



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

**INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS:
 UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA**

**GENOTOXICITY INDUCTION BY SYNTHETIC ANTI-HYPERTENSIVE DRUGS: A REVIEW ON
 HEALTH RISK AND DNA DAMAGE DETECTION TESTS**

**INDUCCIÓN DE GENOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS SINTÉTICOS:
 UNA REVISIÓN DE PRUEBAS DE DETECCIÓN DE RIESGOS PARA LA SALUD Y DAÑOS AL
 ADN**

Daniele de Araújo Moysés¹, Natasha Costa da Rocha Galucio², Waldecleyson da Silva Barbosa³, Igor de Lima Rodrigues³, Juliane Larissa Barbosa Santos³, Valdineia Santos Vale³, Ionara Antunes Terra³, Regianne Maciel dos Santos Correa³

e4124536

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i12.4536>

PUBLICADO: 12/2023

RESUMO

A indução de genotoxicidade por medicamentos sintéticos pode ocasionar vários riscos à saúde da população. Quanto à segurança biológica de fármacos, é de extrema importância verificar se estes apresentam alguma ação que possa causar dano à célula, como lesões que provocam patologias nos indivíduos que façam uso destes medicamentos. Existe uma variedade de testes utilizados como parâmetros avaliativos e mensurativos úteis na determinação de genotoxicidade, além de investigar os mecanismos celulares para indução de danos no material genético, assegurando deste modo a disponibilização de medicamentos com o menor risco de toxicidade aos pacientes. Desta forma, a presente pesquisa teve o intuito de avaliar a literatura disponível sobre a indução de genotoxicidade por medicamentos sintéticos anti-hipertensivos de fácil acesso da população. Este estudo é metodologicamente estruturado por meio de revisão integrativa da literatura de caráter exploratório. Foram incluídas publicações nacionais e internacionais, dos últimos 10 anos, dos bancos de dados. Os resultados obtidos nessa pesquisa demonstraram que os medicamentos anti-hipertensivos enalapril, pindolol, carvedilol, hidroclorotiazida, apresentaram, por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo*, quadro lesivo ao DNA, podendo induzir morte celular ou processos mitóticos variáveis, desencadeando processo oncogênico. Para avaliação desses danos foi observado que os ensaios Micronúcleo e Cometa são os mais utilizados por pesquisadores em seus estudos de genotoxicidade. Logo, a pesquisa de genotoxicidade é importante, pois visa à prevenção e o controle desses medicamentos, dos possíveis riscos da exposição humana e apontar novos caminhos e soluções.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-hipertensivos. Genotoxicidade. Danos ao DNA.

ABSTRACT

*The induction of genotoxicity by synthetic drugs may pose several risks to the health of the population. With regard to the biological safety of drugs, it is extremely important to check whether they have any effect that could cause damage to the cell, such as injury, leading to pathologies in individuals who use these drugs. There are a variety of tests used as evaluation and measurement parameters useful in determining genotoxicity, in addition to investigating cellular mechanisms for inducing damage to genetic material, thus ensuring the availability of drugs with the lowest risk of toxicity to patients. Therefore, the present research aimed to evaluate the available literature on the induction of genotoxicity by synthetic antihypertensive drugs that are easily accessible to the population. This study is methodologically structured through an integrative literature review of an exploratory nature. National and international publications from the last 10 years were included from the databases. The results obtained in this research showed that the antihypertensive drugs enalapril, pindolol, carvedilol, hydrochlorothiazide, through *in vitro* and *in vivo* tests, presented a damaging condition to DNA and could induce cell death or variable mitotic processes, triggering an oncogenic process. To evaluate these damages, it has been observed that the micronucleus and comet assays are the most used by*

¹ UNIESAMAZ/Professora.

² Universidade Federal do Pará.

³ UNIESAMAZ.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO
SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA

Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues,
Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

researchers in their genotoxicity studies. Therefore, genotoxicity research is important as it aims to prevent and control these drugs, the possible risks of human exposure and point out new ways and solutions.

KEYWORDS: *Antihypertensive drugs. Genotoxicity. DNA damage.*

RESUMEN

La inducción de genotoxicidad por medicamentos sintéticos puede provocar varios riesgos para la salud de la población. En cuanto a la seguridad biológica de los medicamentos, es de suma importancia comprobar si tienen alguna acción que pueda causar daño a la célula, como lesiones que provoquen patologías en los individuos que utilizan estos medicamentos. Existe una variedad de pruebas utilizadas como parámetros de evaluación y medición útiles para determinar la genotoxicidad, además de investigar los mecanismos celulares para inducir daño al material genético, asegurando así la disponibilidad de medicamentos con el menor riesgo de toxicidad para los pacientes. Por lo tanto, la presente investigación tuvo como objetivo evaluar la literatura disponible sobre la inducción de genotoxicidad por medicamentos antihipertensivos sintéticos de fácil acceso para la población. Este estudio se estructura metodológicamente a través de una revisión integradora de la literatura de carácter exploratorio. De las bases de datos se incluyeron publicaciones nacionales e internacionales de los últimos 10 años. Los resultados obtenidos en esta investigación demostraron que los antihipertensivos enalapril, pindolol, carvedilol, hidroclorotiazida, presentaron, mediante pruebas in vitro e in vivo, una condición dañina para el ADN, pudiendo inducir muerte celular o procesos mitóticos variables, desencadenando un proceso oncogénico. Para evaluar estos daños, se observó que los ensayos de Micronúcleo y Comet son los más utilizados por los investigadores en sus estudios de genotoxicidad. Por tanto, la investigación sobre genotoxicidad es importante, ya que tiene como objetivo prevenir y controlar estos medicamentos, los posibles riesgos de la exposición humana y señalar nuevos caminos y soluciones.

PALABRAS CLAVE: *Antihipertensivos, Genotoxicidad, Daño al ADN.*

1 INTRODUÇÃO

Na década de 1950, houve grande avanço em biotecnologia, com desenvolvimento de novos equipamentos e o início de desenvolvimento de moléculas químicas por planejamento e não ao acaso. Os avanços nas pesquisas de novos fármacos dessa época em diante são cada vez mais intensos e, ocasionando o aumento do uso de medicamentos até os dias de hoje (Calixto; Junior, 2008; Guilhermano; Schwartzmann; Serres, 2010; Melo; Ribeiro; Storpirtis, 2006).

Medicamentos exercem uma função importante na prestação de cuidados e no impacto à saúde. E por isso, estudos à segurança biológica de fármacos são de extrema relevância para verificar se estes apresentam alguma ação que possa causar dano à célula. Vários medicamentos de uso mais simples e comum estão disponíveis em farmácias e drogarias, podem ser obtidos sem receita médica como analgésicos e antitérmicos. Entre uma ampla variedade de testes utilizados à avaliação da segurança de medicamentos, a pesquisa genotoxicológica na indústria farmacêutica apresenta destaque, servindo como de avaliação sobre os possíveis efeitos danosos causados ao organismo pelos compostos químicos. A Comissão Internacional de Proteção Contra Mutágenos e Carcinógenos Ambientais (ICPEMC) reforça a necessidade de se avaliar as possíveis ações mutagênicas induzidas por compostos químicos, em nosso meio, em virtude da correlação existente



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

entre mutagenicidade e carcinogenicidade (AMB, 2001; Melo; Ribeiro; Storpirtis, 2006; Merlo; 2012; Nicorena *et al.*, 2016).

Os testes de genotoxicidade devem ser capazes de avaliar os potenciais danos ao DNA que podem ser observados na forma de mutações gênicas e alterações cromossômicas, que podem ser numéricas ou estruturais. Alguns medicamentos podem induzir à genotoxicidade e normalmente são usados de forma inadequada. Além disso, pesquisas recentes têm mostrado que uma série de substâncias podem levar a quadros hiperplásicos que algumas vezes podem representar lesões precursoras de adenocarcinoma (AMB, 2001; ANVISA, 2013; Gomes, 2016).

O interesse sobre a investigação da genotoxicidade de medicamentos sintéticos ocorreu visto que, algumas classes farmacológicas são amplamente utilizadas por exemplo os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e antidepressivos, e o uso indiscriminado desses medicamentos aumenta os riscos a população. A aplicação de testes laboratoriais que possam avaliar danos relacionados a estes medicamentos é necessária e de grande importância, pois medicamentos sintéticos podem agir como agentes químicos de indução de danos no material genético. Apesar dos diversos estudos disponíveis, ainda há a necessidade de pesquisas de complementação sobre os efeitos gerados por estes fármacos (Geum, 2015).

Ao aprofundar o levantamento na literatura desse assunto, identificou-se a ação genotóxica induzida por alguns medicamentos já comercializados muitos anos no Brasil e no mundo, além de danos ocasionados no material genético podem contribuir com o desenvolvimento de diversas patologias. Portanto, até que ponto os medicamentos sintéticos podem contribuir com a indução de patologias? A hipótese de que alguns medicamentos sintéticos causam danos no material genético dever ser investigada, pois características em relação aos possíveis mecanismos de ação desses medicamentos, corroboram indução de danos no material genético. Alguns exemplos descritos nas pesquisas, apontam que uma das classes farmacológicas mais utilizadas são os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), reforçam essa ideia (Hartmann *et al.*, 2021; Flores-Dorantes *et al.*, 2017).

Existem relatos de efeitos genotóxicos induzidos por anti-hipertensivos como a losartana (Silva-Oliveira; Orsolini; Nepomuceno, 2016), atenolol (Caminada; Escher.; Fent, 2006) e captopril e enalapril (Purclutepe *et al.*, 2012); entre outras classes de medicamentos, por exemplo, Cetoprofeno (Hamdani *et al.*, 2014), Diclofenaco Sódico (Rina; Pankaj; Pancholi, 2014), Piroxicam (Dkhil; Tohamy; Gabry, 2011), dipirona sódica e do paracetamol (Geum, 2015). Quando um medicamento é utilizado para alguma patologia, muitas vezes ao tratar, podem induzir outros efeitos não desejáveis, logo, a indução de genotoxicidade deve ser levado em consideração, visto que, pode contribuir no biomonitoramento.

Neste contexto, a necessidade de comparar os dados da literatura sobre os aspectos da genotoxicidade de medicamentos sintéticos, torna-se importante, pois sabe-se pouco a respeito dessa atividade, uma vez que estes medicamentos têm sido amplamente utilizados ao longo dos anos pela população, considerando que aspectos genotóxicos podem ter um impacto na saúde dos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO
SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues,
Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

usuários. Desta forma, a presente pesquisa teve o intuito de avaliar os dados relatados na literatura sobre a indução de genotoxicidade por medicamentos sintéticos e ressaltar alguns possíveis riscos à saúde.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1 Potencial Indução de Genotoxicidade por Medicamentos Sintéticos

Os efeitos genotóxicos ocasionados por medicamentos vem sendo investigados em anti-hipertensivo como observado na Tabela 1, que são de uso comum pela população por sua atividade que auxiliam no controle da pressão arterial e são de uso contínuo. Foi relatado nestes estudos que os medicamentos ocasionaram danos no material genético, independente dos doses ou concentrações e, o período desse tratamento, o que pode gerar um grande problema de saúde pública, visto que, a maioria são consumidos de maneira irresponsável, pois são notórias a cultura automedicação no mundo todo e a livre comercialização de muitos medicamentos, os quais são vendidos sem exigência de receita médica. Enquanto os medicamentos sintéticos já eram produzidos em grande escala desde a década de 50, as pesquisas de mutagênese ambiental, e especificamente da genotoxicidade, começaram a ser realizadas na década de 80 (Ribeiro *et al.*, 2003; Calixto; Junior, 2008; Guilhermano *et al.*, 2010).

Recentemente, a genotoxicidade de medicamentos sintéticos já comercializados vem sendo avaliada. Esta avaliação é importante como medida de segurança ao consumidor, visto que, a indução de danos no material genético está relacionada a diversas patologias, o que a longo prazo pode causar grave problema de saúde pública, como por exemplo, doenças humanas de caráter recessivo como ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom são ocasionadas por deficiências em algum dos sistemas de reparo do DNA. As células desses pacientes são mais susceptíveis a danos em seu DNA e apresentam elevados níveis de mutações, sendo sensíveis a mutágenos específicos. Dessa forma, esses pacientes possuem maiores chances de desenvolver tipos específicos de câncer, de acordo com o sistema de reparo afetado (Natarajan, 2002; Garcia-Sagredo, 2008; Jacobs; Schär, 2012).

Em relação aos medicamentos anti-hipertensivos, várias pesquisas foram realizadas ao longo dos anos, e corroboram com os dados apresentados por esta pesquisa. Leão *et al.*, (2018) avaliaram o potencial genotóxico de anti-hipertensivos em linfócitos e macrófagos humanos, uma vez que são drogas amplamente utilizadas e com poucos estudos sobre sua segurança genotoxicológica. Os resultados mostram que dano ao DNA foi induzido por Captopril e Enalapril independente das concentrações terapêuticas utilizadas. A hidroclorotiazida também causou danos no DNA nas cinco doses testadas. Quanto à quebra de fitas duplas de DNA, todos os compostos apresentaram rupturas aumentadas, e que o uso, apesar de frequente, ainda requer cuidados e maior conhecimento.

Brambilla e Martelli (2009) avaliaram a genotoxicidade e carcinogenicidade de drogas anti-hipertensivas, e observaram que 10 medicamentos foram positivos para genotoxicidade e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
 Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdeineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

carcinogenicidade. Snyder e Green (2001) pesquisaram drogas que já haviam sido comercializadas e descobriram que de 467 medicamentos à venda, 115 não tinham informação sobre genotoxicidade, e dos outros compostos, 101 tinham positividade em pelo menos um indicador pré-teste para parâmetros de genotoxicidade. A tabela 01 contempla 6 estudos encontrados nessa revisão que elencam anti-hipertensivos, indicação, ensaio para avaliar a genotoxicidade, modelo e o resultado obtido.

Tabela 01. Ensaio de Genotoxicidade mais usados nos estudos com medicamentos sintéticos nos últimos dez anos

Autor/ano	Classe	Indicação	Medicamento	Ensaio	Método	Resultado
Leão <i>et al.</i> , 2018	Anti-Hiper	Pressão arterial	Enalapril, captopril, hidroclorotiazida	Quantificação de fitas duplas de DNA (dsDNA)	Testados em linfócitos e macrófagos	Redução da quantificação de fitas duplas de DNA com aumento da dose
Leão <i>et al.</i> , 2018	Anti-Hiper	Pressão arterial	Enalapril, captopril, hidroclorotiazida	Ensaio cometa	Testado em linfócitos e macrófagos	Aumentou o dano independente das concentrações
Attiq <i>et al.</i> , 2018	Anti-Hiper	Insuficiência cardíaca e pressão arterial	Carvedilol	Ensaio cometa	Testado em células mononucleares periféricas	Identificaram-se ações mutagênicas, genotóxicas e citotóxica
Télez <i>et al.</i> , 2010	Anti-Hiper	Hipertensão, angina pectoris e arritmia cardíaca	Atenolol	Hibridização Fluorescente <i>in situ</i> e teste do micronúcleo	Linfócitos periféricos dos pacientes tratados	Induz a perda cromossômica detectada como micronúcleos
Dybdahl <i>et al.</i> , 2012	Anti-Hiper	Hipertensão arterial e angina	Felodipino	Receptor nuclear de felodipina pregnano	QSAR	Identificação de ligantes PXR utilizando dados baseados em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
 Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

				(PXR)		um ensaio de ligação PXR em humano
Bambrilla <i>et al.</i> , 2009	Anti-Hiper	Hipertensão e angina pectoris	Pindolol	Genotoxicidad e	Revisão	Induz genotoxicidade e carcinogenicidad e

Fonte: Própria autoria, 2023. **Legenda:** Anti-Hiper: Anti-Hipertensivo. QSAR: Quantitative structure–activity relationship (relação estrutura atividade-quantitativa)

Foi observado em nossa pesquisa que os principais anti-hipertensivos que induzem genotoxicidade são de fácil acesso e amplamente prescritos para a população. Segundo Leão e Attiq (2018), o consumo de anti-hipertensivo Enalapril, Carvedilol e Hidroclorotiazida são prescritos 5000 por ano no Brasil. Os principais prescritos são Atenolol, Enalapril, Captopril, Hidroclorotiazida e Carvedilol como os indicados na tabela 1, eles podem trazer riscos à saúde da população, pois seu uso é prolongado e podem induzir genotoxicidade. Os principais testes observados nessa pesquisa para detectar genotoxicidade são Cometa, Teste de micronúcleo. Eles são importantes pois apresentam custo-benefício, sensibilidade. Uma das técnicas mais utilizadas para detecção de genotoxicidade tem sido o Teste Cometa, devido a sua capacidade de detectar lesões pré-mutagênicas (Guilhermano *et al.*, 2010).

Os principais ensaios que vem sendo realizados para investigação da genotoxicidade, de acordo com a ANVISA (2013), são indicados pelas agências reconhecidas pela vigilância sanitária de medicamentos (FDA, EMA), e de instituições de interesse na área (ICH, OECD, NCI, WHO). E devem ser conduzidos de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL) – OECD - *Principles of Good Laboratory Practice*; HANDBOOK: GOOD LABORATORY PRACTICE (GLP) /WHO (*Quality practices for regulated non-clinical research and development*), visando avaliar a vulnerabilidade do DNA em relação aos medicamentos. Através dos testes genotoxicológicos, pode-se avaliar a capacidade de determinadas substâncias em causarem ou não um dano direto ou indireto ao DNA em experimentos *in vivo* e *in vitro*, que empregam tanto sistemas eucariotos quanto procariotos (Norppa *et al.*, 2006).

Os testes de aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs, ensaio do micronúcleo e ensaio cometa já tem sido usado por muitos anos como biomarcadores de exposição genotóxica, especialmente para efeitos iniciais de agentes carcinogênicos (Albertini *et al.*, 2000; Norppa, 2004; 2006; Suspiro; Prista, 2011).

O Teste de Micronúcleo proposto por Fenech e Morley (1985), é uma metodologia utilizada para quantificar *in vitro* a ocorrência de danos cromossômicos através do computo da frequência de micronúcleos (MN) em linfócitos humanos binucleados (Rocha, 2016).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

A importância da realização de ensaios genotoxicológicos para garantia de segurança, em relação ao uso de medicamentos, está relacionada com a descoberta de que alguns agentes químicos poderiam gerar mutações em humanos e outras espécies. Muitos estudos demonstram claramente que a ocorrência de um alto índice de aberrações cromossômicas está associada a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias em humanos e animais experimentais. Quando algum dos princípios ativos da associação possui potencial genotóxico, estudos adicionais para avaliar a possibilidade de potencialização desse efeito podem ser necessários. Uma avaliação caso a caso com base nas informações disponíveis para cada monodroga deve ser feita para avaliar como a possibilidade de aumento da genotoxicidade pode influenciar no balanço risco/benefício do uso da associação para a indicação pleiteada (Chai *et al.*, 2004; ANVISA, 2013).

O micronúcleo é um tipo de dano cromossômico ou anomalia mitótica que tem sua origem a partir de fragmentos de cromossomos ou cromossomos inteiros (Figura 1). Durante a fase da anáfase da mitose eles não são capazes de interagir com o eixo formado na citocinese e, portanto, não são incorporados aos núcleos filhos (Fenech *et al.*, 2011).

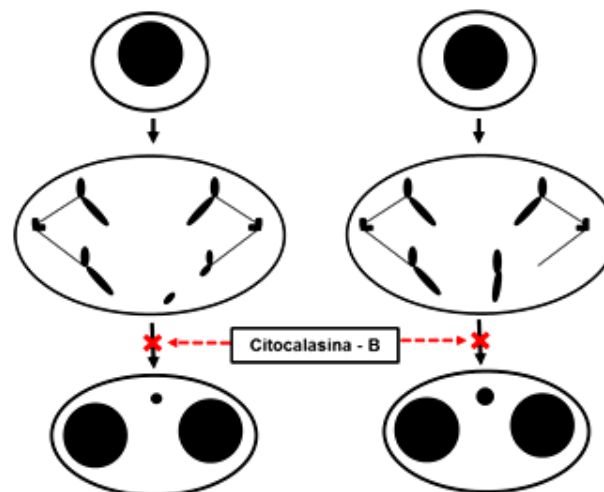


Figura 1. Indução da formação de MN a partir da quebra cromossômica ou perda de cromossomo inteiro durante a anáfase, e bloqueio da citocinese pela Citocalasina-B possibilitando a visualização de células binucleadas pela técnica. **Fonte:** Própria autoria, 2023

O Ensaio Cometa corresponde a um teste de grande sensibilidade para a detecção de vários tipos de danos no DNA (quebra de fitas duplas ou simples, danos oxidativos e ligações cruzadas) induzidos por compostos genotóxicos e mutagênicos. É uma ferramenta moderna utilizada em estudos de genética toxicológica, assim como o teste do micronúcleo. Este ensaio tem uma vasta aplicação, destacando-se: biomonitoramento de populações humanas e de outras espécies de animais, além de plantas quanto à exposição ocupacional/ambiental a agentes genotóxicos, avaliação do dano ao DNA e do estresse oxidativo em relação a inúmeras doenças, avaliação da proteção ao DNA pela atuação de antioxidantes, investigação do dano e do reparo de DNA em diferentes tipos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

celulares quando expostos a potenciais agentes genotóxicos como radiações e radicais livres, investigação de xenobióticos alimentares, farmacêuticos, entre outros (Brendler *et al.*, 2005; Dusinska; Collins, 2008; Lovell; Omori, 2008; Bagatini; Maluf, 2011; Moysés, 2016).

O DNA celular encontra-se fortemente compactado dentro do núcleo, formando alças de 5 – 200 Kpb, as quais se encontram aderidas a uma rede proteica ou matriz nuclear. Assim, as células são aplicadas em um gel de agarose sobre uma lâmina de microscópio, suas membranas são lisadas por detergentes e suas proteínas nucleares (incluindo a histonas extraídas e submetidas a um campo elétrico em tampão alcalino. O DNA, sendo maior e mais pesado que o restante dos componentes ocupará um espaço no gel, o qual era anteriormente preenchido pela célula e será retido em uma estrutura residual semelhante a um núcleo denominada nucleóide, que por definição é uma série de alças superenoveladas de DNA desprovido de histonas, aderidas à matriz nuclear residual do tamanho do núcleo da célula. Portanto, caso existam quebras na molécula de DNA, a estrutura do nucleóide sofrerá mudanças, uma vez que as alças de DNA se desenovelam, tornando-se mais frouxas, formando um halo e partes dessas moléculas migram em direção ao anodo. Desta forma, após aplicação de corantes específicos, pode-se visualizar em microscópio de fluorescência a migração do DNA, que se assemelha a um cometa (Cook; Brazell, 1976; Cook *et al.*, 1978; Vogelstein *et al.*, 1980; Singh *et al.*, 1988; Fairbain *et al.*, 1995; Tice, 1995; Moysés, 2016).

O tamanho da cauda aumenta proporcionalmente à quantidade de danos, que pode ter índice 0 a 4 (Figura 2), mas a migração máxima é determinada pelas condições da eletroforese.

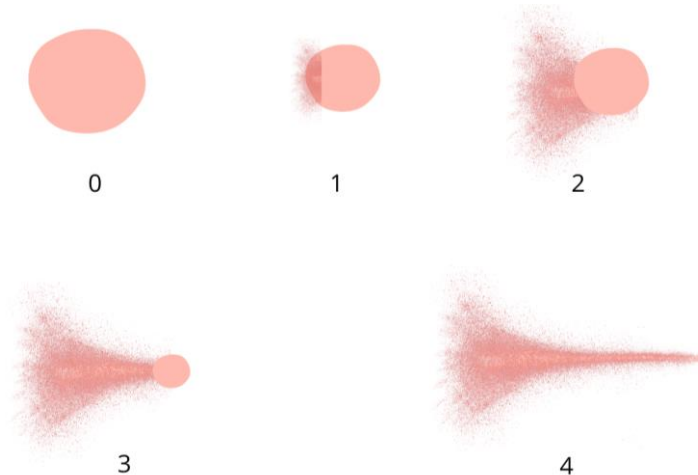


Figura 2. Representação da classificação dos danos em uma escala de 0 a 4. Esse índice de dano ao DNA (ID) será calculado multiplicando-se o número de células em cada nível (N0, N1, N2, N3 e N4) pelo score ao qual ela se enquadra (0, 1, 2, 3 ou 4), somando-se esses valores. Por fim, o resultado obtido deve ser dividido por 100. **Fonte:** Própria autoria, 2023.

O uso da metodologia de MN em ensaios *in vitro*, toxicologia genética, biodosimetria das radiações ionizantes e biomonitoramento de populações tem aumentado ao longo das últimas duas décadas (Kirsch-Volders *et al.*, 2011). No caso de pesquisas que utilizam células primárias, os micronúcleos formados *in vivo* podem também ser avaliados. É o que ocorre no caso de linfócitos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdeineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

primários não cultivados e de células epiteliais recolhidas das regiões bucal, nasal ou mucosa urotelial (Albertini *et al.*, 2000).

A indução de danos no material genético pode desencadear diversas doenças, como as demonstradas na Tabela 02. Foram observadas várias patologias relacionadas com danos ocasionados no material genético, como Doença inflamatória intestinal (DII), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), Doenças neurodegenerativas, Câncer, Aterosclerose, Diabete Mellitus, Envelhecimento Vascular, Depressão e Doença de Alzheimer (DA). O principal mecanismo de danos no DNA está relacionado ao estresse oxidativo provocado por radicais livres, sendo estes, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio. Mecanismo de danos no DNA está relacionado ao estresse oxidativo provocado por radicais livres, sendo estes, espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio.

Tabela 2. Doenças relacionadas com danos no material genético. Tabela com informações sobre o autor de publicação, doença/condição e os mecanismos

Autor/ano	Doenças/condições	Mecanismo
Ribeiro Teixeira <i>et al.</i> , 2013	Doença Inflamatória Intestinal (DII)	Indução de estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas do nitrogênio (ERN)
Rosa <i>et al.</i> , 2012	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	Indução de estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ERO)
Bertolozzo <i>et al.</i> , 2010	Doença do Refluxo causada por estresse oxidativo Gastroesofágico (DRGE)	Aumento da frequência de quebras do DNA
Thanan <i>et al.</i> , 2014	Doenças neurodegenerativas	Indução de quebra de DNA de cadeia simples e curta por espécies reativas de oxigênio (ERO)
Wloldarczyk <i>et al.</i> , 2019	Câncer	Estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ERO)
Kattoor <i>et al.</i> , 2019	Aterosclerose	Estresse oxidativo causado pela obesidade induziu maior dano ao DNA
Asmart <i>et al.</i> , 2016	Diabete Mellitus	Indução de radicais livres de oxigênio
Mikhed <i>et al.</i> , 2015	Envelhecimento vascular	Estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ERO)
N. Black <i>et al.</i> , 2015	Estresse	Secreta rapidamente catecolaminas e epinefrina aumentando a frequência cardíaca
Huang <i>et al.</i> , 2016	Doença de Alzheimer (DA)	Estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ERO)
Silva <i>et al.</i> , 2018	Hipertensão Arterial	Mutação ECA foi determinada pelo fragmento do íntron 16 do gene que codifica a enzima conversora de angiotensina pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)
Gizi <i>et al.</i> , 2011	Anemia Falciforme	O estresse oxidativo gera uma instabilidade na hemólise, liberando heme e tornando-se reativo e danificando outras células

Fonte: Própria autoria, 2023



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

Espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO) são encontradas em todos os sistemas biológicos, e podem ser mediadoras de doenças. Os mecanismos envolvidos no processo de inflamação-doença estão relacionados ao estresse oxidativo, geralmente desencadeados pelas ERMO, porém, ainda não se sabe ao certo a qual nível de dano no material genético a patologia é desencadeada, sendo necessário então analisar níveis de genotoxicidade e mutagenicidade para monitorar a estabilidade do material genético (Kumar *et al.*, 2000), buscando descobrir e descrever os possíveis fatores ambientais que estão envolvidos nesse processo e seus mecanismos.

Seguindo este raciocínio, muitos pesquisadores estão investigando a relação entre o estresse oxidativo e a patogênese de diversas doenças, que variam de cardiovasculares, neurodegenerativas, alguns tipos de câncer, bem como no processo de envelhecimento. Vale ressaltar que as espécies reativas em geral podem ser ao mesmo tempo causa e consequência de patologias humanas associadas ao estresse oxidativo (Steinbrenner; Sies, 2009).

O Nebivolol (Neb) é um antagonista dos receptores β 1-Adrenérgicos (β 1-RA) de terceira geração que causa vasodilatação efeito mediado pelo óxido nítrico e redução do estresse oxidativo (EO) em modelos pré-clínicos e estudos clínicos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Este estudo avaliou os níveis de biomarcadores de estresse oxidativo e atividade de sistemas antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos na saliva de pacientes hipertensos antes e após o tratamento com doses terapêuticas anti-hipertensivas de Neb. Vinte e quatro pacientes hipertensos foram tratados com 5 mg/dia de Neb por oito semanas consecutivas. O estudo demonstrou que o tratamento com Neb aumentou o AU na saliva de pacientes hipertensos em contexto de prática clínica real, aumentando a atividade do sistema antioxidante não-enzimático na saliva de pacientes que foram tratados com Neb. Nossos dados sugerem que o Neb pode estender seu potencial terapêutico, elevando a proteção cardiovascular contra o estresse oxidativo em adição ao seu efeito anti-hipertensivo (Barroso, 2017).

O desequilíbrio dos sistemas antioxidantes e pró-oxidante origina o estresse oxidativo, assim no HAS existe uma enorme produção de ânion radical superóxido (O_2^-) inibindo a atividade de óxido nítrico (NO) devido reação direta de ambos para formação peroxinitrito (ONOO) podendo gerar radical lesivo hidroxila (OH) (Vasconcelos *et al.*, 2007). Neste rol de patologias se encontra a Hipertensão arterial sistêmica (HAS) que está associada a diversas alterações estruturais e funcionais no Sistema cardiovascular, tais como o remodelamento vascular e a disfunção endotelial, que são de grande importância para sua manutenção e possível desenvolvimento e progressão de outras comorbidades associadas. Logo, é coerente destacar que o estresse oxidativo é responsável por diminuir a biodisponibilidade de NO (óxido nítrico), como demonstraram diversos estudos. Tal condição fisiopatológica resulta numa piora da vasodilatação e o desenvolvimento da disfunção endotelial, como demonstrado em pacientes com hipertensão essencial (Taddei *et al.*, 2001).

Apesar de elucidados muitos mecanismos, Vasconcelos *et al.* (2007) expõem em seu estudo a necessidade de se estabelecer se pacientes com HAS têm sinais sistêmicos de estresse oxidativo e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

o impacto deste fenômeno na progressão da doença. Neste sentido, verificar o estado antioxidante e indicadores de dano oxidativo em hipertensos reveste-se de grande importância. Além disso, o reconhecimento da relação entre doenças, processo de envelhecimento e morte celular e estresse oxidativo tem estimulado estudos de marcadores de dano oxidativo e de substâncias antioxidantes em sistemas biológicos.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa, haja vista que, este tipo de estudo requer uma publicação ampla, que utiliza dados publicados e permite ao autor aprofundar sobre problemas já conhecidos e explorar novas áreas do tema escolhido. As revisões integrativas são consideradas estudos secundários, que têm nos estudos primários sua fonte de dados. Entende-se por estudos primários os artigos científicos que relatam os resultados de pesquisa em primeira mão. São mais frequentes as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Para a realização desse estudo foram obedecidas as etapas expostas a seguir: elaboração da pergunta norteadora, estabelecimento dos objetivos da revisão e critérios de inclusão e exclusão dos artigos; definição das informações a serem extraídas das pesquisas; seleção dos artigos na literatura; análise dos resultados; discussão dos achados e apresentação da revisão (Souza *et al.*, 2010).

O estudo se trata de uma pesquisa descritiva e qualitativa do tipo revisão integrativa da literatura. Para a composição dessa revisão foi utilizado a metodologia descrito por De Araújo Moysés *et al.*, (2023) que a partir da definição do problema, a avaliação dos estudos publicados e análise de seus resultados.

3.2 Tipos de estudo e descritores utilizados na pesquisa

Para composição da pesquisa foram utilizados artigos científicos mediante pesquisa eletrônica indexados em bases de dados Pubmed. Para a coleta, estabeleceram-se para a seleção de artigos, utilizando as seguintes palavras-chave de busca em inglês: “*genotoxicity of antihypertensives*”, e “*genotoxicity of drugs and diseases*”, dos últimos 15 anos, publicados durante o ano de 2008 – 2023, e que abordassem a avaliação da genotoxicidade de anti-hipertensivos sintéticos, comercializados atualmente, em espécie humana, foram inclusos estudos trabalhos de análises *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Desta forma, o presente trabalho foi realizado por meio de levantamento bibliográfico, sendo excluídos avaliações genotóxicas de produtos naturais, anti-hipertensivos sintéticos que não induzem danos ao material genético e avaliação de genotoxicidade em outras espécies.

A análise dos dados foi realizada em três fases conforme metodologia descrita por Moysés e Santos (2022), em que a primeira fase foi a seleção dos estudos na qual foram eliminados artigos duplicados, que não possuíam informações completas quanto a título, autores, periódicos e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues, Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

palavras-chave, e que não contemplavam os critérios de inclusão desta pesquisa, já na segunda fase foi realizada a análise de conteúdo e organização das informações para que pudessem ser categorizadas, e a terceira fase foi interpretação dos resultados que consistiu na apresentação dos estudos selecionados e explanação dos assuntos abordados referentes a genotoxicidade de medicamentos anti-hipertensivos.

4 CONSIDERAÇÕES

Os principais medicamentos anti-hipertensivos que induzem genotoxicidade relatada na literatura são Enalapril, captopril, hidroclorotiazida, Carvedilol, Atenolol, Felodipino, Pindolol. Esses medicamentos devem ser utilizados com cautela. Já os Ensaio Cometa e Micronúcleo são os mais utilizados para avaliação de genotoxicidade. Condições como: inflamação intestinal, pulmonar, crônica obstrutiva e doenças cardíacas, câncer, entre outras, estão relacionados aos danos do material genético induzido por estresse oxidativo. Logo, este estudo trouxe a importância da pesquisa de genotoxicidade, pois visa a prevenção e controle desses medicamentos, assim como seus possíveis riscos à exposição humana.

REFERÊNCIAS

ALBERTINI, R. J.; ANDERSON, D.; DOUGLAS, G. R.; HAGMAR, L.; HEMMINK, K.; MERLO, F. *et al.* IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. International Programme on Chemical Safety. **Mutation Research**, v. 463, n. 2, p. 111-172, 2000.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Guia para a Condução de Estudos não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos**. Brasília: Anvisa, 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 10 abr. 2019

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Automedicação. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 47, n. 4, p. 269-270, 2001.

BAGATINI, P.; MALUF, S. W. Ensaio Cometa. *In*: MALUF, S. W. **Citogenética Humana**. Porto Alegre: Artmed, 2011. p.194-201.

BARROSO, Helena Cordeiro. **Influência do Nebivolol sobre o estresse oxidativo em pacientes hipertensos**. 2017. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba. Araçatuba, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/f411ea0d-c0a9-400b-9a3c-69435cc55fa1/content>

BITIREN, M.; MUSA, D.; OZGONUL, A.; OZASLAN, M.; KOCYIGIT, A.; SOGUT, O.; GULDUR, M. E.; KILIC, I. H.; KARAKILCIK, A. Z.; ZERIN, M. Protective Effects of Green tea (*Camelia sinensis*), *Hypericum perforatum* and *Urtica dioica* on Hepatic Injury and Lymphocyte DNA Damage Induced by Carbon Tetrachloride in Wistar Rats. **International Journal of Pharmacology**, v. 6, p. 241-248, 2010.

BRAMBILLA, G.; MARTELLI, A. Genotoxicity and carcinogenicity studies of analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics. **Pharmacological Research**, v. 60, n. 1, p. 1-17, 2009.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO
SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA

Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues,
Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdeineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

CALIXTO, J. B.; JUNIOR, J. M. S. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios. **Gaz. méd.**, v. 10, 2008.

CAMINADA, D.; ESCHER, C.; FENT, K. Cytotoxicity of pharmaceuticals found in aquatic systems: comparison of PLHC-1 and RTG-2 fish cell lines. **Aquatic Toxicology**, v. 79, n. 2, p. 114-123, 2006.

CHAI, J.; MENGHEBA, T.; WEI, J.; DEYU, S.; BIN, L.; JINCAO S, CHEN F, XIONG, L.; YIDING, M.; XIULING, W.; et al. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis. **Parasitol Int**, v. 53, n. 1, p. 3-10. 2004.

COOK, P. R.; BRAZELL, I. A. Detection and repair of single-strand breaks in nuclear DNA. **Nature**, v. 263, n. 5579, p. 679-82, 1976.

COOK, P. R.; BRAZELL, I. A.; PAWSEY, S. A.; GIANNELLI, F. Changes induced by ultraviolet light in the superhelical DNA of lymphocytes from subjects with xeroderma pigmentosum and normal controls. **J. Cell Sci.** v. 29, p. 117-27, 1978.

DE ARAÚJO MOYSÉS, D.; SOARES SILVA, A.; DO AMARAL ROCHA, D.; DO VALE PEREIRA, R. L.; ANTUNES TERRA, I.; BARBOSA SANTOS, J. L.; ROCHA E SILVA, A. P.; MACIEL DOS SANTOS CORREA, R.; COSTA DA ROCHA GALUCIO, N. RNAs Longos Não Codificantes Na Carcinogênese Gástrica. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, v. 4, n. 10, e4104121, 2023. <https://doi.org/10.47820/recima21.v4i10.4121>

DKHIL, M. A.; TOHAMY, A.; GABRY, M. S. Chromosomal aberrations induced in bone marrow cells of mice due to the administration of the nonsteroidal antiinflammatory drug, Piroxicam. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 98- 103, 2011.

DUSINSKA, M.; COLLINS, A. R. The comet assay in human biomonitoring: gene- environment interactions. **Mutagenesis**, v. 23, n. 3, p. 191-205. 2008.

FAIRBAIRN, D. W.; OLIVE, P. L.; O'NEILL, K. L. The Comet assay: a comprehensive review. **Mutation Research**, v. 339, p. 37-59, 1995.

FENECH, M. *et al.* Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. **Mutagen**, v. 26, n. 1, p. 125-32, 2011.

FLORES-DORANTES, M. T.; MENDOZA-LORENZO, P.; PEDRAZA-MONTERO, P. Métodos Biológicos para detecção, quantificação e descontaminação de compartimentos ambientais. **Ecopharmacovigilance**, p. 189-199, 2017.

GARCIA-SAGREDO, J. M. Fifty years of cytogenetics: a parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology. **Biochim Biophys Acta**, v. 1779, n. 67, p. 363-75, 2008.

GEUM, **Boletim Informativo**. v. 6, n. 4, p. 7-15, out./dez. 2015. ISSN 2237-7387.

GOMES, L. M.; MOYSÉS, D. A.; NASCIMENTO, H. F. S. *et al.* Efeitos genotóxicos e citotóxicos da droga dipirona sódica em linhagem celular de rim de macaco verde africano (Vero) exposta in vitro. **Arch Pharmacol Naunyn-Schmiedeberg**, v. 394, p. 1529-1535, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00210-021-02078-2>

GUILHERMANO, G.; SCHWARTSMANN, L. B.; SERRES, J. C. B. **Páginas da História da Medicina**. Rio Grande do Sul: EDIPUCRS, 2010.

HAMDANI, D. A. *et al.* *In vitro* cytotoxic and genotoxic evaluation to ascertain Toxicological potential of ketoprofen. **Academic Journals**, v. 8, n. 14, p. 386-391, 2014.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO
SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA

Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues,
Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdeineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

HARTMANN, A.; ERKMAN, L.; MAREMANDA, N.; ELHAJOUJI, A.; MARTUS, H. J. Comprehensive review of genotoxicity data for diclofenac. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, v. 866, p. 503347, 2021.

JACOBS, A. L.; SCHÄR, P. DNA glycosylases: in DNA repair and beyond. *Chromosoma*, v. 121, n. 1, p. 1-20, 2012.

KUMAR, K. V.; DAS, U. N. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit.*, v. 19, n. 1, p. 59-66, 2000.

LEÃO, M. F. M.; DUARTE, J. A.; SAUZEN, P. D.; PICOLLI, J. C. E.; OLIVEIRA, L. F. S.; MACHADO, M. M. Cytotoxic and genotoxic effects of antihypertensives distributed in Brazil by social programs: Are they safe? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2018.

LOVELL, D. P.; OMORI, T. Statistical issues in the use of the comet assay. *Mutagenesis*, v. 23, n. 3, p. 171-182. 2008.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 4, out./dez. 2006.

MERLO, K. C. **Investigação do potencial genotóxico do fármaco formocresol através dos testes de metáfase in vitro e in vivo**. 2012. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife, 2012.

MOYSÉS, D. A. Avaliação *in vitro* do possível potencial citotóxico e genotóxico do piroxicam em linhagem vero. Dissertação (Mestrado Neurociências e Biologia Celular) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, 2016.

MOYSÉS, D. DE A.; SANTOS, J. S. Toxicity of Uncaria Tomentosa (Cat's Claw): a review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 17, p. e206111738878, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i17.38878. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38878>. Acesso em: 10 nov. 2023.

NATARAJAN, A. T. Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutat Res*, v. 504, n. 1-2, p. 3-16, 2002.

NICORENA, K. F. *et al.* Avaliação da Citotoxicidade, Mutagenicidade e Genotoxicidade *In Vitro* de Sildenafil e seus Fotoprodutos de Degradação. *Anais do Salão de Pesquisa*, v. 8, n. 2, 2016. Disponível em: <http://seer.unipampa.edu.br/index.php/siepe/article/view/18480>

NORPPA, H. Cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms. *Toxicology Letters*, v. 149, p. 309-334, 2004.

NORPPA, H.; BONASSI, S.; HANSTEEN, I. L.; HAGMAR, L.; STROMBERG, U.; ROSSNER, P.; BOFFETTA, P.; LINDHOLM, C.; GUNDY, S.; LAZUTKA, J.; CEBULSKA- WASILEWSKA, A.; FABIÁNOVÁ, E.; SRÁM, R. J.; KNUDSEN, L. E.; BARALE, R.; FUCIC, A. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk. *Mutation Research*, v. 600, n. 1-2, p. 37-45, 2006.

PURCLUTEPE, O. *et al.* Enalapril-induced apoptosis of acute promyelocytic leukaemia cells involves STAT5A. *Anticancer research*, v. 32, n. 7, p. 2885-2893, 2012.

RIBEIRO, R.; SALVADOR, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas, ULBRA. 2003.

RINA, T.; PANKAJ, T.; PANCHOLI, S. S. Genotoxicity Studies of Diclofenac Sodium in the Bone



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INDUÇÃO DE GENOTOXICIDADE POR MEDICAMENTOS SINTÉTICOS ANTI-HIPERTENSIVOS: UMA REVISÃO
SOBRE O RISCO À SAÚDE E ENSAIOS DE DETECÇÃO DE DANOS AO DNA

Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa, Igor de Lima Rodrigues,
Juliane Larissa Barbosa Santos, Valdineia Santos Vale, Ionara Antunes Terra, Regianne Maciel dos Santos Correa

- Marrow and Germ cells of Laboratory Mice. **Austin J. Pharmacol Ther.**, v. 2, n. 10, p. 1054, 2014.
- SILVA-OLIVEIRA, R. G.; ORSOLIN, P. C.; NEPOMUCENO, J.C. Modulating effect of losartan potassium on the mutagenicity and recombinogenicity of doxorubitin in somatic: cells of *Drosophrln melanogaster*. **Food Chem Toxicol**, v. 95, p. 211-8, sep. 2016.
- SINGH, M. P.; MCCOY, M. T.; TICE, R. R. & SCHNEIDER, P. A simple technique for quantitation of low levels of DNA in individual cells. **Exp. Cell Res.**, v. 175, p. 184-191, 1988.
- SNYDER, R. D; GREEN, J. W. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. **Mutation Research**, v. 488, p. 151-169, 2001.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein** (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.
- STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. The cancer genome. **Nature**, v. 458, p. 719-724, 2009.
- SUSPIRO, A.; PRISTA, J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. **Toxicology Letters**, v. 207, p. 42-52, 2011.
- TADDEI, S. *et al.* Age-related reduction of NO avaiability and oxidative stress in humans. **Hypertension**, v. 38, n. 2, p. 274-279, 2001.
- TICE, R. R. The single cell gel Comet assay: a micro gel electrophoretic technique for the detection of DNA damage and repair in individual cells. *In*: PHILIPS, D. H.; VENNIT, S. (Eds). **Environmental Molecular Mutagenesis**. Oxford, U. K.: Scientific Publishers Ltd, 1995. p. 315-339.
- VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Quím Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-38, 2007.
- VOGELSTEIN, B.; PARDOLL, D. M.; COFFEY, D. S. Supercoiled loops and eucaryotic DNA replicaton. **Cell**, v. 22, 1 Pt 1, p. 79-85, 1980.