

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE MICRONÚCLEOS e ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM CÉLULAS DA MUCOSA ORAL E LINFÓCITOS PERIFÉRICOS EM PACIENTES TABAGISTAS

ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF MICRONUCLEI AND CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN ORAL MUCOSA CELLS AND PERIPHERAL LYMPHOCYTES IN SMOKING PATIENTS

Pamela Souza da Silva ¹Gabriel Luiz Ferreira ²Thiago Pereira Diniz ³Maria do Amparo Veloso Magalhães ⁴Nelson Jorge Carvalho Batista ⁵

RESUMO

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo, sendo responsável por mais de sete milhões de óbitos e aumentando o risco de cânceres, além de doenças pulmonares e cardiovasculares. O fumo causa 71% das mortes por câncer de pulmão, 42% das doenças respiratórias crônicas e 10% das doenças cardiovasculares. Como alternativa, os cigarros eletrônicos foram introduzidos para auxiliar na redução do consumo de tabaco, embora seu uso também possa ser prejudicial à saúde. Nesse contexto, o estudo analisou produções científicas sobre a frequência de micronúcleos e aberrações cromossômicas em células da mucosa oral e linfócitos periféricos de pacientes tabagistas. Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), com levantamento de publicações selecionadas em Bases de Dados *on-line*. A pesquisa identificou 276 estudos relevantes ao tema. Como critério de inclusão, foram considerados apenas os estudos publicados entre 2009 e 2022, em português ou inglês, disponíveis na íntegra *on-line* e diretamente relacionados ao objeto de estudo. Após essa filtragem, foram encontrados 42 artigos nas bases de dados Lilacs, Scielo e PubMed, resultando na seleção final de 12 publicações refinadas. O estudo demonstrou que tabagistas podem apresentar instabilidade genômica com efeito genotóxico e mutagênico, evidenciado pela frequência de micronúcleos (MN), que variou entre 0,028 e 10,91 ± 4,74 em 1000 células binucleadas em linfócitos e 3,05 ± 3 MN/1000 células binucleadas nas células bucais. Além disso, foram observadas anomalias nucleares, como cariorrexe, cariólise, binucleação, "broken eggs" e apoptose. Destaca-se que produtos contendo nicotina podem promover instabilidade genômica em células da mucosa oral e linfócitos periféricos, reforçando a necessidade de conscientização sobre os efeitos colaterais do uso de vapers, tabaco e outros produtos similares.

Palavras-chave: Teste de micronúcleo. Tabagismo. Instabilidade Genômica. Mucosa oral. Linfócitos periféricos.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina – CET. E-mail: pamela.ssilva779@gmail.com

² Graduando do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina – CET. E-mail: gaelluizferreira@gmail.com

³ Professor do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina – CET. Residência médica em Cirurgia Oncológica pelo Hospital AC Camargo Cancer Center. Doutorado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente (AC Camargo). E-mail: thiagopereiradiniz@yahoo.com.br

⁴ Professora do Curso de Odontologia da Faculdade de Tecnologia de Teresina – CET. Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada – ULBRA. Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – ULBRA. E-mail: velosocirurgia@yahoo.com.br

⁵ Professor do Curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia de Teresina – CET. Mestre em Genética e Toxicologia Aplicada – ULBRA. Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – ULBRA. E-mail: coord.pedagogica@faculdadecet.edu.br

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

ABSTRACT

Smoking is the leading cause of preventable death worldwide, accounting for more than seven million deaths and increasing the risk of cancer, as well as lung and cardiovascular diseases. Smoking causes 71% of lung cancer deaths, 42% of chronic respiratory diseases, and 10% of cardiovascular diseases. As an alternative, electronic cigarettes have been introduced to help reduce tobacco consumption, although their use can also be harmful to health. In this context, the study analyzed scientific productions on the frequency of micronuclei and chromosomal aberrations in oral mucosa cells and peripheral lymphocytes of smokers. This is an Integrative Literature Review (ILR), with a survey of selected publications in online databases. The research identified 276 studies relevant to the topic. As an inclusion criterion, only studies published between 2009 and 2022, in Portuguese or English, available in full online and directly related to the object of study were considered. After this filtering, 42 articles were found in the Lilacs, Scielo and PubMed databases, resulting in the final selection of 12 refined publications. The study demonstrated that smokers may present genomic instability with genotoxic and mutagenic effects, evidenced by the frequency of micronuclei (MN), which ranged from 0.028 to 10.91 ± 4.74 in 1000 binucleated cells in lymphocytes and 3.05 ± 3 MN/1000 binucleated cells in buccal cells. In addition, nuclear anomalies such as karyorrhexis, karyolysis, binucleation, "broken eggs" and apoptosis were observed. It is important to note that nicotine-containing products can promote genomic instability in oral mucosa cells and peripheral lymphocytes, reinforcing the need for awareness about the side effects of using vapors, tobacco and other similar products.

Keywords: Micronucleus test. Smoking. Genomic instability. Oral mucosa. Peripheral lymphocytes.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo, sendo responsável por mais de sete milhões de óbitos e atingindo metade de seus usuários. O cigarro aumenta o risco de cânceres como os de boca, esôfago, laringe e pâncreas, além de estar associado a diversas doenças pulmonares e cardiovasculares. Na Índia, a taxa de mortalidade anual devido ao uso do tabaco chega a aproximadamente 1 milhão de casos, reforçando seu impacto na saúde pública global (Chandrasekhar; Kapoor; Anishetty, 2012). O risco de desenvolvimento de câncer bucal aumenta com hábitos como o consumo de álcool, o uso do tabaco em diversas formas e a utilização de produtos comerciais (Pradeep; Kuttapa; Prassana, 2014).

O fumo é responsável por aproximadamente 71% das mortes por câncer de pulmão, 42% das doenças respiratórias crônicas e quase 10% das doenças cardiovasculares. Como alternativa terapêutica, os cigarros eletrônicos foram introduzidos no mercado como um recurso tecnológico para ajudar fumantes a reduzir o consumo de tabaco, cujo uso pode ser prejudicial à saúde (Malta *et al.*, 2015).

Lançados no mercado em 2004 como alternativa ao tabagismo convencional, os cigarros eletrônicos (CE) são dispositivos eletrônicos movidos por bateria. Eles vaporizam uma solução líquida que contém nicotina, glicerol, propilenoglicol, agentes aromatizantes e corantes. O termo "vaping" refere-se à inalação desse vapor, produzido sem combustão. O uso dos CE se expandiu rapidamente em nível global, especialmente entre jovens fumantes (Cho, 2017; Tzorti *et al.*, 2020).

Os fumantes de cigarros eletrônicos ("vapers") podem sofrer consequências cardiovasculares devido ao teor de nicotina, que varia de 14,8 a 87,2 mg/mL, dependendo da composição do dispositivo. Além disso, esses aparelhos podem causar lesões pulmonares, envenenamento agudo por nicotina (por ingestão acidental ou intencional) e traumas resultantes de explosões e incêndios, como queimaduras, dilacerações e hematomas nos lábios.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

A saúde bucal também é afetada, com alterações nos tecidos da cavidade oral, redução do fluxo do fluido crevicular, menor sangramento, atraso na cicatrização e degradação periodontal, o que pode levar ao surgimento e agravamento de lesões na mucosa oral, além de problemas periodontais e peri-implantares (FRANCO *et al.*, 2016; RALHO *et al.*, 2019).

A inalação da fumaça expõe o organismo a substâncias tóxicas e agentes oxidativos, comprometendo sua capacidade antioxidante. Na cavidade oral de fumantes, um dos possíveis efeitos genéticos é a formação de micronúcleos, estruturas formadas por cromossomos inteiros ou fragmentados que permanecem separados do núcleo nas células filhas, geralmente no final da mitose (Munakata *et al.*, 2015).

As células da mucosa bucal formam a primeira barreira contra substâncias ingeridas ou inaladas e possuem a capacidade de metabolizar carcinógenos próximos a produtos reativos. Além disso, essas células são um local-alvo para eventos genotóxicos precoces induzidos por agentes carcinogênicos que entram no organismo por meio da inalação ou ingestão. Um dos efeitos genéticos observados na cavidade oral é a formação de micronúcleos, que são núcleos extras, compostos por fragmentos ou cromossomos inteiros que não atingiram os polos do fuso durante a mitose e permaneceram encapsulados, formando um núcleo separado na telófase (Kashyap; Reddy, 2012).

O micronúcleo (MN) é o único biomarcador que permite a avaliação simultânea de efeitos clastogênicos e aneugênicos sem a necessidade de múltiplas células, sendo facilmente detectado na interfase. O teste de micronúcleos em células da mucosa bucal esfoliadas é um método útil e minimamente invasivo para monitorar danos genéticos em humanos, especialmente quando comparado a amostras de sangue para ensaios com linfócitos ou biópsias de tecidos (Motgi *et al.*, 2014).

Nesse contexto, analisou as produções científicas acerca da frequência de micronúcleos e aberrações cromossômicas em células da mucosa oral e linfócitos periféricos em pacientes tabagistas.

METODOLOGIA

O estudo tratou-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL) com levantamento de publicações selecionadas em Bases de Dados *on-line*. A Revisão Integrativa de Literatura é um método de pesquisa científica que permite reunir achados de estudos desenvolvidos com diferentes metodologias. Por meio desse método, os pesquisadores realizam uma análise e síntese sistemática dos dados e resultados obtidos, possibilitando uma revisão crítica e integrada da literatura selecionada sobre um assunto específico (Whittemore; Knafel, 2005).

Utilizou-se a estratégia de busca PICO (P=população, paciente ou problema; I=Interesse; C=Comparação; O= *Outcomes*) que representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e "*Outcomes*" (desfecho) (Santos; Pimenta; Nobre, 2007) para realizar a seleção dos estudos, sendo o Paciente/População fumantes de cigarro ou vaporizadores eletrônicos, e o Contexto foi identificar as alterações na frequência de micronúcleos na mucosa oral em pacientes fumantes.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

O Quadro 1 apresenta os quatro componentes da estratégia PICO utilizados nesta pesquisa.

Quadro 1 - Descrição da estratégia PICO.

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	DESCRIÇÃO
P	Paciente/População	Fumantes de cigarro ou vaporizados eletrônicos
I	Intervenção	Análise da frequência de micronúcleos na mucosa oral de pacientes fumantes de cigarro ou vaporizadores eletrônicos.
C	Controle ou comparação	Pacientes não fumantes.
O	Desfecho ou <i>Outcomes</i>	Verificar se há uma correlação entre a quantidade de cigarros ou vaporizadores eletrônicos consumidos diariamente e a frequência de micronúcleos.

Fonte: Autores (2024).

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH) selecionados para a realização desta pesquisa foram: micronúcleo com defeito cromossômico (*micronucleus with chromosomal defect*), fumantes (*smokers*), tabagista (*smoking*), cigarro eletrônico (*electronic cigarette*), vapeadores (*vapers*), vapor do cigarro eletrônico (*electronic cigarette vapor*). Fez-se o cruzamento dos descritores utilizando o operador booleano AND. Utilizou-se as Bases de Dados LILACS, SCIELO e PUBMED para o levantamento dos artigos relacionados à temática através de uma análise das características das publicações e, posteriormente, de seus resultados e evidências.

Os artigos foram escolhidos de forma independente de acordo com os critérios de inclusão: artigos originais relacionados com o tema e disponíveis na íntegra em Bases de Dados *on-line*, escritos em língua inglesa ou portuguesa, no período entre 2009 e 2022. Desta forma, os artigos que não tratavam acerca da temática, artigos de revisão, dissertações e teses, escritos em línguas e períodos diferentes dos supracitados, foram os critérios de exclusão escolhidos.

Após esta seleção criteriosa dos estudos, realizou-se uma leitura detalhada do conteúdo dos artigos e, posteriormente, foram categorizados por similaridades, e todo o processo foi descrito através de um fluxograma representado na Figura 1.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

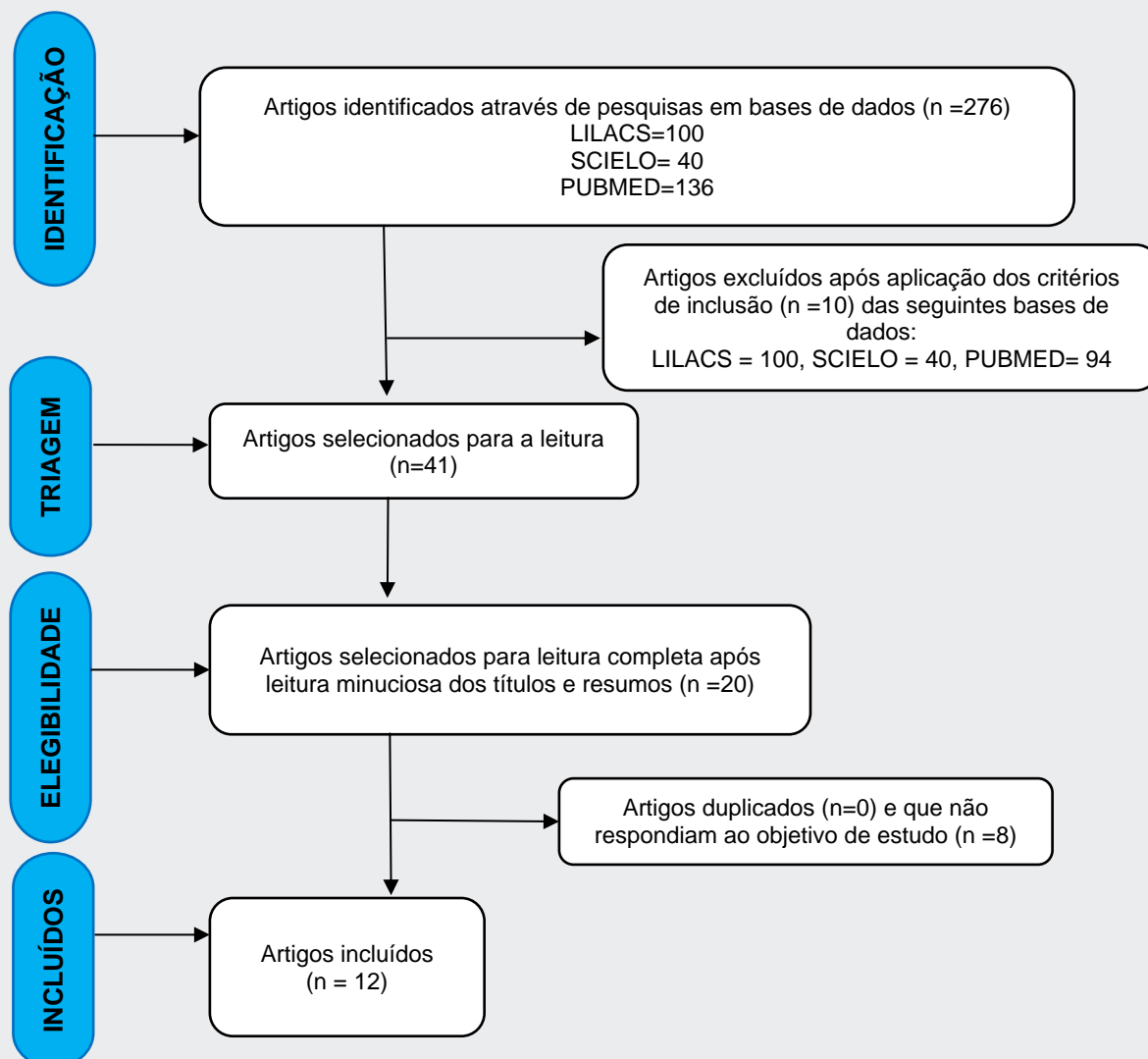


Figura 1–Fluxograma Prisma da seleção independente dos estudos de Revisão Integrativa da Literatura. LILACS/SCIELO /PUBMED, 2009-2022. **Fonte:** Dados da Pesquisa (2024).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o levantamento da pesquisa nas Bases de Dados foram encontrados 276 estudos, com publicações relevantes ao objeto de estudo. Após o levantamento, utilizou-se como critério de inclusão os estudos publicados nos anos de 2009 a 2022, em português ou inglês, disponíveis na íntegra on-line e que fossem relevantes ao tema. Após a filtragem dos estudos, foram encontrados 41 artigos disponíveis para a leitura nas Bases de Dados Lilacs, Scielo e Pubmed. Com isso obteve-se 20 publicações refinadas de acordo com os critérios de inclusão e o objetivo do estudo, distribuídas em diferentes periódicos. Dessas 20 publicações, foram encontrados 8 estudos que não responderam ao objeto de estudo, restando apenas 12 para a análise final.

A Tabela 1 demonstra a frequência de publicações acerca da temática pesquisada nos anos 2009 e 2022.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIADA FACULDADE CET

Tabela 1 - Distribuição das publicações por ano, periódico, título do artigo e frequência.

ANO	PERIÓDICO	TÍTULO DO ARTIGO	F(%)
2009	<i>Mutagenesis</i>	<i>State of the art survey of the buccal micronucleus assay - a first stage in the HUMN(XL) project initiative</i>	7,7
2010	<i>Toxicol Mech Methods</i>	<i>Micronuclei frequencies in peripheral blood and buccal exfoliated cells of young smokers and non-smokers</i>	7,7
2011	<i>Mutagenesis</i>	<i>Impact of smoking on the frequencies of micronuclei and other nuclear abnormalities in exfoliated oral cells: a comparative study with different cigarette types</i>	7,7
2016	<i>Clin Med Insights Ear Nose Throat</i>	<i>Electronic Cigarette: Role in the Primary Prevention of Oral Cavity Cancer</i>	7,7
2017	<i>Asian Pac J Cancer Prev</i>	<i>Repair Index in Examination of Nuclear Changes in the Buccal Mucosa of Smokers: A Useful Method for Screening of Oral Cancer</i>	7,7
2019	<i>Sci Rep</i>	<i>Genotoxic effects of tobacco use in residents of hilly areas and foot hills of Western Ghats, Southern India</i>	7,7
2019	<i>Drug and Chemical Toxicology</i>	<i>GCMS analysis of sadagura (smokeless tobacco), its enhanced genomic instability causing potential due to arsenic co-exposure, and vitamin-C supplementation as a possible remedial measure: a study involving multiple model test systems</i>	7,7
2020	<i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology</i>	<i>E-Cig Might Cause Cell Damage of Oral Mucosa</i>	7,7
2021	<i>Int J Environ Res Public Health</i>	<i>Early Diagnosis of Oral Mucosal Alterations in Smokers and E-Cigarette Users Based on Micronuclei Count: A Cross-Sectional Study among Dental Students</i>	7,7
2021	<i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i>	<i>Consumption pattern and genotoxic potential of various smokeless tobacco products in Assam, India: A public health concern</i>	7,7
2022	<i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i>	<i>Effects of antioxidant capacity on micronucleus induction by cigarette smoke in mammalian cells</i>	7,7
2022	<i>Int J Prev Med</i>	<i>Comparison of Repair Index in Cigarette and Waterpipe Smokers: A Biomonitoring Assessment Using Human Exfoliated Buccal Mucosa Cells</i>	7,7

Legenda: F (Frequência).

Fonte: Autores (2024).

O Quadro 2 apresenta a distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, com base em diferentes critérios de análise. As referências foram categorizadas de acordo com a base de dados de origem, o idioma em que foram publicadas e o tipo de estudo realizado.

De acordo com o levantamento realizado nas Bases de Dados, foram encontrados 12 estudos na PubMed. Em relação ao idioma, 12 artigos encontravam-se em inglês. O estudo Quantitativo foi o mais evidente (8 artigos) em relação aos estudos Qualitativos (4 artigos).

Quadro 2 - Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, de acordo com as bases de dados, idioma e tipo de estudo.

BASE DE DADOS	IDIOMA	TIPO DE ESTUDO
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Qualitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Qualitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Qualitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Quantitativo
PUBMED	Inglês	Qualitativo

Fonte: Autores (2024).

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

O estudo dos artigos fornecidos sobre a frequência de micronúcleos (MN) na mucosa oral em usuários de cigarros eletrônicos permite identificar tendências, diferenças entre grupos, como a comparação entre fumantes, usuários de cigarros eletrônicos e não fumantes e implicações genotóxicas e citotóxicas.

Ao avaliar a frequência de MN em células da mucosa oral, em três grupos: fumantes de cigarros tradicionais, cigarros eletrônicos e não fumantes, Franco *et al.* (2016) evidenciaram em seus resultados que os fumantes de cigarros tradicionais apresentaram maior frequência de células micronucleadas (0,039 por 1000 células) e MN totais (0,088 por 1000 células), sugerindo maiores danos genéticos. Em comparação, os usuários de cigarros eletrônicos apresentaram valores significativamente mais baixos (0,00182 de células micronucleadas e 0,028 de MN totais por 1000 células) e os não fumantes tiveram os menores índices (0,0015 de células micronucleadas e 0,012 de MN totais por 1000 células). Diferenças significativas foram observadas entre fumantes tradicionais e de cigarros eletrônicos ($P = 0,001$ para células micronucleadas e $P = 0,004$ para MN totais), sugerindo que os cigarros eletrônicos causam menos danos genotóxicos.

Por meio de análise experimental, Yamamoto *et al.* (2022) avaliaram a instabilidade genômica em células bucais humanas devido ao consumo de Sadagura (tabaco sem fumaça), à co-exposição ao arsênio presente em água contaminada e ao efeito protetor da vitamina C em 58 voluntários, em que a análise dos danos genotóxicos foi realizada utilizando o ensaio BMCyt (*Buccal Micronucleus Cytome Assay*). Os dados mostraram que o grupo que consumiu Sadagura teve aumento significativo na frequência de células micronucleadas em comparação ao grupo controle, indicando danos genéticos causados pelo tabaco sem fumaça. O grupo exposto a Sadagura e arsênio apresentou a maior frequência de células micronucleadas, com diferença significativa em relação aos outros grupos, indicando que a co-exposição intensifica os danos genéticos. Além disso, a suplementação de vitamina C mostrou potencial protetor, reduzindo esses danos.

Ainda de acordo com os autores supracitados, foi realizada uma análise da indução de MN em diferentes linhagens celulares (L5178Y, TK6, CHL/IU) expostas à fumaça do cigarro 3R4F, tratadas com fumaça de cigarro por 3 horas, com ou sem ativação metabólica, e a avaliadas a indução de MN em 2.000 células por dose. Os resultados demonstraram aumento dependente da dose de MN em todas as linhagens, com CHL/IU e TK6 sendo mais resistentes do que L5178Y. A capacidade antioxidante das células influenciou sua sensibilidade à fumaça, pois as células CHL/IU apresentaram maiores níveis de glutathiona (GSH) em comparação com L5178Y. O tratamento com N-acetilcisteína reduziu a genotoxicidade e citotoxicidade, enquanto a inibição da biossíntese de GSH aumentou os danos. O estudo sugere que a comparação entre os efeitos da fumaça de cigarro convencional e os produtos de aerossol de cigarros eletrônicos, que também geram espécies reativas de oxigênio (ROS), é uma área promissora para pesquisas futuras.

Os efeitos genotóxicos do uso de tabaco em 268 consumidores de áreas montanhosas do sul da Índia foram avaliados por Chandrasekhar, Kapoor e Anishetty (2014). Os resultados demonstraram que os consumidores de tabaco apresentaram níveis significativamente mais altos de MN e aberrações cromossômicas em comparação ao grupo controle. No grupo I, com menos de 10 anos de uso, a frequência média de MN foi de $1,73 \pm 0,90$ em linfócitos e $2,19 \pm 1,42$ em células bucais. No grupo II, com

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

mais de 10 anos de uso, a frequência média de MN foi de $3,01 \pm 1,38$ em células bucais, superior aos controles.

O estudo de Nersesyan *et al.* (2011) realizou o monitoramento sobre o efeito do consumo de diferentes tipos de cigarros (com filtro ultraleve, com filtro leve, com filtro médio e sem filtro) na indução de anomalias nucleares, como micronúcleos (MN), *Broken Eggs* (BE), binucleados (BN), cromatina condensada (CC), cariorrexe (KR), cariólise (KL) e piocnose (P) em células bucais esfoliadas. As células foram coletadas de 83 fumantes pesados saudáveis ($n=15-25$ /grupo), que consumiam entre 26 e 33 cigarros por dia, e de 20 não-fumantes como controle. As frequências de KR, CC, KL, BE e BN aumentaram significativamente nos fumantes de cigarros do tipo médio e sem filtro, enquanto os níveis de MN aumentaram apenas no grupo de fumantes de cigarros sem filtro. BN e BE aumentaram devido à exposição a níveis mais baixos de constituintes tóxicos do tabaco, sugerindo que esses *endpoints* são mais sensíveis do que MN. A indução de MN, BN, KR e KL aumentou com a exposição ao alcatrão e diminuiu com a ingestão de nicotina, sugerindo que a nicotina pode proteger as células contra carcinógenos do tabaco, embora estudos anteriores mostrem que a nicotina pode causar danos ao DNA. Foi identificada uma correlação inversa significativa entre as frequências de *endpoints*, como células com MN (-1,56), BN (-1,36), KR (-1,10) e KL (-1,87), com os níveis de nicotina nos cigarros ($p < 0,0001$). No entanto, essa observação requer verificação adicional por meio de um estudo de intervenção controlado.

Uma análise da genotoxicidade do consumo de cigarros, realizada no estudo de Haveric *et al.* (2010), em 43 fumantes e 44 não-fumantes jovens adultos (20 a 37 anos) em Sarajevo, Bósnia e Herzegovina, analisando MN em linfócitos periféricos e células bucais, demonstrou que os fumantes apresentaram uma maior frequência de MN ($10,91 \pm 4,74$) em 1000 células binucleadas em linfócitos e $3,05 \pm 3$ MN/1000 células binucleadas nas células bucais. A frequência de células apoptóticas nas células bucais dos fumantes foi de $5,63 \pm 5,09$. Já os não-fumantes apresentaram médias de $8,25 \pm 3,577$ MN/1000 células binucleadas em linfócitos e $2 \pm 2,04$ MN/1000 células binucleadas nas células bucais, com uma média de $3,136 \pm 2,969$ células apoptóticas. Esses achados refletem o impacto genotóxico do consumo de tabaco, evidenciado pelo aumento das alterações no DNA causadas pela exposição às substâncias químicas presentes na fumaça do cigarro.

Verificando a frequência de MN em 60 amostras de mucosa bucal de fumantes e não-fumantes, Farhadi, Mohamadi e Mohamadi (2017) evidenciaram em seus resultados que a frequência de MN foi significativamente maior nos fumantes ($P=0.002$), enquanto as alterações de cariorrexe e cariólise não apresentaram diferenças significativas ($P=0.789$ e $P=0.578$). O índice de reparo também não variou significativamente ($P=0.107$). Entre os fumantes, os com mais de 10 anos de tabagismo apresentaram maior frequência de MN ($P=0.0001$) e menor índice de reparo ($P=0.04$) em comparação aos fumantes com 10 anos ou menos. Embora as alterações de cariorrexe e cariólise fossem mais elevadas no grupo com maior tempo de tabagismo, as diferenças não foram significativas. Esses resultados indicam que os MN são o indicador mais confiável dos efeitos genotóxicos do tabagismo na mucosa oral.

No que diz respeito a epidemiologia sobre MN, Bonassi *et al.* (2009) utilizou dados de ensaio de MN em células bucais para monitorar danos ao DNA em populações expostas a agentes genotóxicos. Com a participação de 58 laboratórios de 25 países, o estudo analisou dados de 43

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

laboratórios. A frequência de MN nas células bucais variou entre os grupos populacionais, sendo influenciada por fatores como exposição a agentes genotóxicos, estilo de vida e características demográficas. O estudo indicou uma base de 15.103 sujeitos para futuras análises, destacando a necessidade de padronização dos métodos. Embora não forneça dados sobre cigarros eletrônicos, o trabalho sugere que o uso de tabaco, e possivelmente os cigarros eletrônicos, pode aumentar a frequência de MN, devido à exposição a substâncias químicas presentes. Isso ressalta a importância de mais pesquisas sobre os efeitos dos cigarros eletrônicos na saúde.

No estudo de Jalili e Naderi (2022), foi verificado os efeitos genotóxicos do tabagismo, comparando usuários de cigarro e narguilé, com base na contagem de MN em células bucais. Os resultados mostraram que fumantes de narguilé apresentaram a maior média de MN (9,16), seguidos pelos fumantes de cigarro (4,28) e não fumantes (3,05), com diferenças significativas. Fumantes de narguilé também tiveram maiores contagens de *Broken Eggs* (5,00), cariorrexes (3,96) e cariólise (6,16), comparados aos fumantes de cigarro e não fumantes. O estudo sugere que o tabagismo por narguilé está mais associado a alterações nucleares e risco aumentado de carcinogênese, com maior atividade carcinogênica do que o cigarro.

Para a análise de efeitos genotóxicos do consumo de tabaco sem fumaça (SLT) em células epiteliais bucais de 240 consumidores leves de Sadagura, Khaini e Zarda, comparados a um grupo controle, Giri *et al.* (2021) avaliaram a contagem de MN em que os resultados foram significativamente maiores nos usuários de Sadagura ($0,66 \pm 0,07$, $p < 0,001$) e Khaini ($0,44 \pm 0,04$, $p < 0,001$) em relação ao grupo controle ($0,14 \pm 0,02$). Além disso, os parâmetros de morte celular e células binucleadas também foram significativamente mais altos nos usuários de Sadagura ($p < 0,001$) e Khaini. A correlação de Pearson mostrou uma associação positiva significativa entre a incidência de MN e a duração da exposição, especialmente em Sadagura (MN: $r = 0,437$, $p < 0,001$; CDP: $r = 0,540$, $p < 0,001$) e Khaini (MN: $r = 0,357$, $p < 0,01$; CDP: $r = 0,356$, $p < 0,01$). Esses resultados demonstraram que o consumo Sadagura e Khaini está associado a danos genéticos significativos, refletidos na presença de MN e outros parâmetros de morte celular, aumentando o risco de câncer oral.

Em relação ao dano tóxico, Pop *et al.* (2021) avaliou 68 participantes, divididos em fumantes, usuários de cigarro eletrônico e não fumantes, analisando a presença de MN nas células epiteliais orais. A frequência média de micronúcleos foi de $3,6 \pm 1,08$ para fumantes, $3,21 \pm 1,12$ para usuários de cigarro eletrônico e $1,95 \pm 1,05$ para não fumantes. A média de células micronucleadas foi de $2,48 \pm 0,91$ para fumantes, $2,39 \pm 1,07$ para usuários de cigarro eletrônico e $1,4 \pm 0,68$ para não fumantes. Os fumantes e usuários de cigarro eletrônico apresentaram valores significativamente mais altos de MN e células micronucleadas em comparação aos não fumantes, sem diferenças significativas entre os dois primeiros grupos. O estudo sugeriu que o cigarro eletrônico pode ter um impacto negativo semelhante ao tabagismo convencional na saúde bucal. Destacando a necessidade de monitoramento e disseminação de informações sobre os riscos associados ao uso de dispositivos de entrega de nicotina.

Já para investigar o dano citogenético e citotóxico causado pelo uso de cigarros eletrônicos (*e-cigs*) na mucosa oral, Schwarzmeier (2021) avaliou a presença de MN e anomalias nucleares em quatro grupos: usuários de *e-cig* (20), fumantes (22), ex-fumantes (22) e não fumantes (27). O grupo de *e-cigs* apresentou significativamente mais anomalias nucleares, como cariólise, binucleação e *Broken Eggs*,

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

em comparação aos controles e ex-fumantes. A frequência de MN no grupo *e-cig* não foi significativamente diferente dos outros grupos, mas o grupo fumante teve a maior frequência de MN, indicando maior dano citogenético. O grupo ex-fumante não apresentou diferenças significativas em relação aos controles. Esses resultados sugerem que o uso de *e-cigs* pode causar danos à mucosa oral, embora ainda sejam considerados menos prejudiciais que os cigarros convencionais.

A análise conjunta dos estudos evidencia que a frequência de MN em células bucais e linfócitos revela que o uso de diferentes formas de tabaco, incluindo cigarros eletrônicos, está associado a danos genotóxicos em diversas populações e contextos. Os estudos apresentados, foram conduzidos em diferentes regiões e demonstraram que fumantes de cigarros convencionais apresentam a maior frequência de MN, indicando danos genéticos significativos. Os usuários de cigarros eletrônicos, como avaliados por Schwarzmeier (2021) e Pop (2021), exibiram frequências de MN inferiores às de fumantes convencionais, mas ainda superiores às de não fumantes, sugerindo que os cigarros eletrônicos, embora menos nocivos, não são isentos de riscos genotóxicos. Jalili e Naderi (2022) e Giri (2021) destacaram o impacto genotóxico de outras formas de tabaco, como narguilé e tabaco sem fumaça, ressaltando que fatores como duração do uso, intensidade do consumo e co-exposição a agentes como arsênio agravam os danos. Estudos como o de Yamamoto *et al.* (2022), também corroboram os efeitos genotóxicos da fumaça e do aerossol gerado por produtos de tabaco, incluindo cigarros eletrônicos, indicando uma relação dependente da dose.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o grupo de usuários tabagistas podem apresentar uma instabilidade genômica com efeito genotóxico e mutagênico, com uma frequência de MN variando entre 0,028 e $10,91 \pm 4,74$ em 1000 células binucleadas em linfócitos, $3,05 \pm 3$ MN/1000 células binucleadas nas células bucais e diversas anomalias nucleares, como cariorrexe, cariólise, binucleação, *Broken Eggs* e apoptose. Pode-se destacar que os produtos que contêm nicotina, influenciam diretamente na alteração da mucosa oral, trazendo um alerta para que a população tenha uma conscientização sobre os efeitos colaterais para os usuários de vapers, tabaco, entre outros.

Os fumantes de tabaco e usuários de vapers contêm uma alteração significativa no aumento de MN nas células epiteliais orais, quando comparados com indivíduos não fumantes. Essas alterações nas células da mucosa oral podem ser significativas quando se trata de um processo de carcinogênese, que podem ocorrer com o indivíduo com hábitos de uso de artefatos que contêm nicotina. O teste de MN da mucosa oral é um método seguro, econômico e rápido, para que seja utilizado em uma triagem e auxílio no diagnóstico.

Os estudos também evidenciaram que o cigarro eletrônico pode ter um impacto negativo semelhante ao tabagismo convencional na saúde bucal, destacando a necessidade de monitoramento e disseminação de informações sobre os riscos associados ao uso de dispositivos de entrega de nicotina.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

A ampla distribuição geográfica e a diversidade metodológica das pesquisas enfatizam que, embora os cigarros eletrônicos possam representar uma alternativa menos prejudicial aos cigarros convencionais, sua associação com a formação de MN e outros danos genéticos exige maior investigação e conscientização sobre os riscos à saúde.

REFERÊNCIAS

BONASSI, S. *et al.* State of the art survey of the buccal micronucleus assay a first stage in the HUMNXL project initiative, **Mutagenesis**, v. 24, n.4, p. 295–302, 2009.

CHANDRASEKHAR, K.; KAPOOR, J.; ANISHETTY, S. A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. **Indian J Psychol Med**. v. 34, n. 3, p. 255-262, 2012.

FARHADI, S.; MOHAMADI, M.; MOHAMADI, M. Repair Index in Examination of Nuclear Changes in the Buccal Mucosa of Smokers: A Useful Method for Screening of Oral Cancer. **Asian Pac J Cancer Prev**, 18 (11), 3087-3090, 2017.

FRANCO, T. *et al.* Electronic cigarette: role in the primary prevention of oral cavity cancer. **Clin Med Insights Ear Nose Throat**, v. 9, p. 7-12, 2016.

GIRI, S. *et al.* Consumption pattern and genotoxic potential of various smokeless tobacco products in Assam, India: A public health concern. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, 866, 503349, 2021.

HAVERIC, A.; HAVERIC, S.; IBRULJ, S. Micronuclei frequencies in peripheral blood and buccal exfoliated cells of young smokers and non-smokers. **Toxicology Mechanisms and Methods**, 20 (5), 2010.

JALILI, S.; NADERI, N. J. Comparison of Repair Index in Cigarette and Waterpipe Smokers: A Bio-Monitoring Assessment Using Human Exfoliated Buccal Mucosa Cells. **International Journal of Preventive Medicine**, 13: 27, 2022.

KASHYAP, B.; REDDY, O. S. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**. [s. l.], v. 8, n. 2, p. 184-191, 2012.

MALTA, D. C. *et al.* Factors associated with the use of waterpipe and other tobacco products among students, Brazil, 2015. **Rev Bras Epidemiol**, São Paulo, v. 21, n. 1, p.1-15, 2018.

NERSESYAN, A. *et al.* Impact of smoking on the frequencies of micronuclei and other nuclear abnormalities in exfoliated oral cells: a comparative study with different cigarette types. **Mutagenesis**, 26 (2), p. 295–301, 2011.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

PAUMGARTEN, F. J. R.; GOMES-CARNEIRO, M. R.; OLIVEIRA, A. C. A. X. de. O impacto dos aditivos do tabaco na toxicidade da fumaça do cigarro: uma avaliação crítica dos estudos patrocinados pela indústria do fumo. **Cad. Saúde Pública**, 33, 3:e00132415, 2017.

POP, A. M. *et al.* Early Diagnosis of Oral Mucosal Alterations in Smokers and E-Cigarette Users Based on Micronuclei Count: A Cross-Sectional Study among Dental Students. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, 18, 13246, 2021.

PRADEEP, K.; KUTTAPA, M. A.; PRASSANA, K. R. Probiotics and oral health: an update. **S. Afr. Dent. J.** v. 69, p. 20–24, 2014.

RALHO, A. *et al.* Effects of electronic cigarettes on oral cavity: a systematic review. **J Evid Based Dent Pract.** 19(4):e101318, 2019.

SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino-am Enfermagem**, 15(3), maio-jun., 2007.

SCHWARZMEIER, L. Â. T. *et al.* E-cig might cause cell damage of oral mucosa. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, 131(4):435-443, 2021.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **J Adv Nurs.**, 52(5):546-53, 2005.

YAMAMOTO, H. *et al.* Effects of antioxidant capacity on micronucleus induction by cigarette smoke in mammalian cells. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, 873, 503427, 2022.