

AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA BASAL DE MICRONÚCLEOS EM CÉLULAS BASAIS DA MUCOSA BUCAL EM PACIENTES COM CÂNCER BUCAL: REVISÃO INTEGRATIVA

EVALUATION OF BASAL MICRONUCLE FREQUENCY IN BASAL CELLS OF THE NUCLEUS MUCOSA IN PATIENTS WITH ORAL CANCER: INTEGRATION REVIEW

DHENISE MIKAELLY MENESES DE ARAÚJO^{1*}, KEROLAYNE LOPES DA COSTA², NELSON JORGE CARVALHO BATISTA³

1. Enfermeira pelo Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA); 2. Enfermeira pelo Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA); 3. Doutor em Biologia molecular aplicada a saúde pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), docente do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA).

* Avenida Prof. Valter Alencar, 665, São Pedro, Teresina, Piauí, Brasil. CEP: 64019-625. dhenise_mikaelly@hotmail.com

Recebido em 02/03/2018. Aceito para publicação em 19/04/2018

RESUMO

Introdução: a frequência de micronúcleos aparece elevada em tecidos expostos bem antes que qualquer sintoma clínico seja evidente, tornando-o uma valiosa ferramenta na prevenção da carcinogênese bucal. **Objetivo:** analisar, a partir da literatura, avaliação da frequência basal de micronúcleos em células basais da mucosa bucal em pacientes com câncer bucal. **Método:** revisão integrativa, tendo como questão norteadora: há alteração da frequência de micronúcleo em pacientes com câncer bucal? **Adotou-se como critérios de inclusão:** artigos disponíveis online na íntegra, no período de 2012 a 2017, em português, inglês e espanhol, contemplando a temática do estudo, nas bases de dados *Scielo* e *Pubmed*, utilizando os descritores: micronúcleo (*micronuclei*) e câncer de boca (*cancer del bocalmouth cancer*). **Foram detectados 356 artigos, 23 atendiam aos critérios de inclusão. Resultados:** Em uma análise conjunta dos artigos, observou-se que os estudos afirmaram a elevação da frequência de micronúcleo. **Conclusão:** Portanto é importante a produção científica acerca da frequência basal de micronúcleos, visando à aplicabilidade do teste de micronúcleo.

PALAVRAS-CHAVE: Micronúcleos, câncer de boca, saúde bucal.

ABSTRACT

Introduction: The frequency of micronucle appears high in exposed tissues well before any clinical symptom is evident, making it a valuable tool in the prevention of oral carcinogenesis. **Objective:** to analyze, from the literature, evaluation of the basal frequency of micronucle in basal cells of the oral mucosa in patients with oral cancer. **Method:** integrative review, having as a guiding question: is there a change in micronucle frequency in patients with oral cancer? **The inclusion criteria were:** articles available online in the period 2012 to 2017, in Portuguese, English and Spanish, covering the theme of the study, in the databases *Scielo* and *Pubmed*, using the descriptors: micronucle (*micronucle*) and cancer of the mouth (*cancer of the mouth* /

mouth cancer). 356 articles were detected, 23 met the inclusion criteria. **Results:** In a joint analysis of the articles, it was observed that the studies affirmed the elevation of micronucle frequency. **Conclusion:** Therefore, it is important the scientific production about the basal frequency of micronucle, aiming at the applicability of the micronucle test.

KEYWORDS: Micronucle, mouth cancer, oral health.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado atualmente como um problema de saúde pública, pelo o aumento da incidência e da mortalidade, gerando o desafio para o sistema de saúde no sentido de garantir o acesso efetivo e equânime da população ao diagnóstico e tratamento dessa doença. Dentre os tipos de cânceres mais agressivos podemos citar o câncer bucal, que define-se como uma doença crônica multifatorial, resultante da interação dos fatores de risco que afetam os processos de controle da proliferação e crescimento celular em qualquer região da boca^{1,2}.

É bastante válido lembrar que o câncer bucal geralmente é curável, desde que diagnosticado e tratado precocemente. Entretanto, o diagnóstico precoce é dificultado pelo fato de que as lesões geralmente apresentam-se de maneira assintomática ou oligossintomática, sendo desvalorizadas pelo portador e profissionais da saúde que, em sua maioria, não examinam rotineiramente a mucosa bucal, sugerindo uma negligência em relação à patologia. Outro fator que gera o diagnóstico tardio é a deficiência na procura de atendimento médico por parte do indivíduo e/ou baixo poder aquisitivo, sendo que a maioria dos pacientes utiliza dos serviços do Sistema Único de Saúde-SUS³.

Visando o diagnóstico precoce, vale ressaltar a importância do biomarcadores de efeito, que são

parâmetros bioquímicos, fisiológicos, comportamentais e outras medidas de alterações no organismo, que refletem a interação de uma substância a receptores biológicos, o que representam risco para o desenvolvimento de algumas doenças^{4,5}.

Atualmente, há múltiplos testes utilizados no biomonitoramento de populações humanas exposta a mutágenos, destacando-se entre eles o Teste de Micronúcleo, que consiste na investigação de células previamente expostas a agentes químicos, com a finalidade de detectar possíveis aberrações cromossômicas, no qual é considerado um dos testes citogenéticos mais bem estabelecidos no campo da genética toxicológica, com validação internacional e aplicável a qualquer população celular nucleada. Este teste apresenta vantagens sobre a análise cromossômica clássica por ser um procedimento simples, eficaz e realizado a baixo custo⁶.

Constatou-se a escassez de estudos, na literatura, acerca da temática que merece um aprofundamento teórico pela relevância na prática clínica. Espera-se que, com este estudo, possa-se contribuir para transmitir informações acerca da frequência basal de micronúcleos em células basais da mucosa bucal em pacientes com câncer bucal, contribuindo para a comprovação da aplicabilidade do teste de micronúcleo.

Objetivou-se então analisar, a partir da literatura, avaliação da frequência basal de micronúcleos em células basais da mucosa bucal em pacientes com câncer bucal.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa. Para o desenvolvimento do estudo, foram realizadas seis etapas: 1. identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; 2. estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; 3. identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; 4. categorização dos estudos selecionados; 5. análise e interpretação dos resultados e 6. apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

A questão norteadora do estudo foi: há alteração da frequência de micronúcleo em pacientes com câncer bucal?

Os critérios de inclusão elencados foram: artigos disponíveis online e na íntegra, no período de 2012 a 2017, escritos em português, inglês e espanhol, dentro da temática do estudo. Foram excluídos artigos duplicados, relatos de experiência ou artigos cuja metodologia e temática eram incompatíveis com a proposta deste estudo.

A busca foi realizada por dois revisores, garantindo rigor ao processo de seleção dos artigos nas bases de dados da SCIELO e a PUBMED, no primeiro semestre de 2017, com descritores padronizados e disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Micronúcleo” (*micronuclei*) [and] “Câncer de Boca” (*cancer del boca/mouth cancer*).

Foram detectados 356 artigos, porém apenas 23

atendiam aos critérios de inclusão. Desse modo, a amostra final foi constituída por 23 artigos. Após esta etapa, realizou-se a leitura minuciosa de todos os artigos, na sequência, delimitando-se as variáveis para análise e discussão dos dados: ano de publicação/atores, títulos, metodologia aplicada, revista.

Na etapa seguinte, os estudos foram avaliados quanto ao ano, idioma, à metodologia e aplicabilidade do resultado na prática, ao rigor metodológico dos estudos, às intervenções mensuradas e aos resultados encontrados, ao tipo de estudo.

Ao término do recorte dos dados, o material foi classificado por similaridade semântica, e as temáticas foram agrupadas conforme semelhança de conteúdo, sendo formadas duas categorias de análise temática que foram caracterizadas e analisadas.

3. DESENVOLVIMENTO

Durante a elaboração da pesquisa fez-se um levantamento das publicações relevantes ao tema e foram encontrados 356 estudos. Após este levantamento, utilizou-se como critério de escolha os estudos publicados nos anos de 2012 a 2017; com prevalência em idiomas em português; seguidos de inglês e espanhol; textos completos e que fossem relevantes ao tema. Com isso obteve-se 23 publicações refinados de acordo com os objetivos do estudo e distribuídos em diferentes periódicos. A pesquisa foi realizada utilizando-se os descritores em ciências da saúde (DECS), realizando descritores individuais e cruzamentos duplos. A síntese dos descritores utilizados, das bases de dados e das referências selecionadas está descrita na tabela 1 abaixo:

Tabela 1. Distribuição das referências obtidas nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo* seguindo os descritores estabelecidos. Teresina, 2017.

Base de dados	Descritores cruzados	Referências obtidas	Referências selecionadas
<i>Pubmed</i>	<i>Micronuclei/mouth cancer</i>	150	20
<i>Scielo</i>	Micronúcleo	204	1
<i>Scielo</i>	<i>Cancer del boca/micronucleo</i>	2	2
Total		356	23

Fonte: Biblioteca Virtual em Saúde – BVS

De modo geral, o período de publicação dos estudos selecionados para as referências foi predominantemente o ano 2014 com 43,47%; seguido dos anos 2015 e 2013, com 26,08% e 13,04%, respectivamente. Os estudos ainda foram observados quanto à abordagem metodológica, em que a abordagem quantitativa foi exclusiva. Com relação ao idioma, 1 artigos (4,34%) encontravam-se em Português, 20 (86,95%) em Inglês e 2 (8,69%) em Espanhol. A área de estudo mais predominante foi a biológica com 7 artigos (30,43%) e todos os artigos analisados são do tipo de estudo quantitativo. A listagem dos artigos encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2. Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com as bases de dados, idioma, área de atuação e tipo de estudo. Teresina, 2017.

Bases de dados	Idioma	Área	Tipo de estudo
Pubmed	Inglês	Odontologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Odontologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Odontologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Odontologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Odontologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Médica	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Médica	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Médica	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Médica	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Biologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Biologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Biologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Biologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Biologia	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Química	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Química	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Química	Quantitativo
Pubmed	Inglês	Química	Quantitativo
SciELO	Espanhol	Biologia	Quantitativo
SciELO	Espanhol	Química	Quantitativo
SciELO	Português	Química	Quantitativo

Fonte: Biblioteca Virtual em Saúde – BVS

Os estudos analisados contemplaram assuntos relacionados ao câncer de boca, frequências basais de micronúcleos em células da mucosa bucal. Os artigos relataram diversas situações que elevam a frequência de micronúcleos em células basais, bem como: variáveis genéticas; exposição ambiental e comportamental que afetam a frequência de micronúcleos. Os periódicos mais predominantes foram a revista *Mutagenesis* (13,04%); *International journal of hygiene and environmental health* (8,69%) e *Journal of cancer research and therapeutics* (8,69%).

Tabela 3. Distribuição das publicações conforme ano e título do periódico. Teresina, 2017.

Ano	Título do periódico	Frequência	%
2013	<i>Environmental and molecular mutagenesis</i>	1	4,34%
2013	<i>Environmental Health</i>	1	4,34%
2013	<i>International Journal of Morphology</i>	1	4,34%
2014	<i>Acta cytologica</i>	1	4,34%
2014	<i>International journal of dermatology 2014</i>	1	4,34%
2014	<i>International journal of hygiene and environmental health</i>	2	8,69%
2014	<i>Genetics and molecular biology</i>	1	4,34%
2014	<i>Mutagenesis</i>	1	4,34%
2014	<i>Biotechnic & Histochemistry</i>	1	4,34%
2014	<i>Oral diseases</i>	1	4,34%
2014	<i>Revista de la Sociedad Química Del Perú</i>	1	4,34%
2015	<i>Brazilian oral research</i>	1	4,34%
2015	<i>Mutagenesis</i>	3	13,04%
2015	<i>Environmental Science and Pollution Research</i>	1	4,34%
2015	<i>Acta Cytologica</i>	1	4,34%

2015	<i>PloSone</i>	1	4,34%
2017	<i>Rev. Bras. de Geriatria e Gerontologia</i>	1	4,34%
2017	<i>Journal of cancer research and therapeutics</i>	2	8,69%
2017	<i>Chemosphere</i>	1	4,34%

Fonte: Bancos de dados SciELO e PUBMED.

4. DISCUSSÃO

Após o levantamento e a categorização dos artigos publicados entre 2013 e 2017, foram divididos em duas categorias, as quais, em sua maioria, contemplam temas e pesquisas voltadas para as principais variáveis que afetam a frequência de micronúcleos, constando na categoria descrita como variáveis genéticas, exposição ambiental e comportamental que afetam a frequência de micronúcleos, com 12 artigos publicados no período analisado. Enquanto a segunda categoria está relacionada às frequências basais de micronúcleos em células da mucosa bucal de pacientes com diagnóstico de câncer bucal; essa categoria segue com um total de 11 artigos. O que totaliza com 23 estudos.

Fatores genéticos, ocupacionais, idade, exposição ambiental e comportamental que afetam a frequência de micronúcleos

Nesta categoria foram selecionados 12 estudos que relatassem as variáveis que influenciam a frequência de micronúcleo nas células. Dentre os riscos ocupacionais são citados nos artigos diversas situações, como: exposição à poeira da madeira e do algodão; vapores químicos; formaldeído e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Em conjunto, os resultados do estudo de Wulsch *et al.* (2015)⁷, mostram que a exposição a baixos níveis de poeira de madeira causa inflamações no aparelho respiratório, já a alta exposição induz a formação de micronúcleos, indicando que os riscos de câncer nos trabalhadores são aumentados. Os trabalhadores rurais que trabalham artesanalmente com o algodão são tipicamente expostos a altos níveis de pó de algodão, esse trabalho tem sido classificado como um possível agente cancerígeno humano.

O estudo de Khan *et al.* (2015)⁸, teve como objetivo determinar os potenciais efeitos citotóxicos e genotóxicos das exposições a poeiras de algodão em células bucais esfoliadas de trabalhadores de algodão expostos. Os números de células com micronúcleos foram significativamente elevados em trabalhadores expostos ao algodão.

Já a pesquisa de Wulsch *et al.* (2014)⁹, avaliaram a exposição de soldados a vapores químicos, que contém substâncias carcinogênicas e genotóxicas, como: molibdênio (Mo); cobre (Cu); níquel (Ni); cromo (Cr) e manganês (Mn). Estudos semiológicos afirmam que trabalhadores expostos a vapores químicos têm taxas de câncer aumentadas que podem ser causalmente relacionados com danos ao DNA, dentre deles, o aumento da frequência de micronúcleos.

Um estudo similar de Jara-ettinger *et al.* (2015)¹⁰, avaliaram trabalhadores expostos a vapores de

soldagem. A pesquisa mostra que a exposição a tais gases está associada a danos no material e aumento do risco de câncer. Neste estudo, avaliou-se os efeitos genotóxico da soldagem utilizando o teste de micronúcleo nas células da mucosa oral de soldadores. As células binucleadas e as células de cromatina condensada apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, as frequências de micronúcleos e o resto de anormalidades nucleares não diferiram entre os casos controles.

O estudo de Ladeira *et al.* (2013)¹¹ mostraram que a exposição ocupacional ao formaldeído eleva a frequência de micronúcleos. A pesquisa destaca a importância de aplicação de biomarcadores de efeito, como a genotoxicidade e de suscetibilidade individual, tais como polimorfismos genéticos e teste de micronúcleos, à biomonitorização humana em situações de exposição ocupacional ao formaldeído.

Singaravelu e Sellappa (2015)¹² realizaram um estudo acerca do risco dos funcionários de fundição metálica, que são regularmente expostos a vários gases metálicos gerados durante os processos de fundição, especialmente durante as operações de fusão e de vazamento, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os autores obtiveram o resultado de elevação na frequência de micronúcleos nas células bucais, apresentando maiores níveis de genotoxicidade e levando aumento do risco de câncer.

O estudo de Silveira *et al.* (2013)¹³, descreveu a exposição dos trabalhadores em relação às emissões produzidas pela queima de cana-de-açúcar durante a colheita. A queima de biomassa é uma das principais fontes de gases tóxicos, inclusive os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. A exposição às emissões produzidas pela queima de cana-de-açúcar durante a colheita induz instabilidade celular nos trabalhadores e eleva a frequência de micronúcleos foi maior nos trabalhadores da cana-de-açúcar. Todos os estudos afirmam que os indivíduos estudados estão em um grupo de risco e necessitam de biomonitoramento, além de ressaltar a importância do uso de equipamentos de proteção individual (EPI's) no ambiente de trabalho.

A pesquisa de Metgud *et al.* (2015)¹⁴ avaliaram os trabalhadores que bombeiam combustível para veículos em postos de gasolina, sendo que estes inalam os gases gerados do combustível e os produtos da combustão. Os derivados do petróleo consistem numa mistura complexa de compostos químicos, entre os quais o benzeno. Este estudo revelou que os indivíduos estudados pertencem a um grupo de risco e devem periodicamente monitorização e cuidados adequados, pois apresentou o aumento da frequência de micronúcleos.

O estudo de Motgi *et al.* (2014)¹⁵, avaliaram o dano citogenético na forma de micronúcleos em pacientes com hábito de fumar tabaco. O número total de células com micronúcleos foram significativamente maiores em usuários de tabaco. Concluindo que o uso de tabaco fumado está associado a efeitos citotóxicos e

genotóxicos. A detecção precoce de danos citológicos pode ajudar na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com câncer bucal.

Segundo a pesquisa de Daroit *et al.* (2015)¹⁶, analisaram a exposição à radiação electromagnética emitida pelos telemóveis podem aumentar, ligeiramente, a frequência de anormalidades citogenéticas, como micronúcleos. O estudo afirma que pessoas que usam telefone celular por mais de 60 minutos por semana e por um período superior a oito anos correr um risco elevado de aparecimento de anormalidades celulares.

O estudo Ferraz *et al.* (2016)¹⁷ avaliaram os efeitos do envelhecimento, na indução de danos cromossômicos com o uso do teste de micronúcleo em células esfoliadas da mucosa oral. A frequência de micronúcleos e alterações nucleares degenerativas foi significativamente maior entre os idosos. A ocorrência de micronúcleos foi similar entre homens e mulheres idosos. Estudos sugerem que esse processo está associado a um aumento da instabilidade genômica decorrente da redução da capacidade de reparo de danos ao DNA. Tem sido relatado que, com o avançar da idade, biomarcadores de instabilidade genômica, a exemplo de micronúcleos (MN), têm elevadas suas frequências em células epiteliais esfoliadas.

Marcon *et al.* (2017)¹⁸ realizaram um estudo afim de explicar a taxa de câncer exacerbada em uma cidade do nordeste brasileiro. A localidade é conhecida pela presença de reservatórios minerais, enfrentando uma alta exposição ao metal e a radioatividade natural. Os resultados obtidos destacam o papel da alta radioatividade de fundo no efeito mutagênico, como elevação de micronúcleos nas células, fator que pode ajudar a explicar as elevadas taxas de neoplasias malignas na região.

Frequências basais de micronúcleos em células da mucosa bucal de pacientes com diagnóstico de câncer bucal

Nesta categoria foram selecionados 11 estudos. Segundo Ramos-Ibarra e Torres-Bugarin (2013)¹⁹, afirmam que os micronúcleos são fragmentos ou cromossomas inteiros que permanecem fora do núcleo durante a mitose; medem aproximadamente 1/3 do núcleo principal, podendo avaliar os efeitos da genotóxico ambiental e ocupacional. Este teste é amplamente utilizado e é alternativa eficaz, simples e econômica para detectar a perda de material genético. Além disso, a cavidade oral pode refletir o estado de saúde dos indivíduos, porque a mucosa sobrejacente pode apresentar provas no nível microscópico com alterações macroscópicas, indicativo de exposição de doença sistêmica ou local para substâncias tóxicas, bem como efeitos secundários por tratamentos. Estas vantagens promovem a sua utilização em testes para avaliar efeitos genotóxicos ou citotóxico.

Segundo Sandívar *et al.* (2014)²⁰, a frequência de micronúcleos na mucosa oral foi analisada para

verificar o efeito citogenético em duas populações: grupo de estudo e grupo de controle, em cada população permitiu-se a divisão em três grupos, no total de 85 indivíduos: professores, funcionários não docentes e estudantes. Após a avaliação de 2000 células da mucosa bucal por indivíduo, com população de controle (número= 35) e problema (n= 37) da população, os resultados obtido entre o grupo controle e o problema em aberrações nucleares diferentes, uma média maior de células encontradas em núcleo binucleado ($\pm 3,00500,4989$), seguido pelas células nucleadas em picnose ($0,8166 \pm 0,1796$); células com cariólise ($0,4416 \pm 0,0743$), e as células com micronúcleos sem separação ($0,2583 \pm 0,1041$), e o grupo controle com ($0,00 \pm 0,00$).

O estudo de Sánchez-Siles *et al.* (2014)²¹, realizaram um comparativo com 30 pacientes com quadro clínico-patológico, diagnóstico de leucoplasia com displasia leve e a outra amostra com 30 caso-controle. Ambos os grupos foram homogêneos em termos de idade e sexo (frequência = 0,387 e F = 0,785, respectivamente), história clínica foi compilada, e os seguintes dados pessoais foram coletados: idade, sexo, antecedentes de câncer; tabagismo, consumo de álcool; exposição a substâncias químicas cancerígenas ou radiação e dieta. Após a coleta e análise do material obteve-se a frequência de micronúcleo, os pacientes com leucoplasia foi significativamente maior do que no grupo controle (11,00 e 12,54 e 3,37-2,20, respectivamente, F= 0,002).

Segundo Tak *et al.* (2014)²², a população estudada incluiu 30 pacientes com câncer bucal (22 do sexo masculino, 8 do sexo feminino) submetidos à radioterapia com uma dose acumulativa 1000 rads (radiação) durante 3 semanas e a outra amostra com 30 controles correspondentes por idade, gênero e hábitos. Foram avaliados micronúcleos e outras anomalias nucleares em células epiteliais esfoliadas da cavidade oral, os números médios de micronúcleos e outras anomalias em 1000 células foram significativamente maiores (F<0,001) entre os pacientes com radioterapia (MN 16,43 1.172, anomalias nucleares significativas 15,331 3,951) em comparação com o grupo controle (média de micronúcleos 2,27-3,104, anomalias nucleares médias 1,23-1357). Observou-se no estudo que radioterapia tem um potente efeito clastogênico sobre as células da mucosa bucal de doentes com câncer oral, sendo assim tem-se a importância da detecção de MN (micronúcleo) na mucosa bucal esfoliada para diagnóstico de câncer.

O estudo de Katarkar *et al.* (2014)²³, destaca que a mucosa poderia ser usada para monitorar o primeiro indício decorrente da ação de possíveis carcinógenos, que entram em contato com o corpo, tendo em vista essa percepção foi realizado um estudo que trabalha o ensaio de MN de células epiteliais esfoliadas fazendo um comparativo com o ensaio de cometas de leucócitos de sangue periférico entre 260 participantes, incluindo aqueles com líquido oral plano (LPO n= 52), leucoplasia (LPK, n= 51), fibrose submucosa oral (n=

51), carcinoma epidermóide oral (n= 54) e voluntários normais (n= 52). Entre os grupos pré-cirúrgicos, os pacientes com LPK apresentaram níveis significativamente mais altos de dano ao DNA, refletidos tanto pela duração da ponta do cometa (F<0,0001) quanto pela frequência dos micronúcleos (F= 0,0009). Observou-se uma correlação global significativa entre a frequência de MN e o comprimento da cauda do cometa com r 0,844 e F<0,0001.

O objetivo do estudo de Saruhanoğlu *et al.* (2014)²⁴, foi avaliar a frequência de micronúcleos em ambos os linfócitos circulantes e células epiteliais bucais de pacientes com reações de contato liquenóide (OLCR) ou com líquido oral plano (OLP) e comparar suas pontuações MN com aqueles de controles saudáveis. O grupo de estudo incluiu 21 pacientes com OLCRs e 22 pacientes com OLP que foram clinicamente diagnosticados e histopatologicamente, e outros dezessete indivíduos sem alterações da mucosa oral recrutados para constituir o grupo controle saudável. Os resultados obtidos nas frequências medianas de MN nas células epiteliais bucais no grupo OLCR e OLP foram significativamente diferentes quando comparado com o grupo controle (F<0,001), não havia diferença significativa entre o grupo OLP e o grupo OLCR. Em termos de frequências medianas de MN em epitélio bucal (F= 0,724), e linfócitos periféricos (F= 0,092). Conclui-se que MN, tanto em células epiteliais bucais quanto em linfócitos circulantes podem servir como uma potencial ferramenta biomarcadora para avaliar qualquer risco de câncer no OLP e OLCR.

O estudo de Ramos *et al.* (2014)²⁵, realizado com uma amostra de 40 homens não-fumantes, dos quais 20 eram trabalhadores da construção e 20 eram funcionários administrativos do Hospital de câncer de Barretos, foi aplicado questionário na qual revelou que o grupo exposto tinha contato com metais pesados, areia, concreto, poeira de madeira e radiação solar, o grupo controle não relatou história de exposição ocupacional e efeito carcinogênico relacionados com a construção ou qualquer agente químico no local de trabalho. Analisado os dados verificou-se que a frequência média de MN no grupo de casos (Feulgen/verde rápido: 5,15; Papanicolaou: 29; Giemsa: 26) foi significativamente superior ao grupo controle (Feulgen/verde rápido: 2,30; Papanicolaou: 17; Giemsa: 15; F<0,01). Dentre ao total, 1.917 MN foram contados - 960 com Papanicolaou Mancha, 808 com mancha de Giemsa e 149 com Feulgen/fast Mancha verde. O estudo conclui que o LBC (citologia à base de líquidos), é uma alternativa para ser usado na preparação de lâminas para avaliar a frequência MN em populações com risco de câncer e expostas aos agentes potencialmente cancerígenos.

O estudo de Chandirasekar *et al.* (2014)²⁶, avaliaram aberrações cromossômicas, frequência de micronúcleos, ensaio de cometas, polimorfismos dos genes XRCC1 e p53 entre fumantes e usuários de

tabaco sem fumaça em áreas rurais de Tamilnadu, sul da Índia. A frequência de micronúcleos foi medida em células exfoliadas de sangue periférico e mucosa bucal. Ambas as categorias de usuários de tabaco apresentaram níveis elevados de dano genotóxico, diante da análise dos usuários de tabaco revelou que 17% possuem o genótipo XRCC1 gln399gln e 19% possuem o genótipo p53, ambos os genótipos estão associados ao aumento do risco de câncer. Contudo verificou-se que 1000 células epiteliais bucais e 500 linfócitos sanguíneos foram rastreados, a frequência de MN bucal foi maior ($F < 0,05$) em todos os sujeitos expostos (fumantes, usuários de tabaco sem fumaça e ambos os usuários) quando comparados aos controles. Conclui-se que a duração da exposição e o número de cigarros podem influenciar o câncer e a frequências de MN.

O estudo de Bolognesi *et al.* (2015)²⁷, envolveu um total de 30 participantes, incluindo controles sadios novos, casos de Síndrome de Down, controles saudáveis velhos e câncer oral em pacientes submetidos a radioterapia (OCR), as amostras foram analisadas em três laboratórios diferentes, Viena, Gênova e Adelaide, depois de analisados fizeram um comparativo das análises, concluindo que a frequência de MNC (micronucleadas) e MN (micronúcleo) foi 20 vezes superior ao valor observado no grupo controle correspondente, dentro estas amostras, MN também foram detectadas em células BN (binucleadas) com uma frequência de 11 vezes maior que a encontrada em células mononucleadas. Apesar da diferença entre os laboratórios na frequência média de MN em amostras de casos de Síndrome de Down (3,9; 1,81 e 0,37 MN/1000 células em Gênova, Viena e Adelaide, respectivamente), as relações de frequência em relação aos valores nos controles correspondentes foram muito semelhantes (3,66; 4,1 e 3,08, respectivamente) e a frequência da média de micronúcleos correspondentes a câncer oral em paciente submetidos a radioterapia foi de (25,97; 22,56 e 19,62).

O objetivo do estudo comparativo de Silva *et al.* (2015)²⁸, foi avaliar comparativamente, micronúcleo e morte celular (picnótica, cariólítica e cariorrexix) em células da mucosa oral esfoliada de 24 jovens fumantes saudáveis e 14 jovens não-fumantes. Em células da mucosa bucal de não fumantes e fumantes, foram obtidas diferenças estatísticas de MN significativas ($F < 0,05$) e os fumantes apresentaram maior incidência. No entanto, a fumaça do cigarro não foi capaz de aumentar as alterações nucleares estreitamente relacionadas com a citotoxicidade como cariorrexix, picnótica e cariólítica de não-fumantes e fumantes ($F > 0,05$). Em resumo, o cigarro é capaz de induzir micronúcleos nas mucosas, de modo que o teste de micronúcleo é um método adequado para prever o risco de câncer bucal.

A pesquisa de Rocha, Meireles e Cerqueira (2017)²⁹, descreve que o álcool sozinho não induz ao desenvolvimento de neoplasia, fazem referência aos enxaguatórios bucais que são frequentemente utilizados

na higiene bucal. O estudo mostra que os danos cromossômicos e a apoptose foram analisados em usuários de enxaguatórios bucais e/ou bebidas alcoólicas, o teste de micronúcleo foi utilizado em células da mucosa oral esfoliada, com amostras de quatro grupos de 20 indivíduos cada: um grupo de controle (GC) e três grupos expostos (GE1, GE2 e GE3), os números de micronúcleos observados nos indivíduos foram respectivamente 2, 12, 8 e 13, observa-se que a ocorrência de micronúcleos foi significativamente maior nos indivíduos de grupo exposto como EG1 e EG3 do que nos indivíduos de grupo controle. Entretanto é evidente que a eficácia do teste de micronúcleo tem sido sugerida para a contribuição da promoção do câncer bucal, uma vez que muitos desses produtos contêm álcool na sua composição.

5. CONCLUSÃO

O câncer de boca apresenta uma alta incidência e mortalidade no Brasil e no mundo, tornando-se um grave problema de saúde pública. Entretanto, sabe-se que as altas taxas de mortalidade seriam minimizadas se houvesse o diagnóstico precoce da patologia.

Constatou-se que a frequência basal de micronúcleos presentes em células da mucosa bucal de pacientes com câncer de boca está associada com as variáveis genéticas, idade, ocupacional e de exposição, sendo que dentre elas, a que apresentou maior destaque foram os riscos ocupacionais, sugerindo que os trabalhadores devem ser alertados dos possíveis riscos e receberem as devidas orientações acerca do uso de equipamentos de proteção individual de maneira correta e rotineiramente.

Evidenciou-se a eficácia do teste de micronúcleo, na utilização da avaliação da frequência de aberrações na célula, que diante de tal frequência observou-se a correlação com algumas doenças, dentre elas o câncer a mais comum. Os estudos avaliaram a frequência de micronúcleos em diversas situações, como: pessoas saudáveis, fumantes; não fumantes; com diagnóstico de câncer bucal, pacientes submetidos a radioterapia e com Síndrome de Down. Em uma análise conjunta dos artigos, observou-se que os estudos afirmaram o aparecimento de morte celular, micronúcleo e demais aberrações cromossômicas, destacando-se a elevação da frequência de micronúcleo em aproximadamente $< 0,001$ a 0,724 em uma análise de 1000 a 2000 células epiteliais bucais.

Portanto é importante a produção científica acerca da frequência basal de micronúcleos em células da mucosa bucal de pacientes com diagnóstico de câncer bucal e pessoas saudáveis, afim de elucidar a correlação da frequência de micronúcleo, para que futuramente o teste de micronúcleo venha ser utilizado como uma importante ferramenta no diagnóstico precoce do câncer oral, minimizando a progressão da doença, tornando uma melhor resposta no tratamento, qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Aquino RCA. Mortalidade por câncer de boca: aspectos epidemiológicos e implicações para a comunicação humana. *Rev Bras Epid* 2015; 1(1):121-145.
- [2] Oliveira JMB, *et al.* Câncer de boca: avaliação do conhecimento de acadêmicos de odontologia e enfermagem quanto aos fatores de risco e procedimentos de diagnóstico. *Rev bras cancerol* 2013; 59(2): 211-218.
- [3] Santos LCO, Batista OMM, Cangussu MCT. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. *Braz J Otor* 2010; 76(4) 1-7.
- [4] Lowry LK. Role of biomarkers of exposure in the assessment of health risks. *Tox let* 1995; 77(1): 31-38.
- [5] Cebilska-Wasilewska A. Response to challenging dose of X-rays as a predictive assay for molecular epidemiology. *Mutat Rev* 2003; 544 (3): 289-297.
- [6] Freita VS, *et al.* Efeitos genotóxicos de fatores considerados de risco para o câncer bucal. *Res Bahia Saúd Púb* 2014; 29(2): 184-189.
- [7] Wultsch G, *et al.* Impact of exposure to wood dust on genotoxicity and cytotoxicity in exfoliated buccal and nasal cells. *Mutagenesis* 2015; 30(5): 701-709.
- [8] Khan AW, *et al.* Nuclear anomalies in exfoliated buccal cells in Pakistani cotton weavers. *Mutagenesis* 2015; 30(5): 613-619.
- [9] Wultsch G, *et al.* The sensitivity of biomarkers for genotoxicity and acute cytotoxicity in nasal and buccal cells of welders. *International journal of hygiene and environmental health* 2014; 217(4): 492-498.
- [10] Jara-Ettinger AC, *et al.* Genotoxic evaluation of Mexican welders occupationally exposed to welding-fumes using the micronucleus test on exfoliated oral mucosa cells: a cross-sectional, case-control study. *PloS one* 2015; 10(8): 131-548.
- [11] Ladeira C, *et al.* The influence of genetic polymorphisms in XRCC3 and ADH5 genes on the frequency of genotoxicity biomarkers in workers exposed to formaldehyde. *Environmental and molecular mutagenesis* 2013; 54 (3): 213-221.
- [12] Singaravelu SR, Sellappa S. Increased cytogenetic abnormalities in exfoliated oral mucosal cells of South Indian foundry workers. *Environmental Science and Pollution Research* 2015; 22 (4): 2721-2725.
- [13] Silveira HCS, *et al.* Emissions generated by sugarcane burning promote genotoxicity in rural workers: a case study in Barretos, Brazil. *Environmental Health* 2013; 12(1): 85-87.
- [14] Metgud R, *et al.* Nuclear anomalies in exfoliated buccal epithelial cells of petrol station attendants in Udaipur, Rajasthan. *Journal of cancer research and therapeutics* 2015; 11(4): 868-873.
- [15] Motgi AA, *et al.* Assessment of cytogenic damage in the form of micronuclei in oral epithelial cells in patients using smokeless and smoked form of tobacco and non-tobacco users and its relevance for oral cancer. *Journal of cancer research and therapeutics* 2014; 10(1): 165-170.
- [16] Daroit NB, *et al.* Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells. *Brazilian oral research* 2015; 29(1): 1-8.
- [17] Ferraz GA, *et al.* Efeitos da idade sobre as frequências de micronúcleos e alterações nucleares degenerativas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 2016; 19(4): 627-634.
- [18] Marcon AE, *et al.* Mutagenic potential assessment associated with human exposure to natural radioactivity. *Chemosphere* 2017; 67(1): 36-43.
- [19] Ramos-Ibarra ML, Torres-Bugarin O. Utilidad de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral en la evaluación de daño genotóxico y citotóxico. *International Journal of Morphology* 2013; 31(2) 650-657.
- [20] Sandívar J, *et al.* Monitoreo y evaluación del grado de contaminación en los laboratorios de la Facultad de Química e Ingeniería Química (FQIQ) y su impacto en la salud y medio ambiente. *Revista de la Sociedad Química del Perú* 2014; 80(3) 211-219.
- [21] Sánchez-Siles M, *et al.* Cytogenetic biomonitoring in oral leukoplakia patients with mild dysplasia. *International journal of dermatology*, 53(12): 1454-1459.
- [22] Tak A, *et al.* Micronuclei and other nuclear anomalies in normal human buccal mucosa cells of oral cancer patients undergoing radiotherapy: a field effect. *Biotechnic & Histochemistry* 2014; 89(6): 464-469.
- [23] Katarkar A, *et al.* Comparative evaluation of genotoxicity by micronucleus assay in the buccal mucosa over comet assay in peripheral blood in oral precancer and cancer patients. *Mutagenesis* 2014; 29 (5): 325-334.
- [24] Saruhanoğlu A, *et al.* Evaluation of micronuclear frequencies in both circulating lymphocytes and buccal epithelial cells of patients with oral lichen planus and oral lichenoid contact reactions. *Oral diseases* 2014; v(5) 521-527.
- [25] Ramos MA, *et al.* Micronucleus evaluation of exfoliated buccal epithelial cells using liquid-based cytology preparation. *Acta cytologica* 2014; 58(6): 582-588.
- [26] Chandrasekar R, *et al.* Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smoking and smokeless tobacco users. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2014; 1(767): 21-27.
- [27] Bolognesi C, *et al.* Buccal micronucleus cytome assay: results of an intra-and inter-laboratory scoring comparison. *Mutagenesis* 2015; 1(17): 1-11.
- [28] Silva VHP, *et al.* Cytogenetic biomonitoring in buccal mucosa cells from young smokers. *Acta cytologica* 2015; 59(6):474-478.
- [29] Rocha RS, Meireles JRC, Cerqueira EMM. Chromosomal damage and apoptosis analysis in exfoliated oral epithelial cells from mouthwash and alcohol users. *Genetics and molecular biology* 2014; 37(4): 702-707.