

**MICRONÚCLEO COMO ESTRATÉGIA DE BIOMONITORAMENTO DE
PACIENTES DO PROGRAMA HIPERDIA**

Isadora Candido Hanel

Foz do Iguaçu/PR
2025



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

**MEDICINA – DIVERSIDADE CULTURAL
LATINO-AMERICANA**

**MICRONÚCLEO COMO ESTRATÉGIA DE BIOMONITORAMENTO DE
PACIENTES DO PROGRAMA HIPERDIA**

Isadora Candido Hanel

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências Da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina – Diversidade Cultural Latino-Americana.

Orientador: Prof. Dra. Maria Claudia Gross

Foz do Iguaçu/PR
2025

ISADORA CANDIDO HANEL

**MICRONÚCLEO COMO ESTRATÉGIA DE BIOMONITORAMENTO DE
PACIENTES DO PROGRAMA HIPERDIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências Da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina – Diversidade Cultural Latino-Americana.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Profa. Dra Maria Claudia Gross
UNILA

Profa Dra Maria Leandra Terencio
UNILA

Prof Dr Jean Franciesco Vettorazzi

Foz do Iguaçu, _____ de novembro de 2025.

Dedico este trabalho a todos que me acompanharam durante essa parte da minha caminhada de vida, que me incentivaram e contribuíram para a minha formação tanto profissional quanto pessoal.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, que me deu e dá forças todos os dias para conquistar meus sonhos e que se faz presente em nossas vidas em todos os momentos.

Agradeço à minha família, que me acompanha e me incentiva a cada passo do meu caminho.

Agradeço à professora Maria Claudia, não só por me auxiliar imensamente em cada etapa, mas sobretudo por ter deixado o processo tão mais leve.

Agradeço aos meus amigos por estarem presentes nos altos e baixos da vida, nas conquistas e nas derrotas, por estarem comigo a cada decisão tomada, e por darem leveza a esse momento tão intenso que é a faculdade.

Agradeço aos professores, por me ensinarem e me ajudarem a chegar no meu objetivo.

RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DMII) e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) são doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) intimamente associadas a processos inflamatórios e de estresse oxidativo, que podem gerar danos genéticos. A análise desses danos por meio da avaliação frequência de micronúcleos (MN) tem se mostrado uma ferramenta útil para o biomonitoramento. Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de MN na mucosa oral e em eritrócitos de indivíduos cadastrados no programa HIPERDIA, em Unidades Básicas de Saúde de Foz do Iguaçu/PR, a fim de identificar o melhor biomarcador de genotoxicidade entre os tipos celulares analisados. Foram incluídos 96 participantes com idade ≥ 35 anos, distribuídos em seis grupos: controle, DMII, pré-diabetes, HAS, DMII+HAS e pré-DMII+HAS. As lâminas foram preparadas e analisadas segundo critérios citogenéticos padronizados. Análises estatísticas foram conduzidas e revelaram que não houve diferença significativa entre os sexos, mas observou-se associação positiva entre DMII e aumento da frequência de MN, principalmente nas células da mucosa oral, reforçando o papel dessa doença na instabilidade genômica. A DMII mostrou-se o principal fator de genotoxicidade, potencializado pela coexistência de HAS. Concluiu-se que o teste de MN em mucosa oral é um método simples, acessível e sensível para o biomonitoramento de pacientes com DCNTs, com potencial aplicação na Atenção Primária à Saúde e em estratégias do SUS voltadas à prevenção de complicações metabólicas e genéticas.

Palavras-chave: danos genéticos; diabetes Mellitus tipo 2; pré-diabetes; hipertensão arterial sistêmica.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial sistémica (HAS) son enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) estrechamente relacionadas con procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, que pueden generar daños genéticos. El análisis de estos daños mediante la evaluación de la frecuencia de micronúcleos (MN) ha demostrado ser una herramienta útil para el biomonitorio. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de MN en la mucosa oral y en los eritrocitos de individuos inscritos en el programa HIPERDIA, en Unidades Básicas de Salud de Foz do Iguaçu/PR, con el fin de identificar el mejor biomarcador de genotoxicidad entre los tipos celulares analizados. Se incluyeron 96 participantes con edad ≥ 35 años, distribuidos en seis grupos: control, DMII, prediabetes, HTA, DMII+HTA y pre-DMII+HTA. Las láminas se prepararon y analizaron según criterios citogenéticos estandarizados. Se realizaron análisis estadísticos que revelaron que no hubo diferencias significativas entre los sexos, pero se observó una asociación positiva entre la DMII y el aumento de la frecuencia de MN, principalmente en las células de la mucosa oral, lo que refuerza el papel de esta enfermedad en la inestabilidad genómica. La DMII se mostró como el principal factor de genotoxicidad, potenciado por la coexistencia de HAS. Se concluye que la prueba de MN en la mucosa oral es un método sencillo, accesible y sensible para el biomonitorio de pacientes con DCNT, con potencial aplicación en la Atención Primaria de Salud y en estrategias del Sistema Único de Salud (SUS) orientadas a la prevención de complicaciones metabólicas y genéticas.

Palabras clave: daños genéticos; diabetes mellitus tipo 2; prediabetes; hipertensión arterial sistémica.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and systemic arterial hypertension (SAH) are chronic noncommunicable diseases (NCDs) closely associated with inflammatory and oxidative stress processes, which can cause genetic damage. The analysis of this damage through the evaluation of micronuclei (MN) frequency has proven to be a useful tool for biomonitoring. In this context, this study aimed to evaluate the frequency of MN in the oral mucosa and erythrocytes of individuals registered in the HIPERDIA program at Basic Health Units in Foz do Iguaçu/PR, in order to identify the best biomarker of genotoxicity among the cell types analyzed. Ninety-six participants aged ≥ 35 years were included, distributed into six groups: control, T2DM, prediabetes, SAH, T2DM+SAH, and pre-T2DM+SAH. The slides were prepared and analyzed according to standardized cytogenetic criteria. Statistical analyses were conducted and revealed that there was no significant difference between the sexes, but a positive association was observed between T2DM and increased MN frequency, mainly in oral mucosa cells, reinforcing the role of this disease in genomic instability. DMII proved to be the main factor of genotoxicity, potentiated by the coexistence of HAS. It is concluded that the MN test in oral mucosa is a simple, accessible, and sensitive method for biomonitoring patients with NCDs, with potential application in Primary Health Care and in SUS strategies aimed at preventing metabolic and genetic complications.

Key words: Genetic damage; type 2 Diabetes Mellitus; prediabetes; systemic arterial hypertension.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
AGE	Glicação avançada de proteínas e lipídios
APS	Atenção Primária à Saúde
DBHA	Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial
DCNTs	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	High Density Lipoprotein
IC	Intervalo de Confiança
ILACVN	Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
MN	Micronúcleos
NO	Óxido Nítrico
P	Nível de Significância
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PR	Paraná
pré-DM2	Pré-diabetes
RAGE	Receptores Específicos
RL	Radical Livre
RVP	Resistência Vascular Periférica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TTGO	Teste de Tolerância Oral à Glicose
UNIDEP	Centro Universitário de Pato Branco
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana

USF

Unidade de Saúde da Família

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 DESENVOLVIMENTO	15
2.1 MATERIAL E MÉTODOS	15
2.2 RESULTADOS	16
2.3 DISCUSSÃO	20
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo II (DMII) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) são consideradas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) com prevalência na população brasileira que causa preocupação em decorrência de agudizações, que podem exigir maior atenção médica e inclusive levar a óbito, especialmente em decorrência de problemas cardiovasculares. Para evitar esses problemas, foi implementado o programa HIPERDIA na Atenção Primária à Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS). Esse programa garante a saúde da comunidade por meio de uma equipe multidisciplinar de profissionais, que facilita o acesso aos cuidados essenciais, fornece orientações essenciais para o autocuidado dos usuários e suas famílias, promove melhoria do estilo e qualidade de vida, além de efetuar o monitoramento pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) (LIMA et al., 2019; SOUZA e COSTA, 2020; MACHADO et al., 2021; SANTOS et al, 2024).

O DMII é uma condição crônica resultante de uma combinação de predisposição genética e fatores ambientais, na qual a insulina não consegue exercer seus efeitos adequadamente, levando à hiperglicemia devido à resistência à insulina (OLIVEIRA et al., 2023). Um dos principais fatores que contribui para a desregulação dos níveis de glicose no sangue e do metabolismo lipídico é a ausência de mecanismos compensatórios nas células β , que não conseguem superar a resistência à insulina que se desenvolve periférica e progressivamente. Além da ação de hormônios e organocinas, a regulação inadequada da glicose e a hiperglicemia persistente no DMII estão ligadas a alterações metabólicas. Metabólitos provenientes de diferentes tecidos, como a glicose e os ácidos graxos livres (AGL), exercem influência significativa sobre a patologia, resultando em remodelação metabólica que afeta a homeostase fisiológica (SANCHES et al., 2021). Essa situação se agrava com a exposição a fatores ambientais, como sobrepeso e sedentarismo, que levam a uma sobrecarga celular, caracterizada por um aumento de glicose e AGL nas células dependentes de insulina. O metabolismo desses compostos gera radicais livres, resultando em estresse oxidativo. Em resposta a essa sobrecarga, as células acabam se tornando resistentes à ação da insulina. Por outro lado, as células que não dependem de insulina também sofrem com a sobrecarga de glicose e AGL, levando ao estresse oxidativo e à disfunção endotelial. A exposição crônica a esses

metabólitos contribui para a progressão do DMII e para o surgimento de danos oxidativos, que estão relacionados a processos de morte celular e mutações (MCLELLAN *et al.*, 2007, JUNIOR, 2011).

Considerando esse contexto, é recomendado o rastreamento de DMII para todos os indivíduos com idade maior ou igual a 35 anos e para adultos com sobrepeso ou obesidade, que apresentem risco alto ou muito alto de apresentarem diabetes segundo o questionário Finnish Diabetes Risk Score e/ou que tenham pelo menos um fator de risco adicional para DMII, sendo eles: história familiar de DMII em parente de primeiro grau, história de doença cardiovascular, hipertensão arterial, HDL abaixo de 35 mg/dl, triglicerídeos acima de 250 mg/dl, síndrome de ovários policísticos, acantose nigricans e sedentarismo (LINDSTRÖM *et al.*, 2003; BARIM *et al.* 2020; RODACHI *et al.*, 2024). É recomendado utilizar como critérios de diagnóstico de DMII: glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, HbA1c maior ou igual a 6,5%, glicemia no TTGO-1h maior ou igual a 209 mg/dl ou glicemia no TTGO- 2h maior ou igual a 200 mg/dl (RODACHI *et al.*, 2024). Porém, podem ser identificadas pessoas com hiperglicemia leve, classificados como pré-diabéticos (pré-DM2). Embora nem todos esses evoluam para DM2, também devem ser rastreados e acompanhados (RODACHI *et al.*, 2024; BERGMAN *et al.*, 2024; ADAPPC; 2024).

Já a HAS é caracterizada por aumento da pressão arterial (PA) em duas ou mais leituras em duas ou mais ocasiões diferentes acima de 140/90mmHg (BARROSO *et al.*, 2020). Entretanto, em 2025, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), juntamente com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), produziu a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2025 (DBHA 2025), que estabelece outra faixa de PA, sendo considerada pressão arterial elevada a pressão arterial sistólica (PAS) entre 120 e 139 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) entre 70 e 89 mmHg (BRANDÃO *et al.*, 2025). Fatores genéticos e ambientais estão associados e contribuem para o surgimento das patologias, as quais estão embasadas no aumento da resistência vascular periférica (RVP) e na disfunção endotelial, gerando uma PA sustentada (ALBUQUERQUE *et al.*, 2024). Esse aumento de PA crônico é devido a um estado de inflamação decorrente de disfunção endotelial mediada pela reduzida disponibilidade de óxido nítrico (NO), por conta de uma disparidade entre a sua produção e sua degradação em radical livre (RL), e pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, em razão da maior RVP derivada desses RL. Isso gera um ciclo de estresse oxidativo que pode levar a danos celulares

(BARROSO, *et al.*, 2020). Pacientes com PA elevada possuem maior risco de eventos cardiovasculares do que a população geral, mesmo não estando na categoria “hipertensão” (MENSAH *et al.*, 2023).

De maneira geral, ocorre tendência significativa de aumento do dano genômico em indivíduos com doenças metabólicas. Os estados inflamatórios crônicos, tais como os observados na diabetes e hipertensão arterial sistêmica, contribuem para o estresse oxidativo, que podem causar danos ao DNA e prejudicar as funções celulares, levando a mutações e aumentando os riscos de células, tecidos e órgãos disfuncionais. Estes danos podem ser avaliados pela determinação da frequência de micronúcleos (TONELINE *et al.*, 2014; FRANZKE *et al.*, 2020; FENECH *et al.*, 2021)

Os micronúcleos (MN) se formam a partir de fragmentos de cromossomos/cromátides acêntricos que se segregam do fuso durante a mitose, sendo deslocados e enclausurados por uma membrana nuclear. Fragmentos de cromossomos e cromátides acêntricas ocorrem quando há um defeito no mecanismo de reparo do DNA ou quando existe dano ao DNA que excede a capacidade de reparo. Já cromossomos inteiros podem ser mal segregados, formando MN, quando há proteínas de cinetócoro defeituosas que ajudam na montagem do fuso mitótico devido à hipometilação de citosina e histonas. Ainda, defeitos no ponto de checagem da mitose e amplificação anormal do centrômero são outras causas da má segregação de cromossomos inteiros (CARRARD *et al.*, 2007; FENECH *et al.*, 2011; KADEMANE & KARIKALAN, 2016).

Aumento significativo na frequência de micronúcleos em mucosa oral de indivíduos com DM2 indica que o diabetes tipo 2 induz danos genéticos, contribuindo para disfunções celulares e comorbidades associadas, e que a atividade física isolada pode não ser suficiente para prevenir esses efeitos ao nível celular (ALMEIDA *et al.*, 2025). Contudo, não existem estudos que demonstrem uma associação direta entre a frequência de micronúcleos em células da mucosa oral e da hipertensão arterial e tampouco na combinação das duas patologias.

Considerando que evidências apoiam a aplicação de micronúcleos (MN) como biomarcadores genômicos plausíveis para o risco de doenças de desenvolvimento e degenerativas, bem como preditivos do agravamento de patologias (UCHÔA e MAGALHÃES, 2020; FENECH *et al.* 2021), a proposta deste trabalho foi avaliar a frequência de micronúcleos na mucosa oral e de eritrócitos de indivíduos do programa

HIPERDIA e verificar qual seria o melhor biomarcador para acompanhamento dos pacientes.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Humana do Centro Universitário de Pato Branco - UNIDEP (CAAE: 59991422.7.0000.9727, parecer número 5.753.402). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por aqueles que manifestaram interesse em participar da pesquisa. Foram utilizados como critérios de inclusão: ambos os sexos, idade acima de 35 anos e morador de Foz do Iguaçu, PR. Como critérios de exclusão foram utilizados: gestantes, diabéticos não pertencentes ao tipo 2, vegetarianos e pessoas submetidas à cirurgia bariátrica. Um total de 96 indivíduos foram amostrados e posteriormente estratificados por sexo, idade e patologias associadas. Amostras de sangue periférico e de mucosa oral foram coletadas, sendo utilizadas para confecção de lâminas por meio de esfregaço. As lâminas foram secas e posteriormente fixadas com metanol por 10 minutos, sendo na sequência coradas com Giemsa 5% por 10 minutos (SCHLEGEL et al., 1986, com modificações).

As análises foram realizadas em microscópio óptico, para a identificação de MN. Em cada lâmina de mucosa oral foram analisadas 40 células e de cada lâmina de esfregaço sanguíneo, 2000 eritrócitos por indivíduo, sendo os resultados indicados em porcentagem para facilitar a comparação. As análises dos micronúcleos foram efetuadas com ampliação de 1000x, sendo utilizados como critérios: intensidade da cromatina e o padrão de coloração semelhante ao do núcleo principal, membrana nuclear claramente identificada, formato circular, separado do núcleo principal sem sobreposição às organelas visíveis, porém dentro do mesmo citoplasma do núcleo principal e no mesmo plano óptico, de diâmetro entre 1/16 a 1/3 desses de forma a garantir uma investigação precisa. Para a análise de micronúcleo de eritrócitos foram considerados como critérios adicionais a morfologia arredondada e os prováveis micronúcleos não poderiam sair de foco com outros grânulos encontrados fora das células (FENECH, 2000).

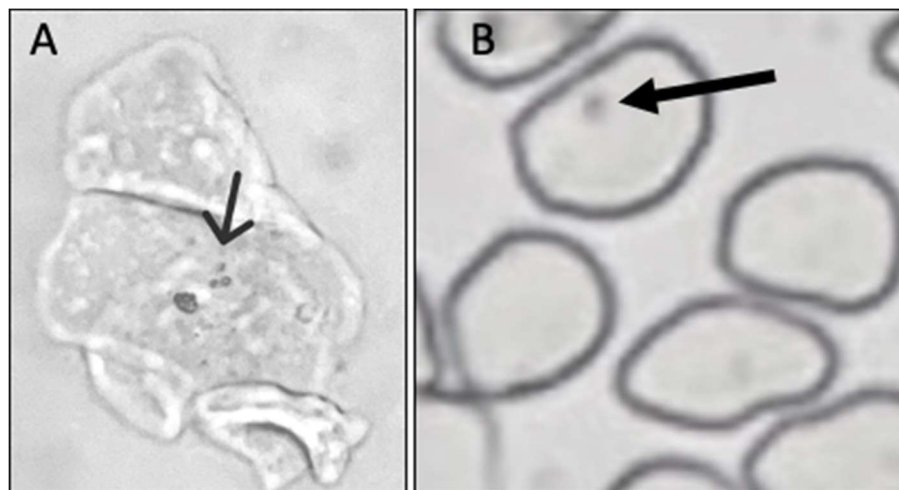
Os indivíduos foram separados em seis grupos, sendo: Grupo 1: sem patologias; Grupo 2: Diabetes tipo II; Grupo 3: Pré-diabetes tipo II; Grupo 4: Hipertensão arterial sistêmica; Grupo 5: Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica; Grupo 6: Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica, de acordo com diagnóstico médico prévio, constante das fichas de acompanhamento médico do município. A análise

estatística das variáveis quantitativas (número de MN) foi realizada por meio de um software “GraphPad Software - Prism 10 - versão 10.4.0”, o qual avaliou estatisticamente de forma precisa a normalidade dos dados e a significância entre eles. Com um Intervalo de Confiança (IC) de 95% e um Nível de Significância (p) de 5% ou 0,05, realizou-se o Teste de Mann-Whitney, utilizado para amostras não paramétricas, quando os dados não seguem uma distribuição normal e os grupos analisados têm tamanhos amostrais diferentes.

2.2 RESULTADOS

Um total de 70 mulheres e 26 homens tiveram suas lâminas de mucosa oral e esfregaço sanguíneo analisadas com relação ao número de MN de células de mucosa oral (Figura 1A) e MN em eritrócitos (Figura 1B), respectivamente.

Figura 1 – Células coradas com Giemsa 5% evidenciando nas setas: A) MN em células de mucosa oral; B) MN em eritrócito.



Fonte: o autor, 2023.

Os indivíduos foram agrupados por grupos, sexo e número de indivíduos. Os resultados da idade média em anos, do número médio e frequência de MN de células da mucosa oral e de eritrócitos estão indicados na tabela 1.

TABELA 1 – Frequência de MN em células de mucosa oral e eritrócitos, por grupo de análise, demonstrando também o número de indivíduos por sexo e idade média em anos. Legenda: M (masculino) e F (feminino). Grupo 1: sem patologias; Grupo 2: Diabetes tipo II; Grupo 3: Pré-diabetes tipo II; Grupo 4: Hipertensão arterial sistêmica; Grupo 5: Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica; Grupo 6: Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica.

GRUPO	SEXO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS	MÉDIA DE IDADE (ANOS)	PORCENTAGEM DE CÉLULAS DE MUCOSA ORAL COM MICRONÚCLEOS	PORCENTAGEM DE ERITRÓCITOS COM MICRONÚCLEOS
Grupo 1 (SEM PATOLOGIAS)	M	5	47,8	3%	0%
	F	21	48,4	2,02%	0,18%
Grupo 2 (DM 2)	M	6	54,67	19,6%	0,14%
	F	5	57,8	14,5%	0,34%

GRUPO	SEXO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS	MÉDIA DE IDADE (ANOS)	PORCENTAGEM DE CÉLULAS DE MUCOSA ORAL COM MICRONÚCLEOS	PORCENTAGEM DE ERITRÓCITOS COM MICRONÚCLEOS
Grupo 3 (Pré-DM2)	M	2	68,5	10%	0,23 %
	F	5	59	1,5%	0,01%
Grupo 4 (HAS)	M	3	55	0%	0,02%
	F	15	60,4	3,2%	0,22%
Grupo 5 (DM2 e HAS)	M	9	60,44	13,33%	0,28%
	F	13	56,7	13,1%	0,21%
Grupo 6 (Pré-DM2 e HAS)	M	1	68	0%	0%

GRUPO	SEXO	NÚMERO DE INDIVÍDUOS	MÉDIA DE IDADE (ANOS)	PORCENTAGEM DE CÉLULAS DE MUCOSA ORAL COM MICRONÚCLEOS	PORCENTAGEM DE ERITRÓCITOS COM MICRONÚCLEOS
	F	11	55,91	5,23%	0,2%

Fonte: O autor, 2023.

Com relação à frequência de micronúcleos de células de mucosa oral e eritrócitos, não há diferença significativa entre os sexos para todos os grupos (Tabela 2). Portanto, como não há diferenças significativas entre os sexos dentro dos grupos, a análise entre os grupos foi realizada em conjunto.

TABELA 2 – p-valores entre os sexos comparados por grupos e tipos celulares amostrados. Grupo 1: sem patologias; Grupo 2: Diabetes tipo II; Grupo 3: Pré-diabetes tipo II; Grupo 4: Hipertensão arterial sistêmica; Grupo 5: Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica; Grupo 6: Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica.

P-VALOR ENTRE OS SEXOS	MUCOSA ORAL	Eritrócitos
Grupo 1 (SEM PATOLOGIA)	0.916708096344362	0.0917136646
Grupo 2 (DM II)	0.4048324636058783	0.3569018258
Grupo 3 (PRÉ-DMII)	0.6691408878405654	0.0544834105
Grupo 4 (HAS)	0.0687202919	0.2632054983
Grupo 5 (DM II E HAS)	0.3998513392	0.4786927793
Grupo 6 (PRÉ-DMII E HAS)	0.231302188	0.1868937749

Fonte: o autor, 2023.

Diferença significativa na frequência de micronúcleos entre os grupos foram reveladas nos eritrócitos e células da mucosa oral (Quadro 1). Contudo, as células da mucosa oral são melhores biomarcadores:

- Micronúcleo em células de eritrócitos:
 - Sem patologias (grupo 1) versus Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica (grupo 5) ($p=0,00689$).
- Micronúcleos em células de mucosa oral:
 - Sem patologias (grupo 1) versus Diabetes tipo II (grupo 2) ($p=0,0000034$);
 - Diabetes tipo II (grupo 2) versus Pré-diabetes tipo II (grupo 3) ($p=0,0053$);
 - Diabetes tipo II (grupo 2) versus Hipertensão arterial sistêmica (grupo 4) ($p=0,00003$);
 - Diabetes tipo II (grupo 2) versus Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica (grupo 6) ($p=0,00064$);
 - Pré-diabetes tipo II (grupo 3) versus Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica (grupo 5) ($p=0,007$);
 - Hipertensão arterial sistêmica (grupo 4) versus Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica (grupo 5) ($p=0,000005$);
 - Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica (grupo 5) versus Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica (grupo 6) ($p=0,0006$).

Ressalta-se que não houve diferença significativa revelada por análise na frequência de micronúcleos de mucosa oral entre indivíduos sem patologias e pré-diabéticos (grupo 1 x grupo 3); indivíduos sem patologias e portadores de hipertensão arterial sistêmica (grupo 1 x grupo 4) e indivíduos sem patologia e pré-diabéticos tipo II, com hipertensão arterial sistêmica (grupo 1 x grupo 6) (quadro 1).

Tabela 3 – Valores de p para cada comparação de grupos (1 a 6) para MN de eritrócitos e mucosa oral nas partes superior e lado direito e inferior e lado esquerdo do quadro, considerando como divisor os quadrados pretos assinalados com X. As diferenças significativas ($p < 0,05$) estão destacadas em vermelho. Grupo 1: sem

patologias; Grupo 2: Diabetes tipo II; Grupo 3: Pré-diabetes tipo II; Grupo 4: Hipertensão arterial sistêmica; Grupo 5: Diabetes tipo II e Hipertensão Arterial Sistêmica; Grupo 6: Pré-diabetes tipo II e hipertensão arterial sistêmica.

	ERITRÓCITOS						
		1	2	3	4	5	6
MUCOSA ORAL	1	X	0.09636 60833	0.87811 99474	0.27283 89676	0.00687 96707	0.11437 42156
	2	0.00000 33827	X	0.08670 90225	0.38222 92895	0.71487 89373	0.85202 42723
	3	0.88697 6937	0.00532 2509	X	0.38521 18941	0.01178 7236	0.09250 2488
	4	0.76952 54739	0.00002 97583	0.79574 08865	X	0.06631 71562	0.51628 1281
	5	3.10214 963360 693	0.18428 71419	0.00707 51798	0.00000 54884	X	0.36277 43281
	6	0.12940 18414	0.00063 85961	0.29153 98838	0.27081 7475	0.00060 59501	

Fonte: o autor, 2023.

2.3 DISCUSSÃO

A diferença numérica expressiva entre os participantes do sexo feminino e masculino provavelmente está relacionada à maior prevalência e adesão feminina aos programas de Atenção Primária à Saúde. MUZY *et al.* (2021) observaram que aproximadamente 80% dos usuários das Unidades de Saúde da Família (USF) são mulheres, refletindo a tendência de maior busca por acompanhamento médico e diagnóstico de doenças metabólicas nesse grupo. Tal característica se repetiu neste

estudo, embora se tenha verificado discreta tendência a maiores médias de micronúcleos (MN) entre os homens.

No panorama nacional, observa-se tendência preocupante de crescimento simultâneo da DMII e da HAS, cuja prevalência em adultos passou de 5,5% e 22,4% em 2006 para, respectivamente, 10,2% e 27,9% em 2023, predominando em mulheres (BRASIL, 2024). Esse contexto reforça a relevância de aprofundar abordagens de vigilância genômica em saúde pública, visando detectar precocemente o impacto celular dessas doenças sobre populações vulneráveis.

A análise comparativa entre os dois tipos celulares evidenciou maior sensibilidade da mucosa oral em relação aos eritrócitos, sendo o primeiro uma boa estratégia a ser implementada em ações de biomonitoramento. Essa diferença pode ser explicada pela alta taxa de renovação e pelo caráter nucleado das células epiteliais, que respondem rapidamente a agressões químicas e metabólicas, refletindo de maneira mais imediata os danos genotóxicos. Já os eritrócitos maduros, ao perderem o núcleo durante a eritropoiese, só exprimem eventos genéticos que ocorreram em fases iniciais do amadurecimento celular, o que provavelmente justifica sua baixa frequência aparente de micronúcleos (CARRARD, 2007; FENECH, 2000). Considerando que o teste de MN em células da mucosa oral é um método simples, rápido, sensível, de baixo custo, minimamente invasivo e que necessita de pouca estrutura laboratorial para análise, este torna-se viável para o biomonitoramento genético em larga escala. A inserção rotineira desse ensaio no contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), particularmente no âmbito do programa HIPERDIA, pode ampliar a capacidade de rastreamento precoce e favorecer medidas preventivas individualizadas.

Observou-se neste trabalho que o DMII exerce influência significativamente maior sobre a frequência de MN quando comparado à HAS isolada. Tal achado pode ser atribuído ao curso silencioso do diabetes, que promove hiperglicemia crônica e exposição prolongada ao estresse oxidativo, fatores determinantes na indução de quebras cromossômicas e mutações (OLIVEIRA *et al.*, 2023). A glicação avançada de proteínas e lipídios (AGEs) gera espécies reativas de oxigênio que se ligam a receptores específicos (RAGE), estimulando vias inflamatórias e reduzindo a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a catalase. Essa cascata compromete a homeostase redox celular e reduz a eficiência dos mecanismos de reparo do DNA, resultando em aumento expressivo de danos genéticos observáveis sob a forma de micronúcleos (FENECH, 2011; SANCHES *et al.*, 2023). Ainda,

ALMEIDA *et al.* (2025) observaram que pacientes com DMII apresentaram aumento similar na frequência de MN independentemente da prática relatada de exercícios, sugerindo que o benefício protetor da atividade física se manifesta apenas sob condições de regularidade e intensidade adequadas. Portanto, estudos controlados, com mensuração fisiológica do esforço e análise longitudinal, são necessários para elucidar a real influência da atividade física sobre o estresse oxidativo e a instabilidade genômica em indivíduos com doenças metabólicas.

No presente trabalho a associação entre DMII e HAS demonstrou um efeito aditivo sobre a frequência de MN, indicando sinergismo metabólico na geração de dano genético. A coexistência dessas patologias intensifica a inflamação sistêmica, eleva a produção de espécies reativas de oxigênio e reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), culminando em disfunção endotelial e maior instabilidade cromossômica. TONELINE *et al.* (2014) já haviam destacado que a presença de múltiplos distúrbios crônicos potencializa o risco de danos citogenéticos, uma vez que compartilham mecanismos inflamatórios e oxidativos convergentes. Por outro lado, a ausência de diferença significativa em indivíduos com pré-diabetes sugere que níveis glicêmicos levemente elevados, mas ainda não crônicos, não são suficientes para induzir danos expressivos no DNA. Isso reforça a possibilidade de que a genotoxicidade se desenvolva de forma progressiva com o agravamento do descontrole metabólico.

Não foi observada diferença significativa entre a frequência de micronúcleos entre indivíduos sem patologias e portadores de hipertensão arterial sistêmica. Ao contrário da diabetes tipo II, a HAS, apesar de também ter início em parte silencioso, por vezes cursa com cefaleia (OIGMAN, 2014), o que facilita sua percepção e diagnóstico. A ausência de aumento expressivo na frequência de micronúcleos em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica isolada pode ser explicada pelas diferenças fisiopatológicas entre essa condição e o diabetes mellitus tipo 2. Enquanto o DMII promove hiperglicemia crônica, glicação de proteínas e lipídios e geração contínua de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em quebras cromossômicas e falhas de reparo do DNA (FENECH, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2023), a HAS atua predominantemente sobre a função vascular, produzindo lesões estruturais no endotélio e remodelamento das paredes arteriais, com menor interferência direta nas etapas de replicação e integridade do material genético. Nessa condição, o estresse oxidativo é transitório e geralmente neutralizado por mecanismos compensatórios antioxidantes endoteliais, evitando a formação de lesões nucleares detectáveis.

Assim, o padrão observado reforça que a hipertensão isolada desencadeia danos fisiológicos e hemodinâmicos, mas não necessariamente danos genômicos, enquanto o DMII, pelo caráter metabólico e cumulativo, constitui agente genotóxico mais relevante. De acordo com Toneline et al. (2014), a ausência de elevação significativa na frequência de MN em hipertensos indica que seus mecanismos patológicos atuam de forma indireta, sem impacto substancial sobre o DNA nuclear, diferenciando-a de outras doenças crônicas não transmissíveis de natureza eminentemente metabólica.

Entre as limitações do presente estudo, destacam-se o número restrito de participantes, a predominância feminina na amostra e a ausência de controle de variáveis clínicas importantes, como tempo de diagnóstico, uso de medicamentos hipoglicemiantes ou anti-hipertensivos e hábitos alimentares. Esses fatores podem influenciar diretamente a formação de micronúcleos e, portanto, devem ser controlados em investigações futuras. Recomenda-se ainda o acréscimo de marcadores complementares de genotoxicidade, como ensaios de cometa ou detecção de pontes nucleoplasmáticas, para ampliar a compreensão da dinâmica dos danos cromossômicos.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos reforçam o papel dos micronúcleos (MN) como biomarcadores genômicos confiáveis e sensíveis para o monitoramento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), especialmente Diabetes Mellitus tipo 2 (DMII) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). A validação de sua aplicabilidade no contexto clínico e de saúde pública amplia a perspectiva de biomonitoramento celular preventivo, capaz de direcionar políticas de rastreio e acompanhamento personalizado.

O ensaio de micronúcleos em mucosa oral confirmou-se como o melhor bioindicador entre os analisados, com maior sensibilidade. Além disso, o teste apresenta vantagens práticas em relação ao ensaio em eritrócitos: é menos invasivo, mais rápido, de baixo custo e facilmente executável em ambientes laboratoriais da Atenção Primária à Saúde, sendo potencialmente incorporável às rotinas do programa HIPERDIA.

Conclui-se que a DMII constitui o principal indutor de genotoxicidade, agravada, em alguns casos, pela coexistência de HAS. Esses danos não estão associados ao sexo, mas à presença e à cronicidade das doenças metabólicas, reforçando a importância do controle glicêmico, pressórico e oxidativo como medidas estratégicas de prevenção de complicações moleculares e genômicas.

A consolidação de testes genotóxicos simples e acessíveis como o de MN permite transformar o monitoramento genético em uma ferramenta poderosa dentro do SUS, capaz de contribuir para ações de prevenção, triagem e educação em saúde. A incorporação dessa metodologia nas práticas de vigilância das Unidades Básicas de Saúde amplia o escopo do cuidado, conectando a biologia molecular à saúde coletiva.

Para o futuro, recomenda-se a execução de estudos longitudinais e multicêntricos, com amostras amplas e heterogêneas, que avaliem a relação entre controle metabólico, uso de antioxidantes, estilo de vida e reversibilidade do dano genético. A validação de biomarcadores genômicos como o teste de MN pode abrir novas perspectivas para o monitoramento personalizado de DCNTs, fundamentando políticas públicas de saúde genética e metabólica integradas e sustentáveis.

REFERÊNCIAS

AGRANONIK, Marilyn; HIRAKATA, Vania Naomi. Cálculo de tamanho de amostra: proporções. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/303443071_Calculo_de_tamanho_de_amostra_proporcoes. . Acesso em: 23 jun. 2024

ALMEIDA, Taiane Nogueira; VETTORAZZI, Jean Franciesco; GRIGNET, Rodrigo Juliano; PINEZI JUNIOR, Ademar; GROSS, Maria Claudia. The impact of physical exercise on the presence of micronuclei in buccal mucosa cells in individuals with different glycemc states. Anais da Academia Brasileira de Ciências, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, e20240800, 2025. DOI: 10.1590/0001-3765202520240800. Disponível em: www.scielo.br/aabc. Acesso em: 13 nov. 2025. ISSN Impresso 0001-3765 | ISSN Online 1678-2690.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078589>. . Acesso em: 23 jun. 2024.

BARIM, Estela Maria. Translation and cultural adaptation into Brazilian Portuguese of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) and reliability assessment. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555929>. . Acesso em: 23 jun. 2024.

BERGMAN, Michael; MANCO, Melania; SATMAN, Ilhan; CHAN, Juliana; SCHMIDT, Maria Inês; SESTI, Giorgio; et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38458916>. .

BRANDÃO, Andréa Araujo, RODRIGUES, Cibele Isaac Saad, BORTOLOTTI, Luiz Aparecido, ARMSTRONG, Anderson da Costa, MULINARI, Rogério Andrade, FEITOSA, Audes Diógenes de Magalhães, et al. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2025. Arq. Bras. Cardiol., v. 122, n. 9, e20250624, out. 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Nacional de Saúde 2024-2027. 2024. Disponível em <https://digisusgmp.saude.gov.br/storage/conteudo/W2jOMcLWqx1wLMZMqx7Y6MMVFCjxGgR1WzGlcOqC.pdf>. Acesso em 01 outubro 2024.

BARROSO, Walmir Kennedy Siqueira, *et. al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Disponível em: <https://dspace.inc.saude.gov.br/items/f1e2f3d8-2c4a-417c-b14d-6afc53c0a6b9>. . Acesso em: 10 agosto 2025.

CARRARD, Vinicius Coelho. Teste dos micronúcleos – um biomarcador de dano genotóxico em células descamadas da mucosa bucal. Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre. Porto Alegre. Vol. 48, n. 1/3, p. 77-81, jan./dez. 2007.

FENECH, Michael. The in vitro micronucleus technique. Mutation research,

Amsterdam, v. 455, n. 1–2, p. 81–95, nov. 2000. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00065-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113469/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

FENECH, Michael. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 125–132, jan. 2011.

FENECH, Michael. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*, Oxford, v. 26, n. 1, p. 125–132, jan. 2011.

FRANZKE, Bernhard; SCHWINGSHACKL, Lukas; WAGNER, Karl-Heinz. Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity – A systematic review and meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, [s.l.], v. 786, p. 108343, out./dez. 2020.

JUNIOR, Orlando Cavezzi. Biomonitoramento citogenético em pacientes periodontais portadores de Diabetes Mellitus tipos 2. Disponível em: <https://tede2.usc.br:8443/jspui/handle/tede/138>. Acesso em: 23 jun. 2024.

KADEMANE, Kumaraswamy; KARIKALAN, Baran. Micronucleus – Applications in non-communicable diseases. *International Journal of Innovative and Applied Research*, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 32–37, abr. 2016.

LINDSTRÖM, Jaana; TUOMILEHTO, Jaakko. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 26, n. 3, p. 725–731, mar. 2003.

LIMA, F. L., de SOUSA, J. F., da SILVA, K. R. O., BABA, R. S. R., MEDINO, Y. M. S., dos SANTOS, S. L., da SILVA, B. L. M. Relevância da roda de conversa no Programa HIPERDIA: foco na alimentação saudável e atividade física. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [s.l.], v. 23, supl., p. 1–6, maio 2019.

MACHADO, Maria de Fátima Antero Sousa, et al. Trabalho em equipes multiprofissionais na atenção primária no Ceará: porosidade entre avanços e desafios. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 45, n. 131, p. 987–997, out./dez. 2021.

MCLELLAN, Kátia Cristina Portero; BARBALHO, Sandra Maria; CATTALINI, Marino; LERARIO, Antonio Carlos. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515–524, set./out. 2007.

MENSAH, George A.; FUSTER, Valentin; MURRAY, Christopher J. L.; ROTH, Gregory A.. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022. *Journal of the American College of Cardiology*, Estados Unidos, v. 82, n. 25, p. 2350–2473, dez. 2023

MUZY, Jéssica; CAMPOS, Mônica Rodrigues; EMMERICK, Isabel; SILVA, Raulino Sabino da; SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade. Prevalência de diabetes mellitus

e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 5, p. 1–27, maio 2021.

OIGMAN, W.. Sinais e sintomas em hipertensão arterial. *Jornal Brasileiro de Medicina*, Rio de Janeiro, v. 102, n. 5, set./out. 2014.

OLIVEIRA, Mariana Sales; COSTA, Giovani Davanço; RODRIGUES, Gustavo Galarza; CASTRO, Henrique Ulisses Duarte de; SAMPAIO, Victor Veitas Lopes (Autores do artigo). Diabetes Mellitus tipo 2 – uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 24074–24085, set./out. 2023.

RODACKI, M., COBAS, R.A., ZAJDENVERG, L., SILVA JÚNIOR, W.S., GIACAGLIA, L., CALLIARI, L.E., NORONHA, R.M., VALERIO, C., CUSTÓDIO, J., SCHARF, M., BARCELLOS, C.R.G., TOMARCHIO, M.P., DA SILVA, M.E.R., DOS SANTOS, R.F., ALMEIDA-PITITO, B., NEGRATO, C.A., GABBAY, M., BERTOLUCI, M. Diagnóstico de diabetes mellitus. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, São Paulo, ed. 2025, p. 1–27, out. 2025.

SANTOS, Franciomar Silva dos; ROCHA, Rogério Zurra da; PEREIRA, Pabloena da Silva. Acolhimento da enfermagem em unidade básica de saúde no programa da hiperdia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, Macapá, v. 6, n. 6, p. 1248–1262, jun. 2024.

SANCHES, Jose Marcos; ZHAO, Li Na; SALEHI, Albert; WOLLHEIM, Claes B.; KALDIS, Philipp. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *The FEBS Journal*, [s.l.], v. 290, n. 3, p. 620–648, fev. 2023.

SCHLEGEL, R.; MACGREGOR, J. T.; EVERSON, R. B.. Assessment of cytogenetic damage by quantitation of micronuclei in human peripheral blood erythrocytes. *Cancer Research*, [s.l.], v. 46, n. 7, p. 3717–3721, jul. 1986.

SOUSA, Aldenora de Oliveira; COSTA, Andrea Vieira Magalhães. HIPERDIA: programa para a melhoria do controle dos pacientes com hipertensão arterial e diabetes mellitus da Estratégia da Saúde da Família do “Santinho I e II” em Barras-PIAUÍ. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/14803>. Acesso em: 23 jun. 2024.

TONELINE, Marcelo Torquato; BOSCHINI FILHO, Júlio; RODRIGUEIRO, Débora Aparecida; NOVO, Neil Ferreira. Frequência de micronúcleos e outras alterações nucleares em pacientes portadores de diabetes mellitus. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, Sorocaba, v. 16, n. 2, p. 80–85, jun. 2014.

UCHÔA, Isabela Soares; MAGALHÃES, Maria do Amparo Veloso. Teste de Micronúcleo: um importante biomarcador celular. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 3851–3857, mar./abr. 2020.

UCHÔA, Isabela Soares; MAGALHÃES, Maria do Amparo Veloso. Teste de

Micronúcleos como biomarcador para pacientes com patologias diversas: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, Teresina, v. 27, n. 1, p. 78–83, jun./ago. 2019.