

## Efeito carcinogênico de amostras de água contaminadas com chumbo, avaliado por meio do teste para detecção de clones de tumor (*warts*) em *Drosophila melanogaster*

*Layane Suelys Leite*

Formanda do Curso de Farmácia (2010) do Centro Universitário de Patos de Minas, sob a orientação do Professor Dr. Júlio César Nepomuceno.

**Resumo:** O chumbo é um metal pesado tóxico, não essencial, que se acumula no organismo. É classificado pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer como “possivelmente carcinogênico para humanos”. O presente estudo teve por objetivo avaliar o potencial carcinogênico do chumbo, por meio do teste para detecção de tumor epitelial (*warts*) em *Drosophila melanogaster*, tendo em vista que amostras de água da região de Patos de Minas apresentam altos índices de chumbo. Para tanto, foram realizados tratamentos, com larvas de 72h resultantes do cruzamento entre fêmeas virgens *wts/TM3, Sb<sup>1</sup>* e machos *mwh/mwh*, com diferentes concentrações de chumbo (0,07; 0,09 e 0,11 mg/L). Os resultados obtidos na avaliação dos possíveis efeitos carcinogênicos do chumbo demonstraram que houve aumento, estatisticamente significativo, na frequência de tumores em todas as concentrações testadas, quando comparados com o controle negativo (água osmose-reversa). Tais resultados permitem concluir que este metal apresenta efeito carcinogênico em *Drosophila melanogaster*. Porém, novas pesquisas devem ser realizadas com outros organismos testes para um melhor esclarecimento deste efeito indutor de tumor.

**Palavras-chave:** Chumbo; *Drosophila melanogaster*; tumor.

**Abstract:** The lead is a toxic, heavy and non-essential metal which accumulates in the organism. It is classified by the International Agency for the Research on Cancer as “possibly carcinogenic for human beings”. The present study aimed at evaluating the carcinogenic potential of the lead, through the epithelial tumor detection test (*warts*) in *Drosophila melanogaster*, considering that the samples of water in the region of Patos de Minas present high levels of lead. For that, we fulfilled treatments with 72-hour larvae resulting from the cross of *wts/TM3, Sb<sup>1</sup>* virgin females and *mwh/mwh* males, with different concentrations of lead (0,07; 0,09 e 0,11 mg/L). The results obtained in the evaluation of the possible carcinogenic effects of the lead demonstrated that there was a statistically significant increase in the frequency of tumors in all concentrations tested, when compared to the negative control (water reserve-osmosis). Such results permitted to conclude that this metal presents carcinogenic effect in *Drosophila melanogaster*. However, new researches may be done in other test-organisms for a better clarification of this inducing effect of tumor.

**Keywords:** Lead; *Drosophila melanogaster*; tumor.

## 1. Introdução

### 1.1. Genética e câncer

A genética fornece base para a compreensão da composição e função biológica do organismo, uma vez que contribui para um melhor conhecimento dos processos patogênicos. As funções biológicas celulares são controladas a partir da expressão de genes codificadores de proteínas e enzimas funcionais e da ação desses produtos gênicos (LOURO, I. D.; MELO, M. S. V.; GALEOTTI, S., 2002).

Segundo Griffiths *et al.* (1998) as alterações genéticas podem resultar de processos como a mutação gênica, a recombinação, os elementos genéticos de transposição e rearranjos cromossômicos. Os dois primeiros processos são responsáveis pelas principais fontes de variabilidade genética, proporcionando a diversidade de características individuais em cada espécie, bem como a multiplicidade de espécies, ao longo da evolução biológica (LOURO, I. D.; MELO, M. S. V.; GALEOTTI, S., 2002).

Ainda de acordo com Griffiths *et al.* (1998), as mutações gênicas podem aparecer espontaneamente ou podem ser induzidas. As mutações gênicas ocorrem naturalmente e surgem em todas as células; as mutações induzidas são produzidas quando um organismo é exposto a um agente mutagênico, ou mutágeno.

Nesse sentido, apenas um pequeno número de mutações que ocorrem em genes específicos pode determinar vantagens e um crescimento descontrolado de células. Os agentes mutagênicos modificam a sequência das bases no DNA, podendo acelerar ou aumentar o aparecimento de mutações associadas ao desenvolvimento de neoplasias. Uma célula, depois de passar por várias divisões, pode acumular mutações que, se em grandes quantidades, poderão determinar a perda do controle de sua divisão, determinando assim, o surgimento do câncer (RIBEIRO; MARQUES, 2003).

Segundo Griffiths *et al.* (2006), todos os cânceres de células somáticas se desenvolvem devido a alterações especiais que se acumulam em uma célula. Algumas destas mutações alteram a atividade do gene, outras cessam sua atividade. As principais classes das mutações promotoras de câncer são as que aumentam a capacidade da célula de proliferar, as que diminuem a suscetibilidade de uma célula a apoptose, ou as que aumentam a taxa geral de mutação ou a longevidade da célula, de modo que todas as mutações são prováveis de ocorrer.

Até hoje, mais de 100 genes envolvidos no câncer já foram identificados, e podem ser classificados em três categorias principais: aqueles que normalmente inibem a proliferação celular (supressores de tumor), aqueles que ativam a proliferação (proto-oncogenes) e aqueles que participam no reparo de DNA (JORDE *et al.*, 2004).

Griffiths *et al.* (2008) ressaltam que os agentes mutagênicos causam câncer ao introduzirem mutações nos genes; nesse sentido, dois tipos estão associados a tumores: mutações oncogênicas e em genes supressores tumorais. Nas primeiras, a mutação tem de ocorrer em um alelo para contribuir para a formação do tumor, além disso, são nas células tumorais que as proteínas codificadas por oncogenes são ativadas. Assim elas atuam como mutações dominantes de ganho de função numa célula cancerosa, e o gene que não sofreu mutação é chamado de proto-oncogene. Já as mutações nos genes

supressores tumorais são recessivas de perda de função, os genes codificados perdem sua atividade e para que culmine em um câncer são necessários que ocorra mutação em ambos os alelos do gene.

Deve-se levar em conta que fatores ambientais influenciam a carcinogênese. Pesquisas no campo da epidemiologia molecular têm revelado que o ambiente contribui de forma efetiva no surgimento do câncer humano e também nas situações de risco influenciadas pela suscetibilidade genética (LOURO, I. D.; MELO, M. S. V.; GALEOTTI, S., 2002). W. E. Kerr (1973) afirma que “todo fenótipo celular é decorrente de uma interação entre o meio ambiente e o seu respectivo genótipo, as neoplasias não fazem exceção”.

## 1.2. Teste para detecção de tumor em *Drosophila melanogaster* (*wts*)

Esse teste genético é importante na detecção e caracterização do potencial carcinogênico de compostos em *Drosophila melanogaster*, devido à similaridade genética deste organismo com seres humanos.

De acordo com Griffiths *et al.* (2006) a *Drosophila melanogaster* é conhecida como mosca das frutas. Possui apenas quatro cromossomos que no estágio larvar têm um padrão bem definido de bandeamento, o que possibilita observar mudanças físicas, tais como deleções e duplicações, que podem ser correlacionadas a alterações genéticas na morfologia e bioquímica.

Segundo Würigler (1991 *apud* FRAGIORGE, 2006), a *Drosophila melanogaster* foi um dos primeiros sistemas experimentais utilizados para avaliar os efeitos mutagênicos e recombinogênicos de agentes químicos e físicos, sendo observados tais efeitos tanto em células da linhagem germinativa, quanto em células somáticas.

Graf *et al.* (1984) afirmam que a *D. melanogaster* é um organismo eucarioto que tem se mostrado ideal para estudos de genotoxicidade e antigenotoxicidade *in vivo*, pois possui pequeno número de cromossomos, sistema enzimático similar ao dos mamíferos, curto tempo de geração, elevado número de mutantes, linhagens bem caracterizadas, além do baixo custo, rapidez e confiabilidade dos testes que a utilizam.

O gene *warts* (*wts*) foi identificado por Nishiyama *et al.* (1999) com atividade supressora de tumor em *Drosophila*. A deleção desse gene acarreta a formação de clones de células que são consideravelmente invasivas, ou seja, que têm a capacidade de se desenvolver por todo o corpo da mosca.

Segundo Eeken *et al.* (2002), a conservação evolutiva de genes supressores de tumores entre *Drosophila* e mamíferos sugere uma importante ferramenta na indução e desenvolvimento de tumores no disco imaginal das células da mosca, assim como compreende o desenvolvimento de cânceres em seres humanos. O disco imaginal nesta mosca corresponde a um grupo de células na larva que durante a metamorfose se desenvolvem nas estruturas da epiderme da mosca adulta. O ciclo de regulação celular do disco imaginal é muito semelhante às células somáticas de mamíferos.

Além disso, o controle da regulação do ciclo celular ocorre em virtude de um complexo grupo de proteínas *quinase* e *CDK* (*Cinase Ciclina-dependente*), que são controlados por genes oncogenes e supressores de tumor. Um dos genes envolvidos nesse controle é o gene *wts* (*warts*) que tem homologia a um supressor de tumor LATS1 em

mamíferos. Entretanto, o gene *warts* é considerado fundamental no controle da morfologia e proliferação celular. A perda da heterozigose deste gene determina a expressão de fenótipos detectáveis em todo o corpo da mosca, denominados verrugas (NISHIYAMA *et al.*, 1999).

De acordo com Sidorov *et al.* (2001), o marcador *wts* (*warts*), localizado no cromossomo três da *D. melanogaster*, tem uma mutação recessiva que afeta o controle da regulação celular. Esse alelo é um mutante letal em homozigose recessiva nos zigotos. Em oposição, a homozigose em células isoladas do disco imaginal são viáveis em todo o corpo da mosca.

Nishiyama *et al.* (1999) relatam que o alelo *wts*, devido à letalidade no zigoto, é mantido na linhagem estoque com a presença de um balanceador cromossômico com múltiplas inversões cromossômicas (TM3). Por meio do cruzamento entre linhagens *wts/TM3* e do tipo *multiple wing hairs* (*mwh/mwh*) são obtidas larvas heterozigotas (*wts/+*).

### 1.3. Contaminação ambiental por chumbo

O chumbo é o metal pesado mais abundante da crosta terrestre (MARGARIDO; SILVA, 2006) e sua utilização data de épocas pré-históricas (SILBERGELD, 1997; GIDLOW, 2004 *apud* CAPELLINI *et al.*, 2008). A partir da Revolução Industrial, as concentrações de metal no meio ambiente elevaram-se de forma assustadora, devido principalmente à introdução de compostos orgânicos de chumbo em vários materiais e equipamentos de uso contínuo. O chumbo ocorre como contaminante ambiental, e suas concentrações no meio ambiente crescem de acordo com seu uso no setor industrial (SILBERGELD, 1997; MAVROPOULOS, 1999 *apud* CAPELLINI *et al.*, 2008).

Segundo Margarido e Silva (2006), o chumbo que provém da atmosfera ou de escoamento superficial do solo, proveniente de fontes naturais ou antropogênicas, como operações de produção e processamento do metal, é depositado nos lagos, rios e oceanos. Várias pesquisas têm sido desenvolvidas sobre a contaminação da água pelo chumbo; nesse sentido, esses mesmos autores ressaltam que a água potável com baixo pH e reduzidas concentrações de sais dissolvidos, podem carrear quantidades de chumbo oriundas de ferragens e encanamentos, soldas, cisternas e reservatórios. De acordo com Who (1995 *apud* MARGARIDO; SILVA, 2006, p. 12), “o valor de chumbo tolerável em água potável que era de 50 µg/L em 1984 foi revisto em 1993, passando para 10 µg/L”.

Moreira e Moreira (2004) afirmam que o chumbo é considerado um elemento tóxico não essencial que se acumula no organismo, afetando todos os órgãos e sistemas. Os mecanismos de toxicidade envolvem processos bioquímicos fundamentais, que incluem a capacidade do chumbo de imitar ou inibir a ação do cálcio e de interagir com proteínas. Em níveis de exposição moderada (ambiental e ocupacional), a reversibilidade das mudanças bioquímicas e funcionais induzidas compreende um importante aspecto dos efeitos tóxicos do chumbo.

Margarido e Silva (2006) afirmam que mesmo em baixas doses, o chumbo está associado a alterações no desempenho das enzimas, transferência de energia e outros

processos bioquímicos do corpo humano, sendo que as crianças, mesmo em pequenas doses, são as mais susceptíveis.

Ainda de acordo com Moreira e Moreira (2004), apesar de os estudos científicos a respeito da toxicologia do chumbo serem desenvolvidos há mais de um século, as informações acerca dos mecanismos de ação que originam os efeitos tóxicos desse metal ainda são insuficientes.

Margarido e Silva (2006) ressaltam que a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) concluiu que as evidências relativas à carcinogenicidade do chumbo e seus compostos em seres humanos são inadequadas. Entretanto, as provas dos efeitos carcinogênicos em animais são suficientes. Assim, de acordo com a IARC, o chumbo inorgânico e os compostos de chumbo foram classificados como “possivelmente carcinogênicos para humanos”. O Centro Nacional de Epidemiologia (2001), por meio da nota técnica n.º 10/2001, ressalta que o metal é classificado pela EPA (Agência de Proteção Ambiental – Estados Unidos) como “B2”, evidência de efeito carcinogênico comprovado em animais e inadequada em seres humanos.

Segundo Moreira e Moreira (2004), nos Estados Unidos, uma lista contendo as 20 substâncias mais perigosas mostra o chumbo em segundo lugar, atrás apenas do arsênio. Os relatos de casos supõem o chumbo como potencial carcinogênico renal em humanos.

Esses mesmos autores afirmam que dados recentes indicam que o chumbo pode substituir o zinco em diversas proteínas que funcionam como reguladoras da transcrição, inclusive as protaminas. Além do mais, o chumbo reduz a ligação dessas proteínas com os elementos de identificação no DNA genômico. Isso sugere um envolvimento epigenético do chumbo na expressão de gene alterado. Esses eventos podem ser relevantes nas exposições transplacentárias e no câncer.

Pesquisas ambientais recentes sugerem que, ainda que seja providenciado o tratamento, a eliminação de chumbo do ambiente é muito lenta, podendo demorar até 10 anos para se realizar (MALTA, CUNHA, 2000 *apud* CAPELLINI *et al.*, 2008).

De acordo Silva *et al.* (2006), o Conselho Estadual de Política Ambiental (CO-PAM), por meio da Deliberação Normativa número 10 (DN 10) (Minas Gerais, 1986), determina normas e padrões para a qualidade das águas, estabelecendo um limite de 0,030 mg/L para o chumbo (Pb). Os referidos autores pesquisaram amostras de água coletadas no Rio Paranaíba, à jusante de Patos de Minas, quanto a possíveis contaminações do rio por metais pesados, dentre eles o chumbo. Para a detecção de metais pesados foi utilizado espectrofotômetro de absorção atômica. Nesse estudo foram verificados índices mais elevados de chumbo nas amostras, sendo que algumas delas excederam os limites estabelecidos.

Similarmente, Brito, Melo e Goulart (2006) verificaram o teor de metais pesados, como o chumbo, no solo e nas águas superficiais de curso d'água na região do local de deposição de lixo urbano na cidade de Patos de Minas (MG), por meio de espectrofotômetro de absorção atômica. Em todas as amostras analisadas foram encontradas concentrações acima da faixa normal preconizada na literatura.

Portanto, é de fundamental importância o estudo desse metal, no sentido de se conhecer seu potencial carcinogênico, por meio do teste de tumor epitelial em *Drosophila melanogaster*, tendo em vista os altos índices de chumbo presentes nas amostras de água da região de Patos de Minas, como foi comprovado em algumas pesquisas relatadas anteriormente no presente trabalho.

## 2. Material e métodos

### 2.1. Agentes químicos

#### 2.1.1. Doxorrubicina

A Doxorrubicina (DXR) cloridrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6,-trifeoxi-alfa-1-lixohexapiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-etóxi 5,12 naftacenodiona (CAS 23214-92-8), Eurofarma Laboratório Ltda, São Paulo, SP, Brasil, antibiótico citotóxico da classe das antraciclinas, foi utilizada como agente indutor de tumor.

A doxorrubicina (DXR) é um antibiótico antineoplásico antraciclínico isolado de culturas do fungo *Streptomyces peucetius var. caesius* (CALABRESI; CHABNER, 1996). Os antibióticos antitumorais produzem seus efeitos principalmente por meio de ação direta sobre o DNA (RANG *et al.*, 2007).

As antraciclinas podem intercalar-se no DNA, afetando muitas de suas funções, incluindo a síntese de DNA e RNA. Ocorrem quebras uni-ou bifilamentares, bem como trocas entre cromátides irmãs. Por conseguinte, as antraciclinas são mutagênicas e carcinogênicas (CALABRESI; CHABNER, 1996).

#### 2.1.2. Chumbo

Foi utilizado o metal chumbo diluído nas concentrações 0,07, 0,09 e 0,11 ppm, fornecido pelo Laboratório de Química Analítica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras, do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

### 2.2. Teste para detecção de tumor epitelial em *Drosophila melanogaster*

Para a realização do teste foram utilizadas duas linhagens mutantes de *Drosophila melanogaster* (*wts* e *mwh*) portadoras dos marcadores genéticos *warts* (*wts*, 3-100) e *multiple wing hairs* (*mwh*, 3-0-3).

Os estoques são mantidos em frasco de ¼ de litro contendo meio de cultura de *Drosophila melanogaster* com 280 mL de água; 25g de fermento (*Saccharomyces cerevisiae*); 11g de agar; 156g de banana e 1g de nipagin, mantidos a uma temperatura de 25°C e 60% de umidade.

### 2.2.1. Cruzamento

Para obtenção de larvas heterozigotas de 72 horas *wts* +/- *mwh* fez-se o cruzamento entre fêmeas virgens *wts/TM3, Sb<sup>1</sup>* com machos *mwh/mwh*. Desse cruzamento, todas as larvas foram tratadas com os agentes químicos testados. Porém, foram analisadas apenas as moscas que apresentaram pelos longos (larvas heterozigotas, *wts*/+), ou seja, larvas que não apresentaram o balanceador cromossômico (*TM3, Sb<sup>1</sup>*), pelos curtos e grossos.

### 2.3. Procedimento experimental

#### 2.3.1. Tratamento larval

Larvas de 72 horas, do cruzamento *wts/TM3, Sb<sup>1</sup>* com *mwh/mwh*, foram transferidas para frascos contendo 1,5 g de purê de batata (meio alternativo para a *Drosophila*), aos quais foram adicionados separadamente 0,07; 0,09 e 0,11 mg de chumbo por L de água osmose reversa. Adicionados em outro lote de tratamento, foram preparados frascos com controle positivo, somente com a DXR a 0,125 mg/mL, e controle negativo com água osmose reversa.

#### 2.4. Análises das moscas

Os indivíduos adultos, após sofrerem metamorfose, foram transferidos para recipientes contendo etanol 70% e posteriormente, analisados machos e fêmeas com genótipo (*wts* +/- *mwh*), que apresentam pelos longos, quanto à presença de tumor. Para a análise das moscas foram utilizadas lupas estereoscópicas e pinças entomológicas. A localização de cada tumor foi registrada em uma planilha que separava, quantitativamente, a incidência de tumores nas regiões do olho, cabeça, asa, corpo, perna, halteres e o total por mosca, em cada concentração.

#### 2.5. Análise estatística

As diferenças estatísticas entre a frequência de tumor das concentrações testadas e o controle, foram calculadas usando-se o teste de Mann-Whitney.

### 3. Resultados e discussão

Os resultados da avaliação da atividade carcinogênica do chumbo nas concentrações 0,07 mg/L; 0,09 mg/L e 0,11 mg/L demonstram que houve aumento, estatisticamente significativo na frequência de tumores, induzidos pelo chumbo, quando comparados com o controle negativo (Tabela 1).

Observou-se uma pequena redução da frequência de tumores ao se aumentar a concentração de chumbo (0,09 e 0,11mg/L), provavelmente devido ao efeito citotóxico do metal. O chumbo pode, com o aumento da concentração, matar a célula tumoral e com isso reduzir o número de tumores. A frequência é calculada dividindo-se o valor total de tumores encontrados pelo número de indivíduos analisados.

Uma das grandes dificuldades do estudo da carcinogenicidade das substâncias químicas é a escassez de dados em humanos. Na carcinogenicidade são realizados diversos ensaios em animais de laboratórios com diversas doses, vias de administração, duração da exposição e espécies diferentes de animais para avaliar o tipo e local de câncer produzido (SILVA [coord.], 2003).

**Tabela 1** – Frequência de tumores observados nos descendentes heterozigotos de *Drosophila melanogaster*, tratados com amostras de água contaminadas com chumbo.

Concentrações mg/mL	Indivíduos (moscas)	Tumores encontrados						Total	Frequência
		Olho	Cabeça	Asa	Corpo	Perna	Halteres		
Controle água	200	0	0	6	5	0	0	11	0,05
DXR	200	0	9	62	78	25	11	185	0,93 +
Pb 0,07 mg/L	200	0	0	13	15	6	2	36	0,18 +
Pb 0,09 mg/L	200	0	0	8	15	9	0	32	0,16 +
Pb 0,11 mg/L	200	0	4	9	14	5	0	32	0,16 +

+ Diagnóstico positivo de acordo com o teste de Mann-Whitney. Níveis de significância:  $\alpha = 0,05$ , quando comparado com o controle negativo (água).  
Pb, chumbo; DXR (0,125 mg/mL), doxorubicina.

Embora a maioria das pesquisas sobre a carcinogenicidade de substâncias químicas serem desenvolvidas em animais de laboratório, muitos estudiosos vêm desenvolvendo pesquisas em seres humanos, com o intuito de esclarecer os possíveis efeitos carcinogênicos destas substâncias em humanos, como é o caso do metal chumbo.

Na literatura encontram-se diversos estudos abordando o chumbo como um provável agente carcinógeno em seres humanos, como o estudo desenvolvido por Tokar, Diwan e Waalkes (2010), no qual afirmam que compostos inorgânicos de chumbo são cancerígenos em animais e têm potencial carcinogênico em seres humanos. Na pesquisa, camundongos foram expostos ao acetato de chumbo na água de beber, a partir do oitavo dia de gestação até o nascimento e durante a lactação. Ao término da pesquisa, concluíram que o chumbo (Pb) é um agente indutor de tumor em camundongos, com ação transplacentária.

Para McNeill *et al.* (2007) o chumbo é um agente tóxico do ambiente bastante encontrado em fontes de água contaminada, em pintura de residências, e em muitos ambientes onde os indivíduos são expostos ocupacionalmente. De acordo com os auto-

res, o chumbo é capaz de inibir em células de hamster chinês, *in vitro*, a Ape1, uma endonuclease responsável pelo reparo do DNA. Para os autores este mecanismo de inibição de enzimas de reparo, pelos metais pesados talvez seja um dos mecanismos que promovem a co-carcinogênese.

Alatise e Schrauzer (2010) constataram que a incidência de câncer de mama em mulheres na Nigéria aumentou significativamente durante as últimas três décadas, em paralelo com a rápida industrialização do país, sugerindo uma contaminação generalizada do solo e do abastecimento de água por chumbo (Pb) e outros metais industriais. Níveis mais elevados de Pb foram encontrados em amostras de sangue e cabelo de pacientes recentemente diagnosticadas com câncer de mama, todas com carcinoma ductal invasor em comparação com o grupo controle. Além disso, os níveis de Pb em amostras de cabelo das pacientes estavam diretamente relacionados com os volumes de seus tumores. Os autores concluíram, por meio de biópsias, que o chumbo é capaz de promover o desenvolvimento de tumores mamários em ratos fêmeas expostos a 0,5 ppm de Pb, no consumo de água, e que, em exposição crônica, mesmo em baixo nível, o chumbo acelera as taxas de crescimento do tumor.

No mesmo sentido, Grover *et al.* (2010) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a genotoxicidade do Pb, usando o teste do cometa, micronúcleo (MN) e aberrações cromossômicas. O grupo de estudo foi composto por 90 trabalhadores do sexo masculino e 90 controles. Os resultados indicaram que os trabalhadores expostos tiveram uma média significativamente maior no comprimento da cauda do cometa do que a dos controles ( $P < 0,05$ ). Análise de micronúcleos em células epiteliais bucais (CEB) e dos linfócitos do sangue periférico revelaram que houve um aumento significativo na frequência de MN, nos indivíduos expostos, quando comparados com os indivíduos do grupo controle. A frequência de metáfases aberrantes também foi significativamente maior nos trabalhadores expostos ao Pb. Estes resultados, de acordo com os autores, comprovam a associação de exposição ao Pb e genotoxicidade, e prevê o aumento do risco de câncer para os trabalhadores expostos ao metal.

Reforçando essa ideia, Golabek *et al.* (2009) investigaram a relação entre o chumbo e o câncer de bexiga. Na pesquisa mediram e compararam os níveis de concentração de chumbo no sangue em um conjunto de 36 pacientes com câncer de bexiga, com relação a um grupo normal. Os resultados sugeriram que existe uma relação direta entre a exposição ao chumbo e o início e o desenvolvimento de câncer de bexiga.

De acordo com Rousseau *et al.* (2007) a Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica o chumbo inorgânico como um provável carcinógeno, enquanto que o chumbo orgânico ficou inclassificável, em virtude das evidências epidemiológicas serem limitadas. A pesquisa desenvolvida pelo referido autor abordou a relação entre a exposição ocupacional ao chumbo e os riscos de 11 tipos de câncer entre homens em um estudo caso-controle, realizado em Montreal, Quebec, Canadá, em 1980. Verificou-se que a indução do câncer de estômago estaria associada ao chumbo orgânico.

Por outro lado, os resultados dos estudos epidemiológicos, desenvolvidos por Lam *et al.* (2007), para avaliar o risco de câncer em trabalhadores expostos ao chumbo, indicaram que a exposição ocupacional ao chumbo não está associada com o câncer. De

acordo com os autores, no entanto, conclusões definitivas não são possíveis devido às limitações de estudo.

Para Khalil *et al.* (2009) as concentrações de chumbo no sangue podem estar associadas ao risco aumentado de várias doenças, entre elas, o câncer, sendo causa de mortalidade em adultos na população em geral e grupos ocupacionais. Os autores avaliaram a relação da associação entre o chumbo no sangue e as causas de mortalidade específica em mulheres idosas. Estudo prospectivo utilizou 533 mulheres com idade entre 65-87 anos. As concentrações de chumbo no sangue foram determinadas por espectrometria de absorção atômica. Porém, os resultados encontrados demonstraram que não houve associação de chumbo no sangue com câncer. Porém, mulheres com concentrações de chumbo no sangue  $\geq 8$  mcg/dL, tiveram um aumento da mortalidade quando comparados àqueles com menor concentração de chumbo no sangue.

Complementando essa ideia, McElroy *et al.* (2008) compararam amostras de urina coletadas em 246 mulheres com idades entre 20 e 69 anos com câncer de mama invasivo com 254 indivíduos controle. Nas amostras de urina foram analisadas as concentrações de chumbo por espectrometria de massa. O estudo sugeriu que a exposição ao chumbo não está associada a um risco aumentado para câncer de mama.

A partir das constatações dos autores citados e dos resultados obtidos na pesquisa, é bom ressaltar que a relação entre exposição ao chumbo e o desenvolvimento de câncer ainda é contraditória, sendo necessários mais estudos para esclarecer possíveis efeitos carcinogênicos desse metal no ser humano.

#### **4. Conclusão**

O teste para detecção de clones de tumor em *Drosophila melanogaster* permitiu concluir que o chumbo, nas condições experimentais, induziu um aumento significativo de tumores nas moscas analisadas. Porém, novas pesquisas devem ser realizadas com outros organismos teste, para um melhor esclarecimento deste efeito indutor de tumor.

#### **Referências**

ALATISE, O. I.; SCHRAUZER, G. N. Lead exposure: a contributing cause of the current breast cancer epidemic in Nigerian women. *Biological trace element research*, United States, v. 136, n. 2, p. 127-39, Aug. 2010.

BRITO, R. E.; MELO, C.; GOULART, A. T. Avaliação da contaminação do solo e águas da região do lixão de Patos de Minas, Minas Gerais, por metais pesados. *Perquirere*, n. 3, 2006. Disponível em:

<[http://www.unipam.edu.br/perquirere/file/file/2006\\_cb/artigo\\_renata.pdf](http://www.unipam.edu.br/perquirere/file/file/2006_cb/artigo_renata.pdf)>. Acesso em: 26 out. 2010.

CALABRESI, P.; CHABNER, B. A. Quimioterapia das doenças neoplásicas, in: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1996, cap. 10, p. 903-49.

CAPELLINI, V. L. M. F., *et al.* Crianças contaminadas por chumbo: estudo comparativo sobre desempenho escolar. *Estudos em Avaliação Educacional*, v. 19, n. 39, p. 155-180, jan./abr. 2008. Disponível em:

<http://www.fcc.org.br/pesquisa/publicacoes/eae/arquivos/1423/1423.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2010.

EEKEN, J. C. *et al.* Induction of epithelial tumors in *Drosophila melanogaster* heterozygous for the tumor suppressor gene *wts*. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, [s.l.], v. 40, n. 4, p. 277-82, nov. 2002.

FRAGIORGE, J. E. *Avaliação genotóxica de herbicidas imidazolinonas em células somáticas de Drosophila melanogaster*. 2006. 109 f. Tese (Pós-Graduação em Genética e Bioquímica) - Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2006. Disponível em: [http://www.bdtd.ufu.br/tde\\_busca/arquivo.php?codArquivo=858](http://www.bdtd.ufu.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=858). Acesso em: 20 fev. 2010.

GOLABEK, T. *et al.* Lead concentration in the bladder tissue and blood of patients with bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, England, v. 46, n. 6, p. 467-70, mar. 2009.

GRAF, U., WÜRGLER, F.E., KATZ, A.J., FREI, H., JUON, H., HALL, C.B. & KALE, P.G. 1984. Somatic Mutation and Recombination Test in *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen*, New York v. 6, n. 2, p. 153-88, jul. 1984.

GRIFFITHS, A. F. *et al.* Mecanismos de alteração genética I: Mutação gênica, in: *Introdução à Genética*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, cap. 19, p. 554-81.

\_\_\_\_\_. Genética e o organismo, in: *Introdução à Genética*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 1, p. 1-25.

\_\_\_\_\_. Regulação genética do número de células: células normais e cancerosas, in: *Introdução à Genética*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 17, p. 525-50.

\_\_\_\_\_. Mutação, reparo e recombinação, in: *Introdução à Genética*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, cap. 115, p. 439-73.

GROVER, P. *et al.* Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. *Int J Hyg Environ Health*, v. 213, n. 13, p. 99-106, mar. 2010.

JORDE, L. B. *et al.* Genética do câncer, in: *Genética Médica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, cap. 11, p. 261-83.

KERR, W. E. Doenças degenerativas: câncer, in: BEÇAK, W.; FROTA-PESSOA, O. *Genética Médica*. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 1973, cap. 28, p. 413-28.

KHALIL, N. *et al.* Association of blood lead concentrations with mortality in older women: a prospective cohort study. *Environ Health*, England, v. 1, n. 8, 15 p., Aug. 2009.

LAM, T. V. *et al.* Linkage study of cancer risk among lead-exposed workers in New Jersey. *Science of the total environment*, Netherlands, v. 372, n. 2-3, p. 455-62, Jan. 2007.

LOURO, I. D.; MELO, M. S. V.; GALEOTTI, S. Conceitos gerais, in: LOURO, I. D. *et al.* *Genética Molecular do Câncer*. 2 ed. São Paulo: MSG Produção Editorial, 2002, cap. 1, p. 11-24.

\_\_\_\_\_. Epidemiologia Molecular – Xenobióticos e Suscetibilidade Genética na Etiologia do câncer, in: LOURO, I. D. *et al.* *Genética Molecular do Câncer*. 2 ed. São Paulo: MSG Produção Editorial, 2002, cap. 3, p. 31-48.

MARGARIDO, R.; SILVA, V. (org.). *O chumbo no sangue: toxicidade e efeitos*. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 2006. 49 p.

McELROY, J. A. *et al.* Urinary lead exposure and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*. United States, v. 17, n. 9, p. 2311-7, sep. 2008.

McNEILL, D. R. *et al.* Lead promotes abasic site accumulation and co-mutagenesis in mammalian cells by inhibiting the major abasic endonuclease Ape1. *Molecular carcinogenesis*. United States, v. 46, n. 2, p. 91-99, Feb. 2007.

MOREIRA, F. R, MOREIRA, J. C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. *Rev Panam Salud Pública*. São Paulo, v. 15, n. 2, p. 119-29, mar/abr. 2004a. Disponível em: < <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v15n2/20821.pdf> >. Acesso em: 20 fev. 2010.

\_\_\_\_\_. A importância da análise de especiação do chumbo em plasma para a avaliação dos riscos à saúde. *Química Nova*. São Paulo, v. 27, n. 2, p. 251-60, mar/abr. 2004b. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422004000200015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000200015) >. Acesso em: 20 fev. 2010.

NISHIYAMA, Y. *et al.* A human homolog of *Drosophila* warts suppressor, h-warts, localized to mitotic apparatus and specifically phosphorylated during mitosis. *Febs Letters*. New York, v. 2, p. 159-65, Oct. 1999.

NOTA técnica nº 10/2001: Chumbo. *Centro Nacional de Epidemiologia*. Brasília, ago. 2001. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota\\_tec\\_chumbo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tec_chumbo.pdf)>. Acesso em: 24 out. 2010.

RANG, H. P. *et al.* Quimioterapia do câncer, in: RANG, H. P. *et al.* *Rang e Dale: Farmacolo-*

gia. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007, cap. 5, p. 718-35.

RIBEIRO, L. R.; MARQUES, E. K. A importância da mutagênese ambiental na carcinogênese humana, in: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, M. F.; MARQUES, E.K. *Mutagênese Ambiental*. Canoas: ed. ULBRA, 2003, cap. 1, p. 21-27.

ROUSSEAU, M. C. *et al.* Occupational exposure to lead compounds and risk of cancer among men: a population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, United States, v. 166, n. 9, p. 1005-14, Nov. 2007.

SIDOROV, R. A. *et al.* Induction of tumor clones in *D. Melanogaster wts/+* heterozygotes with chemical carcinogens. *Mutation Research*, Amsterdam, v. 498, n. 2, p. 181-91, Jul. 2001.

SILVA, A. P. da (coord). Implicações para a saúde pública, in: Avaliação de risco à saúde humana por metais pesados em Santo Amaro da Purificação. Bahia: Universidade Federal da Bahia, 2003. cap. 8, p. 189-230. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap8\\_implicacoes\\_a\\_saude\\_definitivo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap8_implicacoes_a_saude_definitivo.pdf). Acesso em: 24 out. 2010.

SILVA, L. L. *et al.* Avaliação da contaminação microbiológica, química e físico-química da contaminação no rio Paranaíba. *Sociedade & Natureza*, v. 18, n. 34. 2006.

TOKAR, E. J.; DIWAN, B. A.; WAALKES, M. P. Early life inorganic lead exposure induces testicular teratoma and renal and urinary bladder preneoplasia in adult metallothionein-knockout mice but not in wild type mice. *Toxicology*, v. 276, n. 1, p. 5-10, sep. 2010.