

TESTE DE MICRONÚCLEOS COMO BIOMARCADOR PARA PACIENTES COM PATOLOGIAS DIVERSAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

MICRONUCLEUS TEST AS A BIOMARCKER FOR PATIENTS WITH MISCELLANEOUS PATHOLOGIES: AN INTEGRATING LITERATURE REVIEW

ISABELA SOARES UCHÔA^{1*}, MARIA DO AMPARO VELOSO MAGALHÃES²

1. Acadêmica do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, bolsista do Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica – PIBIC do UNIFSA; 2. Professora do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA, doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil – ULBRA/RS.

*Quadra 261 casa 6, Dirceu Arcoverde II – Itararé, Teresina, Piauí, Brasil, CEP: 64.078-282 risabela927@gmail.com

Recebido em 11/04/2019. Aceito para publicação em 09/05/2019

RESUMO

O Teste de Micronúcleo (MN) é amplamente utilizado como uma alternativa eficaz, simples e econômica para detectar a perda de material genético. Este estudo objetivou descrever acerca da instabilidade cromossômica, avaliada através do Teste Micronúcleo (MN), em pacientes com patologias diversas como: câncer, doenças neurodegenerativas, diabetes, doença renal crônica, HIV e doenças relacionadas à exposição a agentes genotóxicos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa realizado no período de abril a dezembro de 2018. Para seleção dos artigos utilizou-se, a plataforma da Biblioteca Virtual da Saúde – BVS realizada nas bases de dados: PubMed, SciELO e BIREME. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 1999 a 2018 e excluídos artigos que não correspondiam ao objeto de estudo e textos que se encontravam incompletos. A análise das publicações selecionadas permitiu a identificação de duas categorias temáticas: Teste de Micronúcleos em pacientes expostos a agentes genotóxicos associado com o risco de câncer e a Importância da aplicação do Teste de Micronúcleos em Pacientes com Doenças Neurodegenerativas. Fica evidente que o Teste de Micronúcleos ao ser aplicado em pacientes com patologias diversas identificou células malignas antes que evoluíssem para o câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Teste de Micronúcleo, instabilidade genômica, biomarcadores, doenças crônicas.

ABSTRACT

The Micronucleus Test (MN) is widely used as an effective, simple and economical alternative to detect the loss of genetic material. This study aimed to describe the chromosomal instability, evaluated through the Micronucleus Test (MN), in patients with diverse pathologies such as: cancer, neurodegenerative diseases, diabetes, chronic kidney disease, HIV and diseases related to exposure to genotoxic agents. It is an integrative review of literature, with a qualitative approach carried out from April to December 2018. For the selection of articles, the Virtual Health Library (VHL) platform was used in PubMed, SciELO and BIREME. Articles were included in Portuguese, English and Spanish, published between 1999 and 2018, excluding articles that did

not correspond to the object of study and texts that were incomplete. The analysis of the selected publications allowed the identification of two thematic categories: Micronucleus test in patients exposed to genotoxic agents associated with the risk of cancer and Importance of the application of the Micronucleus Test in Patients with Neurodegenerative Diseases. It is clear that the Micronucleus Test when applied to patients with diverse pathologies has identified malignant cells before they progress to cancer.

KEYWORDS: Micronucleus test, genomic instability, biomarkers, chronic diseases.

1. INTRODUÇÃO

Micronúcleo é caracterizado como um núcleo adicional o qual é separado do núcleo principal de uma célula, formado por cromossomos ou fragmento de cromossomos cujos esses não são incluídos no núcleo principal durante a mitose. A formação de micronúcleos ocorre devido a alterações estruturais cromossômicas espontâneas ou decorrentes de fatores ambientais, ou ainda por causa de falhas mitóticas, sendo, portanto, excluído do novo núcleo formado na telófase¹.

O teste de micronúcleos consiste na busca de células anteriormente expostas a agentes químicos, com a finalidade de encontrar possíveis alterações cromossômicas. O teste baseia-se em um aumento da ocorrência de eritrócitos policromáticos com micronúcleos, sendo utilizado, preferencialmente, células de mamíferos de animais devidamente tratados².

O câncer é um processo de múltiplos estágios que resulta de um acúmulo de várias alterações genéticas. Mudanças morfológicas podem ter suas evoluções monitoradas através do teste de Micronúcleo³. A aplicação do teste de Micronúcleos (MN) utilizando células esfoliadas da cavidade bucal é amplamente usada no biomonitoramento de profissionais expostos a agentes genotóxicos ambientais e no acompanhamento de lesões orais pré-cancerígenas, além de doenças

como diabetes, doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. O ensaio também já foi aplicado em grupos de pacientes com tumores em diferentes regiões anatômicas que não seja a cabeça e o pescoço para avaliar a adequação deste biomarcador como índice de suscetibilidade de risco de câncer⁴.

O câncer de boca é considerado uma doença multifatorial resultante da associação de elementos ambientais e genéticos, tendo o fumo, o álcool e o HPV, particularmente HPV-16 e HPV-18⁵ como fatores considerados de risco^{6,7,8} além da qualidade nutricional dos indivíduos^{9,7}. A idade, o gênero, dieta e estilo de vida estão relacionados com alterações presentes na mucosa oral e que são favoráveis ao desenvolvimento da patologia².

A idade, a localização da lesão, bem como extensão e estadiamento tumoral impactam diretamente, de forma positiva ou negativamente, no prognóstico dos pacientes com câncer de boca⁸. A diminuição da sobrevida com o aumento da idade talvez esteja associada à maior incidência de doenças debilitantes, às maiores sequelas pós-tratamento e às complicações associadas ao envelhecimento, o diagnóstico precoce é a medida mais eficaz para o aumento da sobrevida.

Quanto mais tardio o diagnóstico das lesões malignas, maiores são as taxas de mortalidade e comorbidades que implicam na diminuição da sobrevida e da possibilidade de cura do paciente¹⁰.

O presente estudo foi realizado com base na relevância do tema, pois a aplicação do Teste de Micronúcleos (MN) como já citado é uma técnica muito simples, eficaz, rápida e que não gera nenhum trauma nos pacientes. Dessa forma, pretendia-se com a investigação descrever acerca da instabilidade cromossômica, avaliada através do Teste de Micronúcleo (MN) em pacientes com patologias diversas como: câncer, doenças neurodegenerativas, diabetes, doença renal crônica, HIV e doenças relacionadas à exposição a agentes genotóxicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa. O levantamento bibliográfico foi realizado no ano de 2018, por meio da consulta direta na internet através dos dados *online* disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas seguintes bases de dados: PubMed, BIREME, LILACS, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e web artigos.

Assim, inicialmente foi realizada uma busca de artigos que teriam a aplicação desse teste, de maneira geral, em pacientes com as mais diversas patologias, tendo como objetivo identificar as concepções acerca da temática e os possíveis resultados encontrados.

Na busca inicial foram considerados os títulos e os resumos dos artigos para a seleção ampla de prováveis trabalhos de interesse, sendo destacados os resumos (dos artigos que não tinham texto acessível) e os textos completos dos artigos, utilizando-se os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH):

micronúcleos (*miconucleus*), instabilidade genômica (*genomic instability*), biomarcadores (*biomarkers*) e doenças crônicas (*chronic diseases*).

Utilizou-se como critério de inclusão os textos que abordavam a aplicação do Teste de Micronúcleos, artigos indexados de 1999 (Validação do teste de Micronúcleo) a dezembro de 2018, em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados na íntegra (texto completo) em língua português, inglesa e espanhola que correspondam a temática em estudo. Como critério de exclusão, optou-se por não utilizar artigos que não correspondiam ao objeto de estudo, textos que se encontravam incompletos, textos duplicados e que não eram considerados pesquisas ou artigos.

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente, por um integrante da equipe de revisão. Foi feito o cruzamento dos descritores utilizando operador booleano AND, por ser o único a mostrar uma busca precisa acerca do foco da temática, com isso sendo possível encontrar os artigos para a realização do estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

A aplicação dos critérios de inclusão resultou em 107 artigos, dos quais 54 foram excluídos por fugirem o foco do trabalho resultando em uma amostra filtrada de 53 publicações cuja evolução anual apresenta-se descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição das referências selecionadas de acordo com o ano em que foram publicadas (n=53).

Ano	Referências Selecionadas	Porcentagem (%)
2000	2	3,77
2002	2	3,77
2004	1	1,89
2009	3	5,66
2010	5	9,43
2011	3	5,66
2012	2	3,77
2013	2	3,77
2014	7	13,21
2015	5	9,43
2016	11	20,75
2017	10	18,87
Total	53	100

Fonte: Plataforma BVS.

A Tabela 2 destaca que na base de dados PubMed obteve-se o maior número de referências e de referências selecionadas para a composição do corpo da pesquisa, seguido pela SciELO e BIREME.

Tabela 2. Distribuição das referências obtidas nas bases de dados PubMed, BIREME e SciELO. Teresina, 2018 (n=53).

Base de dados	Referências obtidas	Referências selecionadas	Porcentagem total (%)
PubMed	67	33	62,26
SciELO	34	19	35,85
BIREME	6	1	1,89
Total	107	53	100

Fonte: PubMed, SciELO e BIREME.

Em relação ao idioma torna-se possível concluir que houve uma predominância dos artigos publicados

na língua inglesa (42 artigos) sendo precedida de artigos da língua portuguesa (8 artigos) e uma minoria da língua espanhola (3 artigos). Vale ressaltar que o tipo prevalente de abordagem nas publicações foi a qualitativa/quantitativa. Informações descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa de acordo com as bases de dados, idioma e abordagem do estudo (n=53).

Idioma	Artigos Selecionados	Abordagem	Artigos Selecionados
Inglês	42	Quali./Quanti.	46
Português	8	Quantitativa	4
Espanhol	3	Qualitativa	3
Total	53	Total	53

Quali: Qualitativo; Quanti: Quantitativo. Fonte: PubMed, SciELO e BIREME.

A revista *Mutagenesis* obteve destaque com 8 estudos publicados, o que leva a conclusão que essa revista é uma opção considerável para submissão de artigos que envolvam a temática. Os periódicos *Mutation Research*, *PLOS ONE*, *Acta Cytologica* e Revista Associação Médica Brasileira, também elegeu mais de 2 estudos com teste de micronúcleos (MN) para suas publicações. Os demais periódicos encontrados foram enquadrados na categoria “Outros”, já que tiveram apenas 1 pesquisa publicada. Conforme a Tabela 4 abaixo:

Tabela 4. Distribuição das publicações conforme periódico e quantidade de artigos. Teresina, 2018. (n=53).

Periódico	Quantidade de artigos
<i>Mutagenesis</i>	8
<i>MutationResearch</i>	6
<i>PLOS ONE</i>	4
<i>Acta Cytologica</i>	3
Revista Associação Médica Brasileira	2
Outros	30
Total	53

Fonte: PubMed, SciELO, BIREME.

Tabela 5. Distribuição dos artigos em relação a aplicação do teste de micronúcleos em pacientes com patologias diversas (n=53).

Predominância	Número de artigos encontrados	Predominância	Número de artigos encontrados
Exposição a agentes genotóxicos	20	Exposição a agentes genotóxicos	20
Câncer	15	Câncer	15
Doenças Neurodegenerativas	7	Doenças Neurodegenerativas	7
Diabetes	6	Diabetes	6
Doença Renal Crônica	4	Doença Renal Crônica	4
HIV	1	HIV	1
Total	53	Total	53

Fonte: PubMed, SciELO e BIREME.

As pesquisas mais destacadas envolvem a aplicação do teste de micronúcleos em pacientes que se expõem a algumas substâncias tóxicas (20 artigos), principalmente o álcool e o fumo. A segunda maior relevância na aplicação do teste foi em pacientes com

câncer (15 artigos), na cavidade oral, tireoide, retal e mama. O teste também foi aplicado em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, em pacientes com doença renal crônica e HIV. Porém, destaca-se o fato de haver apenas 7 estudos que aplicaram o teste em pacientes com doenças cognitivas, sendo 4 voltados a pacientes com Síndrome de Down e 3 a pessoas com Alzheimer. Os dados encontram-se detalhados na Tabela 5.

A análise dos conteúdos pesquisados gerou a caracterização de duas categorias temáticas a se destacar:

4. DISCUSSÃO

Teste de Micronúcleos em pacientes expostos a agentes genotóxicos associado com o risco de câncer

Diversos agentes influem de forma genotóxica nas células e estão relacionados aos vários estágios da carcinogênese. Com relação à cavidade bucal, o fumo tem sido descrito como o principal fator de risco no desenvolvimento de lesões malignas e pré-malignas^{11,12,13}. O consumo de álcool, por outro lado, é citado como forte agente potencializador no desencadeamento de lesões cancerosas¹⁴. Em indivíduos que fumam, o consumo de álcool apresenta comprovadamente um efeito sinérgico na indução de câncer bucal^{14,15}.

Dessa forma, surgiu a necessidade de testes rápidos e práticos capazes de detectar as alterações causadas por esses agentes. Nesse sentido destaca-se o teste de micronúcleos, um teste citogenético destinado a investigar células de tecidos que sofreram exposição a agentes químicos, com o objetivo de identificar possíveis alterações cromossômicas¹⁶.

Os micronúcleos contêm material genético que foi perdido do genoma durante a mitose, como resultado de eventos clastogênicos ou aneugênicos e ocorrem antes de qualquer mudança histopatológica pré-neoplásica tornar-se evidente¹⁷. Sua quantificação foi utilizada pela primeira vez em uma pesquisa feita em 1982 por Stich¹⁸ e colaboradores, que demonstraram maior frequência na mucosa bucal de indivíduos fumantes. A detecção de micronúcleos demonstra a exposição atual da mucosa a agentes genotóxicos¹⁶. A presente pesquisa demonstra que a aplicação mais evidente do teste foi feita em pacientes que se expuseram a substâncias tóxicas como mostra o quadro 5.

O consumo de álcool e cigarro tem sido associado ao desenvolvimento de micronúcleos, assim como de outras alterações celulares e nucleares. As principais alterações celulares incluem núcleos irregulares, mitocôndrias pleiomórficas, retículo endoplasmático reduzido e aparelho de Golgi distorcido¹⁹. Estas alterações têm sido observadas em pacientes com diversos tipos de doenças como AIDS e Doença de Alzheimer, e em diversos tipos de câncer, tais como de pele, oral, esôfago e colo do útero^{20,21}, indicando ser um eficiente marcador para instabilidade celular e,

consequentemente, um indicador de que algo no organismo do indivíduo não vai bem.

Estudos indicam que os micronúcleos se desenvolvem a partir de exposições contínuas, podendo desaparecer quando o agente genotóxico deixa de ser utilizado²⁰. Sendo assim, este tipo de análise simples e de baixo custo poderia ser utilizado como um exame rotineiro nas clínicas odontológicas, auxiliando o paciente no controle do que os seus hábitos podem provocar nas células da mucosa oral. Em geral, a população acredita que os maus hábitos nunca lhes provocarão qualquer malefício e, quando descobrem uma doença, ela já está, muitas vezes, em um estágio muito avançado.

Entretanto, havendo a possibilidade de demonstrar biologicamente e precocemente que o uso deste tipo de substâncias genotóxica, como o álcool e o cigarro, está iniciando um processo de alteração celular (que pode estar associado a algum tipo de câncer), é possível que um número significativo de sujeitos passasse a refletir com mais seriedade em relação ao que os maus hábitos estão lhes provocando.

Com isso, levando em consideração que a retirada do agente causador pode promover uma estabilização celular^{19,22}, é possível que o número de casos de pacientes com câncer de boca, por exemplo, se reduza na mesma medida em que seja possível conscientizá-los precocemente, ou seja, a partir da identificação das primeiras células apresentando algum tipo de instabilidade celular.

Importância da aplicação do Teste de Micronúcleos em Pacientes com Doenças Diversas

Doenças neurodegenerativas compreendem uma condição que carrega a perda progressiva de estrutura e/ou função dos neurônios, tanto no cérebro quanto na medula espinhal, levando ao paciente uma perda de função motora ou disfunção sensorial, podendo ocasionar óbito do paciente²³.

Pesquisas mostram que várias pessoas são geneticamente sensíveis a agentes genotóxicos, como radiações, drogas e vírus, os quais podem levar a danos no DNA genômico, resultando aos mais diversos tipos de alterações celulares, tais como a micronucleação²⁴.

O teste de micronúcleos pode ofertar dados relacionados a danos genotóxicos, os quais estão associados à formação de doenças neurodegenerativas. Além de micronúcleos, podem também serem observadas outras alterações nucleares, como picnose e cariorréxis, assim como cariólise, relacionada à necrose²⁵.

O teste com micronúcleos pode ser um grande artifício para evidenciar danos genotóxicos que possam estar associados a manifestações da doença de Alzheimer e ser usado para conhecimento dos fatores etiológicos da doença. Pesquisas mostram que a presença de micronúcleos é significativamente maior em células de familiares de Alzheimer quando comparados a pessoas que não possuem a patologia.

Embora sejam encontradas células binucleadas em pessoas com hereditariedade da doença, estudos não afirmam a origem da alteração cromossômica, já que as mesmas poderiam ser originadas de afecções ou maus hábitos cotidianos, com isso a importância de maiores pesquisas acerca do assunto²⁴.

A síndrome de Down está definida como uma anomalia autossômica congênita. Sua incidência geral em todo mundo é de 1/600 a 1/800 nascidos vivos²⁶. Decorre geralmente por um erro na divisão celular chamada não-disjunção. Não se sabe por que isso ocorre. Existem inúmeros relatos sobre o aumento da incidência da síndrome, de diferentes partes do mundo, relação à etnia e a idade materna. Um estudo com pacientes com síndrome de Down mostrou mudança de estrutura etária dos micronúcleos da mucosa bucal, indicando danos no DNA, defeitos citocinéticos, o potencial proliferativo, e /ou morte celular, tais como epitélio bucal da mucosa, juntos com uma série de características genéticas revelando defeitos²⁷.

Os estudos sobre doença renal crônica (DRC) afirmam que trata-se de uma condição progressiva marcada pela deterioração da função renal com o passar dos tempos. Os estágios iniciais da DRC manifestam-se por lesão renal e comumente são assintomáticos, porém os estágios mais avançados requerem tratamento da uremia e consecutivas complicações, tendo, por fim, terapia renal substitutiva quando estão em estágio final²⁸. Com isso, pacientes com DRC apresentam sinais de danos extensivos no DNA e risco elevado de desenvolverem câncer²⁹. Esse risco pode ser explicado devido ao comprometimento do reparo do DNA. As lesões de DNA podem induzir mutações em oncogêneses e genes supressores de tumor que podem levar a malignidade e a mutagênese caso não sejam barradas por mecanismos de reparo. São frequentes números elevados de micronúcleos (MN) em linfócitos de sangue periférico em cultura de pacientes antes e depois da terapia renal³⁰. A formação de micronúcleos foi verificada por ser um biomarcador de exposições ambientais a mutagênicos e carcinogênicos e instabilidade genômica, sendo eles amplamente utilizados como importante biomarcador precoce do risco de câncer em populações não urêmicas³¹.

Em relação ao Diabetes mellitus (DM) pesquisas apontam que é uma das doenças metabólicas mais comuns, afetando atualmente cerca de 3% da população mundial³², ocorre devido uma desordem metabólica com implicações angiopáticas periféricas comprometendo órgãos como o coração, os rins e o sistema nervoso, relacionadas ao processo vascular aterosclerótico.

Pesquisas recentes têm demonstrado que essas complicações fisiopatológicas estão relacionadas com o estresse oxidativo provocado pelo excesso de Espécies Reativas ao Oxigênio (EROs) formadas desproporcionalmente entre os diabéticos. A diminuição da atividade das enzimas catalase, glutatona peroxidase e superóxido dismutase, reduz as

ações do sistema de defesa antioxidante com alterações biomoleculares importantes, principalmente do sistema de reparação do DNA, favorecendo, assim, a carcinogênese^{33,34,35}.

Outro mecanismo responsável pela produção elevada de EROs foi sugerida por Kalapos³⁶. O autor defende que a cetoadicose diabética favorece a produção de aminoacetona, a qual, numa reação de oxidação, acaba por produzir ferritina e acumular Fe. O ferro, por meio da reação de Fenton, está diretamente relacionado à produção de EROs e, conseqüentemente, ao estresse oxidativo e lesões ao DNA, podendo levar à perda ou quebra cromossômica. Os dados sugerem o fato da frequência elevada de micronucleação e brotamento nuclear em indivíduos portadores de DM.

Dessa forma, a investigação realizada através da aplicação do teste de micronúcleos na mucosa bucal dos pacientes diabéticos, indicam que a Diabetes Mellitus resulta em elevadas taxas de micronucleação e brotamento nuclear, podendo estar relacionados à elevada taxa de estresse oxidativo nesses indivíduos e, por conseguinte, danos genômicos³².

Descreve-se na literatura que o câncer cervical é precedido por uma série de modificações no epitélio original que constituem as lesões pré-neoplásicas^{37,38}. A longa história natural desse processo aliada às técnicas de citologia esfoliativa, colposcopia, anatomopatologia e, mais recentemente, da detecção do tipo de papilomavírus humano envolvido, permitiram a redução expressiva da doença em suas fases avançadas na maior parte do mundo³⁹.

O aumento das células micronucleadas é usado como um “dosímetro endógeno” em tecidos que são alvos de agentes genotóxicos e ou citotóxicos, pois detecta precocemente ações citogenéticas nos epitélios onde surgirão as neoplasias^{40,41}. Constitui-se como verdade clínica conhecida que a severidade do processo pré-neoplásico (frequência maior de lesão intraepitelial de alto grau) e do câncer em pacientes imunossuprimidas é evidente em mulheres submetidas a transplantes de órgãos que recebem drogas para induzir a imunossupressão e entre pacientes com AIDS^{37,39}.

A literatura mostrou através da aplicação do teste de micronúcleos que as pacientes HIV+ em fase de AIDS têm maior ocorrência de células micronucleadas e, também, a frequência com que são detectadas células micronucleadas parece se associar a piores condições clínicas da imunossupressão. Esses achados apoiam o proposto por Samanta *et al.* (2011)⁴², que consideram o MN importante biomarcador para identificar condições pré-neoplásicas muito antes do estabelecimento de seus primeiros sinais clínicos.

Portanto, pode-se constatar que a importância do teste de micronúcleos nos pacientes que apresentam as mais diversas patologias, pois como já citado, esses pacientes podem apresentar danos no DNA celular, associado a disfunção que eles apresentam. Essa técnica simples, rápida e não invasiva, além de não causar trauma ao paciente, poderia proporcionar um

aumento na sua qualidade de vida ao passo que é capaz de identificar futuras formações cancerígenas, antes mesmo que essas possam progredir⁴².

5. CONCLUSÃO

A bibliografia levantada demonstra a importância da aplicação do Teste de Micronúcleo, pois este se constitui de uma técnica acessível pelo baixo custo, eficaz, simples e que não gera traumas ao paciente por ser não invasiva, sendo também usado na detecção precoce de danos genéticos antes da manifestação de quaisquer outros sinais clínicos e histológicos que evidencie o câncer, tornando-o valiosa ferramenta na prevenção da carcinogênese oral.

A aplicação do teste é maior em pacientes que se expõem a agentes genotóxicos, como por exemplo fumo e álcool. A segunda maior aplicação é em pacientes que possuem câncer, nos mais diversos segmentos do corpo. Em seguida, foi observado que os estudos também englobam outras patologias como diabetes mellitus tipo 1 e 2, HIV e doença renal crônica.

Torna-se importante considerar que a quantidade de artigos encontrados com o teste aplicado em pacientes com doenças neurodegenerativas foi muito aquém comparada com pacientes que apresentavam outros tipos de patologias, ou que se encontravam expostos a algum material que causasse danos genéticos, sendo um vasto campo para os estudos.

Com isso é possível sugerir, com a bibliografia analisada, que o desenvolvimento de pesquisas aplicando o teste de micronúcleos em pacientes com doenças diversas é um campo do conhecimento com uma vasta área a ser desvendada, sendo a literatura inclusive a que mais tem publicações sobre o tema.

REFERÊNCIAS

- [1] Carrard VC, Costa CH, Ferreira LA, Lauxen IS, Rados PV. Teste dos Micronúcleos - Um Biomarcador de Dano Genotóxico em Células Descamadas da Mucosa Bucal. *Fac. Odontol. Porto Alegre* 2007; 77-81.
- [2] Flores M, Yamaguchi MU. Teste do micronúcleo: uma triagem para avaliação genotóxica. *Saúde e Pesquisa* 2008; 1(3):337-340.
- [3] Kashyap B, Reddy PS. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. *J Can Res Ther* 2012; 8:184-91
- [4] Bolognesi, Bonassi, Knasmueller S, Fenech M, Bruzzone M, Lando C, Ceppi M. Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and meta-analysis. *Mutation Research*. 2015; 766, 29-31.
- [5] Gupta B., Johnson NW., Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology* 2016; 91(1):13-23.
- [6] Galbiatti, ALS., Padovani-Júnior JA., Maníglia, JV., Rodrigues CDS, Garbuglia AR. Human papillomavirus in head and neck cancer. *Cancers* 2014; 6:1705-1726.
- [7] Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral oncology* 2014; 50:387-403.
- [8] Almeida, F.C.S; Cazal, C; Nunes, F.D; Araujo, M.E; Dias,

- R.B; Da Silva, D.P. Fatores Prognósticos no Câncer de Boca. *R bras Saúde* 2011; 15(4):471-478.
- [9] Johnson NW, Warnakulasuriya S, Gupta PC, Dimba E, Chindia M, Otoh EC, Kowalski L. Global Oral Health Inequalities in Incidence and Outcomes for Oral Cancer: Causes and Solutions. *Advances in Dental Research* 2011; 23, 237-246.
- [10] Santos IV, Alves TDB, Falcão MML, Freitas VS. O papel do cirurgião-dentista em relação ao câncer de boca. *Odontol. Clín. Cient.*, Recife. 2011; 10:207-210.
- [11] Roberts DM. Comparative cytology of the oral cavities of snuff users. *Acta Cytol* 1997; 41(4):1008-14.
- [12] Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988; 42:195-9.
- [13] Stich HF, Parida BB, Brunnemann KD. Localized formation of micronuclei in the oral mucosa and tobacco-specific nitrosamines in the saliva of "reverse" smokers, khaini-tobacco chewers and gudakhu users. *Int J Cancer* 1992; 50:172-6.
- [14] Stich HF, Rosin MP. Quantitating the synergistic effect of smoking and alcohol consumption with the micronucleus test on human buccal mucosa cells. *Int J Cancer* 1983; 31:305-8.
- [15] Popp W, Schell C, Kraus R, Vahrenholz C, Wolf R, Radtke J, Bierwirth K, Norpöth K. DNA strand breakage and DNA adducts in lymphocytes of oral cancer patients. *Carcinogenesis* 1993; 14(11):2251-6.
- [16] Bloching M, Hofmann A, Lautenschlager C, Berghaus A, Grumt T. Exfoliative cytology of normal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aerodigestive tract using the MN-assay. *Oral Oncology* 2000; 36:550-5.
- [17] Stich HF, Rosin MP, Vallejeran MO. Reduction with vitamin A and beta-carotene administration of proportion of micronucleated buccal mucosal cells in Asian betel nut and tobacco chewers. *The Lancet* 1984; 2:1204-6.
- [18] Stich HF, Curtis JR, Bibhuti BP. Application of the MN test to exfoliated cells of high cancer risk groups. *Tobacco chewers. Int J Cancer* 1982; 30:553-9.
- [19] Silva MM, Silva VH. Envelhecimento: fator importante de risco para o câncer. *Arq Med ABC* 2005; 30:11-8.
- [20] Setúbal AMG, Reis SRA, Robinson WM, Borges-Osório MR. Micronúcleo: um importante marcador biológico intermediário na prevenção do câncer bucal. *Rev Odonto Ciência- Fac. Odonto/PUCRS* 2005; 20:137-41.
- [21] Misulis KE, Head TC. *Netter Neurologia Essencial*, Edt. Elsevier: 200; 116-22.
- [22] Oliveira NFP, Planello AC, Andia DC, Pardo APS. Metilação de DNA e câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2010; 56:493-99.
- [23] Lima FB. et al. Estudo sobre a ocorrência de micronúcleos e alterações nucleares em indivíduos com a Doença de Alzheimer. *Rev Ciênc Méd Biol, Salvador* 2012; 11(1): 23-26.
- [24] Chelucci RC. Obtenção de híbridos Lapdes FUD -FD e atividade anti-inflamatória com potencial atividade neuroprotetora. Universidade Estadual Paulista, Araraquara. 2013.
- [25] Martins KF, Filho JB. Determinação da frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares em células da mucosa bucal de indivíduos não-fumantes e fumantes. *Rev Fac Ciênc Méd, Sorocaba*. 2003; 5(1):43-53.
- [26] Gardner RJM, Sutherland GR. *Anormalidades Cromossômicas e Counselin Genética*. 3 ed. Oxford, Oxford University Press. 2004.
- [27] Ferreira FL, Prá D, Martino-Roth MG, Garcias GLA. frequência do micronúcleo bucal está associada à idade na síndrome de Down. *Genet Mol. Res.* 2009; 8:1231-7.
- [28] Weiner DE. Causes and consequences of chronic kidney disease: Implications for managed health care. *J. Manag. Care Pharm* 2007; 13:S1-S9.
- [29] Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999; 354:93-99.
- [30] Stopper H, Meysen T, Bockenforde A, Bahner U, Heidland A, Vamvakas S. Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34:433-437.
- [31] Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*. 2011; 26(1):93-100.
- [32] Blasiak, J., Arabski, M., Hrupa, R., Wozniak, K., Zadzorny, M., Kasznicki, J., et al. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res.* 2004.;554:297-304.
- [33] Léan ME, Noroozi M, Kelly I, Berns J, Talwar D, Sattar N, et al. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes* 1999; 48:176-81.
- [34] Kennel WB, Mcgee DI. Diabetes and glucose tolerance for cardiovascular diseases. *The Farmington study. Diabetes Care.* 1999; 2:120-6.
- [35] Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res.* 2008; 659:93-108.
- [36] Kalapos MP. Methylglyoxal in living organisms: chemistry, biochemistry, toxicology and biological implications. *Toxicol Lett.* 1999; 110(3):145-75.
- [37] Valdespino GVM, Valdespino CVE. Perspectivas actuales em el estudio y en la atención de las pacientes con cáncer cervicouterino. *Ginecol Obstet Méx.* 2004; 72(1):29-38.
- [38] Pinto AP, Túlio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras* 2002;48(1):73-8.
- [39] Faria IM, Melo VH, Castro LPF, Faria FM, Carvalho NO, Araújo ACL, et al. Acuidade da citologia oncológica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(9):437-44.
- [40] Gandhi G, Kaur A. The micronucleus test in uterine epithelial cells of cervix cancer patients. *J Hum Ecol.* 2003; 14(6):445-9.
- [41] Samanta S, Dey P. Micronucleus and its applications. *Diagn Citopathol.* 2010; Dec 31.
- [42] Samanta S, Dey P, Nijhawan R. Micronucleus in cervical intra epithelial lesion and carcinoma. *Acta Cytol.* 2011; 55(1):42-7.