

## PRINCIPAIS AGENTES MUTAGÊNICOS E CARCINOGENICOS DE EXPOSIÇÃO HUMANA

Elisângela Düsman<sup>1</sup>, Alessandra Paim Berti<sup>1</sup>, Lilian Capelari Soares<sup>1</sup>, Veronica Elisa Pimenta Vicentini<sup>1</sup>

### RESUMO

Este estudo teve como objetivo indicar os principais agentes mutagênicos e carcinogênicos aos quais o homem pode estar exposto, a fim de alertar a população para a prevenção de sua saúde. Trata-se de artigo de revisão bibliográfica. O homem está exposto, no seu dia a dia, a inúmeras substâncias biológicas, físicas e químicas, sintéticas ou naturais. Algumas dessas substâncias podem causar alterações no material genético (DNA), resultando em mutações. A ingestão de alimentos é uma das principais vias de exposição do homem a diferentes compostos mutagênicos/carcinogênicos, visto que uma mistura complexa de agentes químicos é encontrada em sua dieta. Além da alimentação, outros fatores de risco podem resultar em mutações e/ou câncer, ligados ao estilo de vida, como o hábito de fumar, ingestão de bebidas alcoólicas, a exposição ocupacional a agentes químicos, como os medicamentos, e aos físicos, como a radiação solar. Neste sentido, conhecer os possíveis agentes mutagênicos/carcinogênicos aos quais o homem está exposto diariamente pode ajudar a alertar a população para uma mudança dos hábitos de vida e de comportamento.

**Palavras-chave:** *agentes mutagênicos; agentes carcinogênicos; exposição ambiental.*

### THE MAIN MUTAGENS AND CARCINOGENS AGENTS OF HUMAN EXPOSURE

### ABSTRACT

This bibliographic review aimed to indicate the main mutagenic and carcinogenic agents to that human may be exposed to, facing to alert population about health care. Human is exposed in its day-to-day to numerous biological, physical and chemical substances of synthetic or natural origin. Some of these substances may cause changes in genetic material (DNA), resulting in mutations. Food intake is the major route of human exposure to mutagenic/carcinogenic different compounds, since a complex mixture of chemicals is found in diet. Besides food, other risk factors related to lifestyle may result in mutations and/or cancer such as smoking, alcohol intake, occupational exposure to chemicals (medicines) and physical agents (solar radiation). In this sense, know the mutagenic/carcinogenic agents to which human is daily exposed may help to alert the population to change its comportment and lifestyle.

**Keywords:** *mutagens; carcinogens; environmental exposure.*

<sup>1</sup> Departamento de Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá.

## INTRODUÇÃO

A vulnerabilidade do material genético às agressões impostas pelo ambiente motivou um aumento no número de estudos sobre as lesões e alterações induzidas por substâncias químicas, físicas e biológicas e sobre os possíveis agentes causadores das mesmas, que podem ser de diferentes origens, incluindo medicamentos (1,2).

Em todos os seres vivos, o material genético é definido por uma ordem específica de nucleotídeos na molécula de DNA, no entanto, as bases desta molécula comumente estão expostas a variados agentes naturais e artificiais, que podem causar uma alteração na sua estrutura ou composição química, denominada de mutação (3).

As mutações podem ocorrer em qualquer célula e em qualquer estágio do ciclo celular (3). Quando ela não é letal para a própria célula, pode propagar-se pelo corpo em crescimento (mutação somática) ou transmitir-se às gerações seguintes (mutação germinativa) (4).

Quando a mutação ocorre nas células somáticas, há várias conseqüências, sendo as mais comuns: a formação de tumores benignos ou malignos, a morte celular, o envelhecimento precoce, a ocorrência de malformação e abortos durante o desenvolvimento embrionário. Segundo De Flora e Ramel (5), há também evidências do papel das mutações na patogenia de doenças degenerativas crônicas, que são as principais causas de mortalidade na população humana.

Quando as mutações ocorrem nas células germinativas podem originar alterações genéticas transmissíveis, levando a: desordens genéticas, fertilidade reduzida, síndromes fetais que, por sua vez, podem originar malformações e até abortos (4).

Durante a evolução dos organismos, o material genético sofreu mutações benéficas e deletérias, o que permitiu o aumento da variabilidade, levando a adaptações dos organismos em resposta às pressões seletivas do meio (6). Essas mutações podem ser resultantes do próprio processo celular ou da exposição aos diferentes agentes mutagênicos que os indivíduos estão sujeitos rotineiramente (7-9).

Desta maneira, todos os seres vivos sofrem certo número de mutações, seja como resultado de funções celulares normais ou de interações com o ambiente, estas mutações são denominadas espontâneas. A ocorrência de mutações pode ser aumentada pela exposição ou tratamento com determinados compostos, denominados agentes mutagênicos e as modificações que causam são chamadas de mutações induzidas (3).

A maior parte destes agentes mutagênicos exibe um espectro de mutações característico, que depende de vários fatores, incluindo a natureza das alterações primárias no DNA como: modificações de base, resíduos de açúcar ou fosfato, quebras de filamentos, ou incorporações de bases modificadas, e os subseqüentes efeitos secundários, causados pela resposta do organismo a estas modificações. Estes efeitos secundários podem incluir a ação de várias formas de reparo do material genético e a duplicação de filamentos filhos sobre moldes modificados (3,10).

Considerando que o processo de carcinogênese é iniciado por uma alteração irreversível do DNA, com sua replicação e a proliferação celular, normalmente os processos de mutagênese e carcinogênese estão ligados (11).

Define-se carcinogênese como o processo de conversão de uma célula normal em uma célula maligna, e carcinógenos são os agentes que induzem esse processo. Geralmente é preciso repetidas exposições aos carcinógenos para que haja desenvolvimento de tumores malignos. A observação de que a exposição do homem a substâncias presentes no ambiente pode levar ao desenvolvimento de câncer é antiga. No final do século XVIII foi relatada a ocorrência de câncer de escroto em limpadores de chaminés, pela ação da fuligem e do alcatrão (11).

No cotidiano da sociedade, diversas substâncias potencialmente mutagênicas e/ou carcinogênicas estão presentes nos mais diferentes contextos, como nos medicamentos, plásticos, detergentes, tintas, cosméticos, roupas, agrotóxicos, produtos de limpeza e desinfecção, em ambientes rurais e industriais, além da poluição típica dos grandes centros urbanos (12).

Desta forma, este trabalho teve como objetivo indicar os principais agentes

mutagênicos e carcinogênicos aos quais o homem pode estar exposto, a fim de alertar a população para a prevenção de sua saúde.

## PRINCIPAIS AGENTES MUTAGÊNICOS E CARCINOGENICOS DE EXPOSIÇÃO HUMANA

Dentre as principais fontes de exposição do homem a agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos pode-se citar a dieta, seja pela própria composição dos alimentos ou pelo seu preparo, uso de tempero, corantes ou de contaminantes presentes nos mesmos. Além disso, o consumo de determinadas drogas possuem potencial danoso, como no hábito de fumar, na ingestão de bebidas alcoólicas, no consumo de drogas ilícitas e de medicamentos.

Com relação ao ambiente em que está inserido, vários fatores ambientais podem afetar o material genético humano, como a radiação solar, os efluentes industriais, os agrotóxicos, alguns produtos químicos industriais e os derivados de petróleo.

Assim, segue uma breve revisão destes principais agentes mutagênicos/carcinogênicos que afetam a saúde humana.

### Dieta

A ingestão de alimentos é uma das principais vias de exposição do homem a diferentes compostos, visto que uma mistura complexa de agentes químicos é encontrada na dieta. Algumas das substâncias presentes em determinados alimentos podem induzir mutações no DNA e podem favorecer o desenvolvimento de tumores (13). As gorduras presentes nos alimentos, por exemplo, se destacam no processo carcinogênico, uma vez que existem relações entre a ingestão de alimentos ricos em gorduras e cânceres de mama, cólon e próstata (14).

O café é um exemplo de bebida, muito consumida pela população, que possui uma mistura complexa de diferentes moléculas com atividade genotóxica, como o metilglioxal, o peróxido de oxigênio e os dicarbonos alifáticos, formados durante o processo de torrefação (15). Vários estudos mostraram que o café

induz mutações em várias cepas de *Salmonella typhimurium* (Lignieres, 1900), em células de hamster Chinês e em linfócitos humanos (15). Duarte *et al.* (16), mostraram que o café instantâneo possui atividade genotóxica, tanto por seus constituintes como pela formação dos compostos fenólicos decorrentes da auto-oxidação do mesmo. Além disso, o café é possivelmente um carcinógeno de bexiga humana (15,16).

Estudos realizados por Mohr *et al.* (17) e Ito *et al.* (18) demonstraram que a cafeína, presente em chás e cafés, afeta a ação reparadora do DNA durante a divisão celular, modifica a resposta apoptótica e altera o funcionamento do gene p53, que codifica uma proteína reguladora do ciclo celular.

Além disso, o café e a cafeína são capazes de interagir com muitos outros mutagênicos e os seus efeitos são sinérgicos junto com raios-X, luz ultravioleta e alguns agentes químicos (15).

A presença de substâncias com potencial mutagênico/carcinogênico nos alimentos deve-se, em parte, ao desenvolvimento das técnicas modernas, que visam aumentar a produção, conservação, acondicionamento, e melhorar certas propriedades, como a cor e sabor dos alimentos (19).

Neste sentido, existe um grande número de corantes usados para alimentos, naturais ou sintéticos, sendo que alguns corantes sintéticos apresentaram potencial mutagênico e seu uso foi proibido em alguns países, como o amarantho, corante encontrado em guloseimas, refrigerantes, gelatinas e cereais matinais (20). A quercetina, presente em maçãs, cebolas, chá e vinho tinto, e o benzil-isotiocianato, encontrado na mostarda e mamão, são exemplos de corantes naturais mutagênicos presentes em alimentos (21,22).

Os resultados obtidos por Mukhopadhyay *et al.* (23) corroboram com esta linha de pesquisa, pois, células da medula óssea de camundongos tratados com a cúrcuma (açafraão-da-terra) e curcumina (presente em gorduras hidrogenadas, manteiga, queijo, massas, sorvetes, biscoitos e doces) mostraram que estes corantes foram mutagênicos. Esses dados estão de acordo com os resultados obtidos em células de ovário de hamster Chinês (*Cricetulus griseus*, Milne-Edwards, 1867) (CHO), tratadas em diferentes fases do ciclo celular, nos quais foi

demonstrado o efeito mutagênico da curcumina (24,25).

Outro corante, o *Green S*, encontrado em ervilhas verdes enlatadas e outros vegetais, gelatinas, molhos, peixe, sobremesas e misturas secas para pães, também apresentou potencial mutagênico após o tratamento agudo em camundongos, aumentando a frequência de aberrações cromossômicas nas células da medula óssea (26). Sasaki *et al.* (27), utilizando ratos e o teste do cometa, observaram que os corantes, como o amaranço, tartrazina (presente em bala, goma de mascar e gelatina) e eritrosina (encontrado em cerejas e peixe), foram genotóxicos.

Em outro estudo, o corante caramelo, presente no refrigerante sabor Cola, apresentou atividade mutagênica em *Salmonella typhimurium* cepa TA 100 (28). O corante também causou convulsões quando administrado em ratos, camundongos e pintos, afetou adversamente os níveis de glóbulos brancos e linfócitos em animais de laboratório, e inibiu a absorção de vitamina B6 em coelhos, devido à presença de uma impureza chamada de 4-Metilimidazol no corante caramelo, produzida por processos que utilizam amônia (29). O 4-Metilimidazol apresentou potencial carcinogênico em camundongos tratados por 2 anos com concentrações bem elevadas dessa substância (30).

O corante amaranço, presente em alimentos como no refrigerante sabor Uva, apresentou potencial mutagênico (31) e carcinogênico (32). Segundo o estudo de Lederer (32) também provocaram tumores em ratos e em camundongos injeções subcutâneas do corante azul brilhante. Além disso, de 23 crianças que consumiram bebidas contendo tartrazina, também corante do refrigerante sabor Uva, 18 aumentaram os níveis de hiperatividade, 16 se tornaram agressivas e 4 se tornaram violentas, 2 diminuíram seus movimentos, 12 tiveram diminuição da coordenação motora e 8 desenvolveram asma ou eczema (33).

Outra substância adicionada aos alimentos é o acidulante ácido fosfórico, que apresentou, em crianças, risco de desenvolvimento da hipocalcemia, doença que implica em uma baixa concentração de cálcio no sangue, podendo causar tetania, inteligência subnormal, depressão, problemas cardiovasculares, entre outros (34).

Uma forma de conservar os alimentos é por meio dos processos de defumação, entretanto, as estatísticas mostram que os consumidores de alimentos defumados morrem de câncer mais cedo, e pôde-se destacar nos alimentos defumados a presença de substâncias, como os hidrocarbonetos policíclicos e o benzopireno, cujos efeitos cancerígenos estão bem esclarecidos (19,35-37).

Segundo Resende *et al.* (38), os principais fatores da dieta da população do Estado do Pará, implicados na carcinogênese gástrica, são a ingestão de altas concentrações de nitratos/nitritos, presentes em carnes salgadas ou em conserva, o consumo de alimentos que favorecem a formação de nitrosaminas e a ingestão excessiva de sal e amido, a partir da farinha de mandioca, muitas vezes adicionada com corantes artificiais, e também, a ingestão de alimentos mal conservados. Outro estudo também mostrou que alimentos ricos em nitrosaminas, como legumes provenientes de solos ricos em nitrato, bebidas alcoólicas, leite pasteurizado, e peixes ou carnes conservados em nitrito, também apresentam alto teor carcinogênico (39).

Em relação ao preparo dos alimentos, as aminas heterocíclicas representam uma das principais classes de mutágenos e carcinógenos a que os humanos são expostos, uma vez que essas substâncias são geradas nos músculos das carnes, como os bifes de bois, porcos, galinhas e peixes, durante os procedimentos de preparo, na forma de fritura e churrasco, que empregam altas temperaturas e fazem a queima destes alimentos. Potentes efeitos mutagênicos e carcinogênicos das aminas heterocíclicas são reportados em roedores e em primatas não humanos (9,40).

Além disso, durante o preparo dos alimentos, em especial quando preparados com óleo, ocorre à emissão de substâncias que podem causar câncer de pulmão. No estudo realizado por Qu *et al.* (41), por exemplo, foi comprovada genotoxicidade, pelo teste da *Salmonella*, troca de cromátides irmãs e o teste do micronúcleo com as células de medula óssea de camundongos, de substâncias liberadas durante o cozimento de sementes de soja.

Dentre os temperos alimentares, Goodpasture e Arrighi (42) descreveram que esses podem ter ação citotóxica, em células

de mamíferos, *in vitro*, quando em contato direto com as mesmas, causando danos adversos como quebras cromossômicas, formação de micronúcleos, entre outros.

Villaseñor e Ocampo (43), por exemplo, avaliaram o efeito do pimentão (*Piper nigrum* L.) em células de medula óssea de camundongos por meio do teste de micronúcleo, onde o componente isolado da fruta demonstrou ser clastogênico, ou seja, provocou a quebra dos cromossomos. Madrigal-Bujaidar *et al.* (44), mostraram um aumento das trocas entre cromátides irmãs e de micronúcleos de sangue periférico de camundongos expostos a diferentes concentrações de pimentão.

Diversos tipos de alimentos contêm na sua produção o emprego de adoçantes. Entretanto, em estudos epidemiológicos foram apresentados relatos sobre a associação entre o consumo de adoçantes artificiais e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de bexiga (45). Andreatta *et al.* (46) avaliaram aproximadamente 600 pacientes durante 8 anos e concluíram que o uso regular desses produtos está relacionado a tumores do trato urinário. Howe *et al.* (47) também comprovaram esta associação, especialmente entre o uso de sacarina e o risco de câncer de bexiga, observada em um estudo de caso com 480 homens e 152 mulheres no Canadá.

Roberts (48) relata inúmeras reações, diante do uso de produtos contendo aspartame, conhecido adoçante artificial presente em milhares de produtos, como cefaleia, crises convulsivas, depressão, aceleração da doença de Alzheimer, bem como, câncer de cérebro, alertando já naquela época, em 1997, para a retirada desses produtos do uso público.

O acessulfame-K, outro adoçante muito usado, foi avaliado *in vivo* por meio de análise de aberrações cromossômicas, em células da medula óssea de camundongos, por Mukherjee e Chakrabarti (49), e apresentaram resultados indicando potencial genotóxico e clastogênico deste adoçante, nas concentrações de 15, 30, 60, 450, 1500 e 2250 mg, recomendando também, cautela quanto ao seu consumo. E, Sasaki *et al.* (27), utilizando o teste do cometa com ratos, mostraram que os edulcorantes ciclamato de sódio (2000mg/Kg), sacarina (1000 e 2000 mg/Kg), sacarina de sódio (1000 e 2000 mg/Kg) e sucralose (2000mg/Kg), induziram

danos ao DNA dos órgãos gastrointestinais dos organismos testados.

Além de todas as substâncias já citadas, os alimentos podem ser uma fonte de exposição a agentes mutagênicos e carcinogênicos de origem biológica, já que algumas substâncias tóxicas produzidas por fungos podem ser encontradas nos alimentos, como as aflatoxinas encontradas no amendoim, e produzidas pelo *Aspergillus flavus* (Link, 1809). Várias espécies domésticas e de experimentação, tais como camundongos, peixes, fungos, bactérias, entre outras, apresentaram sensibilidade aos efeitos tóxicos e agudos, mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos dessa toxina (50,51). No estudo de Woo *et al.* (52), por exemplo, a aflatoxina, na concentração de 6mg/Kg foi relacionada à formação de aductos de DNA (complexo formado entre o composto químico e o DNA), sendo mutagênico, e induziu o carcinoma hepatocelular. Chen *et al.* (53) também comprovou a atividade mutagênica e carcinogênica da aflatoxina, sendo que esta afeta mais os camundongos neonatais que os adultos.

## Drogas

O câncer de pulmão é o mais comum dos tumores malignos e estima-se que 90% dos casos diagnosticados estão associados ao consumo de derivados de tabaco (54). Além disso, o tabagismo aumenta em 20 vezes o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão entre fumantes, e não fumantes também são afetados. Estudos de metanálise (técnica estatística que integra os resultados de diversos estudos) mostram que, entre não fumantes expostos de forma crônica à poluição tabagística ambiental, o risco de desenvolver câncer de pulmão é 30% maior do que entre os não fumantes não expostos, e mesmo níveis baixos de exposição às substâncias carcinogênicas da fumaça do cigarro, resultam em maior risco de câncer (55).

Segundo Dutra *et al.* (56), o hábito de fumar e mascar tabaco expõe o homem a nitrosaminas, compostos orgânicos conhecidos por suas propriedades mutagênicas, carcinogênicas e teratogênicas.

Neste sentido, Lu e Morimoto (57) verificaram, usando o teste do cometa em leucócitos humanos, que as quebras do DNA foram significativamente maiores e associadas com os níveis diários de cigarros fumados e de

nicotina. Lou *et al.* (58), mostraram que o fumo condensado do cigarro teve efeito citotóxico em três sistemas-teste *in vitro*, ensaio do cometa, teste de mutação genética em receptores de células T (TCR) e ensaio de captação do vermelho neutro. Granello *et al.* (59), usando o sistema-teste de *Salmonella typhimurium* cepa TA98, também mostraram que a urina de indivíduos fumantes foi mutagênica.

Além disso, Assis *et al.* (60), confirmaram a associação entre os danos no DNA, abortos espontâneos e o hábito de fumar, indicando que a exposição ao tabaco durante a gravidez apresenta efeito genotóxico tanto para a mãe quanto para a criança, e isso pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de câncer ou outras doenças genéticas correlacionadas.

Outro hábito humano danoso é o de ingerir bebidas alcoólicas. De acordo com o estudo realizado por Gimeno *et al.* (61), sugere-se que tanto o hábito de beber como o de fumar e o consumo frequente de pimenta, são fatores de risco relevantes para o desenvolvimento de câncer de esôfago. O consumo de álcool tem sido associado ao câncer de boca, esôfago, laringe, além de causar anormalidades já comprovadas em estudos com camundongos (61).

Essa atividade maléfica pode ser devido ao metabolismo do álcool, que gera acetaldeído, que é mutagênico e co-carcinogênico (13,62). Yu *et al.* (63), mostraram que a ingestão de álcool resulta no aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), dano oxidativo ao DNA e se ingerido cronicamente contribui para a formação de diferentes aductos de DNA. Maffei *et al.* (64) e Teo e Fenech (65), mostraram relação entre o aumento da dose de álcool (etanol) e os efeitos genotóxicos *in vitro*, resultando em um aumento significativo no número de micronúcleos, quebras ou perdas cromossômicas, amplificação gênica e rearranjo cromossômico.

Outro hábito de alguns indivíduos é o consumo de drogas ilícitas. O LSD (Dietilamida do Ácido Lisérgico), uma das mais potentes substâncias alucinógenas conhecidas, também apresentou atividade mutagênica, induzindo aberrações cromossômicas em raízes de diferentes tipos de células: *Allium cepa* L., *Hordeum vulgare* L. e *Secale cereale* L. (M. Bieb) (66). De nove estudos *in vitro*, seis indicaram algum grau de quebra

cromossômica após a exposição ao LSD, sendo que segundo os autores, esses danos são resultado da concentração da droga e da duração da exposição. Além disso, os danos foram, em geral, do tipo cromatídico que surgiram durante ou após a síntese de DNA (67).

Shafer *et al.* (68), também confirmaram o potencial genotóxico da heroína, droga produzida e derivada do ópio, pela análise dos danos cromossômicos e de trocas entre cromátides-irmãs do sangue de 20 indivíduos dependentes da mesma. A cocaína, um alcaloide, estimulante e com alto poder de causar dependência, inibiu a resposta proliferativa dos linfócitos humanos tratados *in vitro* (69).

Outra droga psicoativa de amplo uso é a maconha, *Cannabis sativa* L. O potencial mutagênico da maconha foi confirmado pelo teste de detecção de mutações em gene *hprt*, que desempenha um papel importante na definição do programa pelo qual as células primitivas ou precursoras tornam-se células nervosas normais no cérebro humano, com o sangue de humanos consumidores da mesma. Devido ao fato do aumento nas mutações somáticas estar associado ao desenvolvimento de neoplasias, este estudo indica que a maconha pode elevar o risco de aparecimento de câncer (70).

Além disso, os efeitos de doses simples e repetidas da cocaína na expressão dos genes *clock* do hipocampo, envolvidos em mecanismos de regulação dos ritmos biológicos e em processo de consolidação da memória, foram estudados em ratos por Uz *et al.* (71), e mostraram os efeitos deletérios dessa substância na expressão desses genes.

Os medicamentos também podem ser fontes de toxicidade. Brambilla e Martelli (72) avaliaram o potencial genotóxico e carcinogênico de 120 analgésicos, antiinflamatórios e antipiréticos e observaram que destes, 62 (51.7%) tiveram, pelo menos, um potencial genotóxico ou carcinogênico. Estudos realizados por Bessems *et al.* (73) demonstraram que o medicamento paracetamol se mostrou citotóxico e mutagênico em células de ratos Wistar.

Compostos como iodeto de potássio, estreptomicina, antidepressivo imipramina, tetraciclina, anfetaminas e o quinino são classificados como potentes carcinogênicos. Há evidências de que a aspirina (salicilatos)

pode causar danos ao desenvolvimento embrionário quando ingerida em doses elevadas (74).

Estudo realizado por Marinho (75) comprovou a ação teratogênica do ácido acetilsalicílico em ratos da linhagem Wistar. Este, quando ingerido por ratas prenhas, causou diminuição do comprimento do cordão umbilical, redução do peso materno, do peso fetal e do volume do líquido amniótico, já os fetos tiveram o volume do epitélio lingual alterado, bem como, desordens no tamanho e forma dos núcleos celulares.

Os efeitos de doses simples e repetidas da fluoxetina, um antidepressivo, na expressão dos genes *clock* do hipocampo de ratos também mostraram os efeitos deletérios dessas substâncias na expressão desses genes (71). Bozkurt *et al.* (76), observaram potencial genotóxico da sertralina, outro antidepressivo, pelo teste de trocas entre cromátides irmãs.

A apomorfina é um fármaco empregado como neuroprotetor no tratamento de pacientes com doença de Parkinson, e também pode agir como pró-oxidante, ocasionando efeitos neurotóxicos sobre o sistema nervoso central, bem como, pode causar efeitos mutagênicos neuroquímicos e neurocomportamentais (77).

Arruda *et al.* (78) investigaram o potencial genotóxico do antimoniato de meglumina, por meio do teste do micronúcleo em medula óssea de camundongos, por este ser um dos medicamentos mais indicados para o tratamento das leishmanioses e por sua já conhecida elevada toxicidade. Os resultados do estudo mostraram que a droga causou indução de mutações nas células analisadas.

Estudo *in vivo* realizado com o derivado nitroimidazólico, utilizado no combate a doença de chagas, demonstrou ser potencialmente genotóxico em linfócitos de ratos Wistar (79). E, Stanimirovic *et al.* (80) avaliaram o efeito genotóxico do inseticida veterinário bovino, cloridrato de cimiazole, em células de linfócitos humano *in vitro*, através do teste de trocas entre cromátides irmãs. O resultado demonstrou o elevado potencial genotóxico do medicamento.

### Fatores Ambientais

Sabe-se que vários fatores exercem enorme influência nos processos de doenças

degenerativas e envelhecimento, dentre eles destacam-se as condições de vida e o ambiente, pela ação de poluentes, drogas, estresse físico e mental, fatores genéticos, nutricionais e culturais.

O estresse oxidativo é caracterizado por uma intensa sobrecarga de radicais livres, e pode ser extremamente nocivo tanto às estruturas celulares como ao material genético (7,8). Apesar de os radicais livres ou as espécies reativas de oxigênio serem encontrados em todos os sistemas biológicos em condições fisiológicas normais do metabolismo celular aeróbio, durante a redução do oxigênio são formados intermediários reativos, como os radicais superóxido, hidroxiperoxila e hidroxila, determinadas substâncias, como as radiações, estimulam o aumento da produção dessas moléculas (81). Em virtude de seus elétrons desemparelhados, os radicais livres podem oxidar compostos como proteínas, DNA e lipídios ao reduzir seus elétrons, podendo gerar mutações que desfavorecem a regulação do ciclo celular (7,8).

Sabe-se que a exposição excessiva ao sol é a principal causa do câncer de pele e conseqüentemente, os indivíduos que vivem em países tropicais como o Brasil, estão mais expostos a esse tipo de doença. O espectro da radiação ultravioleta é subdividido de acordo com o comprimento de onda em (ultravioleta) UVA, UVB e UVC. Os raios UVA induzem processos oxidativos, os raios UVB causam danos diretos ao DNA, e os raios UVC são carcinogênicos e contêm o pico de absorção pelo DNA puro. Em virtude da destruição da camada de ozônio, a incidência de raios UVB, os raios relacionados ao câncer de pele, vem aumentando progressivamente, deixando até mesmo que raios UVC se aproximem mais da atmosfera terrestre. A incidência dos raios UVA independe da camada de ozônio e, portanto, causa câncer de pele em pessoas que se expõem ao sol, especialmente em momentos de alta incidência, continuamente e durante muitos anos (82).

As radiações resultam em determinados danos à saúde e dentre os efeitos biológicos pode-se citar aberração cromossômica, alteração de metabolismo local e morte celular (83). Segundo Bryant (84), Thacker (85) e Hoerauf *et al.* (86), a radiação ionizante é um forte mutagênico físico, com ação clastogênica, causando a quebra das ligações fosfodiéster no DNA, responsáveis

pelas aberrações cromossômicas e pela formação de micronúcleos.

Tsilimigaki *et al.* (87) avaliaram os efeitos sazonais, no verão e no inverno, da radiação solar sobre duas populações de diferentes faixas etárias (20-25 e 40-45 anos de idade). Os resultados mostraram que a quantidade de danos no DNA foi influenciada pela exposição à radiação solar, sendo que no período do verão a exposição foi mais prejudicial geneticamente. A idade também foi significativa, uma vez que a população de mais idade se mostrou mais sensível à radiação solar.

Os efeitos da radiação ultravioleta também foram avaliados em ouriços-do-mar e os resultados mostraram que a irradiação com UV provocou danos estruturais e nas cromátides dos cromossomos germinativos desses organismos, sendo que quase 90% dos espermatozoides apresentaram alterações morfológicas e as quebras no DNA aumentaram em cerca de 2 vezes (88).

Por outro lado, o ambiente sofre com a emissão de gases produzidos pelos motores dos veículos à combustão, que contêm diversos poluentes sabidamente genotóxicos, como óxidos de nitrogênio, monóxido de carbono, óxidos de enxofre, hidrocarbonetos e seus derivados, bem como particulados, e metais (cádmio, cromo, cobre, níquel, vanádio, zinco e chumbo). Todos esses compostos isolados ou associados a outros elementos são tóxicos ou de efeito danoso aos organismos. Heuser *et al.* (89), verificaram um aumento no nível de células com danos no DNA, em sangue periférico de roedores nativos *Ctenomys minutus* (Nehring, 1887), cronicamente expostos às emissões de automóveis. Além disso, muitos estudos epidemiológicos têm demonstrado que o câncer de pulmão é mais comum em áreas urbanas do que em áreas rurais, devido à presença de substâncias carcinogênicas no ar urbano e o aumento de aberrações cromossômicas, em pessoas expostas a condições de tráfego intenso (89).

Ainda neste sentido, Pasquini e Monarca (90) mostraram que o óleo de motor usado foi altamente mutagênico em estudo com *Salmonella*, pelo teste de Ames, e continha uma quantidade maior de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, que têm comprovada atividade carcinogênica, que o óleo de motor novo, não utilizado. Testes *in vitro*, com amostras de pele de homem e de ratos, e *in vivo*, com ratos, também mostraram

que o óleo de motor, derivado do petróleo e o diesel de veículos, são capazes de causar a formação de uma série de aductos no DNA. Esses resultados são correlacionados com a atividade carcinogênica desses óleos em experimentos animais, indicando que o óleo de motor pode apresentar um risco carcinogênico para o homem (91).

Klump *et al.* (92) realizaram teste do micronúcleo em *Tradescantia* comprovando a ação genotóxica e mutagênica dos derivados do petróleo. Assim, treze amostras de óleo de motor e 33 frações recicláveis destes foram examinadas em outro trabalho pelo teste de Ames e se mostraram mutagênicas. Os maiores valores foram encontrados nos óleos usados provenientes de veículos automóveis que utilizaram gasolina com chumbo, sendo que as amostras de veículos que utilizaram gasolina sem chumbo e o óleo diesel foram os menos mutagênicas (93).

Outros testes realizados *in vivo*, com amostras de tecido de pulmão de ratos demonstraram que o butadieno, substância encontrada em altas concentrações na gasolina, é um potente clastógeno, induzindo facilmente o desenvolvimento de câncer de pulmão (94). E, Vanzella *et al.* (95), comprovaram a genotoxicidade e a mutagenicidade da fração solúvel do diesel sobre o peixe *Prochilodus lineatus*, utilizando o teste do cometa e do micronúcleo.

Outra contaminação ambiental que, direta ou indiretamente, pode afetar o homem, é a proveniente dos efluentes industriais. Quando descartados sem tratamento nos cursos de águas naturais, os efluentes residuais contaminados causam não só um problema ambiental, mas outra alteração biológica como a mutação nos organismos expostos, colocando em risco, inclusive, a saúde da população humana que utiliza deste recurso hídrico.

Diversos estudos com os corantes *in natura* e efluentes provenientes de indústrias têxteis demonstraram ação mutagênica ou carcinogênica de seus compostos, em diferentes testes como o de Ames em bactérias e o teste de aberrações cromossômicas e de micronúcleo em ratos (96-98). Os testes do micronúcleo e de alterações nucleares foram realizados por Hoshina *et al.* (99), em eritrócitos do peixe *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758), e demonstraram que a água do Rio Atibaia, em uma área que recebe descargas de efluentes

de uma refinaria de petróleo, induziu danos ao material genético do organismo.

Além dos contaminantes com potencial tóxico, mutagênico e/ou carcinogênico provenientes de refinarias de petróleo e de indústrias de tingimento, ou que utilizam os corantes, pode-se citar os efeitos deletérios provenientes dos esgotos sanitários, pela elevada carga orgânica; das atividades de mineração, com liberação de mercúrio e arsênio; das indústrias de fertilizantes, com elevada concentração de nitrogênio e fósforo; de celulose, com elevada liberação de compostos organoclorados; da siderurgia e metalurgia, que pode liberar fenóis, cianetos, amônia, fluoretos, óleos e graxas, ácido sulfúrico, sulfato de ferro e metais pesados, e pela indústria pesqueira, pela elevada concentração de nitrogênio, gordura, sólidos totais e matéria orgânica (100).

Assim, outra substância química com comprovado potencial danoso é o estireno, químico mais comumente usado na produção de plásticos, resinas e borrachas, e o produto de sua metabolização por mamíferos, o óxido de estireno, induziu vários efeitos citotóxicos *in vitro* em linfócitos humanos e *in vivo* em células de raiz de *Allium cepa* (101). O hidroxitolueno, também usado na fabricação de plásticos e elastômeros, óleos e lubrificantes, cosméticos, vitaminas e perfumes, e adicionados aos alimentos como um antioxidante e conservante, teve sua atividade genotóxica e citotóxica confirmada pelo teste de aberrações cromossômicas e de trocas entre cromátides irmãs, com as células de ovário de hamster Chinês (CHO) e com os linfócitos de sangue periférico humano (102).

Monarca *et al.* (103), investigaram a presença de compostos mutagênicos/carcinogênicos na atmosfera de quatro indústrias de borracha e mostraram que as partículas da atmosfera possuíam traços de nitrosaminas genotóxicas e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, sendo que ambos foram mutagênicos pelo teste de Ames e genotóxicos pelo teste do Cometa.

Lantsch e Gebel (104) avaliaram 14 compostos de metais/sais metaloídicos de platina, paládio, rádio, arsênio, antimônio e cromo, pelo teste SOS com a cepa *Escherichia coli* PQ37, e verificaram que todos foram genotóxicos. Majer *et al.* (105), observaram uma indução acentuada da frequência de micronúcleos de *Tradescantia* com a crescente concentração de metais pesados nos solos.

Nas últimas décadas as comunidades científicas têm dado maior importância aos efeitos nocivos do uso dos químicos agrotóxicos, pois os mesmos têm capacidade de atravessar continentes e provocar efeitos tóxicos adversos que atingem desde uma bactéria até o homem (12).

Cerca de 90% da contaminação do homem por praguicidas ocorrem por intermédio dos alimentos, que podem conter tanto os próprios praguicidas como os produtos de sua degradação ou ainda seus metabólitos (19,106). Em estudo epidemiológico realizado por Olaya-Contreras *et al.* (107), com 153 casos incidentes de câncer de mama, foi verificada se uma associação entre o risco de desenvolvimento desse câncer e os níveis séricos do pesticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Grisolia (12) citou o trabalho onde foi detectada a contaminação de 100% de amostras de leite de mulheres da cidade de Cuiabá - MT, por DDT e outras substâncias nocivas, em virtude do DDT ser muito usado no combate à malária e ao mal de Chagas, comprovando assim, seu potencial biocumulativo.

Vale destacar que Pacheco e Hackel (108) comprovaram a atividade genotóxica, pelo teste do micronúcleo, em células de sangue periférico, de indivíduos expostos a agroquímicos como fungicidas, inseticidas e herbicidas. E, Sasaki *et al.* (27), utilizando ratos e o teste do cometa, mostraram que os fungicidas bifenil, sódio fenilfenol e tiabendazol, induziram danos ao DNA dos órgãos gastrointestinais desses organismos. Grover *et al.* (109) sugerem, pelo estudo realizado com leucócitos de 54 trabalhadores expostos a pesticidas, que a exposição ocupacional a estes causa danos ao DNA e que o tabagismo aumenta esse potencial mutagênico.

Em outro estudo realizado por Cavalcante *et al.* (110) mostraram que o glifosato, um dos principais herbicidas utilizados pelos agricultores, produz danos genotóxicos em eritrócitos e brânquias do peixe *Prochilodus lineatus* (Valenciennes, 1836). Bortoli *et al.* (111) demonstraram o potencial genotóxico de pesticidas utilizados nos campos de soja diante do aumento significativo de células com micronúcleos em trabalhadores expostos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão dos principais agentes mutagênicos e carcinogênicos aos quais o homem pode estar exposto é importante, visto que, apresenta substâncias em que o contato é inevitável, e outras que o consumo ou contato pode ser evitado ou amenizado.

É evidente que as fontes de substâncias danosas ao material genético encontram-se em concentrações variáveis no meio ambiente e podem ser de origem natural ou gerada por atividades humanas, no seu estilo de vida ou em suas atividades ocupacionais. Assim o presente estudo destacou os principais agentes mutagênicos e carcinogênicos presentes na dieta, seja pela própria composição destes, pelo seu preparo, uso de temperos, corantes ou de contaminantes alimentares. Além disso, indicou os principais agentes ambientais, por meio dos efluentes industriais, agrotóxicos, produtos químicos, derivados de petróleo ou a radiação solar e, como o consumo de drogas, via ingestão do álcool, tabaco, drogas ilícitas ou medicamentos podem ser mutagênicos/carcinogênicos.

Ainda assim, o homem está exposto a várias outras substâncias comprovadamente mutagênicas/carcinogênicas e, com o progresso das pesquisas, outros componentes tendem a serem identificados.

Desta forma, é primordial conhecer os possíveis agentes mutagênicos/carcinogênicos aos quais o homem está exposto diariamente, e associar esta exposição às mudanças de hábitos e comportamento, uma vez que são imprescindíveis para a melhora da qualidade de vida e conseqüentemente, para a saúde do homem.

Elisângela Düsman, Alessandra Paim Berti, Lilian Capelari Soares, Veronica Elisa Pimenta Vicentini

*Endereço para correspondência:* Universidade Estadual de Maringá  
Av Colombo, 5790. Departamento de Biologia Celular e Genética, Bloco H67, sala 11, Jardim Universitário, CEP: 87020-900 - Maringá - Paraná - Brasil.

E-mail: lisdusman@hotmail.com

Recebido em 15/12/10

Revisado em 15/09/11

Aceito em 28/06/12

## REFERÊNCIAS

- (1) EL-ZEIN, R.A.; ABDEL-RAHMAN, S.Z.; HAY, M.J.; LOPEZ, M.S.; BONDY, M.L.; MORRIS, D.L.; LEGATOR, M.S. Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate, **Cancer Letters**, Virginia, v. 1, p. 1–8, 2005.
- (2) BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. Update on genotoxicity and carcinogenicity testing of 472 marketed Pharmaceuticals. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 681, p. 209–229, 2009.
- (3) ZAHA, A.; FERREIRA, H.B.; PASSAGLIA, L.M.P. **Biologia Molecular Básica**. 3<sup>a</sup> ed, Porto Alegre: Mercado Aberto, 2003.
- (4) RABELLO-GAY, M.N.; RODRIGUES, M.A.R.; MONTELEONE-NETO, R. **Mutagenese, teratogenese e carcinogenese: métodos e critérios de avaliação**. Ribeirão Preto: Sociedade de Genética/ Revista Brasileira de Genética, 1991.
- (5) DE FLORA, S.; RAMEL, C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 202, n. 2, p. 285-306, 1998.
- (6) MARTIN, G.M. Somatic mutagenesis and antimutagenesis in aging research. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 350, p. 35-41, 1996.
- (7) GOMES, F.S. Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 20, n. 5, p. 537-548, 2007.
- (8) TELESIL, M.; MACHADO, F.A. A influência do exercício físico e dos sistemas antioxidantes na formação de radicais livres no organismo humano. **Revista de Saúde e Biologia**, Campo Mourão, v. 3, n. 1, p. 40-49, 2008.
- (9) GU, Y.S.; KIMB, I.S.; AHN, J.K.; PARK, D.C.; YEUM, D.M.; JI, C.I.; KIM, S.B. Mutagenic and carcinogenic heterocyclic amines as affected by muscle types/skin and cooking in pan-roasted mackerel. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 515, p. 189-195, 2002.
- (10) PRESTON, R.J.; SEBASTIAN, J.R.S.; MACFEE, A.F. The *in vitro* human lymphocyte assay for assessing the clastogenicity of chemical agents. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 189, p. 50-175, 1987.
- (11) LOUREIRO, A.P.M.; DI MASSIO, P.; MEDEIROS, M.H.G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: Implicações em mutagênese e carcinogênese. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 777-793, 2002.
- (12) GRISOLIA, C.K. **Agrotóxicos: Mutações, Câncer e Reprodução**. Brasília: Editora UNB, 2005.
- (13) HERCEG, Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. **Mutagenesis**, Oxford, v. 22, n. 2, p. 91-103, 2007.
- (14) SGARBIERI, V.C. The role of dietary energy and of macrocomponents of foods in modulating carcinogenesis (an overview). **Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 104-121, 1999.
- (15) NEHLIG, A.; DEBRY, G. Potencial genotóxico, mutagênico e antimutagênico de café: A review. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 317, n. 2, p. 145-162, 1994.
- (16) DUARTE, M.P.; LAIRES, A.; GASPAR, J.; LEÃO, D.; OLIVEIRA, J.S.; RUEFF, J. Genotoxicity of instant coffee: possible involvement of phenolic Compounds. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 442, p. 43-51, 1999.

- (17) MOHR, U.; EMURA, M.; RIEBE-IMRE, M. Experimental studies on carcinogenicity and mutagenicity of caffeine. In: **Caffeine, Coffee and health**, GARATTINI, S. New York: Raven Press, 1993, p. 359-378.
- (18) ITO, K.; NAKAZATO, T.; MIYAKAWA, Y.; YAMATO, K.; IKEDA, Y.; KIZAKI, M. Caffeine induces G2/M arrest and apoptosis via novel p53 dependent pathway in NB4 promyelocytic leukemia cells. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, v. 196, p. 276-283, 2003.
- (19) PRADO, M.A.; GODOY, H.T. Corantes artificiais em alimentos. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 14, n. 2, p. 237-250, 2003.
- (20) ANTUNES, L.M.G.; ARAÚJO, M.C.P. Mutagenicidade e antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 13, n. 2, p. 81-88, 2000.
- (21) GASPAR, J.; LAIRES, A.; MONTEIRO, M.; LAUREANO, O.; RAMOS, E.; RUEFF, J. Quercetin and the mutagenicity of wines. **Mutagenesis**, Oxford, v. 8, n. 1, p. 51-55, 1993.
- (22) MUSK, S.R.R.; ASTLEY, S.B.; EDWARDS, S.M.; STEPHENSON, P.; HUBERT, R.B.; JOHANSON, I.T. Cytotoxic and clastogenic effects of benzyl isothiocyanate towards cultured mammalian cells. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 33, n. 1, p. 31-37, 1995.
- (23) MUKHOPADHYAY, M.J.; SAHA, A.; MUKHERJEE, A. Studies on the anticlastogenic effect of turmeric and curcumin on cyclophosphamide and mitomycin C in vivo. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 36, n. 11, p. 73-76, 1998.
- (24) ANTUNES, L.M.G.; ARAÚJO, M.C.P.; DIAS, F.L.; TAKAHASHI, C.S. Modulatory effects of curcumin on the chromosomal damage induced by doxorubicin in Chinese hamster ovary cells. **Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis**, New York, v. 19, n. 1, p. 1-8, 1999.
- (25) ARAÚJO, M.C.P.; DIAS, F.L.; TAKAHASHI, C.S. Potentiation by turmeric and curcumin of radiation induced chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells. **Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis**, New York, v.19, n.1, p. 9-18, 1999.
- (26) GIRI, A.K.; SIVAM, S.S.; KHAN, K.A.; SETHI, N. Sister chromatic exchange and chromosome aberrations in mice after *in vivo* exposure of green S a food colorant. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, New York, v. 19, n. 3, p. 223-226, 1992.
- (27) SASAKI, Y.F.; KAWAGUCHI, S.; KAMAYA, A.; OHSHITA, M.; KABASAWA, K.; IWAMA, K.; TANIGUCHI, K.; TSUDA, S. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 519, n. 103-119, 2002.
- (28) JENSEN, N. J.; WILLUMSEN, D.; KNUDSEN, I. Mutagenic activity at different stages of an industrial ammonia caramel process detected in *Salmonella typhimurium* TA 100 following pre-incubation. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 21, p. 527-530, 1983.
- (29) TUORMAA, T.U. The Adverse Effects of Food Additives on Health: A Review of the Literature with Special Emphasis on Childhood Hyperactivity. **The Journal of Orthomolecular Medicine**, Vancouver, v. 9, n. 4, 1994.
- (30) HOUBEN, G. F.; PENNINKS, A. H. Immunotoxicity of the color additive Caramel Color III: a review on complicated issues in the safety evaluation of a food additives. **Toxicology**, Amsterdam, v. 91, p. 289-301, 1994.
- (31) ANTUNES, L.M.G.; ARAÚJO, M.C.P. Mutagenicidade e Antimutagenicidade dos principais corantes para alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 13, n. 2, p. 81-88, 2000.
- (32) LEDERER, J. **Alimentação e câncer**. São Paulo: Manole Dois, 1990. 279p.
- (33) WARD, N.I. Assessment of chemical factors in relation to child hyperactivity. **Journal of Nutritional and Environmental Medicine**, Abingdon, v. 7, n. 4, p. 333-342, 1997.
- (34) MAZARIEGOS-RAMOS, E.; GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; LAZCANO-BURCIAGA, G.; PANIAGUA, R.; AMATO, D. Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in children: A case-control study. **The Journal of Pediatrics**, Saint Louis, v. 126, n. 6, p. 940-942, 1995.
- (35) SCHUT, H.A.J.; SNYDERWINE, E.G. DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 20, n. 3, p. 353-368, 1999.
- (36) MEDRADO-FARIA, M.A.; ALMEIDA, J.W.R.; ZANETTA, D.M.T. Gastric and colorectal cancer

mortality in an urban and industrialized area of Brazil. **Revista Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 47-52, 2001.

(37) FORMENTON-CATAI, A.P.; MACHADO, R.P.; LANÇAS, F.M.; CARRILHO, E. Solid-Phase Purification of Deoxyguanosine-benzo[a]pyrene Diol Epoxide Adducts from Genomic DNA Adduct Synthesis. **Journal Brazilian Chemical Society**, Campinas, v. 16, n. 4, p. 808-814, 2005.

(38) RESENDE, A.L.S.; MATTOS, I.E.; KOIFMAN, S. Dieta e câncer gástrico: aspectos históricos associados ao padrão de consumo alimentar no estado do Pará. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 4, p. 511-519, 2006.

(39) FIGUEIREDO, V.A.; SILVA, C.H.C. A influência da alimentação como agente precursor, preventivo e redutor do câncer. **Universitas Ciências da Saúde**, Brasília, v. 2, n. 1, p. 317-325, 2001.

(40) SHISHU, I.P.K. Inhibition of cooked food-induced mutagenesis by dietary constituents: Comparison of two natural isothiocyanates. **Food Chemistry**, Barking, v. 112, p. 977-981, 2009.

(41) QU, Y.H.; XU, G.X.; ZHOU, Z.G.; CHEN, T.D.; ZHU, L.F.; SHIELDS, P.G.; WANG, H.W.; GAO, Y.T. Genotoxicity of heated cooking oil vapors. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 298, n. 2, p. 105-111, 1992.

(42) GOODPASTURE, C.E.; ARRIGHI, F.E. Effects of food seasonings on the cell cycle and chromosome morphology of mammalian cells *in vitro* with special reference to turmeric. **Food and Cosmetic Toxicology**, Oxford, v. 14, p. 9-14, 1976.

(43) VILLASEÑOR, I.M.; OCAMPO, E.J. Clastogenicity of red pepper (*Capsicum frutescens* L.) extracts. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 312, p. 151-155, 1994.

(44) MADRIGAL-BUJAJIDAR, E.; BARRIGA, S.D.; COLUNGA, N.; MEDINA, L.; MOTA, P. Genotoxic effect produced *in vivo* by an extract of black pepper. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 360, p. 201-300, 1996.

(45) ELCOCK, M.; MORGAN, R.W. Uptake on Artificial Sweeteners and Bladder Cancer. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, New York, v. 17, n. 1, p. 35-43, 1993.

(46) ANDREATTA, M.M.; MUÑOZ, S.E.; LANTIERI, M.J.; EYNARD, A.R.; NAVARRO, A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. **Preventive Medicine**, New York, v. 47, p. 136-139, 2008.

(47) HOWE, G.R.; BURCH, J.D.; MILLER, A.B.; MORRISON, B.; GORDON, P.; WELDON, L.; CHAMBERS, L.W.; FODOR, G.; WINSOR, G.M. Artificial sweeteners and human bladder cancer. **The Lancet**, London, v. 310, n. 8038, p. 578-581, 1977.

(48) ROBERTS, H.J. Aspartame and brain cancer. **The Lancet**, London, v. 349, n. 9048, p. 362, 1997.

(49) MUKHERJEE, A.; CHAKRABARTI, J. *In vivo* cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K—A non-nutritive sweetener. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 35, n. 12, p. 1177-1179, 1997.

(50) OLIVEIRA, C.A.F.; GERMANO, P.M.L. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. **Revista de Saúde Pública de São Paulo**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 417-424, 1997.

(51) BANDO, E.; GONÇALVES, L.N.; TAMURA, N.K.; MACHINSKI-JUNIOR, M. Biomarcadores para avaliação da exposição humana às micotoxinas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 175-180, 2007.

(52) WOO, L.L.; EGNER, P.A.; BELANGER, C.L.; WATTANAWARAPORN, R.; TRUDEL, L.J.; CROY, R.G.; GROOPMAN, J.D.; ESSIGMANN, J.M.; WOGAN, G.N. Aflatoxin B<sub>1</sub>-DNA adduct formation and mutagenicity in livers of neonatal male and female B6C3F1 mice. **Toxicological Sciences**, Orlando, v. 122, n. 1, p. 38-44, 2011.

(53) CHEN, T.; HEFLICH, R.H.; MOORE, M.M.; MEI, N. Differential mutagenicity of aflatoxin B<sub>1</sub> in the liver of neonatal and adult mice. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, New York, v. 51, n. 2, p. 156-163, 2010.

(54) DIAS, O.M.; TURATO, E.R. Cigarette smokers views on their habit and the causes of their illness following lung cancer diagnosis: a clinical-qualitative study. **Jornal de Medicina de São Paulo**, São Paulo, v. 124, n. 3, p. 125-129, 2006.

(55) CAVALCANTE, T.M. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. **Revista Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 283-300, 2005.

(56) DUTRA, C.B.; RATHS, S.; REYES, F.G. Nitrosaminas voláteis em alimentos. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 18, n. 1, p. 111-120, 2007.

(57) LU, Y.; MORIMOTO, K. Exposure level to cigarette tar or nicotine is associated with leukocyte

- DNA damage in male Japanese smokers. **Mutagenesis**, Oxford, v. 23, n. 6, p. 451-455, 2008.
- (58) LOU, J.; CHU, G.; ZHOU, G.; JIANG, J.; HUANG, F.; XU, J.; ZHENG, S.; CHEN, Z.; JIANG, W.; LU, Y.; LI, X.; HE, J. Assessing cytogenotoxicity of cigarette smoke condensates using three in vitro assays. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 677, n. 1-2, p. 21-26, 2009.
- (59) GRANELLA, M.; PRIANTE, E.; NARDINI, B.; BONO, R.; CLONFERO, E. Excretion of mutagens, nicotine and its metabolites in urine of cigarette smokers. **Mutagenesis**, Oxford, v. 2, n. 2, p. 207-211, 1996.
- (60) ASSIS, C.R.C.; LADEIRA, M.S.P.; BUENO, R.C.A.; SANTOS, B.F.; DALBEN, I.; SALVADORI, D.M.F. Genotoxicity of cigarette smoking in maternal and newborn lymphocytes. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 679, n. 1-2, p. 72-78, 2009.
- (61) GIMENO, S.G.A.; SOUZA, J.M.P.; MIRRA, A.P.; CORREA, P.; HAENSZEL, W.S. Fatores de risco para o câncer de esôfago: estudo caso-controle em área metropolitana da região Sudeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 159-165, 1995.
- (62) AMES, B.N. Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases. **Science**, Washington, v. 4617, n. 221, p. 1256-64, 1983.
- (63) YU, H.S.; OYAMA, T.; ISSE, T.; KITAGAWA, K.; PHAM, T.T.P.; TANAKA, M.; KAWAMOTO, T. Formation of acetaldehyde-derived DNA adducts due to alcohol exposure. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdam, v. 188, n. 3, p. 367-375, 2010.
- (64) MAFFEI, F.; FIMOGNARI, C.; CASTELLI, E.; STEFANINI, G.F.; FORTI, G.C.; HRELIA, P. Increased cytogenetic damaged detected by FISH analysis on micronuclei in peripheral lymphocytes from alcoholics. **Mutagenesis**, Oxford, v. 15, n. 6, p. 517-523, 2000.
- (65) TEO, T.; FENECH, M. The interactive effect of alcohol and folic acid on genome stability in human WIL2-NS cells measured using the cytokinesis-block micronucleus cytome assay. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 657, n. 1, p. 32-38, 2008.
- (66) SADASIVAIAH, R.S.; COLLINS, G.B.; DAVIS, D.L. Effect of LSD on mitotic and meiotic plant chromosomes. **Chromosoma**, Berlin, v. 44, n. 3, p. 309-318, 1973.
- (67) DISHOTSKY, N.I.; LOUGHMAN, W.D.; MOGAR, R.E.; LIPSCOMB, W.R. LSD and genetic damage. **Science**, Washington, v. 172, n. 172, p. 431-440, 1971.
- (68) SHAFER, D.A.; DUNBAR, V.G.; FALEK, A.; DONAHOE, R.M.; MADDEN, J.J.; BOKOS, P.J. Enhanced assays detect increased chromosome damage and sister-chromatid exchanges in heroin addicts. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 234, n. 5, p. 327-336, 1990.
- (69) BERKELEY, M.B.; DAUSSIN, S.; HERNANDEZ, M.C.; BAYER, B.M. In vitro and in vivo cocaine-induced inhibition of lymphocyte proliferation. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, New York, v. 16, n. 2, p. 165-178, 1994.
- (70) AMMENHEUSER, M.M.; BERENSON, A.B.; BABIAK, A.E.; SINGLETON, C.R.; WHORTON, E.B. Frequencies of *hprt* mutant lymphocytes in marijuana-smoking mothers and their newborns. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 403, n. 1-2, p. 55-64, 1998.
- (71) UZ, T.; AHMED, R.; AKHISAROGLU, M.; KURTUNCU, M.; IMBESI, M.; ARSLAN, A.D.; MANEV, H. Effect of fluoxetine and cocaine on the expression of clock genes in the mouse hippocampus and striatum. **Neuroscience**, Oxford, v. 134, n. 4, p. 1309-1316, 2005.
- (72) BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. Genotoxicity and carcinogenicity studies of analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics. **Pharmacological Research**, London, v. 60, p. 1-17, 2009.
- (73) BESSEMS, J.G.M.; GAISSER, H.D.; TEKOPPELE, J.M.; BENNEKOM, W.P.V.; COMMANDEUR, J.N.M.; VERMEULEN, N.P.E. 3,5 - Disubstituted analogues of paracetamol: Synthesis, analgesic activity and cytotoxicity. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdam, v. 98, p. 237-250, 1995.
- (74) SADLER, T.W. **Langman: embriologia médica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- (75) MARINHO, S.A. **Efeitos teratogênicos da interação ácido acetilsalicílico (AAS) e etanol: avaliação morfológica e morfométrica em epitélio de língua de fetos de rata**. 2001. 127f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.
- (76) BOZKURT, G.; ABAY, E.; ATES, I.; KARABOGAZ, G.; TURE, M.; SAVRAN, F.O.;

- PALANDUZ, S.; TEMOCIN, K.; ALGUNES, C. Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 558, n. 1-2, p. 137-144, 2004.
- (77) PICADA, J.N.; ROESLER, R.; HENRIQUES, J.A.P. Genotoxic, neurotoxic and neuroprotective activities of apomorphine and its oxidized derivative 8-oxo-apomorphine. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, p. 477-486, 2005.
- (78) ARRUDA, V.O.; LIMA, M.I.S.; ALVES, E.V.C.; CANTANHÊDE, L.F.; MARTINS, A.R.P.; PEREIRA, S.R.F. Avaliação do potencial genotóxico do anti-Leishmanial Glucantime (Antimoniato de N-metil-glucamina) *in vivo* pelo Teste do Micronúcleo. In: Sociedade Brasileira de Genética, **Resumos 54<sup>a</sup> Congresso Brasileiro de Genética**, 2008.
- (79) POLI, P.; MELLO, M.A.; BUSCHINI, A.; MORTARA, R.A.; ALBUQUERQUE, C.N.; SILVA, S.; ROSSI, C.; ZUCCHI, T.M.A.D. Cytotoxic and genotoxic effects of megalin, an anti-Chagas disease drug, assessed by different short-term tests. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 64, n. 11, p. 1617-1627, 2002.
- (80) STANIMIROVIC, Z.; STEVANOVIC, J.; JOVANOVIC, S.; ANDJELKOVIC, M. Evaluation of genotoxic effects of apitol (cymiazole hydrochloride) *in vitro* by measurement of sister chromatid exchange. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 588, n. 2, p. 152-157, 2005.
- (81) HALLIWELL, B. Antioxidant Characterization. Methodology and Mechanism. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 49, n. 10, p. 1341-1348, 1995.
- (82) POPIM, R.C.; CORRENTE, J.E.; MARINO, J.A.G.; SOUZA, C.A. Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 1331-1336, 2008.
- (83) CARDOSO, E.M. Programa de Integração CNEN. Módulo Informação Técnica. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/PIC.pdf>. Acesso em: 24 abril 2009.
- (84) BRYANT, P.E. Enzymatic restriction of mammalian cell DNA using Pvu II and Bam HI: evidence for the double-strand break origin of chromosomal aberrations. **International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry & Medicine**, London, v. 46, p. 57-65, 1984.
- (85) THACKER, J. The nature of mutants induced by ionizing radiation in cultured hamster cells. III. Molecular characterization of HPRT-deficient mutants induced by gamma-rays or alpha-particles showing that the majority have deletions of all or part of the hprt gene. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 160, n. 3, p. 267-275, 1986.
- (86) HOERAUF, K.H.; SCHRÖGENDORFER, K.F.; WIESNER, G.; GRUBER, M.; SPACEK, A.; KRESS, H.G.; RÜDIGER, H.W. Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide *in vitro*. **British Journal Anaesthesia**, Altrincham, v. 82, p. 268-270, 1999.
- (87) TSILIMIGAKI, S.I.; MESSINI-NIKOLAKI, N.; KANARIOU, M.; PIPERAKIS, S.M. A study on the effects of seasonal solar radiation on exposed Populations. **Mutagenesis**, Oxford, v. 18, n. 2, p. 139-143, 2003.
- (88) PRUSKI, A.M.; NAHON, S.; ESCANDE, M.L.; CHARLES, F. Ultraviolet radiation induces structural and chromatin damage in Mediterranean sea-urchin spermatozoa. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 673, p. 67-73, 2009.
- (89) HEUSER, V.D.; FREITAS, T.R.O.; SILVA, J. **Avaliação da genotoxicidade induzida por emissões de veículos automotores - *Ctenomys minutus* como organismo indicador**. 2001. 87f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.
- (90) PASQUINI, R.; MONARCA, S. Detection of mutagenic/carcinogenic compounds in unused and used motor oils. **Science of The Total Environment**, Amsterdam, v. 31, n. 1, p. 55-64, 1983.
- (91) CARMICHAEL, P.L.; NÍSHÉ, M.; PHILLIPS, D.H. DNA adducts in human and mouse skin maintained in short-term culture and treated with petrol and diesel engine lubricating oils. **Cancer Letters**, Virgínia, v. 57, n. 3, p. 229-235, 1991.
- (92) KLUMPP, Z.; ANSEL, W.; KLUMPP, G.; CALATAYUD, V.; GARREC, J.P.; HE, S.; PEÑUELAS, J.; RIBAS, A.; RO-POULSEN, H.; RASMUSSEN, S.; SANZ, M.J.; VERGNE, P. Tradescantia micronucleus test indicates genotoxic potential of traffic emissions in European cities. **Environmental Pollution**, Barking, v. 139, p. 515-522, 2006.
- (93) CLONFERO, E.; NARDINI, B.; MARCHIORO, M.; BORDIN, A.; GABBANI, G. Mutagenicity and

- contents of polycyclic aromatic hydrocarbons in used and recycled motor oils. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 368, p. 283-291, 1996.
- (94) RANALDI, R.; BASSANI, B.; PACCHIEROTTI, F. Genotoxic effects of butadiene in mouse lung cells detected by an *ex vivo* micronucleus test. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 491, p. 81-85, 2001.
- (95) VANZELLA, T.P.; MARTINEZ, C.B.R.; CÓLUS, I.M.S. Genotoxic and mutagenic effects of diesel oil water soluble fraction on a neotropical fish species. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 631, p. 36-43, 2007.
- (96) WRONSKA-NOFER, T.; WISNIEWSKA-KNYPL, J.; WYSZYSKA, K.; DZIUBALTOWSKA, E. Genotoxicity of industrial dyes under the inductive effect of ethanol on monooxygenase system in mice. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 393, p. 229-235, 1997.
- (97) REEMTSMA, T.; PUTSCHEW, A.; JEKEL, M. Industrial wastewater analysis: a toxicity-directed approach. **Waste Management**, Amsterdam, v. 19, p. 181-188, 1999.
- (98) BISWAS, S.J.; KHUDA-BUKHSH, A.R. Cytotoxic and genotoxic effects of the azo - dye *p*-dimethylaminoazobenzene in mice: A time-course study. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 587, p. 1-8, 2005.
- (99) HOSHINA, M.M.; ANGELIS, D.F.; MARIN-MORALES, M.A. Induction of micronucleus and nuclear alterations in fish (*Oreochromis niloticus*) by a petroleum refinery effluent. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 656, p. 44-48, 2008.
- (100) PEREIRA, R.S. Identificação e caracterização das fontes de poluição em sistemas hídricos. **Revista Eletrônica de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v. 1, n. 1, p. 20-36, 2004.
- (101) LINNAINMAA, K.; MERETOJA, T.; SORSA, M.; VAINIO, H. Cytogenetic effects of styrene and styrene oxide. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 58, p. 277-286, 1978.
- (102) GRILLO, C.A.; DULOUT, F.N. Cytogenetic evaluation of butylated hydroxytoluene. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 345, p. 73-78, 1995.
- (103) MONARCA, S.; FERETTI, D.; ZANARDINI, A.; MORETTI, M.; VILLARINI, M.; SPIEGELHALDER, B.; ZERBINI, I.; GELATTI, U.; LEBBOLO, E. Monitoring airborne genotoxicants in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 490, p. 159-169, 2001.
- (104) LANTZSCH, H.; GEBEL, T. Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 389, p. 191-197, 1997.
- (105) MAJER, B.J.; TSCHERKO, D.; PASCHKE, A.; WENNRICH, R.; KUNDI, M.; KANDELER, E.; KNASMÜLLER, S. Effects of heavy metal contamination of soils on micronucleus induction in *Tradescantia* and on microbial enzyme activities: a comparative investigation. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 515, p. 111-124, 2002.
- (106) COCCO, P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 379-402, 2002.
- (107) OLAYA-CONTRERAS, P.; RODRIGUEZ-VILLAMIL, J.; POSSO-VALENCIS, H.J.; CORTEZ, J.E. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 125-132, 1998.
- (108) PACHECO, A.O.; HACKEL, C. Instabilidade cromossômica induzida por agroquímicos em trabalhadores rurais na região de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1675-1683, 2002.
- (109) GROVER, P.; DANADEVI, K.; MAHBOOB, M.; ROZATI, R.; BANU, B.S.; RAHMAN, M.F. Evaluation of genetic damage in workers employed in pesticide production utilizing the Comet assay. **Mutagenesis**, Oxford, v. 18, n. 2, p. 201-205, 2003.
- (110) CAVALCANTE, D.G.S.M.; MARTINEZ, C.B.R.; SOFIA, S.H. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 655, p. 41-46, 2008.
- (111) BORTOLI, G.M.; AZEVEDO, M.B.; SILVA, L.B. Cytogenetic biomonitoring of Brazilian workers exposed to pesticides: Micronucleus analysis in buccal epithelial cells of soybean growers. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 675, p. 1-4, 2009.