expressão e hiper fosforilação da serina / treonina-proteína quinase N2 (PKN2) nas células expostas ao fumo, bem como em linhas celulares cancerígenas estabelecidas a partir de F. O silenciamento da PKN2 resultou numa diminuição da formação de colónias, invasão e migração destas células. Verificaram que o PKN2 desempenha um papel importante na transformação oncogénica de queratinócitos orais (QO) em resposta ao fumo do cigarro.

Souto, et al. (2018), observaram em doentes com leucoplasia uma baixa densidade de células dendríticas CD83+, CD1a+ e células infiltradas inflamatórias em F em comparação com não fumadores (NF). Contudo, a densidade de células CD83+ aumenta nas amostras com displasia. Sugere que as células CD83+ podem estar envolvidas na patogénese da leucoplasia em fumadores.

O estudo de Nishioka, et al. (2019), demonstraram uma correlação entre a nicotina e o recetor do fator de crescimento epidémico (EGFR). A nicotina induz proliferação e a migração das células HSC-2 e a fosforilização do EGFR. Ativa EGFR *phosphatidylinositol-3 kinase*/AKT e p44/42 ERK (proteína quinase ativada por mitogeno) promovendo a proliferação celular. A nicotina promove o crescimento e a migração celular através da ativação da via EGF e desempenha um papel importante na progressão do CO.

Nigam et al. (2020), verificaram que em comparação com os NF, os F apresentam risco cinco vezes maior de se desenvolver CO e três vezes maior risco de desenvolvimento de metastização gânglionar. Observaram que os F e portadores de genótipos alélicos variantes (AC e CC) para o polimorfismo do gene XPC A/C apresentam três vezes mais risco de desenvolver CO em comparação com indivíduos que eram F, mas não portadores do alelo C (genótipo AA). Esta observação indica que o alelo C do polimorfismo XPC A/C interage com o fumo e aumenta significativamente o risco de CO.

Segundo, Foki et al. (2020), verificaram um aumento da expressão de integrina *alfa 2* (ITGA-2) e metaloproteína MMP-1, enquanto a expressão do recetor tirosina quinase (TEK) era diminuta em QO humanos. ITGA-2 e MMP-1 foram significativamente sobre expressos em amostras de tecido de CEC em comparação com a mucosa normal.

A proteína CISH estava significativamente reduzida em pacientes com CEC e linhas celulares e o seu nível foi inversamente correlacionado com a expressão miR-944. A fosforilação proteína STAT3 induzida por miR-944, a secreção de citocinas pró-inflamação, migração e invasão foram abolidas pela restauração da CISH, sugerindo que a atividade oncogénica da miR-944 é dependente da CISH. Além disso, o extrato de tabaco (NNK) pode contribuir para a indução de miR-944 e ativação STAT3. A inativação mediada por anti-miR-944 impediu a fosforilação STAT3 induzida por NNK e a secreção de citocinas pró-inflamação. Estes dados demonstram que a expressão miR944 induzida por NNK desempenha um papel importante na resposta

inflamatória mediada por CISH/STAT3 e na ativação da malignidade tumoral (Peng et al., 2020).

Bhat et al. (2021), demonstraram uma diminuição da formação de colágeno e da via de processamento de antígenos em pacientes com CO e F, enquanto as proteínas associadas ao processo de queratinização estavam mais presentes em pacientes que MT. Além disso, identificamos um aumento da expressão de proteínas envolvidas em vias imunológicas e diminuição de eventos de sinalização mediados por contração muscular independentemente dos hábitos de uso de tabaco.

Chen et al. (2022), os níveis de aductos de *benzo[a]pyrene diol epoxide-N2-deoxyguanosine* (BPDE-N<sup>2</sup>-dG) foram significativamente maiores em F do que em NF. Igualmente os níveis de aductos de *dibenzo[def,p]chrysene* (DBPDE-N<sup>6</sup>-dA) em F é significativamente maior do que NF. Os níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos PAHs em F pode contribuir para o desenvolvimento do CO em humanos. O que surge que o fumo do tabaco ou doméstico pode alterar a qualidade do DNA.

Em anexo encontram-se tabelas de resultados dos anteriores estudos mais aprofundadas, que foram realizadas com o objetivo de uma melhor interpretação dos mesmos.

#### **2.4 Prevenção:**

A prevenção primária do CO consiste na educação das pessoas sobre os fatores de risco, no desencorajamento do uso do tabaco e da dependência e limitação do consumo de álcool (Warnakulasuriya, 2009, cit. in Abati et al. 2020). Promover estilos de vida saudáveis (por exemplo, proteção contra a exposição solar, exercício físico e alimentação saudável). Promover (quando apropriado) a imunização contra agentes infecciosos como o Papiloma Vírus (Kalavrezos e Scully, 2016).

A prevenção secundária concentra-se na deteção da doença num estágio inicial. Consiste no rastreio, deteção e tratamento precoce das lesões pré-malignas orais e dos cancros em fase inicial (Warnakulasuriya, 2009, cit. in Abati et al. 2020). Apesar da crescente consciencialização do CO na população em geral, nos últimos 40 anos a percentagem de doentes que procuram cuidados médicos com doenças avançadas não sofreu alterações significativas (McGurk, et al., 2005, cit. in Abati et al. 2020).

Diagnóstico precoce do CO é importante, pois é precedido por lesões potencialmente malignas visíveis. Este diagnóstico é barato, consistindo na inspeção e palpação sistemática da cavidade oral e do pescoço (Sankaranarayanan et al., 2005 e Cheung et al., 2021, cit. in Carmer e Grauer 2022).

A barreira para essa atividade inclui a falta de consultas de rotina no médico dentista, comunicação insuficiente entre paciente e médico dentista e devido à falta de conhecimento dos profissionais, baixa atenção social em relação ao CO e fatores de risco, falta de recursos para fazer um exame CO e medo/evitação defensiva para parte do paciente (Langevin et al., 2012, Vermeir et al., 2015 e Blasi et al., 2018, cit. in Wong et al. 2021).

A prevenção terciária (tratamento) pode ser definida como o alívio da incapacidade ou sequelas resultantes da doença, a fim de melhorar o resultado final da doença e reabilitação, visando devolver ao paciente um papel funcional satisfatório e, quando possível, autossuficiente na sociedade. A prevenção terciária visa, portanto, melhorar o prognóstico, a qualidade de vida e o resultado final dos indivíduos afetados, fornecendo os melhores programas de tratamento e reabilitação disponíveis. Além disso, o diagnóstico precoce de recorrência ou de um segundo tumor maligno primário são também considerados como prevenção terciária. O objetivo da prevenção terciária no CO é reduzir a possibilidade de aparecimento de um novo CO e ajudar o paciente a minimizar os efeitos colaterais da terapia oncológica. O CO e, em particular, o seu tratamento podem causar problemas na manutenção diária da saúde oral e reduzir a qualidade de vida dos sobreviventes, daí ser necessária intervenção a este nível (Chiesa et al., 2016).

Dito isto, a prevenção é crucial e inclui a deteção precoce e cessação tabágica. Deste modo o médico dentista é fundamental na educação ao paciente sobre estes aspetos (Silverman et al., 2010).

## **2.5 Diagnóstico:**

O diagnóstico do CO inclui exame físico, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e exame histopatológico de biópsias teciduais. (Moreira e Cruz, 2017; Hartwell, 2017, cit. in Yang et al., 2021). Atualmente, o exame de eleição (*gold standard*) para o diagnóstico do cancro é a biópsia (Yang et al., 2021).

O diagnóstico precoce do CO pode aumentar as hipóteses de recuperação de um paciente e reduzir significativamente a deformidade resultante de um cancro avançado e/ou o resultado do tratamento. (Viswanathan, et al., 2015, cit. in Firdausa 2022). A deteção precoce de lesões com < 2 cm e < 5 mm de invasão mais profunda sem envolvimento de gânglios regionais, pode melhorar os resultados do tratamento, aumentar a sobrevivência e proporcionar uma melhor qualidade de vida após o tratamento (Sciubba, 2001).

## **2.6 Tratamento**

O tratamento do CO requer ações concertadas de uma equipa multidisciplinar que envolve cirurgiões oncológicos, radiooncologistas e oncologistas médicos, reabilitação fonoaudiológica, terapeutas ocupacionais, especialistas em saúde oral, nutricionistas, psicólogos e outros.

O objetivo final do tratamento do CO é erradicar a lesão primária, preservar ou restaurar as estruturas e funções anatómicas tanto quanto possível, minimizando as sequelas do tratamento e, finalmente, prevenindo qualquer nova recorrência/formação de cancro primário ou secundário (Shah e Gil, 2009; Kalavrezos e Scully, 2016; Villa e Akintoye, 2018).

Os fatores que influenciam a escolha do tratamento inicial são as características do tumor primário, o estado geral de saúde do paciente e experiência médica/cirúrgica e preferências da equipa oncológica.

Ao selecionar a terapia ideal para o CO, esses três conjuntos de fatores devem ser considerados no planeamento inicial do tratamento. Os fatores tumorais que afetam a escolha do tratamento inicial do CO são a localização primária, o tamanho do tumor (estádio T), a proximidade com os ossos maxilares, a condição dos linfonodos cervicais (estádio N), a presença de metástases (estádio M), os efeitos de qualquer tratamento prévio e a histologia do tumor (tipo histológico, grau e profundidade de invasão). Além disso, outros fatores relacionados às características do paciente, tais como: idade do paciente, condição médica geral, tolerância ao tratamento, ocupação do paciente, aceitação e adesão à modificação do estilo de vida (fumar e beber) e outras considerações socioeconômicas são cruciais na seleção do tratamento inicial para o CO (Shah e Gil, 2009).

Para atingir esses objetivos, as principais terapêuticas de tratamento incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapêuticas combinadas. Sendo a cirurgia e a radioterapia, para o tratamento loco-regional da doença, mais utilizado nos estádios I/II e combinação com quimioterapia e pelos novos fármacos para o tratamento sistêmico, utilizado no estágio III/IV. Escolhendo a terapêutica que propicie melhor qualidade de vida, maior conservação da função do órgão e melhores resultados estéticos. Outros tratamentos como esvaziamento ganglionar cervical, reabilitação protética, reabilitações orais cirúrgicas, também estão relacionados ao tratamento do CO (Santos e Teixeira, 2011).

O tratamento do CO é complexo, devido às implicações funcionais e estéticas dessa região. Respiração, fala, deglutição, visão, olfato, paladar, mastigação e função da mandíbula, são apenas algumas das funções críticas da cabeça e pescoço que podem ser prejudicadas, temporária ou permanentemente pelo tumor ou seu tratamento (Wong e Wiesenfeld, 2018). As dificuldades de mastigação, diminuição da função salivar e disfunção da deglutição são os problemas mais significativos em pacientes com CO submetidos à ressecção radical do tumor e reconstrução simultânea após quimioterapia neoadjuvante e radioterapia pós-operatória (Nemeth, 2017, cit. in Meijun et al. 2022). A função da fala e deglutição de pacientes com CO depende de muitos fatores, incluindo tamanho do tumor, local do tumor, área de ressecção, método de reconstrução e amplitude de movimento da língua (Bulbul et al., 2021, cit. in Meijun et al. 2022). As complicações associadas à radioterapia são: a mucosite oral, infecções, alterações do paladar, disfunção das glândulas salivares, osteonecrose, necrose dos tecidos moles, fibrose dos tecidos moles, alterações dentárias e segundas neoplasias. As complicações associadas à quimioterapia são: mucosite oral, infecção viral, infecção fúngica, infecção bacteriana, alterações do paladar, xerostomia, neuropatia, alterações dentárias, mucosite gastrointestinal, hemorragia e alterações cutâneas (Santos e Teixeira, 2011).

### **2.7 O papel do médico dentista:**

De acordo a FDI, o médico dentista desempenha um papel essencial no combate contra o CO, devendo aplicar as seguintes ações: educar os pacientes e o público em geral sobre os principais fatores de risco e comportamentos de alto risco, assim como incentivar todos os pacientes a minimizar a exposição a esses mesmo fatores, oferecer aconselhamento específico sobre ingerir álcool moderadamente e boa nutrição, cessação tabágica, instruir sobre uma correta

higienização. E principalmente, a detecção precoce do CO através de um exame minucioso intra e extra oral dos tecidos moles e duros, deste modo deve permanecer atualizado com tecnologias de diagnóstico confiáveis e válidas e estabelecer protocolos de encaminhamento para pacientes com suspeita de lesões ou diagnosticados com CO, bem como estratégias efetivas de gestão interdisciplinar, incluindo a consciencialização das redes de apoio psicossocial (FDI, 2015).

Em conformidade com a *New York University (NYU)*, muitos centros de cancro carecem de serviços e protocolos relacionados à saúde oral. O tratamento do cancro geralmente leva uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, oncologistas, enfermeiros, cirurgiões, radiologistas, patologistas e assistentes sociais. Na *NYU*, os médicos dentistas estão sendo cada vez mais considerados uma parte importante da equipa de atendimento ao cancro. Os tratamentos do cancro estão intimamente relacionados com efeitos colaterais a nível da cavidade oral. Tratamentos como radioterapia pode levar a danificar as glândulas salivares, prejudicando a sua capacidade de produzir saliva, o que pode levar à cárie dentária ou cáries. Radioterapia e quimioterapia podem causar feridas na boca. Quimioterapia e transplantes de medula óssea, diminuem o sistema imunológico, deixando os pacientes suscetíveis a infeções. Infeções na boca durante o tratamento do cancro são especialmente perigosas, dada a incapacidade do sistema imunológico de revidar. Medicamentos como por exemplo: bifosfonatos administrados em altas doses podem causar uma condição rara chamada osteonecrose da mandíbula, em pacientes que se espalhou para os ossos ou que o tratamento pode enfraquecer os ossos. Deste modo, seria importante a inclusão ou dar um papel mais ativo na equipa ao médico dentista (NYU, 2022).

### **III. DISCUSSÃO:**

Segundo, Patel et al. (2010) e Chandirasekar et al. (2014) demonstraram que um aumento da DET leva a um aumento de AC, por sua vez aumentando o risco de carcinogênese oral. A DET é significativamente associada a alterações no ADN mitocondrial trato-C, o seu aumento leva a um aumento da probabilidade de desenvolver CO (Padey et al., 2013). No ciclo celular de células do CO, verificaram que num aumento progressivo da DET até os 120 minutos, leva a um aumento da fração celular pré-G1 e uma diminuição da fração G2/M, tanto nas células SCC-25 como nas SCC-15. Uma longa DET nas células SCC-15, levou à diminuição dos níveis de apoptose. Também uma DET mais longa levou a uma maior mortalidade celular, demonstrando uma diminuição da viabilidade dependente do tempo. (Krayzler e Nagler, 2015).

A exposição de células de CEC à nicotina resultou num aumento de expressão de COX-2 e da VEGF, este aumento pode contribuir na ação tumoral, na progressão do CO (Salimi et al., 2012). Nishioka et al. (2019), a nicotina promove o crescimento e a migração celular através da via de ativação do EGF que desempenha um papel importante na progressão do CO.

Em 2010, Patel et al. evidenciaram que mascar tabaco apresentava maior risco de CO. Já Padey et al. (2013), encontraram uma maior alteração do ADN mitocondrial trato-C em MT, em comparação com os F, que sua vez apresentavam uma probabilidade maior de desenvolver CO. Segundo, Katarkar et al. (2015), MT demonstraram uma redução acentuada de DOC-1 comparando com os F. Bhat et al. (2021), observaram que os MT mostraram uma maior expressão a nível das proteínas do processo de queratinização.

A exposição ao TC aumenta a capacidade de degradação do colagénio na linhagem metastática de SCC-25 por um mecanismo envolvendo o aumento da produção de MMP-2 e MMP-9 (Allam et al., 2011). Os fibroblastos expostos ao TC sofrem alterações no miRNA, o pri, pré e maduro miRNA-145 ficam significativamente reduzidos e dá-se um aumento de MMP-2 e da migração de fibroblastos (Pal et al., 2013). Os níveis de apoptose versus necrose estão intimamente relacionados com a carcinogénese em geral. Os níveis apoptóticos das células SCC-25 não são afetados pela exposição ao TC, demonstrando aparentemente maior resistência que pode ser deletéria para o tecido saudável circundante, permitindo assim uma expansão relativamente rápida de um tumor oral, pelo contrário as células SCC-15 foram afetadas. Tanto o ciclo celular como os níveis de carbonilo também são afetados pela exposição ao TC (Krayzler e Nagler, 2015).

Em 2016, Lima et al. verificaram que os F apresentam uma correlação significativa da expressão de c-Jun e pc-Jun, mas sem alteração da expressão do p27. O PKN2 desempenha um papel importante na transformação oncogénica de QO em resposta ao fumo do cigarro. Souto et al. (2018), comprovaram uma diminuição de células CD83+, CD1a+ e células infiltrativas inflamatórias em F.

Foki et al. (2020), evidenciaram que o fumo do cigarro aumenta significativamente a ITGA-2 e a MMP-1 em QO de pacientes com CEC. Segundo, Nigam et al. (2020), F apresentam 5 vezes um risco maior de desenvolver CO e 3 vezes de desenvolver um metastização ganglionar. Ainda descobriram uma relação entre o alelo C do polimorfismo XPC A/C, que este interagindo com o fumo aumenta o risco CO, evidenciando que portadores de alelo C que fumam são mais

propícios ao CO. No estudo de Bhat et al. (2021), diminuição da formação de colagénio e via de processamento de antigénios em P que fumavam. Os F apresentam níveis aumentados de BPDE-N<sup>2</sup>-dG, DBPDE-N<sup>6</sup>-dA e PAHs, este último, pode contribuir para o desenvolvimento de CO (Chen et al., 2022).

O tabaco, como demonstrado, pode induzir a carcinogénese oral ou a transformação de lesões orais potencialmente malignas, tais como: leucoplasia, líquen plano oral, fibrose da submucosa oral e displasias (Padey et al., 2013; Katarkar et al., 2015; Lima et al., 2016; Souto et al., 2018).

De acordo com Karthik et al. (2014) e Peng et al. (2020) constataram maior intensidade de óxido nítrico em pacientes F com CO.

De acordo, os estudos incluídos nesta revisão mesmo estudando o seu papel em diferentes proteínas, genes, entre outros, todos estão em concordância relativamente ao tabaco ser um potente agente carcinogénico. Quanto maior for a exposição a este agente agressor maior a probabilidade de desenvolver CO, independentemente da sua forma de exposição. Como estudos futuros proponho estudar o papel do tabaco em amostras mais alargadas em células saudáveis induzidas ao mesmo tempo exposição, em faixas etárias idênticas, aprofundando as diversas mutações ocorridas nestas mesmas.

#### **IV. CONCLUSÃO:**

Em suma, os estudos analisados permitiram observar a influência do tabaco na carcinogénese oral. Verificando que o tabaco é um fator de risco crucial para o desenvolvimento desta doença, em todos os seus estados, produtos e formas consumíveis. Implicando que os seus constituintes estão intimamente relacionados de forma direta ou indireta ao desenvolvimento, tal como à progressão e agravamento do CO. Evidenciando uma associação com o tempo de exposição, idade, assim como o genótipo do indivíduo. Apresentando ainda, um risco de transformação maligna de lesões orais potencialmente malignas.

O médico dentista pode intervir através da educação, promover consultas de cessação tabágica, pois este risco está associado ao comportamento do próprio indivíduo. Consultas de diagnóstico precoce em fumadores. Como também cuidar dos efeitos adversos do tratamento do CO pois estes são predominantemente na cavidade oral. Sendo a cavidade oral o meio de trabalho diário do médico dentista, este deve estar especialmente atento a todo o tipo de lesões e sem negligenciar a palpação, pois o diagnóstico precoce é fundamental nestes pacientes.

V. **BIBLIOGRAFIA:**

Abati, S. et al. (2020). Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24).

Allam, E. et al. (2011). Effects of cigarette Smoke condensate on oral squamous cell carcinoma cells, *Archives of Oral Biology*, 56, pp. 1154-1161.

Atlanta, A. (2014). *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health.

Awadallah, M. et al. (2018). Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 125(06), pp. 628–636.

Baker, R. (1999). *Tobacco: Production, Chemistry and Technology*. Blackwell Science, Oxford, United Kingdom, pp. 398-439.

Bandeira, C. et al. (2022). The Fagerström and AUDIT Tests as Probable Screening Tools in Oral Cancer and Their Correlation with *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTP1*, and *GSTT1* Gene Expression, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7).

Bhandari, A. et al. (2021). Tobacco and its Relationship with Oral Health, *Journal of Nepal Medical Association*, 59(243), pp. 1204-1206.

Bhat, F. et al. (2021). Proteomic Alterations Associated with Tobacco Using Habits, *Journal of Integrative Biology*, 25(4), pp. 255-268.

Blasi, P. et al. (2018). Factors associated with future dental care utilization among low-income smokers overdue for dental visits, *BMC Oral Health*, 18(183).

Borgida, E. et al. (2015). Assessing Constituent Levels in Smokeless Tobacco Products: A New Approach to Engaging and Educating the Public, *Journals Oxford*, 17(11), pp. 1354-1361.

Brewer, N. et al. (2016). Public understanding of cigarette smoke constituents: three US surveys, *Tobacco Control*, 26(5), 592-599.

Bulbul, M. et al. (2021). Prediction of Speech, Swallowing, and Quality of Life in Oral Cavity Cancer Patients: A Pilot Study, *The Laryngoscope*, 131(11), pp. 2497-2504.

Chandirasekar, R. et al. (2014). Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smoking and smokeless tobacco users, *Mutation Research*, pp. 21-27.

Chen, T. et al. (1990). Physical characterization of cigarette smoke aerosol generated from a Walton smoke machine, *Aerosol Science and Technology*, 12, pp. 364-375.

Chen, K. et al. (2022). Detection DNA Adducts Derived from the Tobacco Carcinogens, Benzo[a]pyrene and Dibenzo[def,p]chrysene in Human Oral Buccal Cells, *Carcinogenesis*.

Cheung, L. et al. (2021). Risk-Based Selection of Individuals for Oral Cancer Screening, *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), pp. 663-674.

Chiesa, F. et al. (2016). *Head and Neck Cancer*, Switzerland, Springer International Publishing AG Switzerland.

Cho, Y. et al. (2017). Does Adding Information on Toxic Constituents to Cigarette Pack Warnings Increase Smokers' Perceptions About the Health Risks of Smoking? A Longitudinal Study in Australia, Canada, Mexico, and the United States, *Health Education & Behavior*, 45(1), pp. 32-42.

Cramer, J. e Grauer, J. (2022). Modeling oral cancer screening in the United States population, *Oral Oncology*, 124.

Delnevo, D. et al. (2014). Examining market trends in the United States smokeless tobacco use: 2005–2011, *Tobacco control*, 23, 107–112.

Dobrossy, L. (2005). Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Reviews*, 24, pp. 9–17.

Fariss, W. et al. (2013). Emerging mechanistic targets in lung injury induced by combustion-generated particles, *Toxicological Sciences*, 132, pp. 253-267.

FDI. (2015). FDI World Dental Federation. FDI policy statement on oral cancer, *International Dental Journal*, 66(1).

Ferlay, J. et al. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today, *International Agency for Research on Cancer*, Lyon, France.

Firdausa, A. et al. (2022). Malondialdehyde Level and Tissue Apoptosis Count as an Early-Detection Marker of Oral Potentially Malignant Disorders, *European Journal of Dentistry*.

Food and Drug Administration. (2012). Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke. [Em linha]. Disponível em: <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list> > [Consultado em 06/08/2022].

Foki, E. et al. (2020). Early effects of cigarette smoke extract on human oral keratinocytes and carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma, *Head & Neck*, 42(9), pp. 2348-2354.

Gandini, S. et al. (2008). Tobacco smoking and cancer: A metaanalysis, *International Journal Cancer*, 122, pp. 155–164.

Glynn, T. et al. (2010). The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century, *Cancer Journal for Clinicians*, 60, pp. 50–61.

Hartwell, L. (2017). Reply to Galvão-Moreira and da Cruz: Saliva biomarkers to complement the visualization-based oral cancer detection, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(2), pp. 111.

Hashibe, M. et al. (2009). Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18, pp. 541–550.

Hatsukami, K. et al. (2007). Changing smokeless tobacco products new tobacco-delivery systems, *American Journal of Preventive Medicine*, 33, pp. 368–378.

IARC. (2004). *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Betel-quid and areca nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines*, IARC Press, 85.

IARC. (2007). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*, IARC Press, Lyon, France, pp. 55–60.

IARC. (2012). International Agency for Research on Cancer. *Personal habits and indoor combustions*, IARC Press Lyon (France), 100E.

INCA. (2022). Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? [Em linha]. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>> [Consultado em 05/08/2022].

Kalavrezos, N. e Scully, C. (2016). Mouth Cancer for Clinicians Part 10: Cancer Treatment (Surgery), *Dental Update*, 43, pp. 387.

Kalavrezos, N. e Scully, C. (2015). Mouth Cancer for Clinicians parte 1: Cancer, *Dental Update*, 42(3), pp. 250-260.

Katarkar, A. et al. (2015). Association of oral tumor suppressor gene deleted in oral cancer-1 (DOC-1) in progression of oral precancer to cancer, *Oral Science International*, 12, pp. 15-21.

Karthik, B. et al. (2014). Do tobacco stimulate the production of nitric oxide synthesis in cancer: Immunohistochemical determination of inducible nitric oxide synthesis in oral squamous cell carcinoma- A comparative study in tobacco habitués and non-habitués, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(2), pp. 244-250.

Khanal, N. e Khatri, B. (2021). Burden, prevention and control of tobacco consumption in Nepal: a narrative review of existing evidence, *International Health*, 13(2), pp. 110-21.

Krayzler, E. e Nagler, R. (2015). Cigarette Smoke-induced Effects on the Cell Cycle in Oral Cancer Cells: Reduction of G<sub>2</sub>/M Fraction, *Cancer Genomics & Proteomics*, 12, pp. 73-76.

Krayzler, E. e Nagler, R. (2015). DNA Fragmentation Induced by Cigarette Smoke in Oral Cancer Cells, *Cancer Genomics & Proteomics*, 12, pp. 77-82.

Krayzler, E. e Nagler, R. (2015). Carbonyl Levels and Survival Rates in Oral Cancer Cells Exposed to Cigarette Smoke, *Anticancer Research*, 35, pp. 1961-1966.

Langevin, S. et al. (2012). Regular dental visits are associated with earlier stage at diagnosis for oral and pharyngeal cancer, *Cancer Cause Control*, 23(11), pp. 1821-1829.

Lima, J. et al. (2016). c-Jun, pc-Jun, and p27 are differently expressed in oral leukoplakias in smokers and never smokers, , *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 121(1), pp. 73-80.

Ludwig, M. et al. (2018). The genomic landscape of UM-SCC oral cavity squamous cell carcinoma cell lines, *Oral Oncology*, pp. 144-151.

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, pp. 182–196.

Marur S, et al. (2010). HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic, *Lancet*, 11 pp. 781–789.

McCullough, M., Prasad, G. e Farah, C. (2010). Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: An update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management, *Australian Dental Journal*, 55 (1), pp. 61–65.

McGurk, M. et al. (2005). Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(4), pp. 281-284.

Meijun, O. et al. (2022). Perioperative symptom burden and its influencing factors in patients with oral cancer: A longitudinal study, *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 9(8).

Moreira, L. e Cruz, M. (2017). Saliva protein biomarkers and oral squamous cell carcinoma, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(2), pp. 109-110.

Murphy, A, Gilbert, J., Cmelak, A. e Ridner, S. (2007). Symptom control issues and supportive care of patients with head and neck cancers, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 5, pp. 807–822.

Muthukrishnan, A. e Warnakulasuriya, S. (2018). Oral health consequences of smokeless tobacco use, *Indian Journal of Medical Research*, 148, pp. 35-40.

Nemeth, D. et al. (2017). Importance of chewing, saliva, and swallowing function in patients with advanced oral cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy: a prospective study of quality of life, *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 46(10), pp. 1229-1236.

New York University. (2022). The Case for Having Dentists on Your Cancer Care Team. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.nyu.edu/about/news-publications/news/2022/july/dentists-cancer-care.html>>. [Consultado em 10/08/2022].

Nigam, K. et al. (2020). Smoking and XPC Gene Polymorphism Interact to Modulate the Risk of Oral Cancer, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 20(4), pp. 607-611.

NIDCR. (2006). National Institute of Dental and Craniofacial Research. Surveillance E, and End Results Program: Oral cancer 5-Year survival rates by race, gender, and stage of diagnosis. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/oral-cancer/survival-rates>> [Consultado em 05/08/2022].

Nishioka, T. et al. (2019). Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the  $\alpha 7$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor, *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 509, pp. 514-520.

Oluwatunmise, A. et al. (2012). Patients' perceptions of oral cancer in dental practice: a cross-sectional study, *BMC Oral Health*.

Pal, A. et al. (2013). Cigarette smoke condensate promotes pro-tumourigenic stromal-epithelial interactions by suppressing miR-145, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42, pp. 309-314.

Pandey, R. et al. (2013). Association between mitochondrial C-tract alteration and tobacco exposure in oral precancer cases, *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 4(2), pp. 219-224.

Patel, B. et al. (2010). Mutagen Sensitivity in Oral Cancer Patients, Healthy Tobacco Chewers and Controls, *The International Academy of Cytology*, pp. 169-174.

Peng, H. et al. (2020). MiR-944/CISH mediated inflammation via STAT3 is involved in oral cancer malignance by cigarette smoking, *Neoplasia*, 22(11), pp. 554-565.

Petersen, P. (2009). Oral cancer prevention and control - the approach of the World Health Organization, *Oral Oncology*, 45, pp. 454-460.

Petti, S. (2009). Lifestyle risk factors for oral cancer, *Oral Oncology*, 45, pp. 340–350.

Rajagopalan, P. et al. (2018). Role of protein kinase N2 (PKN2) in cigarette smoke-mediated oncogenic transformation of oral cells, *Journal of Cell Communication and Signaling*, 12, pp. 709-721.

Rodgman, A. e Perfetti, A. (2013). *The chemical components of tobacco and tobacco smoke*. Boca Raton, CRC press.

Salimi, M. et al. (2012). Change in Nicotine-Induced VEGF, PGE<sub>2</sub>, COX-2 Expression Following COX Inhibition in Human Oral Squamous Cancer, *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 31(4), pp. 349-356.

Sankaranarayanan, R. et al. (2005). Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial, *The Lancet*, 365(9475), pp. 1927-1933.

Santos, L. e Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*, Lisboa, LIDEL.

Sciubba, J. (2001). Oral Cancer: The Importance of Early Diagnosis and Treatment, *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(4), pp. 239-251.

Semlali, A. et al. (2021). The curcumin analog (PAC) suppressed cell survival and induced apoptosis and autophagy in oral cancer cells, *Scientific Reports*, 11(1).

Shah, J. e Gil, Z. (2009). Current concepts in management of oral cancer – Surgery, *Oral Oncology*, 45, pp. 394-401.

Shimpi, N. et al. (2018). Patient awareness/knowledge towards oral cancer: a cross-sectional survey, *BMC Oral Health*.

Shield, K. et al. (2017) The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012, *Cancer Journal for Clinicians*, 67(01), pp. 51–64.

Shrestha, A. et al. (2019). Prevalence and incidence of oral cancer in low- and middleincome countries: A scoping review, *European Journal of Cancer Care*, 29(2).

Silverman, S., Kerr, R. e Epstein, J. (2010). Oral and Pharyngeal Cancer Control and Early Detection, *Journal Cancer Education*, 25(3), pp. 279-281.

Song, M. et al. (2016). Chemical and toxicological characteristics of conventional and low-TSNA moist snuff tobacco products, *Toxicology Letters*, 245, pp. 68-77.

Souto, G. et al. 2018. Mature dendritic cell density is affected by smoking habit, lesion size, and epithelial dysplasia in oral leukoplakia samples, *Archives of Oral Biology*, 95, pp.51-57.

Sreekumar, V. (2018). Global Scenario of Research in Oral Cancer, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(3), pp. 354–359.

Stabbertay, R. et al. (2017). Studies on the contributions of smoke constituents, individually and in mixtures, in a range of in vitro bioactivity assays, *Toxicology in Vitro*, 42, pp. 222-246.

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, pp. 1037–1046.

Talhout, R. et al. (2011). Hazardous compounds in tobacco smoke, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, pp. 613–28.

The World Bank. (2021). Prevalence of current tobacco use (% of adults). [Em linha]. Disponível em: < <https://data.worldbank.org/indicator/SH.PRV.SMOK> > [Consultado em 03/08/2022].

The Oral Cancer Foundation (2016). Oral Cancer Facts. [Em linha]. Disponível em: <<https://oralcancerfoundation.org/facts/>> [Consultado em 04/08/2022].

Tomar, S. et al. (2019). Oral Health Effects of Combusted and Smokeless Tobacco Products, *Advances in Dental Research*, 30(1), pp. 4–10.

Vermeir, P. et al. (2015). Communication in healthcare: a narrative review of the literature and practical recommendations, *International Journal of Clinical Practice*, 69(11), pp. 1257-1267.

Villa, A. e Akintoye, S.O. (2018). Dental Management of Patients Who Have Undergone Oral Cancer Therapy, *Dental Clinics of North America*, 62, pp. 131-142.

Viswanathan, V. et al. (2015). Apoptotic index and proliferative index in premalignant and malignant squamous cell lesions of the oral cavity. *Journal of International Oral Health*, 7(01), pp. 40–43.

Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer, *Oral Oncology*, 45(4-5), pp. 309-316.

WHO. (2020). World Health Organization. Cancer Today. [Em linha]. Disponível em: <[https://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1\\_3\\_2&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=0&projection=naturalearth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1_3_2&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=0&projection=naturalearth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D)> [Consultado em 05/08/2022].

WHO. (2016). World Health Organization. ICD-10 Version: 2016. [Em linha]. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2016/en>> [Consultado em 07 de Agosto 2022].

WHO. (2016). World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10th Revision (ICD-10)-WHO Version. [Em linha]. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C00-C14>. > [Consultado em 07 de Agosto2022].

WHO. (2020). World Health Organization. Tobacco. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>> [Consultado em 06/08/2022].

Wong, T. e Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer, *Australian Dental Journal*.

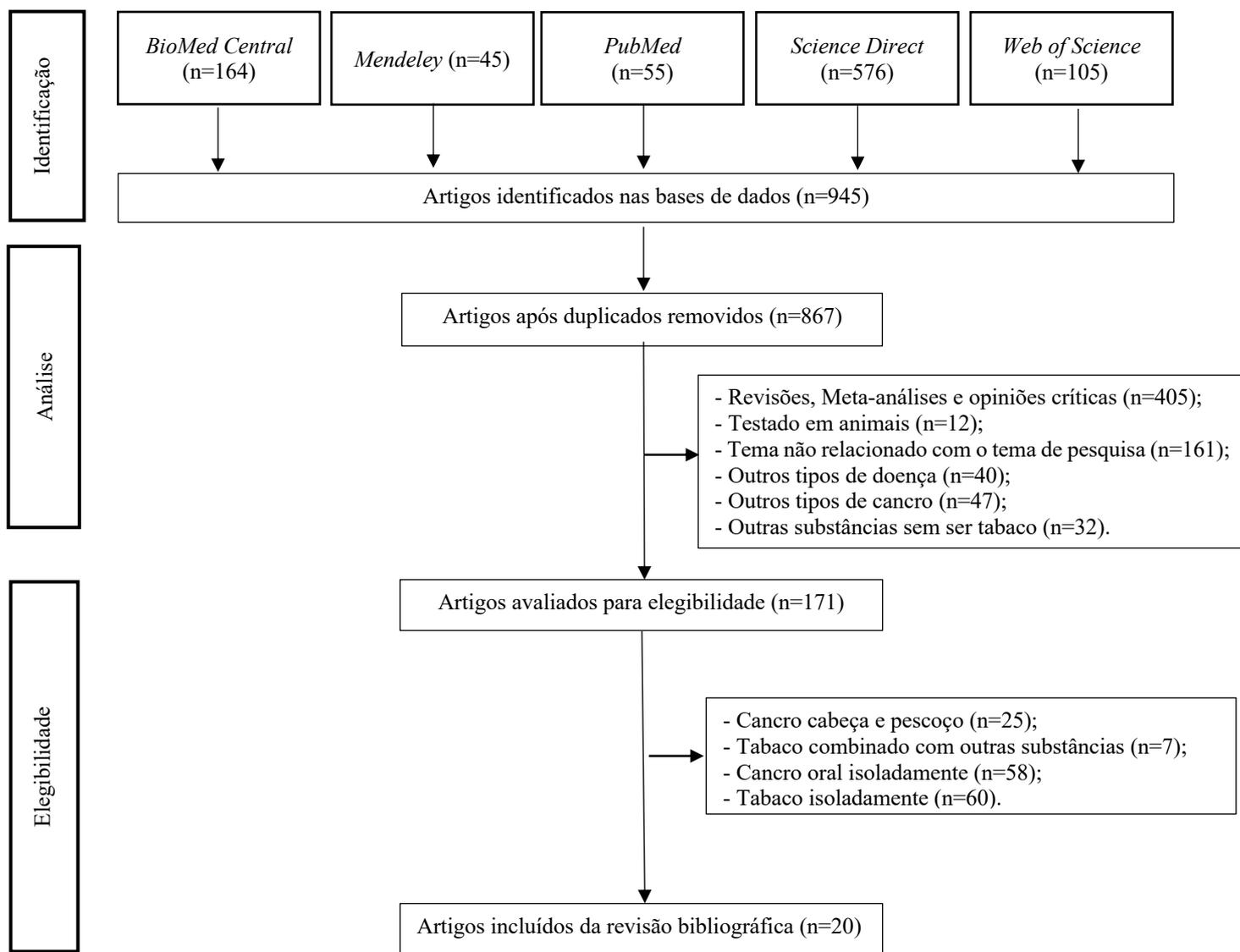
Wong, T. et al. (2021). Oral cancer knowledge and screening behavior among smokers and non-smokers in rural communities, *BMC Cancer*.

Wong, T. e Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer, *Australian Dental Journal*, 63(1), pp. 91-99.

Yang, X. et al. (2021). Big cohort metabolomic profiling of serum for oral squamous cell carcinoma screening and diagnosis, *Natural Sciences*, 2(1).

## VI. ANEXOS

### 6.1. Fluxograma



**Figura 1** – Fluxograma da seleção de artigos de acordo com os itens para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA).

**6.2 Tabela de funções para facilitar interpretação de resultados**

Nome	Categoria	Função
MMP-1	Metaloproteinase	Envolvidas na quebra da matriz extracelular, em processos fisiológicos normais ou patológicos como metástases. Codifica uma enzima que inicia a degradação do colagénio tipo I.
MMP-2	Metaloproteinase	Envolvidas na quebra da matriz extracelular, em processos fisiológicos normais ou patológicos como metástases. Finaliza a degradação do colagénio tipo I e degradação do colagénio tipo IV.
MMP-9	Metaloproteinase	Envolvidas na quebra da matriz extracelular, em processos fisiológicos normais ou patológicos como metástases. Finaliza a degradação do colagénio tipo I e degradação do colagénio tipo IV.
VEGF	Citocina	Regula a proliferação do endotélio vascular e a permeabilidade vascular e promove neovascularização. Contribui para o crescimento e progressão tumoral.
COX-2	Cicloxigenase	Responsável pelos fenómenos de inflamação e produção das prostaglandinas. Apresenta-se apenas em áreas de inflamação e no endotélio.
Sintase do Óxido Nítrico	Enzima	Sintetizar óxido nítrico, a partir da arginina e do oxigénio.
XRCC1	Proteína	Reparação do DNA.
DOC-1	Gene supressor	Codifica uma proteína 1 associada a quinase dependente de ciclina específica 1 (p12DOC <sup>-1</sup> ). Essa proteína interrompe as células na fase G1 do ciclo celular e regula a replicação do DNA na fase S do ciclo celular.
c-Jun	Proteína	Codificar fatores de transcrição heterodímeros Fos-Jun-AP1- ou homodímeros Jun-Jun que estimulam a transcrição de genes de proteínas que promovem a progressão ao longo da fase G1.
p27	Proteína	Interromper o ciclo celular bloqueando a transição de G1 para S.
CD1a	Células Dendríticas Imaturas	Células dendríticas que ainda não entraram em contacto com o antigénio.

**6.2 Tabela de funções para facilitar interpretação de resultados (continuação)**

Nome	Categoria	Função
CD83+	Células Dendríticas Maturas	Responsáveis por capturar o microrganismo invasor e apresentar antígenos, na decorrência do seu contato com um antígeno, migram para linfáticos e sofrem o processo de maturação e ativação de linfócitos T, dando início à resposta imune contra o agente infeccioso, combatendo a doença.
EGF	Proteína	Estimula o crescimento e a diferenciação celular ligando-se ao EGFR.
EGFR	Recetor celular da membrana	Faz a transdução da sinalização do fator de crescimento do meio extracelular para a célula, é uma via associada com crescimento e sobrevivência celular.
PI3K/AKT	Via de Sinalização	Regulação de funções celulares importantes tais como crescimento, sobrevivência e proliferação. A desregulação dessa via é associada ao desenvolvimento do cancro.
ERK	Cadeia de proteínas	Responde a estímulos extracelulares e regulam várias atividades celulares, como expressão génica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose.
ITGA-2	Proteína	Adesão celular e participação na sinalização mediada pela superfície celular.
TEK	Proteína	Fosforilação de substratos proteicos, como por exemplo enzimas.
STAT3	Proteína	Controlar processos celulares como a proliferação e a sobrevivência.
CISH	Proteína	Suprimir a sinalização de citocinas ou inibição das STAT.

### 6.3 Tabela de resultados

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Patel, et al., 2010)	Analisar as aberrações cromossômicas como um índice de danos no ADN, para medir a capacidade de reparação de ADN utilizando o ensaio de sensibilidade ao mutagénico e para correlacionar a exposição ao tabaco com aberrações cromossômicas.	50 Controlo, 47 mascadores de tabaco, 50 pacientes com cancro oral; - Amostras de sangue - <i>In vitro</i> ; - Mitomycin-c (MMC) - MMC-M1 – 0,015 µg/ml - MMC-M2 – 0,021 µg/ml	- Aberrações cromossômicas espontâneas  - Exposição do tabaco ao longo da vida	- Os níveis das aberrações cromossômicas espontâneas e MMC-induzido são mais elevados no grupo de pacientes com cancro oral, comparativamente com os grupos controlo e mascadores de tabaco; - A capacidade de reparação ADN no grupo pacientes com cancro oral é significativamente deficiente ( $p \leq 0,016^*$ ) em comparação com o grupo de mascadores de tabaco; - A exposição do tabaco ao longo da vida é significativamente mais elevado ( $p=0,004^*$ ) no grupo pacientes com cancro oral do que nos mascadores de tabaco; - O grupo de mascadores de tabaco com uma exposição do tabaco ao longo da vida e aberrações cromossômicas espontâneas acima dos níveis padrão apresentam maior risco de carcinogénese oral.
(Allam, et al., 2011)	Analisar os efeitos do condensado de tabaco o nas células cancerígenas orais, em específico do papel da MMP-2 e MMP-9, na invasão e metastização.	- <i>In vitro</i> ; - Amostras retiradas da língua;  - SCC-25 (metastático) - CAL-27 (não metastático)	- MMP-2 - MMP-9	- A exposição ao tabaco condensado diminuiu a proliferação celular das SCC-25 e a aumenta a citotoxicidade em ambas as linhagens celulares; - Aumentou a capacidade de degradação do colagénio da linhagem celular metastática SCC-25 por um mecanismo que envolve o aumento da produção de MMP-2 e MMP-9; - Aumenta a capacidade de invasão e potencia a metastização; - Continuar a fumar após o diagnóstico aumenta o risco de metastização e diminui a taxa de sobrevivência.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

**6.3 Tabela de resultados (continuação)**

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Salimi, et al., 2012)	Avaliar a ação da nicotina na célula cancerosa oral e examinar se a COX-2 é responsável pela expressão do VEGF.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amostras de Células de Carcinoma Espinocelulares</li> <li>- <i>In vitro</i>;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- COX-2</li> <li>- VEGF</li> <li>- ERK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A exposição de células de carcinomas espinocelulares à nicotina (200 µg/ml por 6 horas) resultou em indução de 2,9 vezes da expressão de COX-2, bem como um aumento de 4 vezes dos níveis de VEGF em comparação com um grupo controlo;</li> <li>- Demonstraram que a COX-2 depende da produção da VEGF;</li> <li>- Não altera a fosforilação de ERK;</li> <li>- A estimulação da expressão de COX-2 e VEGF podem contribuir como fatores importantes na ação tumoral da nicotina na progressão do cancro oral.</li> </ul>
(Pandey et al., 2013)	Compreender e ligar o efeito da exposição ao tabaco no ADN mitocondrial em casos de pré-cancerização oral.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 Casos de lesões potencialmente malignas: 50 de Leucoplasia (29 mascadores e 21 fumadores); 50 Fibrose da Submucosa Oral (26 mascadores e 24 fumadores);</li> <li>- Amostras de tecido e sangue simples;</li> <li>- <i>In vitro</i>;</li> <li>- ADN Mitocondrial trato-C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O ADN genómico total foi isolado de ambas as fontes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe associação significativa entre a presença da alteração do ADN mitocondrial trato-C e a duração da exposição ao tabaco;</li> <li>- O risco de apresentar esta alteração é maior em mascadores de tabaco do que em fumadores;</li> <li>- O tabaco em ambas as formas, mastigável e fumado, é oncogénico e provoca alterações precoces no genoma mitocondrial e as probabilidades aumentam com o aumento da duração do consumo de tabaco, aumentando deste modo a probabilidade de desenvolver cancro oral.</li> </ul>

6.3 Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Pal, et al., 2013)	Examinar o efeito do fumo do tabaco na expressão do miRNA dos fibroblastos orais.	- Amostras de carcinomas espinocelulares das linhas celulares SCC-4, H357 e fibroblastos orais normais primários	- miRNA-145; - MMP-2; - Carcinomas espinocelulares; - Tabaco condensado;	- Identificou-se alterações generalizadas no perfil de expressão miRNA dos fibroblastos expostos ao tabaco condensado; - O pri, pré e maduro miRNA-145 foram significativamente reduzidos em resposta ao tabaco condensado, sendo acompanhado por uma expressão mais elevada de MMP-2 e aumento da migração de fibroblastos em comparação com os controlos não tratados.
(Karthik, et al., 2014)	Avaliar a correlação entre o tabaco e o óxido nítrico no carcinoma espinocelular, a fim de conhecer a associação destes dois no processo de carcinogénese.	- 20 Casos de carcinomas espinocelulares em usuários de tabaco; -20 casos de carcinomas espinocelulares em não usuários de tabaco; - <i>In vitro</i> ;	- Avaliar a enzima sintase do óxido nítrico induzido (iNOS).	- Expressão positiva reforçada do iNOS no grupo de usuários do tabaco comparando o grupo de não usuários; - Expressão aumentada de iNOS no grupo usuários do tabaco, comparativamente com o grupo de não usuários do tabaco, indicando o efeito do tabaco sobre o óxido nítrico; - Estimulação da produção de óxido nítrico através do aumento da via iNOS, aumenta a habilidade das células malignas crescer e proliferar.

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalida des	Resultados
(Chandirasekar, et al., 2014)	Analisar de forma citogenética e genotóxica em indivíduos tabagistas e comparar os dados com controlos saudáveis	- 183 Grupo controlo (GI – idade entre 15-30 anos = 57 indivíduos; GII – idade acima 30 anos = 126 indivíduos); - 183 Grupo de usuários do tabaco (GI – idade entre 15-30 anos = 57 indivíduos; GII – idade acima 30 anos = 126 indivíduos); - <i>In vitro</i> .	- XRCC1; - p53	- Os usuários do tabaco apresentam maior número de células mutadas; - A proteína XRCC1 genótipo fica significativamente diferente; - Diminui capacidade de reparação do DNA; - O grupo de usuários de tabaco II apresentam aberrações cromossómicas significativamente maior do que os grupos controlo; - As aberrações cromossómicas apresentam níveis maiores em usuários de tabaco sem fumo em comparação com fumadores e controlos; - A duração da exposição ao tabaco e a idade dos indivíduos do grupo II foram maiores do que no grupo I, o que pode ser um fator aditivo para o nível alto de aberrações cromossómicas. Este resultado sugere que a idade pode ser um fator contribuinte para o aumento das aberrações cromossómicas.
(Katarkar, et al., 2015)	Analisar as expressões do RNA mensageiro (mRNA) do DOC-1 em pacientes com Líquen Plano Oral, leucoplasia, Fibrose da Submucosa Oral e Carcinoma Espinocelular em comparação com indivíduos de controlo normal, e estes foram correlacionados com hábitos orais diferenciais e duração da exposição.	- 195 pacientes (Líquen do Plano Oral-17, Leucoplasia- 42, Fibrose da Submucosa Oral- 52, Carcinoma Espinocelular- 69 e Pacientes voluntários saudáveis- 15)	- DOC – 1	- A expressão de DOC-1 ao nível transcricional foi consistentemente reduzida (39,13%) ou não detetável (60,87%) em casos de carcinoma espinocelular; - Leucoplasia apresenta expressão reduzida (26,19%) ou não detetável (59,52%) de DOC-1, e foi observada sobre expressão de DOC-1 em doentes com Fibrose da submucosa oral (42,3%) e Líquen do Plano Oral (35,29%) em comparação com os grupos de controlo normais; - Foi observada uma redução acentuada na expressão de DOC-1 em pacientes que mastigam tabaco em comparação com pacientes que fumam cigarros.

**6.2. Tabela de resultados (continuação)**

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Krayzler e Nagler, 2015)	Examinar se o afeta significativamente o ciclo celular das células do cancro oral em duas linhagens celulares amplamente utilizadas, mas diferentes: SCC-25 e SCC-15, usando ensaios de classificação de células ativadas por fluorescência.	- Amostra retiradas da língua; - <i>In vitro</i> ; - 2 Grupos: Grupo SCC-25; Grupo SCC-15.	- SCC-25 - SCC-15 - T	- SCC-15 aos 60 e 90 min, o aumento da fração celular pré-G1 foi de 118% (p<0,05) * e 135% (p<0,01) *, respetivamente. A fração de células G2/ M foi significativamente menor após a exposição ao tabaco condensado; - Aos 90 e 120 minutos após a exposição ao tabaco condensado, os níveis da fração G2/ M diminuíram em 44% (p<0,05) * e 34% (p<0,01) *, respetivamente. - SCC-25 aos 90 e 120 minutos após a exposição ao tabaco condensado, a fração pré-G1 das células aumentou 230% e 550%, respetivamente (p<0,01) *; - Aos 120 min de exposição tabaco condensado, a fração de células G2/ M foi menor em 47% (p<0,05) * em comparação com os controlos; - O tabaco condensado afeta profundamente o ciclo celular.
(Krayzler e Nagler, 2015)	Examinar a adequação das SCC-15 e SCC-25 ao estudo dos efeitos do tabaco nas células cancerígenas orais, assim como a deteção dos níveis de apoptose.	- Amostra retiradas da língua; - <i>In vitro</i> ; - 2 Grupos: Grupo SCC-25 Grupo SCC-15	- SCC-25 - SCC-15 - Tabaco	- As células SCC-15 apresentam um aumento de 70% (p<0,05) * nos níveis apoptóticos imediatamente após 30 minutos de exposição ao tabaco; - 24h depois, com 30 minutos de exposição ao tabaco, observou-se um aumento adicional dos níveis apoptóticos para 178 (p<0,05) *; - Contudo, as células SCC-15 mostraram uma diminuição dos níveis apoptóticos imediatamente após 180 minutos de exposição ao tabaco; - As células de SCC-25 expostas a tabaco condensado não mostraram tais feitos relacionados como a exposição ao tabaco.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Krayzler e Nagler, 2015)	Examinar se a exposição ao tabaco afeta a significativamente a taxa de sobrevivência de células do CO em duas linhagens celulares, SCC-25 e SCC-15, usando 2 ensaios de viabilidade diferentes: ensaios de exclusão de azul de tripano e iodeto de propídio (PI). Ao medir os níveis de carbonila em ambas as linhagens celulares, examinamos se o efeito do tabaco na sobrevivência, é mediado por um ataque de radicais livres e se o efeito é dependente do tempo/exposição tabaco, ao longo de um período de 2 horas de exposição ao tabaco.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amostra retiradas da língua;</li> <li>- <i>In vitro</i>;</li> <li>- 2 Grupos:</li> <li>Grupo SCC-25;</li> <li>Grupo SCC-15.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCC-25</li> <li>- SCC-15</li> <li>- Tabaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Em todos os momentos, os níveis de carbonilo aumentaram seis vezes (<math>p &lt; 0,001</math>) * em ambas as linhagens celulares. A diminuição da viabilidade celular foi dependente do tempo. A exposição mais longa ao tabaco levou a uma maior mortalidade celular;</li> <li>- Aos 120 min, a redução da sobrevivência das células SCC-25 foi de 43,7% (<math>p &lt; 0,01</math>) *;</li> <li>- Os resultados do ensaio de iodeto de propídio corresponderam ao ensaio de azul de tripano, mostrando uma diminuição da viabilidade celular dependente do tempo após a exposição ao tabaco;</li> <li>- Aos 120 min, a redução da sobrevivência celular foi de 37% (<math>p &lt; 0,05</math>) *;</li> <li>- Este radical livre potencializa a patogênese CO.</li> </ul>
(Lima, et al., 2016)	Avaliar uma possível relação entre c-Jun não fosforilado ou fosforilado (c-Jun e pc-Jun, respetivamente) e expressão de p27 em leucoplasias com e sem displasia em fumadores e não fumantes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 73 casos de Leucoplasia:</li> <li>Fumadores: 39 casos e 24 displasias;</li> <li>Não fumadores: 34 casos e 20 displasias;</li> <li>- <i>In vitro</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- c-Jun (c-Jun não fosforilado)</li> <li>- pc-Jun (c-Jun fosforilado).</li> <li>- p27.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verifica-se a correlação significativa entre a condição de tabagismo e os percentuais de c-Jun (<math>p = 0,356</math>) * e pc-Jun (<math>p = 0,0216</math>) e foi mais intensa nos casos que sofreram transformação maligna.</li> </ul>
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Rajagopalan, et al., 2018)	Avaliar o papel de PKN2 e as suas interações na transformação oncogénica da cronicidade das células orais expostas ao fumo do cigarro.	- Exposição durante 12 meses  - <i>In vitro</i>	- PKN2;	- Observa-se uma sobre expressão e hiper fosforilação da PKN2 nas células expostas ao fumo, bem como num painel de linhas de células cancerígenas estabelecidas a partir de fumadores. O silenciamento da PKN2 resultou na diminuição da formação de colónias, invasão e migração tanto nas células expostas ao fumo como nas linhas de células cancerígenas; - Verifica-se que o PKN2 desempenha um papel importante na transformação oncogénica de queratinócitos orais em resposta ao fumo do cigarro; - Observa-se que o PKN2 pode atuar como um alvo terapêutico potencial no Carcinoma Espinocelular, em pacientes com antecedentes tabágicos.
(Souto, et al., 2018)	Comparar as densidades de células dendríticas CD1a + imaturas e CD83+ maduras, e células inflamatórias infiltradas entre fumadores e não fumadores com Leucoplasia avaliando ainda os parâmetros associados à transformação maligna.	- 21 Fumadores com Leucoplasia  - 23 não fumadores com Leucoplasia;  - <i>In vitro</i> ;	- CD1a +;  - CD 83 +	- Observou-se uma baixa densidade de células CD83+ em fumadores em comparação com não fumadores (P <0,05) *; - No grupo de fumadores, observou-se uma densidade inferior de células CD1a+, células CD83+, e células infiltradas inflamatórias em amostras com < 10 mm em comparação com amostras ≥10 mm de diâmetro (P < 0,05) *; - Verificou-se ainda uma densidade inferior de células CD83+ entre amostras sem displasia em comparação com amostras com displasia (P < 0.05) *.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Nishioka, et al., 2019)	Examinar o efeito da nicotina na proliferação celular e as vias de sinalização que ela ativa	- 24h após estimulação da nicotina  - <i>In vitro</i> ;	- HSC-2;  - Nicotina;  -PI3K/AKT;  -p44/42 ERK;  - EGFR;  - EGF;  - $\alpha 7$ nAChR	- Observa-se uma correlação entre a nicotina e o EGFR;  - A nicotina induz a proliferação e a migração das células da linha celular de carcinoma espinocelular HSC-2 e a fosforilação do EGFR;  - Ativa os efetores a jusante EGFR e a via de sinalização PI3K/AKT e p44/42 <i>mitogen-activated protein kinase</i> (ERK), promovendo a proliferação celular;  - A nicotina promove o crescimento e a migração celular através da ativação da via EGF e desempenha um papel importante na progressão do cancro oral.
(Nigam et al., 2020)	Determinar o papel do tabagismo no desenvolvimento do cancro oral e avaliar a interação entre o tabagismo e o gene XPC no que respeita ao risco do cancro oral.	- 372 Indivíduos:  - 300 controlos saudáveis (78 fumadores e 222 não fumadores);  - 72 Pacientes com cancro oral (46 fumadores e 26 não fumadores);  - <i>In vitro</i>	- XPC	- Verifica-se que em comparação com os não fumadores, os fumadores apresentam m risco cinco vezes maior de se desenvolver cancro oral (valor p= 0,001*, OR= 5,03, 95% CI 2,91-8,69) e três vezes maior risco de desenvolvimento de metástases ganglionares (p valor= 0,01*, OR= 3,66, 95% CI 1,34-9,95) cancro oral;  - Observou-se que indivíduos fumadores e portadores de genótipos alélicos variantes (AC e CC) para o polimorfismo XPC A/C encontram-se a três vezes maior alto risco (valor p= 0,01*, OR=2,97, 95% CI 1,29-6,86) para desenvolver cancro oral em comparação com indivíduos que eram fumadores, mas não portadores do alelo C (genótipo AA);  - Esta observação indica que o alelo C do polimorfismo XPC A/C interage com o fumo e aumenta significativamente o risco de cancro oral.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Foki et al., 2020)	Investigar os primeiros efeitos do fumo de cigarro na carcinogénese do Carcinoma Espinocelular.	- Queranócitos orais - <i>In vitro</i> ;	- ITGA-2; - MMP-1; - TEK;	- A técnica RT-PCR revelou um aumento da expressão do ITGA-2 e MMP-1, enquanto o recetor tirosina quinase TEK foi diminuído em queratinócitos orais; - ITGA-2 e MMP-1 foram significativamente sobre expressos em amostras de tecido de carcinomas espinocelulares em comparação com a mucosa normal (P <0,01 em todas as experiências) *.
(Peng et al., 2020)	Avaliar de que forma MiR-944/CISH mediado pela via inflamatória do STAT3 está envolvido na transformação maligna do cancro oral por ação de fumar cigarros.	- 9 casos tecido normal da língua - 22 casos de Carcinomas Espinocelulares da língua - <i>In vitro</i>	- miR-944; - STAT3; - CISH; - NNK (Extrato de tabaco utilizado no estudo).	- A proteína CISH foi significativamente reduzida em pacientes com carcinomas espinocelulares e linhas celulares de carcinoma espinocelular SCC-4, e o seu nível foi inversamente correlacionado com a expressão miR-944; - A fosforilação STAT3 induzida por miR-944, a secreção de citocinas pró-inflamação, migração e invasão foram abolidas pela restauração da CISH, sugerindo que a atividade oncogénica da miR-944 é dependente da CISH; - Além disso, o extrato de tabaco (NNK) pode contribuir para a indução de miR-944 e ativação STAT3; - A inativação mediada por anti-miR-944 impediu a fosforilação STAT3 induzida por NNK e a secreção de citocinas pró-inflamação; - No conjunto, estes dados demonstram que a expressão miR944 induzida por NNK desempenha um papel importante na resposta inflamatória mediada por CISH/STAT3 e na ativação da malignidade tumoral.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%.				

6.3. Tabela de resultados (continuação)

Título (autor/ano)	Objetivo	Descrição amostra // Produtos utilizados e comparações	Finalidades	Resultados
(Bhat et al., 2021)	Compreender as perturbações moleculares em pacientes com Carcinoma Espinocelular e com história de fumar ou mascar tabaco comparando com os que não apresentam história de consumo de tabaco	- 12 tumores: 4 Mascadores de Tabaco; 4 Fumadores; 4 Não Usuários de Tabaco; - <i>In vitro</i>	NA	- Diminuição da formação de colagénio e via de processamento de antigénios em doentes com cancro oral que fumavam tabaco, enquanto as proteínas associadas ao processo de queratinização mostraram maior expressão em doentes que mastigavam tabaco; - Identificou a sobre expressão das proteínas envolvidas nas vias imunitárias e diminuição dos eventos de sinalização mediados pela contração muscular em todos os grupos, independentemente dos hábitos de consumo de tabaco.
(Chen et al., 2022)	Detetar e quantificar os derivados de DNA de B[a]P e DB[a,l]P em células orais de fumadores e não fumadores.	- 21 fumadores - 16 não fumadores; - Amostras recolhidas da cavidade oral; - <i>In vitro</i>	- BPDE-N <sup>2</sup> -dG -DBPDE-N <sup>6</sup> -dA	- Os níveis de BPDE-N <sup>2</sup> -dG foram significantes (p<0,001) * maior em fumadores do que em não fumadores; - Igualmente acontece nos níveis de DBPDE-N <sup>6</sup> -dA em fumadores é significativamente maior (p=0,019) * do que não fumadores; - Os níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos PAHs em fumadores de tabaco pode contribuir para o desenvolvimento de cancro oral.
<b>Legenda:</b> p-valor de significância; *-Com significância estatística para um nível de significância de 5%, NA-Não avaliado				