



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DAS SAÚDES
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

MARCOS ANTÔNIO LIMA DOS SANTOS

**O USO DE SMARTPHONES CAUSAM EFEITOS GENOTÓXICOS
E CITOTÓXICOS NO EPITÉLIO ORAL? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

**ARACAJU
2018**

MARCOS ANTÔNIO LIMA DOS SANTOS

**O USO DE SMARTPHONES CAUSAM EFEITOS GENOTÓXICOS
E CITOTÓXICOS NO EPITÉLIO ORAL? UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Monografia apresentada ao Departamento de
Odontologia da Universidade Federal de
Sergipe como quesito obrigatório para
conclusão de curso.

Orientador: Prof. Dr. Wilton Mitsunari
Takeshita

**ARACAJU
2018**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, a minha mãe, Eliana (in memoriam) pelo amor incondicional e ao meu pai, José. Meus irmãos Michelle e Matheus por todo apoio. Ao Saulo pela cumplicidade, paciência, amor e por sempre acreditar em mim. Agradeço ao meu orientador, o professor Wilton Takeshita, pelo empenho, disciplina e sabedoria. Muito obrigado por toda a ajuda neste caminho. O senhor é 10!!! À professora Silvia Ferreira que mesmo sem me conhecer, me ajudou desde o momento em que pisou o pé neste departamento. Sua ajuda foi imprescindível para que o meu sonho se realizasse. À mestrandia Francielle Santana, por todo suporte dado neste momento tão difícil. Você tem um lugar guardado em meu coração. Aos meus amigos da universidade: Sandra Zenere, Lucas (Nagasaki), Itana, Crislaine, Yasmin, Lorena, Marlon, Winnie, Stephane. Obrigado por me aturarem por todo esse tempo. À Universidade Federal de Sergipe por me proporcionar o ambiente necessário para evolução deste trabalho e a todos que contribuíram direta e indiretamente para minha formação, bem como do presente escrito.

RESUMO

O uso do aparelho celular é baseado em ondas de radiofrequência, um tipo de onda eletromagnética. É uma tecnologia que utiliza rádios transmissores e receptores, operando na faixa de micro-ondas, e por isso, acaba por ser um emissor e receptor de energia não-ionizante. Este tipo de radiação faz parte do espectro eletromagnético, cuja energia não é capaz de quebrar uniões atômicas, mesmo em altas intensidades e seus mecanismos de interação dos campos eletromagnéticos acabam causando efeitos nos sistemas biológicos e podem ser agrupados em dois tipos: efeitos térmicos e não-térmicos, podendo causar danos a depender do tempo de uso. Para verificar se ocorre dano celular, foi desenvolvido o teste do micronúcleo, visando identificar um aumento na frequência de mutações em células que são expostas a uma gama variada de agentes. Esta pesquisa teve como objetivo responder a seguinte questão científica: “As radiações não ionizantes emitidas pelos aparelhos telefônicos causam efeitos genotóxicos e/ou citotóxicos nas células presentes na mucosa oral, a partir de observação microscópica pelo teste de micronúcleos?”. No presente trabalho três etapas foram seguidas: definição do objetivo, traçar o método de busca (PICO), realizar e identificar a literatura, selecionar artigos e extração dos dados. Em busca da evidência, as bases de dados consultadas foram: MEDLINE, PubMed (AllDatabases, Mesh), Scopus, LILACS, Google acadêmico, PROSPERO e COCHRANE usando os seguintes operadores booleanos: Persons, Smartphone, Mutagenicity Tests e Mouth, baseados no MESH terms. Com a estratégia de pesquisa utilizada foram encontrados 396 artigos, seguindo os critérios de elegibilidade, 323 resumos foram analisados, 312 resumos excluídos do estudo, 6 textos completos e 6 estudos incluídos no trabalho, segundo a tabela de evidência científica são de grau 5 de evidência. Concluimos que os estudos avaliados apresentaram baixo grau de evidência e nesta revisão sistemática revelaram que não há ocorrência de efeitos genotóxicos, contudo existe uma sugestão da ocorrência de efeitos citotóxicos causados pela exposição a campos eletromagnéticos de radiofrequência emitidos por telefones móveis, que deve ser considerada com parcimônia devido a fraca evidência.

Palavras-chaves: Pessoas, smartphone, testes de mutagenicidade, boca.

ABSTRACT

The use of the mobile device is based on radiofrequency waves, an electromagnetic wave type. It is a technology that uses transmitter and receiver radios, operating in the range of microwaves, and therefore, ends up being a transmitter and receiver of non-ionizing energy. This type of radiation is part of the electromagnetic spectrum, whose energy is not able to break atomic bonds, even at high intensities and its mechanisms of interaction of electromagnetic fields end up causing effects in biological systems and can be grouped into two types: thermal and non-thermal effects and could cause damage depending on the usage time. To verify if cellular damage occurs, the micronucleus test was developed, aiming to identify an increase in the frequency of mutations in cells that are exposed to a varied range of agents. This research aimed to answer the following scientific question: "The non-ionizing radiations emitted by the telephone sets could cause genotoxic and / or cytotoxic effects in the cells present in the oral mucosa, from microscopic observation by the micronucleus test?". In the present study three stages were followed: defining the objective, tracing the search method (PICO), performing and identifying literature, selecting articles, extracting data. In the search for evidence, the databases consulted were: MEDLINE, PubMed (AllDatabases, Mesh), Scopus, LILACS, Google academic, PROSPERO and COCHRANE using the following Boolean operators: Persons, Smartphone, Mutagenicity Tests and Mouth, based on MESH terms. With the research strategy used were found 396 articles, following the eligibility criteria, 323 abstracts were analyzed, 312 abstracts excluded from the study, 6 full texts and 6 studies included in the work, according to the table of scientific evidence are grade 5 evidence. We conclude that the studies evaluated presented a low degree of evidence and in this systematic review revealed that there is no occurrence of genotoxic effects, however there is a suggestion of the occurrence of cytotoxic effects caused by exposure to radiofrequency electromagnetic fields emitted by mobile phones, which should be considered with parsimony due to poor evidence.

Keywords: Persons, Smartphone, Mutagenicity Tests, Mouth

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 HISTÓRICO DO APARELHO CELULAR	8
2.2 Funcionamento do aparelho celular	9
2.3 Radiações eletromagnéticas	10
2.4 Radiações não-ionizantes	10
2.5 Exposição as radiações por radiofrequência	11
2.6 Efeitos biológicos das radiações não ionizantes	11
2.7 Teste do Micronúcleo	12
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÃO	20
7 REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

Conforme ANATEL (2017), a expansão da rede de telefonia móvel, a praticidade desse meio de comunicação e a redução do preço dos aparelhos fizeram do Brasil o quinto maior mercado consumidor de celulares no mundo. De acordo com dados divulgados pela mesma, a telefonia móvel registrou 240.850.681 linhas em operação em outubro de 2017. Segundo Balbani et al (2011), com o custo elevado da assinatura da linha residencial fixa, o celular passou a ser o meio de comunicação telefônica em muitos lares brasileiros.

De acordo com ROS-LLOR et al (2012), esta tecnologia é baseada em radiação eletromagnética na faixa de frequência de micro-ondas (ondas de radiofrequência - RF). A frequência de radiação e os padrões de modulação variam no intervalo de 300 a 2100 MHz, dependendo da região do mundo. O padrão de radiofrequência mais importante da segunda geração é o “*Sistema Global de Comunicação Móvel*” (GSM), que usa frequências de cerca de 900 a 1800 MHz. Frequências mais altas, como as de 2100 MHz são usadas pelo padrão mais comum da terceira geração, o “*Sistema universal de telecomunicações móveis*” (UMTS). Para todas estas frequências (até 300 GHz), a Comissão Internacional de Proteção contra Radiação Não-Ionizante (ICNIRP) estabeleceu diretrizes para as limitações de exposição, que foram adotadas pelos regulamentos nacionais em muitos países.

A RF varia de 100 kHz a 300 GHz e gera campos eletromagnéticos que podem afetar células vivas por meio de processos térmicos ou não térmicos, embora geralmente ocorram apenas em níveis de exposição muito elevados. Danos ao DNA podem levar à senescência celular, morte celular ou mau funcionamento. A deterioração no DNA causada por genotóxicos podem ser detectados por vários métodos, incluindo a observação citológica de alterações morfológicas, como micronúcleos (MN): fragmentos de cromatina resultantes da quebra do cromossomo, que são também biomarcadores de genotoxicidade ambiental e risco de câncer (DE OLIVEIRA et al, 2017).

As anormalidades citotóxicas incluem: Broken eggs - os mecanismos que levam à sua formação não foram totalmente elucidados, mas parecem estar relacionado com a eliminação nuclear de DNA amplificado ou reparo de DNA; Cariorréxe- um processo

celular que envolve a fragmentação nuclear de células apoptóticas tardias, onde o aumento da quantidade de células cariorréticas podem refletir em uma resposta aos efeitos citotóxicos; e células binucleadas - sua presença parece indicar uma falha de citocinese resultante da última divisão celular na camada basal (DAROIT, 2015).

O teste do micronúcleo em células epiteliais esfoliadas da mucosa oral é apropriada para avaliar os efeitos de campos eletromagnéticos de radiofrequência (CEM-RF) emitida por telefones celulares porque esta mucosa encontra-se dentro da área de exposição (SOUZA et al, 2014). Além da vantagem de uma extração celular muito rápida e fácil, o teste do micronúcleo da mucosa bucal é especialmente adequado para efeitos da radiação de RF (HINTZSCHE, 2010).

De acordo com Altman (2001), embora sejam frequentemente usados como sinônimos, o termo revisão sistemática caracteriza o delineamento de um estudo conduzido com abordagem sistemática e descrição objetiva da evidência de forma condensada. Já o termo meta-análise caracteriza o método estatístico de análise de evidência reunida de maneira sistemática. Liberati et al (2009) afirmam que a reunião de evidências sumarizadas com precisão e poder de análise tem sido recurso cada vez mais importante no setor de saúde. Revisões sistemáticas e meta análises tem sido ferramenta importante para a prevenção e tratamento de patologias diversas, promovendo a reunião objetiva de evidências, contribuindo para a resolução de discordâncias entre estudos primários e a elaboração de perguntas específicas relacionadas às lacunas de evidência. As meta-análises aumentam o poder estatístico e a precisão das estimativas de efeito, justificando a implementação de intervenções eficazes ou de estudos maiores.

Em vista disso, a proposta deste trabalho de pesquisa foi realizar uma revisão sistemática acerca do uso de smartphones e sua correlação com efeitos mutagênicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DO APARELHO CELULAR

As primeiras ondas eletromagnéticas foram propostas por James Maxwell em 1864. Com o intuito de transmitir informações entre dois pontos distantes, Heinrich Hertz usou esse tipo de onda, em 1887 e em 1895 Guglielmo Marconi fez a transmissão de voz por meio de ondas eletromagnéticas na qual essa transmissão ficou conhecida

como transmissão via rádio (PAULINO, 2001). Por volta de 1900, a telefonia móvel era usada a fim de permitir contato entre navios e bases em solo. No século 20, nos Estados Unidos (EUA), o sistema foi aprimorado, reduzindo seu tamanho, permitindo o contato entre aviões de guerra por meio de radiofones e a terra, e também, entre carros policiais e as respectivas bases. Durante a Segunda Guerra Mundial, 1946, o sistema foi aprimorado e surgiram os primeiros telefones móveis comercializados nos EUA, pesando por volta de seis quilogramas (Kg). Devido a uma frequência limitada da tecnologia, não era possível realizar ligações ininterruptas (HULTÉN, 2007). Foi então, nos anos 70, que Martin Cooper, em conjunto com a Motorola, desenvolveu um aparelho celular móvel, de aproximadamente 1 Kg, que unia a compactação dos circuitos eletrônicos com o desenvolvimento de baterias de pequeno porte que, ainda, possuíam grande capacidade de carga, permitindo maior tempo de uso (PAULINO, 2001). Esses primeiros aparelhos foram distribuídos em Chicago para teste e, após reajustes, foram disponibilizados para venda com um custo viável. Surgia então, o primeiro serviço de telefonia móvel, nos EUA. (HULTÉN, 2007). Desde então, o aparelho celular vem sofrendo mudanças visando um melhor funcionamento. (HULTÉN, 2007).

2.2 FUNCIONAMENTO DO APARELHO CELULAR

O uso do aparelho celular é baseado em ondas de radiofrequência, um tipo de onda eletromagnética, formada a partir de um campo magnético e elétrico, dispostos perpendicularmente. É uma tecnologia que utiliza rádios transmissores e receptores, operando na faixa de micro-ondas (PAULINO, 2001). Devido à velocidade de propagação ser compatível com a velocidade da luz, não são visíveis a olho nu (MOULDER, 2000). Um aparelho celular, ao mesmo tempo em que é um rádio transmissor age também como um receptor que comunica com as estações rádio base. Essa base, por sua vez, comunica-se com uma central de comutação e controle, que permite contato entre o usuário e as demais operadoras de celulares e fixas, e então, a ligação se completa. Tais mecanismos só são possíveis a partir da emissão de onda de radiofrequência. (PAULINO, 2001).

Segundo Moulder (2000), o nome celular vem de célula, termo que não pertence ao campo semântico da biologia, mas que se refere a regiões de uma mesma faixa de frequência que pode ser utilizada por vários usuários ao mesmo tempo, sendo esta uma estrutura fixa. Portanto, à medida que o usuário se movimenta, o aparelho passa a fazer

parte de outra célula. Cada célula possui uma estação rádio base (antena) que transmite o sinal para central de controle e computação, fechando o circuito e completando a ligação. A formação dessas células se dá a partir da densidade populacional, onde locais mais densos abrigam células menores em tamanho e os menos populosos possuem as células maiores. Uma célula de 26 quilômetros quadrados, por exemplo, suporta 168 pessoas conversando ao mesmo tempo. Infere-se, portanto que uma cidade possui diversas células, de diferentes tamanhos (PAULINO, 2001; MOULDER, 2000).

2.3 RADIAÇÕES ELETROMAGNÉTICAS

A teoria da radiação eletromagnética foi desenvolvida por James C. Maxwell e publicada em 1865, e comprova por meio de equações matemáticas, que um dado fluxo de cargas elétricas se movimentaria pelo espaço na forma de ondas de energia elétrica e magnética, com velocidade igual ao da luz. Concluiu-se então que radiação eletromagnética é o resultado da aceleração de partículas carregadas e a propagação dessa energia se dá através de meio físico ou do espaço, a partir de uma fonte emissora, denominada irradiador. (HALLIDAY, et al., 2004)

Segundo Vieira et al (2015), a ionização é um processo pelo qual os elétrons são liberados dos átomos e das moléculas. Este processo pode gerar alterações moleculares que lesionam os tecidos biológicos, incluindo efeitos no material genético (DNA). Para que isso ocorra é preciso à interação com fótons de alta energia, como raio x e gama. Estes raios são então radiações ionizantes, e a absorção de um fóton desta radiação pode originar a ionização e o consequente dano biológico.

As radiações não ionizantes são a parte do espectro eletromagnético, cuja energia não é capaz de quebrar essas uniões atômicas, mesmo em altas intensidades. Entretanto, estas radiações podem liberar energia suficiente para produzir efeitos térmicos ao incidir em organismos vivo (BALBANI et al, 2010).

2.4 RADIAÇÕES NÃO-IONIZANTES

Radiação não-ionizante é um fenômeno natural de suma importância para o surgimento e manutenção dos sistemas de vida na terra, que entre outros, conduz a energia luminosa e calorífica emitida pelo sol. Entretanto a tecnologia envolvida nas telecomunicações necessita de equipamentos que emitem radiação não ionizante, como telefonia sem fio, enlaces de micro-ondas, radiodifusão, entre outros, (JAMMET, 2006), para esses casos a fonte de radiação é dita artificial.

Segundo Nogarolli (2010) nos dias de hoje, estamos expostos a dois tipos de radiações não ionizantes oriundos de fontes artificiais:

1. Campos eletromagnéticos de baixa frequência provindos de equipamentos elétricos e eletrônicos e linhas de transmissão;
2. Radiação por radiofrequência de dispositivos sem fio como celular, pontos de acesso de internet, torres de transmissão de tv e rádio, entre outros.

As frequências de ondas eletromagnéticas, abaixo de 3000 GHz, que se propagam no espaço sem guia artificial é dita radiofrequências (ANATEL, 2015). Para fins de telecomunicações a faixa de frequência fica entre 9KHz e 300GHz, estabelecendo limites no que diz respeito à exposição a campos elétricos, magnéticos e eletromagnéticos de radiofrequências associados à operação de estações transmissoras de serviços de telecomunicações (ANATEL, 2002).

2.5 EXPOSIÇÕES ÀS RADIAÇÕES POR RADIOFREQUÊNCIA (RF)

De acordo com o ICNIRP (2009), A exposição por radiofrequência de sistemas biológicos geralmente é especificada em termos de características físicas como modulação (onda contínua ou pulsada), campo elétrico incidente, densidade de potência incidente, frequência da fonte, tipo e zona de exposição e duração da exposição.

O acoplamento de energia eletromagnética com o sistema biológico pode ser quantificado através dos campos elétricos e magnéticos induzidos, o depósito e absorção de energia e da penetração e distribuição em tecidos biológicos. Estas quantidades são todas em funções do seu relacionamento com a configuração física e dimensão do corpo biológico (ICNIRP, 2009).

De acordo com Dias (2002), os mecanismos de interação dos campos eletromagnéticos não-ionizantes com sistemas biológicos podem ser agrupados em dois tipos: efeitos térmicos (quando são atribuídos a deposição de calor) e não-térmicos (interação direta do campo com o tecido).

2.6 EFEITOS BIOLÓGICOS DAS RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

Efeito biológico é uma resposta mensurável a um estímulo ou qualquer alteração do meio ambiente, por um organismo. Este pode ser prejudicial à saúde quando um efeito provoca alguma alteração detectável em relação ao bem-estar ou integridade de indivíduos expostos, neste caso, às radiações não-ionizantes (FIGUEIREDO et al, 2011).

De acordo com Balbani et al (2011), os efeitos biológicos dos campos eletromagnéticos dividem-se em térmicos e não térmicos e variam de acordo com a frequência dos campos. O principal efeito das micro-ondas, por exemplo, é a dissipação de energia nos tecidos sob a forma de calor.

O corpo humano absorve mais facilmente a energia da radiação acima de 100 kHz, frequência na qual a eletroestimulação passa a provocar sensação térmica. Em frequências acima de 100 MHz, o atrito entre moléculas de água provoca aquecimento dos tecidos. No entanto radiações de comprimento de onda menor como as radiofrequências não são absorvida pelas camadas mais superficiais podendo ocorrer alterações em tecidos mais profundos, sem que sejam notados (VIEGAS et al, 2005). Porém, a exposição à RF em dose acima dos limites de segurança causa danos aos tecidos mais sensíveis ao calor: queimaduras, catarata e alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Os efeitos térmicos não devem ser confundidos com a mera sensação de aquecimento da orelha durante as chamadas ao celular (IEGMP, 2000).

Balbini et al (2011) fala que, a energia do fóton da RF é bilhões de vezes menores em comparação com os raios X e ultravioletas, sendo insuficiente para quebrar ligações químicas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2018), O fóton de micro-ondas de 100GHz, por exemplo, tem energia baixa (apenas $4 \times 10^{-4} \text{eV}$). Portanto, a radiação não ionizante interferiria no genoma através de mecanismos indiretos como estresse oxidativo, desorganização da cromatina e prejuízo do reparo do DNA.

2.7 TESTE DO MICRONÚCLEO

O teste do micronúcleo (MN) foi descrito pela primeira vez por Schimidt W., em 1975. É um teste realizado em mamíferos “in vivo”, e detecta substâncias mutagênicas que quebram os cromossomos (substâncias clastrogênicas) ou que interferem na formação do fuso mitótico, alterando a distribuição equitativa dos cromossomos durante a divisão celular (FLORES et al, 2008). Os MN se formam pela extrusão de cromossomos inteiros ou seus fragmentos durante a divisão celular, sendo uma porção de cromatina resultante de mitoses aberrantes (BANERJEE et al, 2016; Da Fonte et al, 2017). Localizam-se a parte, sendo adicionais ao núcleo principal da célula e não apresentam membrana que os delimite (FLORES et al, 2008).

O aspecto mais importante do teste do micronúcleo é permitir identificar eventual aumento na frequência de mutações em células que são expostas a uma gama

variada de agentes genotóxico, fornecendo uma medida de confiança da perda do cromossomo e da ruptura (FLORES et al, 2008).

Conforme Kashyap et al (2012), as células bucais formam a primeira barreira para inalação e o trajeto de ingestão e são capazes de metabolizar carcinógenos próximos para produtos reativos. Cerca de 92% dos cânceres humanos são derivados do epitélio externo e interno, isto é, a pele, o epitélio brônquico e o revestimento epitelial do canal alimentar. Portanto, pode-se argumentar que as células epiteliais orais representam um local alvo preferido para o início eventos genotóxicos induzidos por agentes cancerígenos que entram no corpo por inalação ou ingestão.

De acordo com FLORES et al (2008), comparado a outros testes citogenéticos, o teste do MN é vantajoso pois inclui baixo custo, rapidez de análise para triagem de grande número de substâncias, avaliar a farmacocinética de drogas, danos cromossômicos e reprodutibilidade satisfatória.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Com o objetivo de responder a questão: “O USO DE SMARTPHONES CAUSAM EFEITOS GENOTÓXICOS E/OU CITOTÓXICOS NO EPITÉLIO ORAL?”, uma pesquisa sistemática da literatura foi realizada a fim de fornecer a melhor e mais válida resposta. No presente trabalho três etapas foram seguidas: definição do objetivo, traçar o método de busca, realizar e identificar a literatura, selecionar artigos, extração dos dados.

Em busca da evidência, as bases de dados consultadas foram: MEDLINE, PubMed (AllDatabases, Mesh), Scopus, LILACS, Google acadêmico, PROSPERO e COCHRANE usando os seguintes operadores booleanos: Persons, Smartphone, Mutagenicity Tests e Mouth, baseados no MESH terms.

Foi necessário selecionar e revisar os estudos, em virtude disso, foram utilizados critérios de inclusão e exclusão, para que todos os artigos, pesquisas científicas, estudos estivessem presentes na revisão sistemática, contribuindo para o conhecimento do presente tema, com as comprovações e informações recentes, que foram determinadas estudando os trabalhos a respeito do assunto.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos são: a) Pesquisas que apresentem efeitos em mucosa oral relacionados a radiofrequência; b) Pesquisas que apresentem efeitos citotóxicos e/ou genotóxicos; c) pesquisa realizada com seres

humanos; d) Pesquisas com células esfoliadas do epitélio oral. Os critérios de exclusão para esta revisão serão: a) Artigos que se apresentem na glândula parótida.

Foi utilizada a estratégia PICOS, onde P são as pessoas, I é o objeto do estudo, no caso, os smartphones, C é o tipo de teste realizado e O é o sítio estudado, correspondente ao epitélio oral.

Para a identificação dos estudos incluídos na presente revisão, uma estratégia de busca foi elaborada, a qual consiste numa combinação de palavras e termos relacionados ao assunto abordado, limitada a estudos com humanos: *“Persons and smartphone or mobile phone and Mutagenicity Tests or Micronucleus Tests and Mouth.”*

Os títulos de todos os estudos encontrados como resultados das combinações dos descritores citados foram analisados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os estudos persistentes à exclusão pelo título tiveram os seus resumos lidos por dois examinadores. Nova exclusão foi realizada e os artigos selecionados pelo resumo foram analisados por completo pelos mesmos pesquisadores. Destes, foram selecionados apenas os estudos que satisfazem claramente os critérios de inclusão. Todo o processo de seleção foi executado por dois examinadores.

Os artigos selecionados foram avaliados quanto à qualidade por um avaliador. Foram considerados 6 itens e julgados como: (A) adequado, (M) moderada adequação, (B) baixa adequação ou (N) ausência da informação. Posteriormente, foram classificados quanto ao nível de evidência científica, segundo adaptação da classificação proposta por KYZAS (2008) e HOOD (2003), sendo estabelecidos 10 níveis hierárquicos.

Tabela 1 - Classificação de Evidência Científica segundo o tipo de estudo. Adaptação da classificação proposta por KYZAS (2008) e HOOD (2003)

Nível de Evidência (NE):	Pontos Tipo de estudo
10 – Maior Grau de Evidência	Revisões Sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados
9	Revisões sistemáticas com meta-análise
8	Ensaios Clínicos Randomizados
7	Guias de Prática Clínica
6	Estudos de Corte e de Caso-Controlle
5	Estudos Observacionais (longitudinais ou transversais)

4	Casos Clínicos e Série de Casos
3	Pesquisa Básica Laboratorial
2	Opiniões de Especialistas
1 – Menor Grau de Evidência	Revisões não sistemáticas da literatura

É necessário selecionar e revisar os estudos, em virtude disso fez o uso de critérios de exclusão e inclusão, para que todos os artigos, pesquisas científicas e estudos estejam presentes na revisão sistemática, contribuindo para o conhecimento do presente tema, com a comprovação e informações recentes. Os artigos selecionados para este trabalho foram julgados como (A) adequados e de (M) moderada adequação.

Os critérios de inclusão:

- Pesquisas que apresentem efeitos em mucosa oral relacionados a radiofrequência;
- Pesquisas realizadas com seres humanos;
- Pesquisas com células esfoliadas do epitélio oral;
- Pesquisas que apresentem efeitos citotóxicos e/ou genotóxicos.
- Sem restrição quanto ao ano de publicação.

E os critérios de exclusão:

- Artigos que se apresentem na glândula parótida;

Com relação à meta-análise, foram adotadas medidas de tratamento e síntese de dados em 2 estudos incluídos na pesquisa, afim de se verificar a heterogeneidade dos trabalhos. O forest plot (figura 2) foi usado para apresentar graficamente o tamanho do efeito e o intervalo de confiança de 95%. Dois (OLIVEIRA et al, 2017; ROS-LLOR et al, 2012) dos seis estudos foram representados por quadrados no plot proporcional ao peso do estudo na meta-análise. Valores de “p” menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes. A heterogeneidade estatística foi avaliada através do teste Q de Cochran e quantificada pelo teste I^2 de Higgins e Thompson. Na ausência de elevada heterogeneidade, um modelo de efeitos fixos, utilizando o método de Mantel-Haenszel (MH) foi selecionado para combinar os dados, admitindo que as diferenças entre os resultados individuais foram devidas ao acaso. Todas as análises foram conduzidas utilizando o programa STATA 14.2 (STATA Corp., Lakeway Drive, College Station, USA).

4 RESULTADOS

Com a estratégia de pesquisa utilizada foram encontrados 396 artigos, seguindo os critérios de elegibilidade, 323 resumos foram analisados, 312 resumos excluídos do estudo, 6 textos completos e 6 estudos incluídos no trabalho, segundo a tabela 1 de evidência científica são de grau 5 de evidência.

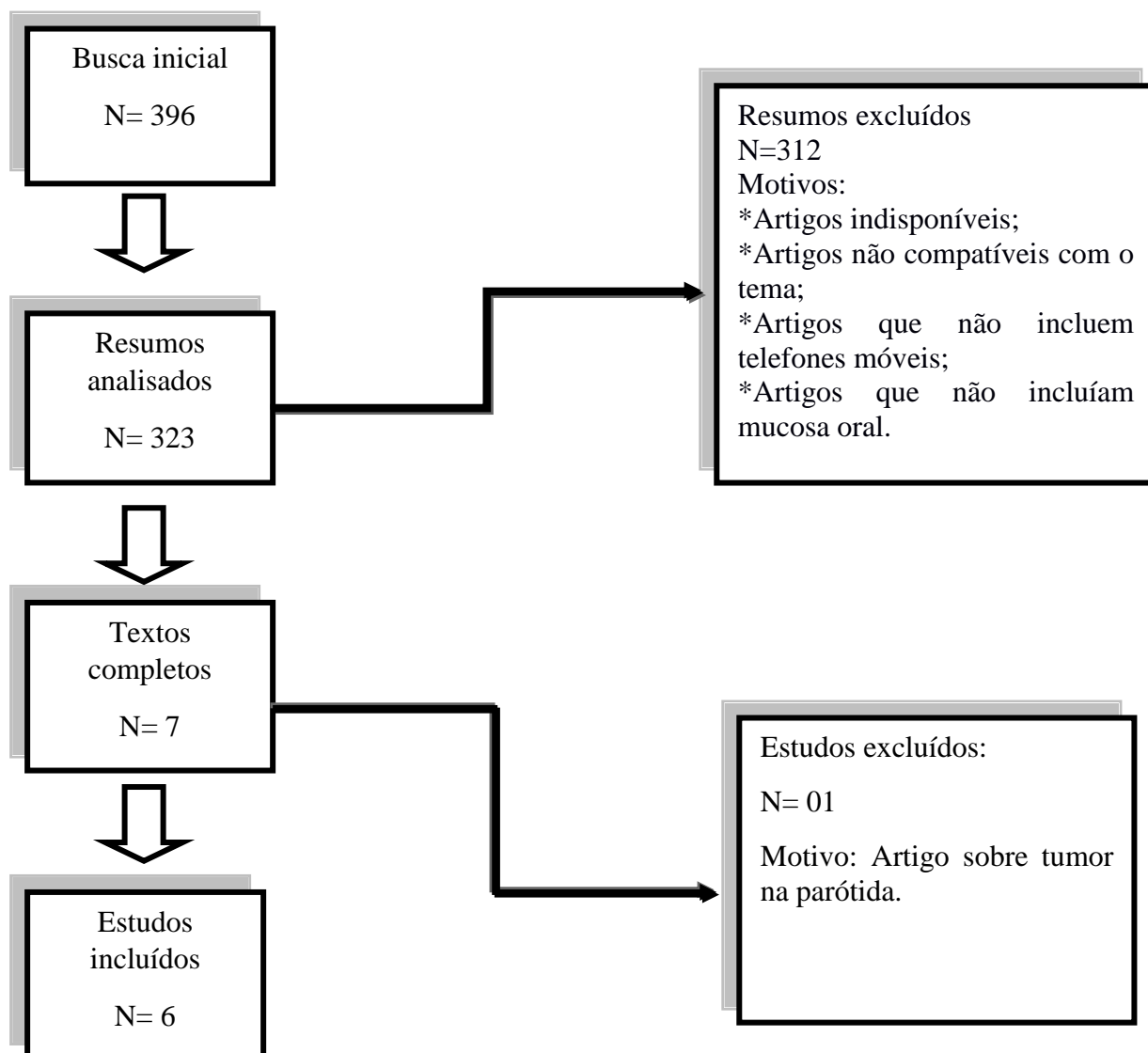


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Quanto a meta-análise foi aplicada para dois manuscritos Oliveira et al (2017) e Ros-Llor et al (2012), que estudaram as mucosas jugais dos lados esquerdo e direito (Split-mouth) , ou seja, compararam o lado exposto do não exposto a radiofrequência. Analisando a figura 2 (Forest plot), o teste Q apresentou $p=0,652$ aceitou a hipótese nula, portanto os dados são homogêneos, aplicando por isso o modelo de efeitos fixos MH. A medida metanalítica foi 0.013 com intervalo de confiança de 95% entre -0.330 e 0.36). O I^2 foi 0.0% indicando ausência de heterogeneidade entre os trabalhos.

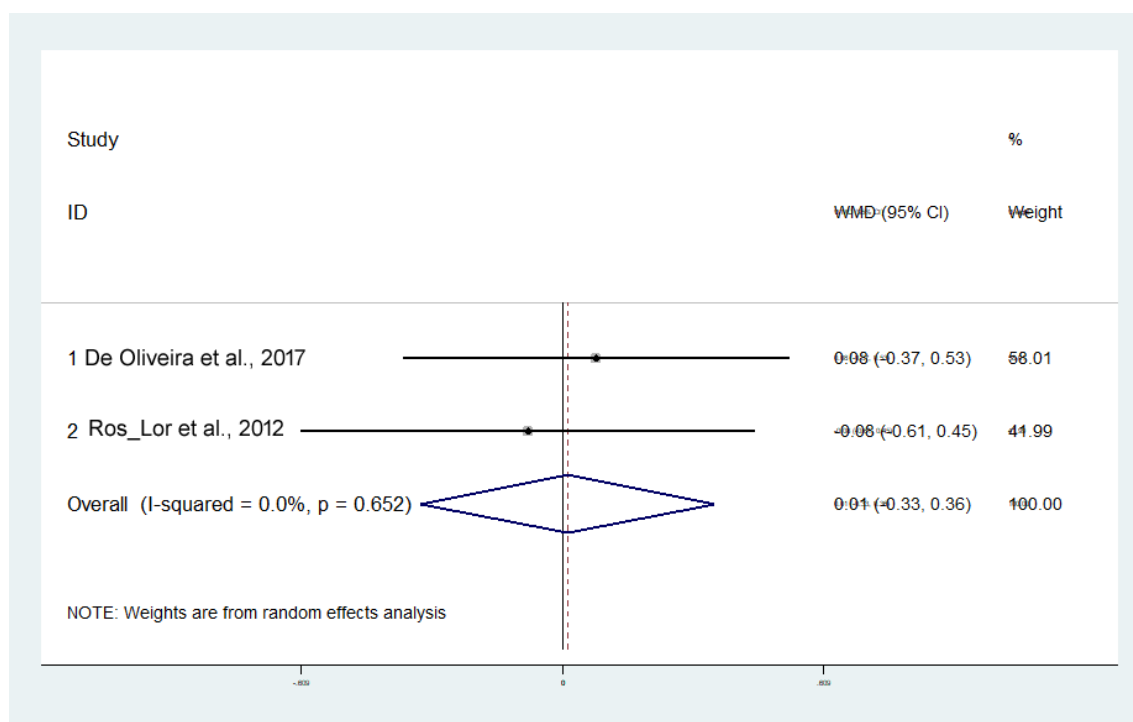


Figura 2. Gráfico Forest plot para análise da genotoxicidade pelo uso de smartphones.

O teste para a diferença absoluta entre as médias, que tem como hipótese nula $WMD=0$, ou seja, as médias de avaliação tanto para o lado esquerdo quanto para o direito são iguais, assim como o $p=0.942$, aceitando, portanto a hipótese nula. Os estudos demonstraram que o uso de smartphones não provoca genotoxicidade, pois comparando os lados com e sem exposição de radiofrequência não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

5 DISCUSSÃO

O rápido crescimento da quantidade de usuários de telefone celular levantou questões sobre possíveis efeitos da radiação emitida por esses aparelhos. Entre os possíveis efeitos adversos da exposição a campos eletromagnéticos, indução de câncer é certamente o efeito mais sério, de acordo com alguns autores (CALVENTE et al, 2010; HARDELL et al, 2007). No entanto, de Oliveira et al (2017) refere que a controvérsia sobre os efeitos que a RF causa nos sistemas biológicos, além do bem documentado e amplamente aceito aquecimento (efeito térmico) em maiores potências de radiação, estudado há muito tempo, sendo quase tão antigo quanto a ampla difusão da tecnologia de telefonia móvel no mundo. Apesar de um grande número de estudos, desde testes em sistemas celulares sobre investigações de animais até grandes levantamentos epidemiológicos foram realizados, esta questão não foi resolvida de forma conclusiva (HINTZSCHE, H.STOPPER, 2010; ROS-LLOR et al, 2012; SOUZA et al, 2014; DE OLIVEIRA et al, 2017; DAROIT ET AL, 2015; YADAV et al, 2008).

A esfoliação de células da mucosa oral se apresentou como base em todos os artigos, uma vez que a cavidade oral está localizada em uma área de exposição à radiação dos smartphones, e o tecido epitelial tem se mostrado o tecido-alvo para danos carcinogênicos (HINTZSCHE, H.STOPPER, 2010; ROS-LLOR et al, 2012; SOUZA et al, 2014; DE OLIVEIRA et al, 2017; DAROIT et al, 2015; YADAV et al, 2008), buscando analisar as alterações nucleares nos indivíduos analisados após a exposição as ondas eletromagnéticas, onde alguns autores pesquisaram apenas a frequência de genotoxicidade (De OLIVEIRA et al, 2017; HINTZSCHE, H.STOPPER, 2010), e os demais (ROS-LLOR et al, 2012; SOUZA et al, 2014; DAROIT et al, 2015) observaram não somente a frequência de micronúcleos, como também alterações que sugerem citotoxicidade e efeitos citostáticos, representados pela cariorréxe -processo celular que envolve fragmentação nuclear de prováveis células apoptóticas tardias- , broken-eggs, células cariolíticas- núcleo exaurido de DNA, formando uma imagem fantasma- e células binucleadas.

Com relação aos estudos analisados, vale a pena ressaltar o tipo de coloração utilizados nos mesmos. A maioria dos autores utilizaram colorações DNA-específicas, provendo especificidade ao estudo e seus resultados. Ros-Llor et al (2012) utilizou a DAPI, corante fluorescente que se liga fortemente ao DNA, reduzindo o risco de

leituras falso-positivas; Hintzsche et al (2010) utilizou a Cromomicina A3, pois afirma que garante estabilidade e durabilidade, além de ser simples e a coloração amarela do núcleo se distinguir facilmente do citoplasma verde; Daroit et al (2015) e de Oliveira et al (2017) fizeram uso da reação de Feugen, que também é uma coloração DNA-específica; Souza et al (2014) utilizou a coloração ácido periódico-Schiff e contra corou com verde rápido a 1%; Por fim, Yadav e Sharma (2008) utilizaram orceína, o qual não é uma coloração DNA-específica podendo não só corar o DNA contendo micronúcleos, como também outros artefatos não associados com instabilidade genômica, explicando o alto número de micronúcleos em sua pesquisa. Dos 6 trabalhos aqui avaliados, 5 utilizaram uma coloração DNA-específica.

Quanto ao tamanho da amostra analisada pelos autores, ocorreu disparidade entre os mesmos. Em seu estudo, Souza et al (2014), analisou um mínimo de 1000 células por lado da cabeça ao qual o sujeito referia utilizar mais o telefone celular, entretanto, alguns autores sugerem que esta quantidade de amostra não é suficiente (THOMAS et al, 2009; BONASSI et al, 2011; HOLLAND et al, 2008). Pesquisas com amostras correspondentes a 2000 células (DE OLIVEIRA et al, 2017; HINTZSCHE E H.STOPPER, 2009; ROS-LLOR et al, 2012), em contraste com Yadav et al (2008) e Souza et al (2014), conferem um grande poder estatístico, porém ainda não explica necessariamente a diferença da frequência de micronúcleos. Já no estudo de Daroit et al (2015), foram analisadas 3000 células em 3 sítios diferentes, comparando os principais valores de mudanças nucleares ao mesmo tempo nas regiões de maior prevalência de carcinoma oral (Lábio inferior, borda da língua e assoalho bucal).

Em três (DE OLIVEIRA et al, 2017; HINTZSCHE, H.STOPPER, 2010; ROS-LLOR et al, 2012) dos seis artigos incluídos no trabalho, realizou-se uma pesquisa sobre dados demográficos (gênero, idade, local de nascimento), origem social e ambiental (ocupação, duração e mudanças recentes de trabalho, residências próximas a heliporto ou aeroportos, consumo de álcool e tabaco, dieta alimentar, suplementação vitamínica, histórico familiar de câncer, medicação crônica e fatores de risco). Com relação a estes aspectos, nenhum dos autores demonstraram mudanças estatisticamente significantes na frequência de micronúcleos nas células avaliadas. Isso está de acordo com a maioria dos estudos que utilizam o teste do micronúcleo em mucosa oral.

Quanto a duração da exposição a radiação de radiofrequência de smartphones, a avaliação se deu em horas por semana e duração de uso em anos. Com relação ao uso de smartphones em horas por semana, Souza et al (2014) dividiu 45 indivíduos em 3

grupos: I- mais de 5 horas; II- mais de 1 hora e menor que 5; III- 1 hora ou menos. Não se observou nenhuma diferença significativa. Já Daroit et al (2015), separou 60 indivíduos em 2 grupos: I- 60 minutos ou mais; II- 60 minutos ou menos. Observou-se um aumento estatisticamente significativo no lábio inferior do grupo I em relação ao II, além de um aumento de células binucleadas nestes indivíduos. Hintzsche, H. Stopper (2010) separaram 131 indivíduos em quatro grupos: I- não usam telephone; II- 3 horas de uso; III- 3 horas ou mais e IV- mais de 6 horas por semana, e mostraram que não há influência do telefone celular na frequência de micronúcleos. Quanto a exposição em anos de uso, Daroit et al (2015) dividiu 60 pacientes em grupos que possuem celulares há 8 anos ou mais e 8 anos ou menos. Em sua avaliação, os broken eggs foram estatisticamente prevalentes no bordo da língua dos sujeitos que possuem telefones há mais de 8 anos. Já Ros-Llor et al (2012), analisou 50 indivíduos, comparando dois grupos, expostos há 10 anos ou mais e 10 anos ou menos, porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada. Portanto os dois artigos anteriormente não apresentaram concordância em suas conclusões.

As consequências biológicas do uso de telefones celulares têm sido assunto de debate, mas aparentemente, ainda estamos longe de uma conclusão definitiva. Os telefones celulares foram adotados mais rapidamente do que qualquer outra tecnologia na história humana, e as pesquisas acerca deste objeto foram incapazes de acompanhar este avanço. Ainda assim, a partir dos resultados obtidos, a menos que os “broken eggs” sejam confirmados como marcadores para dano genético, a intensidade de exposição aos campos eletromagnéticos de radiofrequência emitidos por celulares não estão associados com genotoxicidade ou efeitos citotóxicos, entretanto, ainda se faz necessário maiores estudos a cerca da relação entre a exposição aos campos eletromagnéticos e a amplificação gênica.

6 CONCLUSÃO

Os estudos avaliados nesta revisão sistemática revelaram que não há ocorrência de efeitos genotóxicos, contudo existe uma sugestão da ocorrência de efeitos citotóxicos causados pela exposição a campos eletromagnéticos de radiofrequência emitidos por telefones móveis, que deve ser considerada com parcimônia devido a fraca evidência.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agência Nacional De Telecomunicações. 303: Regulamento sobre limitação da exposição a campos elétricos, magnéticos e eletromagnéticos na faixa de radiofrequências entre 9 KHz e 300 GHz. 1. ed. São Paulo: Anatel, 2002. Disponível em: <<http://www.anatel.gov.br/legislacao/resolucoes/17-2002/128-resolucao-303>>. Acesso em: 16 fev. 2018.
2. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. 2001; 323(July).
3. ANATEL. Brasil registra 240,9 milhões de linhas móveis em operação em outubro de 2017. Acesso em 15 jan. 2018.
4. Andrade M, Reis S, Robinson W, Borges-Osório M. Micronúcleo: Um Importante Marcador Biológico Intermediário na Prevenção do Câncer Bucal. RevFac Odontológica. 2005; 20(48): 137–41.
5. Balbani APS, Krawczyk AL. Impacto do uso do telefone celular na saúde de crianças e adolescentes. Rev Paul Pediatr. 2011;29(3):430–6.
6. Banerjee S. Analysis of the Genotoxic Effects of Mobile Phone Radiation using Buccal Micronucleus Assay: A Comparative Evaluation. J ClinDiagnostic Res. 2016;10(70):80–3.
7. Bastos-Aires D, Azevedo Á, De Lurdes Pereira M, Pérez-Mongiovi D, Teixeira A. Preliminary study of micronuclei levels in oral exfoliated cells from patients with periodontitis. J DentSci. 2013; 8(2):200–4.
8. Bonassi S, Coskun E, Ceppi M, Lando C, Bolognesi C, Burgaz S et al. The human micronucleus project on exfoliated buccal cells (HUMNXL): the role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. Mut Res. 2011;728(3):88-97.
9. Calvente, I., Fernandez, M. F., Villalba, J., et al. (2010). Exposure to electromagnetic fields (non-ionizing radiation) and its relationship with childhood leukemia: A systematic review. Sci. Total Environ. 408:3062–3069.
10. Chade J. Brasil é o quinto do mundo em celular e internet. O Estado de S. Paulo 2009 Oct 23. p. B15.

11. da Fonte JB, Andrade TM de, Albuquerque-Jr RL, de Melo M de FB, Takeshita WM. Evidence of genotoxicity and cytotoxicity of X-rays in the oral mucosa epithelium of adults subjected to cone beam CT. *DentomaxillofacialRadiol* [Internet]. 2017;(Abril):20170160.
12. Daroit NB, Visioli F, Magnusson AS, Vieira GR, Rados PV. Cell phone radiation effects on cytogenetic abnormalities of oral mucosal cells. *Braz Oral Res*. 2015; 29(1):1–8.
13. De Oliveira FM, Carmona AM, Ladeira C. Is mobile phone radiation genotoxic? An analysis of micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. Elsevier; 2017;822(July):41–6.
14. Diego VP. Análise das radiações não ionizantes em antenas de provedor de serviços de internet. Monografia apresentada a Especialização em Segurança do Trabalho. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2015.
15. Falzone N, Huyser C, Franken R, Leszczynski D. Mobile Phone Radiation Does Not Induce Pro-apoptosis Effects in Human Spermatozoa. *Radiation research*, 2010;0:1–8.
16. Figueiredo, C, H, S. Ramos, G, L. Pereira, P, T, Júnior, M, S. Queiroz, C, S. Comparação de níveis de radiações de radiofrequência emitidas por antenas de estações rádio-base. *Revista Telecomunicações*. 2011:13(1).
17. Flores M, Yamaguchi MU. Teste do Micronúcleo: Uma Triagem Para Avaliação Genotóxica. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2008;1(3):337–40.
18. Hardell, L., Carlberg, M., Soˆderqvist, F., et al. (2007). Long-term use of cellular phones and brain tumors: increased risk associated with use for >10 years. *Occup. Environ. Med*. 64: 626–632.
19. Hintzsche H, Stopper H. Micronucleus frequency in buccal mucosa cells of mobile phone users. *Toxicol Lett*. Elsevier Ireland Ltd; 2010; 193(1):124–30.
20. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res*. 2008; 659:93-108.
21. Hood PD. *Scientific Research and Evidence-Based Practice*. San Francisco: WestEd, 2003. 51p.
22. ICNIRP - International Commission On Non-Ionizing Radiation Protection. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health

- consequences (100 kHz – 300GHz). 2009. Disponível em: <http://www.icnirp.de/documents/RFReview.pdf>. Acesso em 16 fev. 2018.
23. Iegmp. Independent Expert Group on Mobile Phones. Disponível em: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20100910162959/http://www.iegmp.org.uk/report/text.htm>. Mobile Phones and Health, The Stewart Report. 2000; 1–167.
 24. Kashyap B, Reddy P. Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases. *J Cancer Res Ther.* 2012; 8(2):184.
 25. Kyzas PA. Evidence-Based Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 66 (3): 973-986, 2008.
 26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, John PA. & reporting The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. 2009;
 27. Moulder JE. The electric and magnetic fields research and public information dissemination (EMF-RAPID) program. *Radiat Res.* 2000; 153(5 Pt 2):613-6.
 28. Nogarolli, MAC. Metodologia para verificação dos limites de exposição à radiações não ionizantes de Alta-Frequência em ambiente ocupacional. Monografia apresentada a Especialização em Segurança do Trabalho. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba. 2010.
 29. Paulino JOS. Radiações eletromagnéticas não ionizantes emitidas pelas antenas fixas de telefonia celular. Departamento de Engenharia Elétrica da UFMG. Maio, 2001.
 30. Rodrigues RO, Moreira LMA, Silva ERJ, Trindade JPB, Rocha LM, Santo LD do E, et al. Ensaio do micronúcleo como indicador de genotoxicidade em indivíduos com albinismo e histórico prévio de câncer de pele. *Rev Ciências Médicas e Biológicas.* 2013; 194–7.
 31. Rodrigues, R. O., Moreira, L. M. A., Silva, E. R. J., Trindade, J. P. B., Rocha, L. M., Santo, L. D. do E., & Moreira, S. C. (2013). Ensaio do micronúcleo como indicador de genotoxicidade em indivíduos com albinismo e histórico prévio de câncer de pele. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, Salvador, v.12, n.2, p.194-197, mai./ago. 2013.

32. Ros-Llor I, Sanchez-Siles M, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. Effect of mobile phones on micronucleus frequency in human exfoliated oral mucosal cells. *Oral Dis.* 2012; 18(8):786–92.
33. Souza LDCM, Cerqueira EDMM, Meireles JRC. Assessment of nuclear abnormalities in exfoliated cells from the oral epithelium of mobile phone users. *Electromagn Biol Med.* 2014; 33(2): 98–102.
34. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.* 2009; 4(6):825-37.
35. Viegas MF, Martin IM, Ferreira DV, Otani C. Medidas da radiação não ionizante na cidade de São José dos Campos, SP. 2005. Acesso em 16 fev.2018.
36. World Health Organization [Página da internet]. Physics: EMF Spectrum. Acesso em 16 fev 2018.
37. Yadav AS, Sharma MK. Increased frequency of micronucleated exfoliated cells among humans exposed in vivo to mobile telephone radiations. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2008; 650(2):175–80.