

Ana Kamila Figueira Burlamaqui^a Fernanda Rabaoli da Silva^a Daiana Dalberto^a Juliana Da Silva^a 

^aUniversidade La Salle, Laboratório de Toxicologia Genética, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano. Canoas, RS, Brasil.

Contato:

Juliana da Silva

E-mail:

juliana.silva@unilasalle.edu.br

Como Citar (Vancouver):

Burlamaqui AKF, Silva FR, Dalberto D, Silva J. Exposição ocupacional a substâncias químicas genotóxicas em laboratórios de diagnósticos clínicos e mecanismos celulares relacionados a danos no DNA: revisão sistemática de estudos observacionais. Rev Bras Saude Ocup [Internet]. 2026;51:e13. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2317-6369/22724pt2026v51e13>



Exposição ocupacional a substâncias químicas genotóxicas em laboratórios de diagnósticos clínicos e mecanismos celulares relacionados a danos no DNA: revisão sistemática de estudos observacionais

Occupational exposure to genotoxic chemical substances in clinical diagnostic laboratories and cellular mechanisms related to DNA damage: systematic review of observational studies

Resumo

Objetivos: Identificar as principais substâncias químicas genotóxicas utilizadas em diferentes laboratórios de diagnósticos clínicos e investigar os mecanismos celulares envolvidos nos danos ao DNA por essas substâncias. **Métodos:** Para identificar as substâncias químicas genotóxicas utilizadas em laboratórios diagnósticos foi feita uma revisão sistemática. Para investigar os mecanismos celulares associados aos danos ao DNA causados por essas substâncias foi utilizada a biologia de sistemas, constituindo redes de interação entre os compostos químicos e proteínas. **Resultados:** Um total de 20 artigos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. As principais substâncias genotóxicas utilizadas em laboratórios identificadas nos estudos incluídos foram: formaldeído, n-hexano e metanol. Na análise de biologia de sistemas, destacaram-se bioprocessos como modificação pós-traducional, fosforilação, resposta à apoptose, regulação da comunicação celular e resposta celular às espécies reativas de oxigênio, entre outros. **Conclusão:** Foram identificadas 24 substâncias potencialmente danosas ao DNA, presentes em laboratórios de análises clínicas. Os bioprocessos identificados para essas substâncias podem estar relacionados a processos celulares que conduzem a danos ao DNA.

Palavras-chave: Produtos Químicos; Genotoxicidade; DNA; Exposição Ocupacional; Laboratório; Saúde do Trabalhador; Revisão Sistemática; Biologia de Sistemas.

Abstract

Objectives: To identify the main genotoxic chemical substances used in different clinical diagnostic laboratories and to investigate the cellular mechanisms involved in DNA damage caused by these substances. **Methods:** To identify the genotoxic chemical substances used in diagnostic laboratories, a systematic review was conducted. To investigate the cellular mechanisms associated with DNA damage caused by these substances, systems biology was applied to construct interaction networks between the chemical compounds and proteins. **Results:** A total of 20 full articles were assessed for eligibility. The main genotoxic substances used in laboratories identified in the included studies were: formaldehyde, n-hexane, and methanol. In the systems biology analysis, bioprocesses such as post-translational modification, phosphorylation, response to apoptosis, regulation of cell communication, and cellular response to reactive oxygen species, among others, stood out. **Conclusion:** Twenty-four substances potentially harmful to DNA were identified in clinical analysis laboratories. The bioprocesses associated with these substances may be related to cellular processes that lead to DNA damage.

Keywords: Chemicals; Genotoxicity; DNA; Occupational Exposure; Laboratory; Occupational Health; Systematic Review; Systems Biology.

Introdução

A exposição ocupacional refere-se ao contato de trabalhadores, individual ou coletivamente, com agentes químicos, físicos, biológicos ou mecânicos presentes no ambiente de trabalho. A Saúde do Trabalhador visa proteger e promover a saúde dos trabalhadores, por meio de ações de vigilância dos riscos, das consequências das exposições, de tratamento de sintomas e monitoramento de sinais, para a redução e prevenção de doenças ocupacionais¹.

No *ranking* dos riscos relacionados à carga global de doenças no Brasil, os fatores ocupacionais ocupam posição de destaque em comparação com outros determinantes^{2,3}. No entanto, a exposição a agentes químicos no ambiente de trabalho ainda é pouco caracterizada e frequentemente subdimensionada. Os dados disponíveis provêm, em grande parte, de estudos com pequenas amostras, restritos a determinados setores econômicos ou ocupações específicas. Importa destacar que a caracterização da exposição não depende exclusivamente de mensurações diretas, que nem sempre são viáveis; ela também pode ser realizada por meio da observação dos processos de trabalho, com o apoio de ferramentas qualitativas e sistemas de modelagem^{2,4}.

Os agentes químicos presentes em laboratórios de diagnóstico clínico representam perigos relevantes à saúde dos técnicos atuantes em diferentes setores. A exposição a essas substâncias, que podem estar presentes sob diversas formas, como sólidas, líquidas, gasosas ou vapores, constitui um risco ocupacional com potencial para causar efeitos adversos temporários e permanentes à saúde dos trabalhadores^{3,5}.

De acordo com a Norma Regulamentadora nº 26 (NR 26), todo produto químico comercializado no Brasil deve apresentar uma Ficha de Dados de Segurança (FDS), conforme padronizado pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na norma ABNT NBR 14725:2023 (versão corrigida: 2024)⁶. Este documento fornece informações essenciais sobre segurança, saúde e meio ambiente, incluindo orientações sobre os perigos, medidas preventivas e procedimentos de manuseio, armazenamento e descarte. Cabe ao fornecedor informar adequadamente os perigos associados ao produto, garantindo que os trabalhadores tenham acesso a instruções claras sobre como evitar acidentes e doenças ocupacionais⁶.

Apesar da existência de regulamentações específicas, muitas FDS, assim como as antigas Fichas de Informação de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ), ainda apresentam informações incompletas, vagas ou desatualizadas, o que compromete a proteção dos trabalhadores. A inconsistência nos dados, como na identificação de ingredientes perigosos, limites de exposição ou medidas de controle, dificulta a coleta e a comparação sistemática de informações entre diferentes fontes. Isso impede a consolidação de dados confiáveis, afetando negativamente a elaboração de estatísticas precisas sobre acidentes e doenças ocupacionais relacionadas à exposição a agentes químicos e, conseqüentemente, prejudicando o planejamento de ações preventivas e de vigilância em saúde do trabalhador⁷.

No Brasil, o uso seguro de produtos químicos é regulamentado por diversas normas, entre elas: (a) as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC), emitidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); (b) as Normas Regulamentadoras (NR) do Ministério do Trabalho e Emprego, como a NR 26, que trata da rotulagem e identificação de produtos químicos⁸; e (c) as Normas Brasileiras (NBR), da ABNT, que estabelecem requisitos técnicos de segurança para diferentes ambientes, como os laboratórios clínicos⁶ (ABNT, 2024). Nesse contexto, a segurança química constitui-se em uma estratégia essencial para a promoção da saúde dos trabalhadores e a prevenção de acidentes laborais^{3,7,9}.

Entre os agravos à saúde relacionados à exposição a produtos químicos, o câncer ocupacional destaca-se como uma das doenças mais frequentes. Estima-se que aproximadamente 19,0% dos casos de câncer tenham origem ocupacional, representando cerca de 4,0% das mortes por câncer. Dentre esses, cerca de 12,5% estão associados ao câncer de pulmão, frequentemente vinculado à inalação de solventes orgânicos e outros agentes presentes em ambientes de trabalho¹⁰. Essa informação reforça a relevância do tema abordado neste estudo, que discute os riscos ocupacionais associados à exposição a solventes e suas possíveis consequências à saúde.

Como a genotoxicidade representa um dos mecanismos iniciais no desenvolvimento do câncer, especialmente em exposições crônicas a agentes químicos como os solventes, sua avaliação é essencial para compreender e prevenir os efeitos de longo prazo sobre a saúde dos trabalhadores. Apesar disso, não há, até o momento, estudos que

sistematizem as principais substâncias químicas utilizadas em laboratórios de diagnóstico, os efeitos genotóxicos associados à sua exposição e aos mecanismos celulares envolvidos nesses danos^{3,10}. Diante disso, torna-se necessário identificar as substâncias com potencial genotóxico presentes nesses ambientes e compreender os seus efeitos, tanto individualmente quanto em misturas, que refletem exposições mais realistas. Para isso, o uso da biologia de sistemas pode oferecer subsídios relevantes, permitindo mapear as redes de interação entre compostos químicos e proteínas celulares envolvidas em processos de genotoxicidade, contribuindo para uma compreensão integrada dos mecanismos moleculares de dano ao DNA.

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar, por meio de uma revisão bibliográfica, as principais substâncias químicas genotóxicas utilizadas em laboratórios de diagnóstico e, com o apoio da biologia de sistemas, investigar os mecanismos celulares envolvidos nos danos ao DNA ocasionados por essas substâncias, considerando tanto exposições isoladas quanto complexas.

Métodos

Fontes de literatura e estratégia de busca

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, com busca nas bases PubMed/Medline e SCOPUS, para identificar estudos sobre a exposição ocupacional a agentes químicos usados em laboratórios e a indução de danos ao DNA.

A construção da estratégia de busca foi baseada nos elementos do acrônimo PEOS (população, exposição, *outcome*/desfecho e *study type*/tipo de estudo)¹¹. A população foi definida como trabalhadores de qualquer idade, sexo ou etnia. A exposição definida foi ocupacional a agentes físicos e químicos. Os principais desfechos foram os seguintes danos genéticos: danos no DNA, anormalidades cromossômicas numéricas e/ou estruturais, alterações de micronúcleos, efeitos carcinogênicos e mutações. Nenhum resultado adicional foi incluído. O tipo de estudo foi delimitado como observacional.

As combinações de termos de pesquisa foram estruturadas usando operadores booleanos para conectar a exposição de interesse (exposição ocupacional a agentes químicos) e o resultado adverso à saúde de interesse (biomarcadores de dano ao DNA, dano genético). O que resultou nas seguintes estratégias: 1. “DNA AND damage AND clinical AND laboratory AND workers”; 2. “DNA AND damage AND pathology AND laboratory AND (workers OR occupational) AND exposure AND chemical”.

Seleção de estudos e extração de dados

A busca bibliográfica foi realizada entre abril de 2021 e março de 2022. Foi limitada a estudos publicados de 2002 a 2020, em idiomas conhecidos pelos autores (inglês, português e espanhol), que indicassem danos genéticos ocorridos em trabalhadores expostos ocupacionalmente a agentes químicos no Brasil e no mundo.

Foram critérios de inclusão: estudos observacionais que investigaram se a exposição ocupacional a agentes físicos e químicos altera o risco/ocorrência de danos genéticos na população exposta. Os critérios de exclusão foram: 1) estudos experimentais *in vitro*, 2) estudos *in vivo* e *ex-vivo* em animais, 3) estudos *in silico*, 4) estudos dos efeitos em espécies não alvo que não sejam humanos, 5) cartas, resenhas, editoriais, relatórios, comentários, teses, documentos emitidos por órgãos reguladores e capítulos de livros, 6) artigos completos não disponíveis ou aqueles não disponíveis em inglês, português e espanhol.

Após a busca eletrônica e manual e exclusão de duplicatas, dois revisores (AB e JS) avaliaram independentemente a literatura relevante. A primeira triagem foi baseada em títulos e resumos. As referências pertinentes foram novamente rastreadas, baseando-se a decisão em textos completos. Se um desacordo persistisse após ser amplamente discutido pelos dois revisores, um terceiro investigador (FS) era solicitado a resolvê-lo. As etapas da seleção dos estudos foram documentadas em um fluxograma.

Para cada estudo incluído, foram extraídas informações para identificar o estudo (título, autores, ano de publicação, periódico, DOI); informações sobre o desenho do estudo (tipo de estudo, local, ano e período em que foi

realizado); informações sobre os estudos que identificam danos genéticos por exposição ocupacional; a qualidade dos estudos; as ocupações relacionadas ao aparecimento de danos genéticos; as exposições mais estudadas, por exemplo: solventes orgânicos; os tipos de testes genéticos utilizados nos estudos de exposições ocupacionais para avaliar danos no DNA; os métodos de teste usados, coloração, quantos pontos foram avaliados (testes cometa e micronúcleo); as amostras biológicas mais comuns; e as amostras biológicas utilizadas para avaliar os danos ao DNA causados pela exposição ocupacional.

A extração dos dados foi realizada manualmente por dois revisores independentes (AB e JS), que registraram as informações em planilhas eletrônicas (Microsoft Excel), previamente estruturadas com os campos de interesse. Os dados foram categorizados de forma descritiva, conforme os objetivos da revisão. Divergências na extração foram resolvidas por consenso, com auxílio do terceiro revisor (FS), quando necessário.

Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada manualmente por dois revisores independentes (AB e JS), com base em critérios previamente definidos pelos autores, considerando a clareza na descrição da população estudada, a caracterização da exposição ocupacional, os métodos utilizados para a avaliação dos danos genéticos, a adequação das análises e a coerência dos resultados apresentados.

Biologia de sistemas

A biologia de sistemas envolve a integração de dados das substâncias com programas computacionais¹². A avaliação *in silico* da interação das substâncias com as proteínas de *Homo sapiens* foram realizadas a partir da construção e análise das redes de interação. Para isso, as substâncias que apareceram com maior frequência na revisão foram avaliadas. Desta forma, foram construídas redes com o formaldeído, metanol e n-hexano com ferramentas de busca de interações. STITCH 5.0 (<http://stitch.embl.de>)¹³ realizou a busca de interações químico-proteicas, e a ferramenta de busca para interações do tipo proteína-proteína foi o STRING 11.5 (<http://string-db.org>)^{14,15,16}. No STITCH, compostos químicos são conectados a proteínas por meio de evidências derivadas de experimentos, banco de dados e literatura disponível¹⁵. As sub-redes formadas no STITCH foram importadas utilizando os seguintes parâmetros: não mais que 50 interações, *medium confidence score* (0.400); e *network depth* igual a 2; métodos de predição ativados exceto *text mining*. As sub-redes criadas foram aumentadas no STRING 10.5. Esta ferramenta de busca prediz interações proteicas que podem estar direta (fisicamente) e indiretamente (funcionalmente) associadas¹⁶. No STRING 11.5, as interações do tipo proteína-proteína foram importadas utilizando os parâmetros: não mais que 50 interações, *medium confidence score* (0.400); e *network depth* igual a 2; métodos de predição ativados exceto *text mining*. As diferentes sub-redes geradas nestes dois processos foram unidas individualmente, através da ferramenta *Advanced Merge Network*, do programa Cytoscape 3.8.2¹⁷, gerando as redes METANOL, FORMALDEÍDO e N-HEXANO.

Com o intuito de analisar, de forma geral, os processos biológicos presentes em cada rede de interação, o Funrich 3.1.4 foi utilizado. O Funrich é um *software* de acesso aberto que facilita a análise de dados proteômicos, fornecendo ferramentas para enriquecimento funcional e análise de redes de interação de genes e proteínas¹⁸.

As redes foram analisadas pelo *plugin Molecular Complex Detection* (MCODE), do programa Cytoscape 3.8.2, para ser possível a identificação dos módulos (*clusters*) – regiões fortemente conectadas –, os quais sugerem complexos proteicos relacionados física e/ou funcionalmente. Ainda foi utilizado o *plugin Biological Network Gene Ontology* (BiNGO) para analisar os principais bioprocessos associados com os *clusters* gerados pelo MCODE, bastante útil para direcionar a análise da rede com os seus compostos e suas proteínas. Para analisar a centralidade da rede foi utilizado o *plugin Centiscape 2.2* com a finalidade de identificar os nós (proteína-composto) que possuem posições centrais. As centralidades analisadas foram o grau do nó (*node degree*), que se refere à quantificação de nós adjacentes diretamente conectados a outro nó, além da intermeabilidade (*betwenness*), os quais se refere ao número de caminhos mais “curtos” que passam por um único nó, possibilitando estimar a relação entre eles¹⁹.

Os *hubs* são as proteínas e/ou compostos (nós) com valor elevado de grau de nó, ou seja, com uma grande quantia de conexões a outros nós ou *hubs* com menos conexões, já os nós com valor de *betwenness* relativamente altos são os denominados “gargalos” (*bottleneck – hub-gargalo*: HG), devido a sua alta capacidade de interação com outras proteínas ou bioprocessos¹⁹. Por isso, os *hubs*-gargalos são tão essenciais na rede e, uma vez perturbados ou removidos, podem desencadear falhas dentro dela.

Resultados

Revisão sistemática

As buscas eletrônicas identificaram 116 registros relacionados a exposição química ocupacional. Noventa e seis registros foram excluídos porque não eram artigos relacionados ao tema estudado. Um total de 20 artigos foram incluídos na revisão (**Figura 1**).

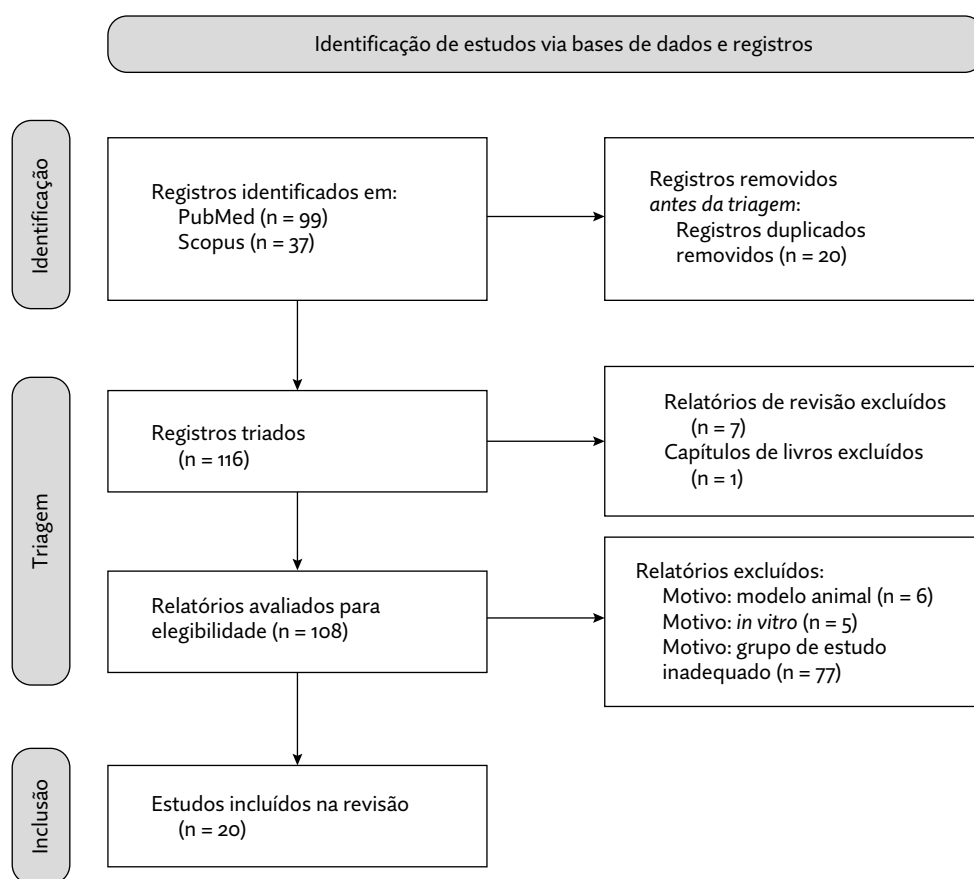


Figura 1 Fluxograma do estudo

A **Tabela 1** apresenta dados dos estudos identificados nesta revisão que investigam a exposição ocupacional a solventes orgânicos e seus efeitos genotóxicos. Os artigos incluídos avaliaram a genotoxicidade por meio de testes citogenéticos amplamente utilizados no biomonitoramento humano, com foco na detecção de efeitos genotóxicos decorrentes da exposição ocupacional. Entre os testes mais frequentes, destacam-se o teste de micronúcleos, as aberrações cromossômicas estruturais e numéricas, as trocas de cromátides-irmãs (SCE), as pontes nucleoplasmáticas (NPB), os brotos nucleares (NBUD) e o ensaio cometa. Todos os estudos analisados relataram aumento significativo da genotoxicidade nos indivíduos expostos, em comparação aos grupos controle. O formaldeído foi o agente mais investigado, com 18 estudos abordando especificamente sua exposição em contextos ocupacionais. Além disso, observou-se que a maioria dos estudos avaliou a exposição a misturas de agentes químicos, e não a compostos isolados, refletindo a complexidade dos ambientes ocupacionais.

Tabela 1 Artigos selecionados nesta revisão que avaliam a exposição ocupacional a agentes químicos e sua relação com a genotoxicidade (N=20)

Estudo	Exposição (país)	Fuma (%)	Genotoxicidade (expostos/ controle)	Uso de equipamentos de proteção	Substância da exposição ocupacional	Conclusão	Referência
1	Laboratório de anatomia patológica (Tunísia)	10,00%	Micronúcleo: ↑3,58	80% usavam luvas; 6% usavam jalecos	Formaldeído (nível de exposição FA foi 3,4 ppm)	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	21
2	Laboratório de pesquisa (Brasil)	13,90%	Aberrações cromossômicas: ↑4,10	Luvas, máscaras e óculos de proteção	As substâncias detectadas por ensaio colorimétrico no ar analisadas pelo pessoal técnico de saúde: Ácido clorídrico; Metanol; Álcool isopropílico; Clorofórmio; Formaldeído; Tetraclororeto de carbono; Acetato de etila. Questionário: Antes do estudo, cada pessoa preencheu um questionário sobre seu estilo de vida, histórico profissional, exposição a agentes genotóxicos conhecidos e histórico médico, incluindo doenças recentes e tratamentos recebidos	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	22
3	Laboratório de anatomia patológica (Portugal)	41,00%	Micronúcleo: ↑0,71	Não utilizado	n-hexano, tolueno, metil, etil, acetona e formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	23
4	Laboratório hospitalar de anatomia patológica (Portugal)	20,00%	Micronúcleo: ↑2,5; SCE: ↑1,3	Máscaras faciais descartáveis	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	24

Continua

5	Laboratório de histopatologia (Índia)	45,00%	Micronúcleo: ↑2,54	Não utilizado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	25
6	Laboratório de patologia (Brasil)	0%	Ensaio de cometa (células sanguíneas): ↑3,16; Ensaio de citoma de micronúcleo bucal: Micronúcleo: ↑1,5; Células binucleadas: ↑1,05; Células carioltíticas: ↑2,66; Células apoptóticas: ↑2,12; Cromatina condensada: ↑2.24	100% usavam apenas jaleco; 50% usavam luvas; e não uso de máscaras ou óculos de segurança	Xileno	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações) e morte celular	26
7	Laboratório de patologia (Portugal)	30,90%	Micronúcleos (linfócitos do sangue periférico): ↑2,33; Micronúcleos (células epiteliais da cavidade oral): ↑7,34	Máscaras	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	27
8	Laboratório de patologia (Hungria)	25,80%	Aberração do tipo cromatídica: ↑2,61; e aneuploidia: ↑1,66	Não especificado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	28
9	Laboratório hospitalar de patologia (Portugal)	25,00%	Micronúcleo: ↑1,67; SCE: ↑1,37; Ensaio de cometa (comprimento da cauda do cometa): ↑1,43	Não especificado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	29
10	Laboratório de patologia (Portugal)	30,95%	Micronúcleo (linfócitos do sangue periférico): ↑3,16; Micronúcleos (células bucais epiteliais): ↑4,92	Ventilação no ambiente	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento mutações)	30

11	Laboratório de patologia e anatomia (França)	22,00%	Micronúcleo: ↑1,52; Micronúcleos com centrômeros: ↑1,67; Micronúcleos monocentrôméricos: ↑3,54; Micronúcleos acentroméricos: ↑0,9	Não informado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	31
12	Laboratório clínico (biologia molecular, histologia, imunologia e microbiologia) (França)	0%	Micronúcleo: ↑1,4	Equipamentos de proteção individual, sem especificações	Mistura complexa de produtos químicos (não especificados no estudo)	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	32
13	Laboratórios de histopatologia (Portugal)	24,50%	Micronúcleos (linfócitos): ↑4,88; NPB (pontes nucleoplasmáticas): ↑16,8; NBUD (broto nucleares): ↑14; Micronúcleos nas células bucais: ↑6	Uso de medidas de proteção, sem especificações	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	33
14	Laboratórios de anatomia patológica (Portugal)	25,00%	Aberrações cromossômicas: ↑1,91	Não informado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	34
15	Laboratórios de anatomia patológica (Itália)	26,20%	M1dG: ↑2,37	Não informado	Formaldeído	Exposição induziu adutos de DNA	35
16	Laboratórios de anatomia patológica (Turquia)	57,50%	Micronúcleo: ↑1,65	Nenhum	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	36

Continuação

17	Laboratórios de anatomia patológica (Portugal)	20,00%	Micronúcleos (linfócitos do sangue periférico): ↑2,05; Micronúcleos (células da mucosa bucal): ↑5,91	Não informado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	37
18	Laboratórios de anatomia patológica (Portugal)	25,00%	Micronúcleo: ↑1,55; SCE: ↑1,27; MNB: ↑4,08; NBud: ↑2,88; TCR-Mf: ↑1,03	Máscaras faciais descartáveis para riscos biológicos e vapores de formaldeído	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de danos ao DNA e mutações)	38
19	Laboratórios de anatomia patológica (Alemanha)	Não informado	Micronúcleo: ↑1,50	Não informado	Formaldeído	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	39
20	Laboratório de urianálise e bioquímica (Brasil)	0%	Urina testada em <i>Salmonella typhimurium</i> linhagem YG1024 com S9mix: ↑revertentes	Os equipamentos de proteção completos são usados apenas para acetoneitrila	Etanol; benzeno; diclorometano; n-hexano; dimetilsulfóxido; dinucleotídeo de β-nicotinamida adenina hidrato de sal de sódio de fosfato; D-glicose-6-fosfato-dissódico; L-histidina monohidratada; azida sódica; 4-nitro-o-phenylenediamine; D-biotina; Formaldeído; acetato de etila; acetoneitrila; metanol; acetona; óxido de propileno; etileno	Exposição induziu genotoxicidade (aumento de mutações)	40

Notas: Setas para cima significam aumento significativo em relação ao grupo controle. Troca de cromátides irmãos (SCE); células binucleadas no teste de micronúcleos (MNB); brotos nucleares (NBud); trocas cromossômicas recíprocas/mutações de fragmentos (TCR-Mf).

Na **Tabela 2** é apresentada a lista das 24 substâncias químicas identificadas nos diferentes laboratórios estudados nos artigos selecionados e como são relacionadas às classificações GHS (Sistema Globalmente Harmonizado)^{6,20}. Podemos observar todos os agentes químicos descritos nos artigos como de exposição química nos laboratórios de análises clínicas dos setores de urinálise, bioquímica, anatomia patológica, imunologia, microbiologia, histologia e clínica química, bem como em laboratórios de pesquisa que manipulam substâncias químicas e biológicas. Observa-se que 18 estudos citam o formaldeído como agente químico principal, seguido pelo metanol (2 estudos) e n-hexano (2 estudos).

Tabela 2 Substâncias químicas com exposições ocupacionais em laboratórios, respectivos número CAS, classificação GHS e referências em que foram identificadas

Substância (CAS)	Classificação GHS	Referências
Formaldeído (CAS: 50-00-0)	Flam. Liq. 4; Acute Tox. 3 (oral); Acute Tox. 3 (inh); Skin Corr. 1B; Eye Dam. 1; Resp. Sens. 1; Skin Sens. 1; Muta. 2; Carc. 1B; STOT SE 3	21 a 25, 27 a 31, 33 a 40
Acetona (CAS: 67-64-1)	Flam. Liq. 2; Eye Irrit. 2; STOT SE 3	23
Etileno (CAS: 74-85-1)	Flam. Gas 1; Press. Gas	40
Benzeno (CAS: 71-43-2)	Flam. Liq. 2; Carc. 1A; Muta. 1B; STOT RE 1; Asp. Tox. 1	40
Óxido de propileno (CAS: 75-56-9)	Flam. Liq. 1; Acute Tox. 3 (oral, dermal, inh); Eye Irrit. 2; STOT SE 3; Muta. 1B; Carc. 1B	40
n-hexano (CAS: 110-54-3)	Flam. Liq. 2; STOT RE 2; Asp. Tox. 1; STOT SE 3	23, 40
Tolueno (CAS: 108-88-3)	Flam. Liq. 2; Repr. 2; STOT RE 2; Asp. Tox. 1; STOT SE 3	23
Metil-etil-cetona (CAS: 78-93-3)	Flam. Liq. 2; Eye Irrit. 2; STOT SE 3	23
Acetato de etila (CAS: 141-78-6)	Flam. Liq. 2; Eye Irrit. 2; STOT SE 3	22
Tetracloroeto de carbono (CAS: 56-23-5)	Acute Tox. 3 (oral, dermal, inh); Carc. 2; STOT RE 1; Aquatic Chronic 3; Ozone 1	22
Clorofórmio (CAS: 67-66-3)	Acute Tox. 4 (oral); Acute Tox. 3 (inh); Carc. 2; STOT RE 2	22
Álcool isopropílico (CAS: 67-63-0)	Flam. Liq. 2; Eye Irrit. 2; STOT SE 3	22
Metanol (CAS: 67-56-1)	Flam. Liq. 2; Acute Tox. 3 (oral, dermal, inh); STOT SE 1	22, 40
Ácido clorídrico (CAS: 7647-01-0)	Press. Gas; Acute Tox. 3 (inh); Skin Corr. 1A	22
Xileno (CAS: 1330-20-7)	Flam. Liq. 3; Acute Tox. 4 (inh); Skin Irrit. 2; Eye Irrit. 2; STOT SE 3; STOT RE 2; Asp. Tox. 1	26

Continua

Etanol (CAS: 64-17-5)	Flam. Liq. 2; Eye Irrit. 2	40
Diclorometano (CAS: 75-09-2)	Carc. 2; STOT SE 3	40
Dimetilsulfóxido (CAS: 67-68-5)	Não classificado como perigoso segundo o GHS	40
Dinucleotídeo de β-nicotinamida adenina hidrato de sal de sódio de fosfato (Dinucleotídeo de NADP; CAS: 1184-16-3)	Não classificado como perigoso segundo o GHS	40
D-glicose-6-fosfato- dissódico (CAS: 3645-24-7)	Não classificado como perigoso segundo o GHS	40
L-histidina monohidratada (CAS: 5934-29-6)	Não classificado como perigoso segundo o GHS	40
Azida sódica (CAS: 26628-22-8)	Acute Tox. 2 (oral); Aquatic Acute 1; Aquatic Chronic 1	40
4-Nitro-o- fenilenodiamina (CAS: 100-01-6)	Acute Tox. 3 (oral); Skin Sens. 1; Eye Irrit. 2	40
D-biotina (CAS: 58-85-5)	Não classificado como perigoso segundo o GHS	40

Notas: As classificações GHS (Sistema Globalmente Harmonizado; ABNT, 2024) incluem categorias como: Flam. Liq.: Líquido inflamável; Acute Tox.: Toxicidade aguda; Skin Corr.: Corrosão cutânea; Skin Irrit.: Irritação cutânea; Skin Sens.: Sensibilização cutânea; Eye Irrit.: Irritação ocular; Eye Dam.: Danos oculares graves; Resp. Sens.: Sensibilização respiratória; STOT SE: Toxicidade específica para órgãos-alvo – exposição única; STOT RE: Toxicidade específica para órgãos-alvo – exposição repetida; Carc.: Carcinogenicidade; Muta.: Mutagenicidade; Repr.: Toxicidade reprodutiva; Asp. Tox.: Perigo por aspiração; Press. Gas: Gás sob pressão; Ozone: Perigoso para a camada de ozônio; Aquatic Acute/Chronic: Perigos para o ambiente aquático. As informações foram obtidas de fontes como a ECHA e ChemRadar

Biologia de sistemas

A rede FORMALDEÍDO possui 597 nós e 17.602 conectores, a rede N-HEXANO possui 561 nós e 18.974 conectores e a rede METANOL possui 548 nós e 12.403 conectores (**Apêndice A, Figuras Suplementares 1, 2 e 3**). Por meio do *FunRich*, foi feita uma análise geral dos processos biológicos de cada rede, que possibilitou observar proteínas de reparo, proteínas antiapoptóticas e de comunicação celular conectadas ao formaldeído ($p < 0,05$). Em relação à rede N-HEXANO, mais de 45% dos genes estão associados às vias de comunicação celular, enquanto para a rede METANOL, destacam-se os bioprocessos de metabolismo energético e transdução de sinal (**Apêndice A, Figuras Suplementares 4, 5 e 6**).

Em cada rede, aplicamos a análise de clusterização por meio do *plugin* MCODE. A clusterização pode oferecer informações relevantes de grandes conjuntos de nós, pois apresenta os agrupamentos com mais características comuns entre si do que com nós de outro grupo. As redes FORMALDEÍDO e N-HEXANO geraram, cada uma, quatro *clusters* ($score > 10$) e a rede METANOL gerou seis *clusters* ($score > 10$) (dados não mostrados). O *cluster* com maior *score*, para cada rede, foi submetido à análise de enriquecimento funcional no programa BiNGO, revelando

quantas e quais categorias estavam enriquecidas e quais os principais processos biológicos associados às proteínas estudadas. Nesta análise, destacaram-se bioprocessos como modificação pós-traducional, fosforilação, resposta à apoptose, regulação da comunicação celular, cascata de sinalização MPKK no *cluster* 1 da rede FORMALDEÍDO. Já no *cluster* 1 da rede N-HEXANO, os destaques foram as vias de comunicação celular, transdução de sinal da proteína RAS, regulação negativa da apoptose, e neurogênese. A rede METANOL apresentou, no *cluster* 1, processos biológicos significativos como a regulação do processo metabólico do ácido graxo, organização do peroxissomo, respiração aeróbica, resposta celular a espécies reativas em oxigênio (**Apêndice A, Tabela Suplementar 1**).

A análise de centralidade revelou em cada rede as proteínas HB, os quais são a representação de proteínas-chave em uma determinada via metabólica. Alguns parâmetros importantes da análise topológica são a intermeabilidade (*betweenness*) e o grau de conectividade (*degree*) de cada um dos nós (proteínas). Um maior fluxo de informação passa por nós com alto valor relativo de centralidade. Os HBs com maiores valores de nó de grau e intermeabilidade são apresentados nas Figuras **Suplementares 7, 8 e 9 do Apêndice A**. Entre os principais nós HBs estão: (a) rede FORMALDEÍDO: MAPK1, MAPK3, MAPK14, MAPK11, SRC, Formaldeído, AKT1, CREBBP, UBC, CASP3 e o próprio formaldeído (**Apêndice A, Figura Suplementar 7**); (b) rede N-HEXANO: HRAS, KRAS, NRAS, SRC, GRB2, EGFR, UBA52 e SOS1 (**Apêndice A, Figura Suplementar 8**); (c) rede METANOL: PRKACA, PRKACB, PRKACG, RPS27A, HSP90AA1, CAT, AKT1 e o metanol (**Apêndice A, Figura Suplementar 9**).

Discussão

Nesta revisão sistemática, identificamos 20 estudos que avaliaram a exposição ocupacional a agentes químicos com potencial genotóxico em ambientes laboratoriais. Dentre os agentes investigados nas misturas, o formaldeído foi o mais frequentemente reportado, com 18 estudos abordando especificamente seus efeitos genotóxicos. A predominância desse agente pode ser explicada por seu uso difundido em laboratórios de anatomia patológica e análises clínicas, apesar de sua classificação como carcinógeno do Grupo 1 pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC). Do ponto de vista ocupacional, essa combinação reforça a necessidade de um monitoramento contínuo do formaldeído para proteger a saúde dos trabalhadores e orientar medidas preventivas adequadas^{21-25, 27-31, 33-42}.

Embora diversos compostos tenham sido investigados, como benzeno, xileno, etanol, ácido clorídrico e n-hexano, observamos que a maioria dos estudos se concentrou em misturas complexas de solventes. O benzeno é um composto amplamente reconhecido por sua genotoxicidade, atuando por meio da formação de metabólitos reativos que provocam quebras cromossômicas, formação de micronúcleos e mutações genéticas, estando fortemente associado ao desenvolvimento de leucemias⁴³. O xileno, embora apresente evidências menos robustas de genotoxicidade, pode induzir alterações genéticas em exposições elevadas e causa efeitos tóxicos no sistema nervoso central⁴⁴. O etanol, por sua vez, tem baixo potencial genotóxico direto, mas seu metabólito acetaldeído é altamente reativo, formando adutos no DNA e promovendo mutações, além de aumentar o risco de diversos tipos de câncer⁴⁵. O ácido clorídrico é predominantemente citotóxico, causando lesões teciduais severas por sua natureza corrosiva. Embora ele não seja um genotóxico primário, pode gerar danos indiretos ao DNA por meio do estresse oxidativo⁴⁶. Já o n-hexano, conhecido por sua neurotoxicidade, também apresenta evidências limitadas de genotoxicidade, especialmente relacionadas à formação de aberrações cromossômicas⁴⁷.

De maneira geral, a exposição ocupacional a essas substâncias químicas pode desencadear processos de estresse oxidativo, promovendo a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que, por sua vez, induzem danos ao DNA, contribuindo para a instabilidade genômica e aumentando o risco de desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo câncer. A característica dessas exposições, envolvendo misturas de várias substâncias químicas, reforça a importância de compreender os efeitos combinados, já que as interações sinérgicas entre os diferentes agentes podem potencializar os danos ao DNA³. Os principais mecanismos propostos para explicar os efeitos genotóxicos observados envolvem o estresse oxidativo, especialmente a produção de EROs, associadas à exposição crônica a essas misturas químicas^{3,48}.

Dos estudos incluídos, apenas três foram conduzidos no Brasil^{22,26,40}, o que limita a generalização de nossos achados no contexto nacional. Apesar disso, observamos que, historicamente, os ensaios citogenéticos, especialmente o teste de micronúcleos, têm sido os mais utilizados no país. Essa escolha parece estar relacionada à simplicidade e ao baixo custo desses métodos, o que os torna acessíveis mesmo em contextos com recursos limitados. Contudo, não é possível afirmar que tais testes sejam os mais utilizados no Brasil, dado o número reduzido de estudos

nacionais. Em relação a outras exposições ocupacionais a misturas complexas, tanto o teste de micronúcleos como o ensaio cometa são os mais utilizados na detecção de danos ao DNA³. A escassez de investigações locais também compromete a avaliação de exposições ocupacionais relevantes, como aquelas associadas ao uso intenso de agrotóxicos ou solventes em laboratórios públicos e privados³.

A análise dos estudos revelou ainda, como uma limitação recorrente, a ausência de dados quantitativos sobre os níveis de exposição. A maioria dos trabalhos baseou-se em questionários e abordagens qualitativas, sem o suporte de biomonitoramento ou monitoramento ambiental (como análise do ar). A ausência desses dados compromete a acurácia na correlação entre os níveis de exposição e os desfechos genotóxicos observados. Estudos futuros devem incorporar estratégias mais robustas de avaliação da exposição, como biomarcadores específicos e métodos instrumentais de quantificação ambiental, além de considerar fatores de confusão como idade, sexo, estilo de vida e dieta, que podem interferir nos resultados de biomonitoramento.

A aplicação da biologia de sistemas em alguns estudos trouxe contribuições relevantes, ao permitir a análise integrada de diferentes biomarcadores e vias moleculares associadas ao dano genético. Isso possibilita uma compreensão mais abrangente dos mecanismos envolvidos, especialmente em contextos de exposição múltipla. No entanto, o seu uso ainda é incipiente e, frequentemente, pouco explorado de forma crítica. A biologia de sistemas poderia ser mais amplamente aplicada na avaliação dos efeitos de misturas químicas, contribuindo para o mapeamento de redes de sinalização celular afetadas, a identificação de genes-alvo e as vias metabólicas alteradas pela exposição ocupacional. Na análise realizada por ferramentas da biologia de sistemas, destacaram-se bioprocessos como modificação pós-traducional, fosforilação, resposta à apoptose, regulação da comunicação celular e a cascata de sinalização MPKK para o formaldeído. Enquanto, para o hexano, o foco esteve nas vias de comunicação celular, transdução de sinal da proteína RAS, regulação negativa da apoptose e neurogênese. Para o metanol, foram destacadas a regulação do processo metabólico do ácido graxo, a organização do peroxissomo, a respiração aeróbica e a resposta celular a espécies reativas em oxigênio.

Todos esses bioprocessos podem estar relacionados de alguma forma com os processos celulares que levam aos danos ao DNA, conforme demonstrado na revisão da literatura. Muitas proteínas *hub* das três redes geradas são cinases, que desempenham papéis críticos na manutenção dos telômeros e no reparo do DNA⁴⁹. A análise de ontologia do *cluster* 1 das redes FORMALDEÍDO e N-HEXANO também revelou processos como fosforilação, enquanto no *cluster* 1 da rede METANOL foram identificados processos relacionados à organização do peroxissomo e à resposta a espécies reativas de oxigênio. Estudos têm mostrado que a catalase é ativamente transportada para fora dos peroxissomos durante períodos de estresse oxidativo, conferindo um efeito protetor maior para a célula^{50,51}, e esse estresse oxidativo pode estar sendo causado pela exposição ao etanol, impactando também a estabilidade genética.

Nossos achados reforçam a necessidade de desenhos experimentais mais robustos que integrem abordagens clássicas de genotoxicidade com ferramentas moleculares e ômicas. Além disso, é essencial que estudos futuros incorporem análises estatísticas mais sofisticadas que permitam avaliar correlações entre níveis de exposição e efeitos biológicos, considerando exposições múltiplas e crônicas. A partir disso, será possível avançar na construção de perfis de exposição mais realistas e no desenvolvimento de políticas preventivas mais eficazes. A ciência, ao mapear os danos moleculares e celulares decorrentes dessas exposições, deve servir de base para a formulação de ações regulatórias e para o fortalecimento da Vigilância em Saúde do Trabalhador.

Conclusão

A análise dos estudos incluídos nesta revisão indicou 24 substâncias potencialmente genotóxicas utilizadas nos laboratórios diagnósticos. O formaldeído foi a substância mais identificada nos ambientes de trabalho, além do n-hexano e do metanol. Benzeno, xileno, solventes orgânicos em geral e ácidos fortes (como o ácido clorídrico), também foram identificados. Eles apresentaram genotoxicidade e foram frequentemente associados à carcinogenicidade. Os principais efeitos genotóxicos identificados incluíram a formação de micronúcleos, as quebras de fita de DNA e o aumento de aberrações cromossômicas, indicativos de instabilidade genômica e possíveis eventos iniciadores de processos neoplásicos. Embora esses agentes já sejam amplamente reconhecidos por seus efeitos adversos, observa-se uma carência de estudos que integrem de forma robusta o perfil de exposição e ferramentas moleculares capazes de elucidar os mecanismos envolvidos. Na análise de biologia de sistemas,

processos como modificação pós-traducional, fosforilação, resposta à apoptose, regulação da comunicação celular e resposta celular às espécies reativas de oxigênio foram destacados, entre outros. Os bioprocessos identificados podem estar relacionados aos processos celulares que conduzem aos danos ao DNA, conforme demonstrado na literatura revisada. A aplicação da biologia de sistemas, embora não explorada nos artigos analisados, pode contribuir futuramente para a identificação de redes de genes e vias metabólicas afetadas, oferecendo uma compreensão mais integrada dos efeitos celulares frente a exposições múltiplas e complexas.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR), Organização Pan-Americana da Saúde/Brasil. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2001 [citado 30 nov 2024]. (Série A. Normas e Manuais Técnicos, n. 114). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_relacionadas_trabalho_manual_procedimentos.pdf
2. Malta DC, Felisbino-Mendes MS, Machado IE, Passos VMA, Abreu DMX, Ishitani LH, et al. Risk factors related to the global burden of disease in Brazil and its Federated Units, 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20(Suppl 01):217-232. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700050018>
3. Arbo MD, Garcia SC, Sarpa M, Silva Junior FM, Nascimento SN, Garcia AL, et al. Brazilian workers occupationally exposed to different toxic agents: A systematic review on DNA damage. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;879-880:503519. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503519>
4. Roxo MM. Segurança e saúde do trabalho: avaliação e controle de riscos. 2. ed. Coimbra: Almedina; 2009.
5. Vieira RGL, Santos BM, Martins CHG. Riscos físicos e químicos em laboratório de análises clínicas de uma universidade. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2008, 41(4):508-15. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v41i4p508-515>
6. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 14725:2023: produtos químicos — informações sobre segurança, saúde e meio ambiente — aspectos gerais do Sistema Globalmente Harmonizado (GHS), classificação, FDS e rotulagem de produtos químicos. Rio de Janeiro: ABNT; 2024.
7. Costa TF, Felli VEA, Baptista PCP. Nursing workers' perceptions regarding the handling of hazardous chemical waste. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(6):1451-8. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000600024>
8. Ministério do Trabalho e Emprego (BR). Norma Regulamentadora nº 6 (NR-6) - Equipamento de proteção individual. Brasília, DF: Ministério do Trabalho e Emprego; 2025 [citado 26 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-emprego/pt-br/acao-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/comissao-tripartite-partitaria-permanente/normas-regulamentadora/normas-regulamentadoras-vigentes/norma-regulamentadora-no-6-nr-6>
9. Piccoli A, Wermelinger M, Amâncio Filho A. O ensino de biossegurança em cursos técnicos em análises clínicas. *Trab Educ Saúde*. 2012;10(2):283-300. <https://doi.org/10.1590/S1981-77462012000200006>
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. Rio de Janeiro: INCA; 2021.
11. Teixeira EP, Lynn FA, Souza ML. A guide for systematic reviews of observational studies. *Texto Contexto Enferm*. 2024;33:e20230221. <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2023-0221en>
12. Hartung T, FitzGerald RE, Jennings P, Mirams GR, Peitsch MC, Rostami-Hodjegan A, et al. Systems Toxicology: real world applications and opportunities. *Chem Res Toxicol*. 2017 Apr;30(4):870-82. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00003>
13. Szklarczyk D, Santos A, Mering C, Jensen LJ, Bork P, Kuhn M. STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan;44 D1:D380-4. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1277>
14. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, Kuhn M, Wyder S, Simonovic M, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res*. 2017 Jan;45 D1:D362-8. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw937>
15. Kuhn M, von Mering C, Campillos M, Jensen LJ, Bork P. STITCH: interaction networks of chemicals and proteins. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan;36(Database issue):D684-8. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm795>
16. Snel B, Lehmann G, Bork P, Huynen MA. STRING: a web-server to retrieve and display the repeatedly occurring neighbourhood of a gene. *Nucleic Acids Res*. 2000 Sep;28(18):3442-4. <https://doi.org/10.1093/nar/28.18.3442>
17. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*. 2003 Nov;13(11):2498-504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
18. Pathan M, Keerthikumar S, Ang CS, Gangoda L, Quek CY, Williamson NA, et al. FunRich: an open access standalone functional enrichment and interaction network analysis tool. *Proteomics*. 2015 Aug;15(15):2597-601. <https://doi.org/10.1002/pmic.201400515>

19. Verli H. organizador. Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular. São Paulo: SBBq; 2014.
20. Pan CA. Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS): uma ferramenta na gestão da segurança química. *Rev. Cienc Exatas Tecnol.* 2012;7(7):21-33.
21. Bouraoui S, Mougou S, Brahem A, Tabka F, Ben Khelifa H, Harrabi I, et al. A combination of micronucleus assay and fluorescence in situ hybridization analysis to evaluate the genotoxicity of formaldehyde. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2013 Feb;64(2):337-44. <https://doi.org/10.1007/s00244-012-9828-6>
22. Santos MFA, Ferrari I, Luna H. Chromosomal aberration analysis in workers exposed to chemical and biological hazards in research laboratories. *Environ Res.* 2005 Mar;97(3):330-4. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.09.013>
23. Burgaz S, Erdem O, Cakmak G, Erdem N, Karakaya A, Karakaya AE. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers.* 2002;7(2):151-61. <https://doi.org/10.1080/13547500110113242>
24. Costa S, García-Lestón J, Coelho M, Coelho P, Costa C, Silva S, et al. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(4-5):217-29. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.757212>
25. Souza AD, Devi R. Cytokinesis blocked micronucleus assay of peripheral lymphocytes revealing the genotoxic effect of formaldehyde exposure. *Clin Anat.* 2014 Apr;27(3):308-12. <https://doi.org/10.1002/ca.22291>
26. De Aquino T, Zenkner FF, Ellwanger JH, Prá D, Rieger A. DNA damage and cytotoxicity in pathology laboratory technicians exposed to organic solvents. *An Acad Bras Cienc.* 2016;88(1):227-36. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150194>
27. Viegas S, Ladeira C, Gomes M, Nunes C, Brito M, Prista J. Exposure and genotoxicity assessment methodologies: the case of formaldehyde occupational exposure. *Curr Anal Chem.* 2013;9(3):476-84. <https://doi.org/10.2174/1573411011309030017>
28. Jakab MG, Klupp T, Besenyei K, Biró A, Major J, Tompa A. Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments. *Mutat Res.* 2010 Apr;698(1-2):11-7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.02.015>
29. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, et al. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology.* 2008 Oct;252(1-3):40-8. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.07.056>
30. Viegas S, Ladeira C, Nunes C, Malta-Vacas J, Gomes M, Brito M, et al. Genotoxic effects in occupational exposure to formaldehyde: a study in anatomy and pathology laboratories and formaldehyde-resins production. *J Occup Med Toxicol.* 2010 Aug;5(1):25. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-5-25>
31. Orsière T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res.* 2006 Jun;605(1-2):30-41. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.01.006>
32. Ennaceur S. Genotoxicity assessment of occupational exposure to chemicals from clinical laboratory workers using chromosome aberration and micronucleus tests. *Fresenius Environ Bull.* 2020;29 9A:8454-62.
33. Ladeira C, Viegas S, Carolino E, Prista J, Gomes MC, Brito M. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde—the case of histopathology laboratories. *Mutat Res.* 2011 Mar;721(1):15-20. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.11.015>
34. Costa S, Carvalho S, Costa C, Coelho P, Silva S, Santos LS, et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis.* 2015 Jul;30(4):463-73. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev002>
35. Bono R, Romanazzi V, Munni A, Piro S, Allione A, Ricceri F, et al. Malondialdehyde-deoxyguanosine adduct formation in workers of pathology wards: the role of air formaldehyde exposure. *Chem Res Toxicol.* 2010 Aug;23(8):1342-8. <https://doi.org/10.1021/tx100083x>
36. Burgaz S, Cakmak G, Erdem O, Yilmaz M, Karakaya AE. Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma.* 2001;48(2):144-7.
37. Costa S, Brandão F, Coelho M, Costa C, Coelho P, Silva S, et al. TEIXEIRA JP. Micronucleus frequencies in lymphocytes and buccal cells in formaldehyde exposed workers. *WIT Trans Biomed Health.* 2013; 16: 83-94.
38. Costa S, Costa C, Madureira J, Valdiglesias V, Teixeira-Gomes A, Pinho PG, et al. Occupational exposure to formaldehyde and early biomarkers of cancer risk, immunotoxicity and susceptibility. *Environ Res.* 2019; 179(Pt A):108740. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108740>
39. Speit G, Ladeira C, Linsenmeyer R, Schütz P, Högel J. Re-evaluation of a reported increased micronucleus frequency in lymphocytes of workers occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res.* 2012 May;744(2):161-6. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.02.009>
40. Varella SD, Rampazo RA, Varanda EA. Urinary mutagenicity in chemical laboratory workers exposed to solvents. *J Occup Health.* 2008;50(5):415-22. <https://doi.org/10.1539/joh.L7151>

41. International Agency for Research on Cancer. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Lyon: IARC; 2006. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 88).
42. Fenech M, Nersesyan A, Knasmueller S. A systematic review of the association between occupational exposure to formaldehyde and effects on chromosomal DNA damage measured using the cytokinesis-block micronucleus assay in lymphocytes. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016; 770(Pt A): 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.005>
43. International Agency for Research on Cancer. Benzene. Lyon: IARC; 2018. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 120).
44. McMichael AJ. Carcinogenicity of benzene, toluene and xylene: epidemiological and experimental evidence. *IARC Sci Publ*. 1988;(85):3-18.
45. Thomas LA, Hopkinson RJ. The biochemistry of the carcinogenic alcohol metabolite acetaldehyde. *DNA Repair (Amst)*. 2024 Dec;144:103782. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2024.103782>
46. Snedeker J, Houston R, Hughes S. Twenty-eight days later: the recovery of DNA from human remains submerged in aggressive household chemicals. *J Forensic Sci*. 2025 Mar;70(2):460-75. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.15682>
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US). Toxicological profile for n-hexane. atlanta: office of innovation and analytics, toxicology section. Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2025.
48. Silva J. DNA damage induced by occupational and environmental exposure to miscellaneous chemicals. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2016; 770(Pt A): 170-82. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.02.002>
49. Tanaka H, Mendonca MS, Bradshaw PS, Hoelz DJ, Malkas LH, Meyn MS, et al. DNA damage-induced phosphorylation of the human telomere-associated protein TRF2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Oct;102(43):15539-44. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507915102>
50. Dubreuil MM, Morgens DW, Okumoto K, Honsho M, Contrepois K, Lee-McMullen B, et al. Systematic identification of regulators of oxidative stress reveals non-canonical roles for peroxisomal import and the pentose phosphate pathway. *Cell Rep*. 2020 Feb;30(5):1417-1433.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.013>
51. Walton PA, Brees C, Lismont C, Apanasets O, Fransen M. The peroxisomal import receptor PEX5 functions as a stress sensor, retaining catalase in the cytosol in times of oxidative stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Oct;1864(10):1833-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.07.013>

Informação sobre trabalho acadêmico: Artigo derivado da dissertação de mestrado intitulada “Exposição ocupacional em laboratórios de diagnósticos clínicos a substâncias químicas genotóxicas e os principais mecanismos celulares relacionados aos danos ao DNA”, defendida por Ana Kamila Figueira Burlamaqui no Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, da Universidade La Salle, em 2022.

Contribuições de autoria: Burlamaqui AKF, Silva FR, Dalberto D, Silva J contribuíram na concepção do estudo; no levantamento, análise e interpretação dos dados; na elaboração e revisão crítica do manuscrito. As autoras aprovaram a versão final e assumem responsabilidade pública integral pelo trabalho realizado e o conteúdo publicado.

Disponibilidade de dados: Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está no repositório SciELO Data, disponível em: <https://doi.org/10.48331/SCIELODATA.WSM4ZV>

Declaração sobre uso de Inteligência Artificial: As autoras declaram que não foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial para a elaboração do artigo.

Financiamento: As autoras declaram que o estudo não foi subvencionado.

Conflitos de interesses: As autoras declaram que não há conflitos de interesses.

Apresentação do estudo em evento científico: Os autores informam que o estudo não foi apresentado em evento científico.

Recebido: 30/09/2024

Revisado: 13/06/2025

Aprovado: 31/07/2025

Editores responsáveis:

José Tarcísio Penteado Buschinelli

Leila Posenato Garcia

Apêndice A

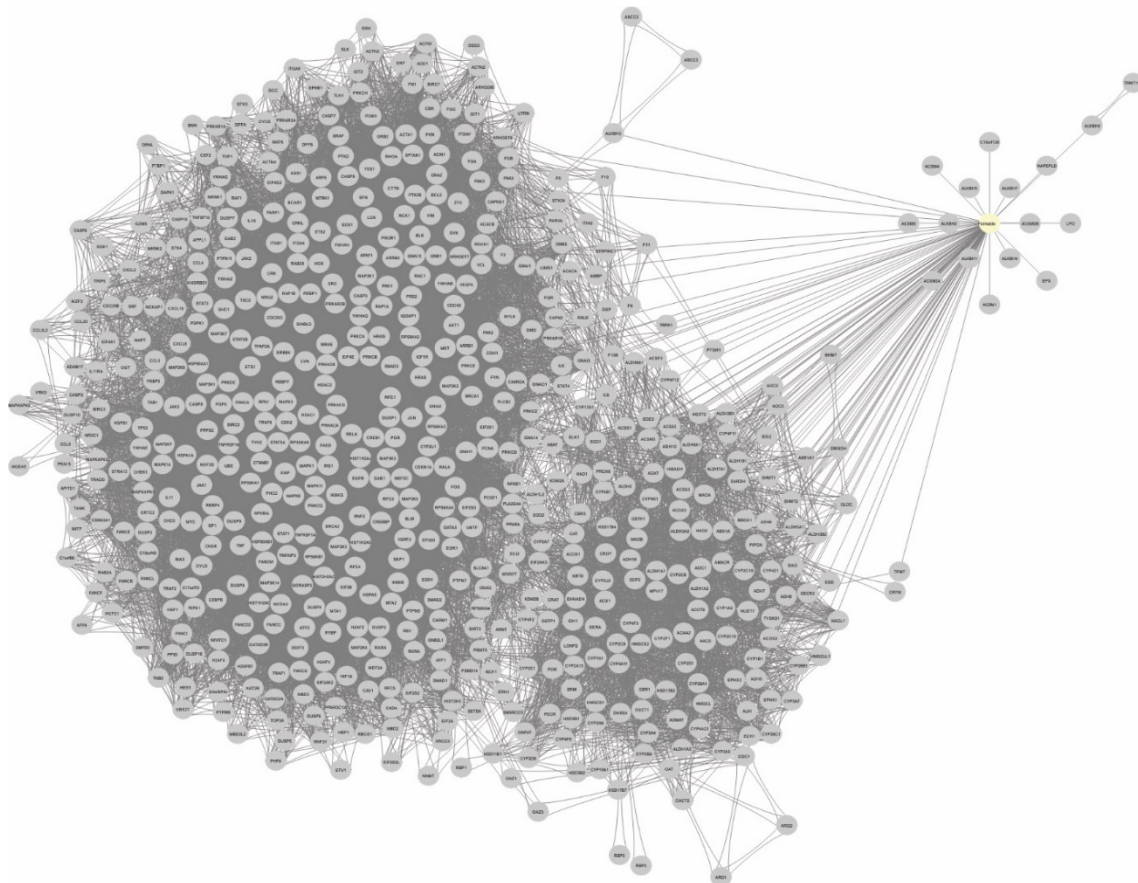


Figura Suplementar 1 Redes de interação prospectadas a partir do formaldeído conectados as suas respectivas proteínas. Os nós em cinza representam as proteínas e os nós em amarelo, o composto químico

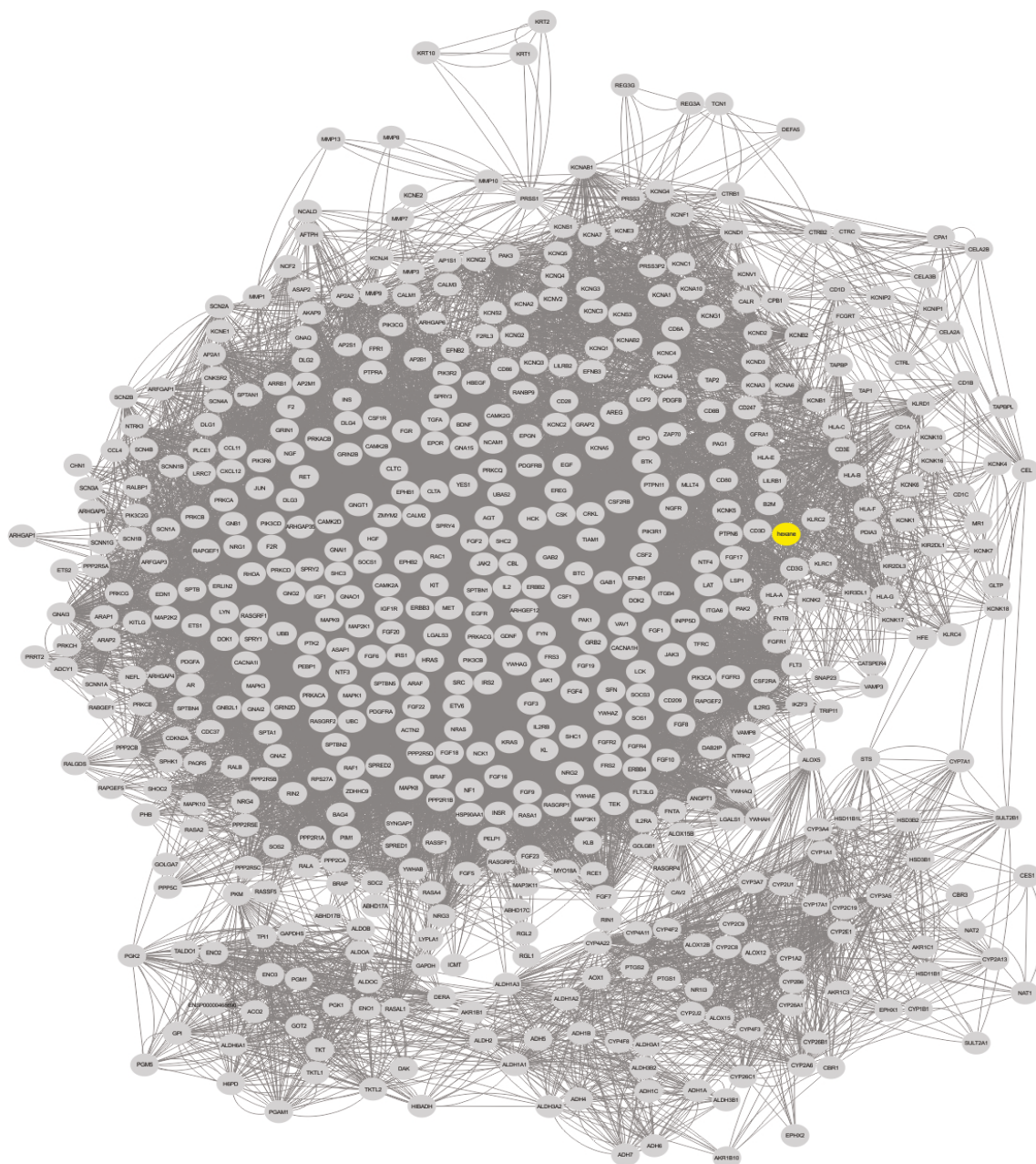


Figura Suplementar 2 Redes de interação prospectadas a partir do n-hexano conectados as suas respectivas proteínas. Os nós em cinza representam as proteínas e os nós em amarelo, o composto químico

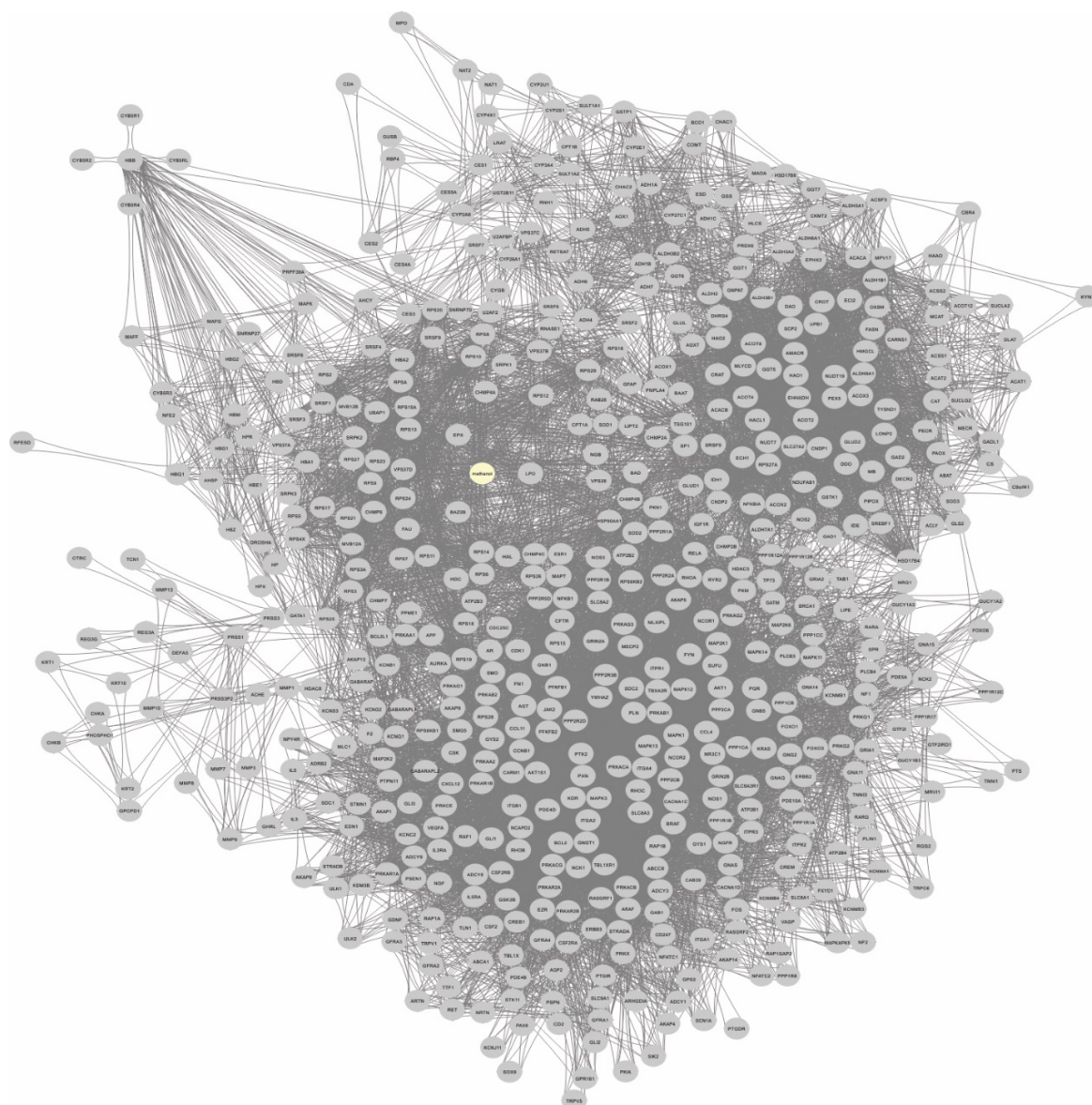


Figura Suplementar 3 Redes de interação prospectadas a partir do metanol conectados as suas respectivas proteínas. Os nós em cinza representam as proteínas e os nós em amarelo, o composto químico

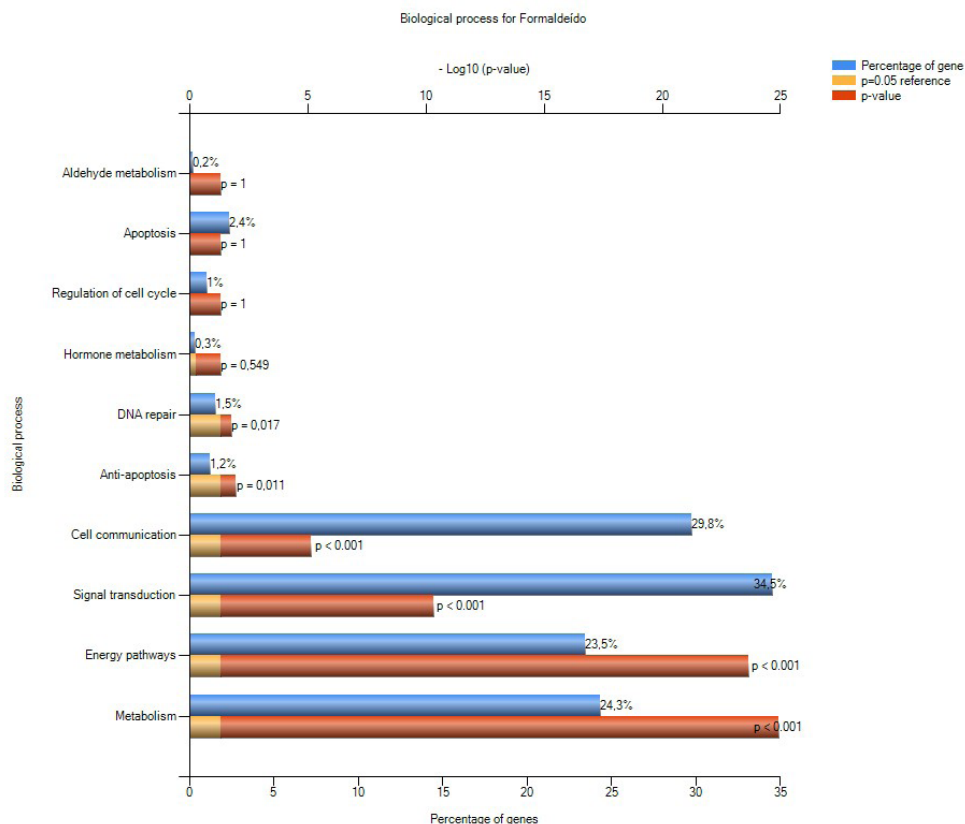


Figura Suplementar 4 Principais processos biológicos da rede FORMALDEÍDO

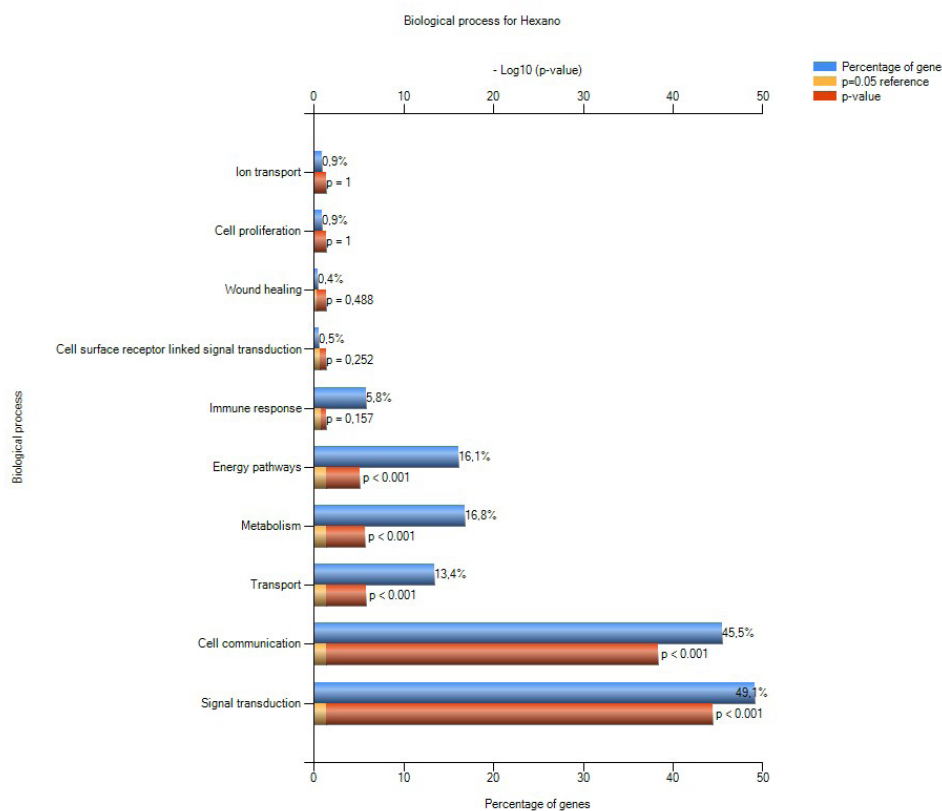


Figura Suplementar 5 Principais processos biológicos da rede N-HEXANO

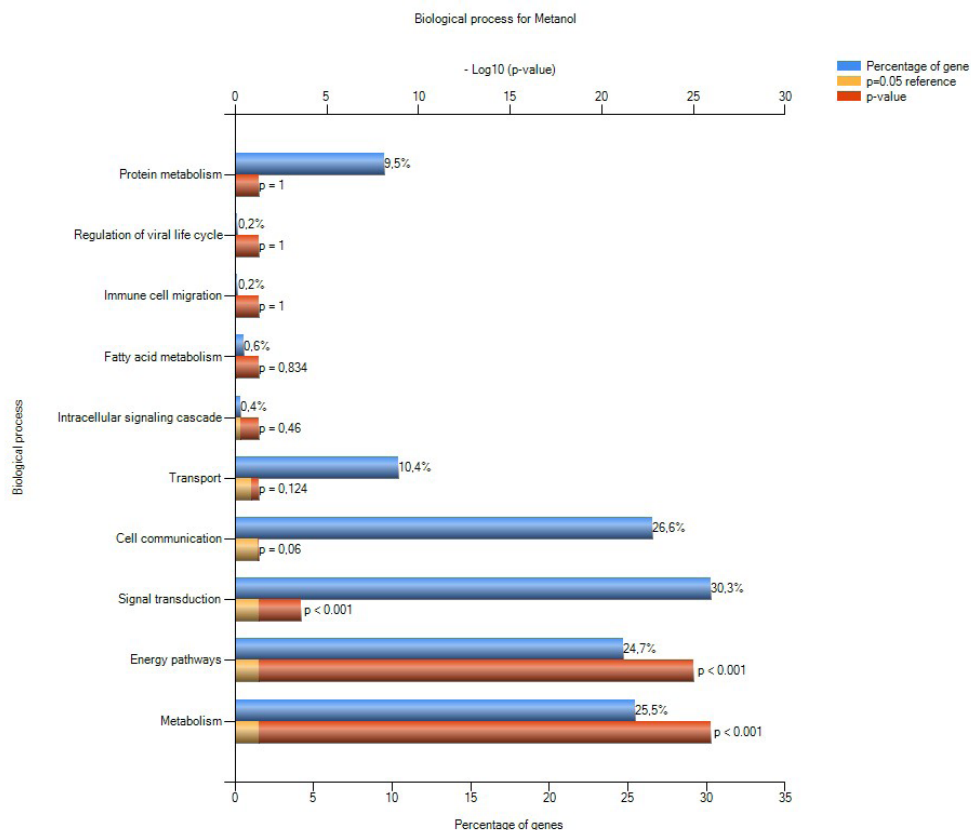


Figura Suplementar 6 Principais processos biológicos da rede METANOL

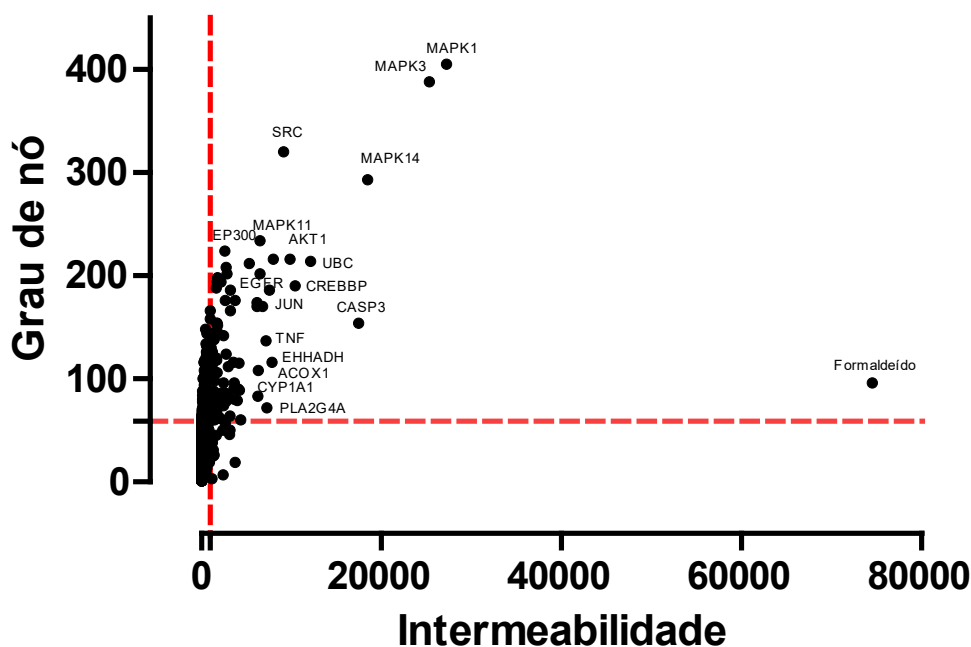


Figura Suplementar 7 Gráfico de *hubs*-gargalo com os nós mais relevantes da rede FORMALDEÍDO. O eixo das abcissas mostra os valores de intermeabilidade, enquanto que o eixo das ordenadas, o grau de nó. A linha acima de 100 grau de nó representam os nós acima da média (*hubs*-gargalos), os quais apresentam elevada capacidade de interação e/ou sinalização com outros processos biológicos

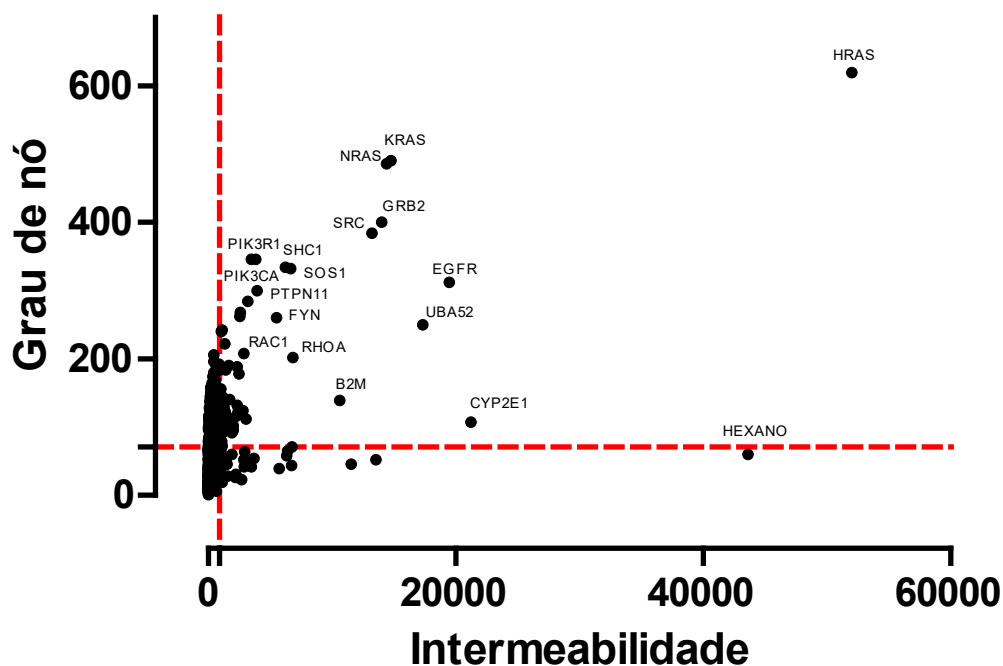


Figura Suplementar 8 Gráfico de *hubs-gargalo* com os nós mais relevantes da rede N-HEXANO. O eixo das abcissas mostra os valores de intermeabilidade, enquanto que o eixo das ordenadas, o grau de nó. A linha acima de 100 grau de nó representam os nós acima da média (*hubs-gargalos*), os quais apresentam elevada capacidade de interação e/ou sinalização com outros processos biológicos

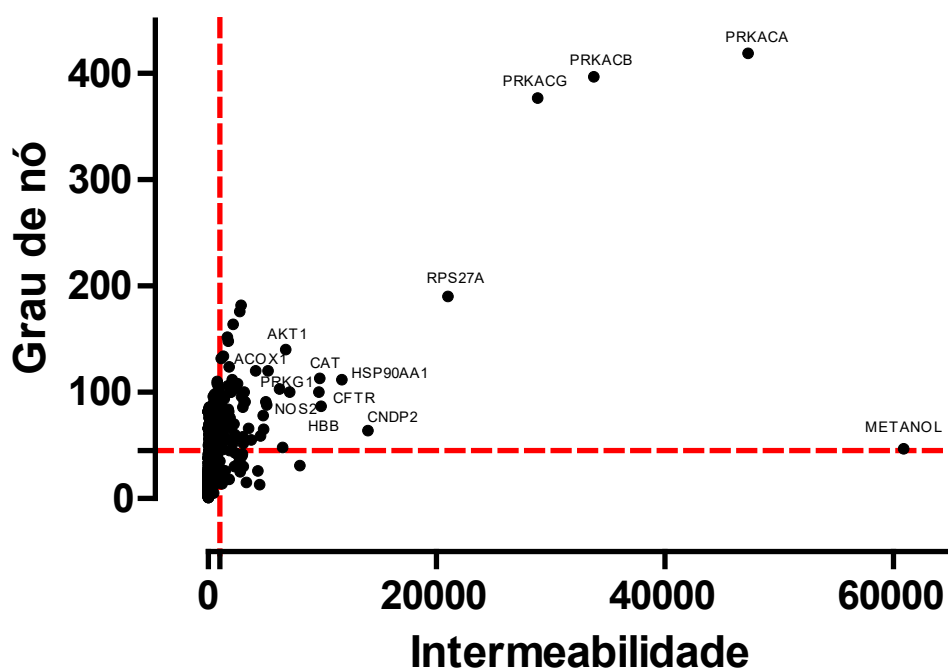


Figura Suplementar 9 Gráfico de *hubs-gargalo* com os nós mais relevantes da rede METANOL. O eixo das abcissas mostra os valores de intermeabilidade, enquanto que o eixo das ordenadas, o grau de nó. A linha acima de 100 grau de nó representam os nós acima da média (*hubs-gargalos*), os quais apresentam elevada capacidade de interação e/ou sinalização com outros processos biológicos

Tabela Suplementar 1 Análise de enriquecimento funcional no programa BiNGO

Cluster 1	Valor-P corrigido	Bioprocessos	Genes/Proteínas
	4.52 X 10-48	Modificação pós-traducional	TNF MYLK IGF1R RPS6KA4 RPS6KA5 SLK PRKACG RPS6KA2 CHEK1 AKT1 EP300 PRKACA PRKACB EPHB1 MAP3K7 SKP1 MAP3K5 MAP2K3 MAP2K4 MAP2K1 PRKCH MAP2K2 CSNK2A1 PRKCB PRKCE PRKCD FRS2 PRKCA CDC25C CDC25B PRKAR1B MAPKAPK3 MAPKAPK2 PRKCG RAF1 BLK SHC1 PRKCZ STK3 MAP2K7 MAP2K6 LYN SMAD2 SMAD1 CREBBP YES1 AMBP FN1 BRAF PTK2 PPP5C GNAQ BCL2 MAP3K14 CDKN1A TNFAIP3 ILK ARRB1 BRCA1 ARRB2 PHF8 IKBK JAK2 JAK3 JAK1 PRMT5 PARP1 SYK KSR1 CHUK DUSP1 PDPK1 GAB1 TYK2 F2 FGR KAT2B HCK CREB1 LCK TRAF6 RARA SGK1 MET HDAC2 ROCK1 HDAC1 SRC CAMK2A EGFR RNFB2 GNA14 PAK1 GNA15 MAPK8 GNA11 STAT4 PTK2B MAPK1 CSK FYN PAK3 PAK2 PAK4 MAPK3 MBD3 NTRK1 MAP3K3 MAP3K1 PTPN11 MAPK14 SOD1 MAPK11 RPS6KB1 CARM1 CDKN1A ILK TNF MYLK IGF1R RPS6KA4 IKBK B RPS6KA5 SLK PRKACG RPS6KA2 CHEK1 AKT1 PRKACA JAK2 PRKACB EPHB1 JAK3 MAP3K7 JAK1 MAP3K5 MAP2K3 MAP2K4 MAP2K1 PRKCH MAP2K2 CSNK2A1 SYK KSR1 CHUK PRKCB PDPK1 PRKCE PRKCD FRS2 PRKCA TYK2 F2 FGR HCK CREB1 PRKAR1B MAPKAPK3 LCK MAPKAPK2 RARA PRKCQ SGK1 RAF1 MET BLK ROCK1 SHC1 SRC CAMK2A PIK3R1 PRKCZ EGFR STK3 PAK1 MAPK8 STAT4 PTK2B MAPK1 CSK FYN PAK3 MAP2K7 PAK2 PAK4 MAP2K6 MAPK3 LYN SMAD2 NTRK1 MAP3K3 SMAD1 YES1 MAP3K1 BRAF PTPN11 MAPK14 PTK2 SOD1 MAPK11 RPS6KB1 BCL2 MAP3K14
	2.52 X 10-42	Fosforilação	ATF1 YWHAE ATF2 CDKN1A YWHA TNEAIP3 ILK BRCA1 ELK1 ETS1 TNF IGF1R IKBK CASP8 CDH1 AKT1 RAC1 IKBK G PRKACA JAK2 HRAS MAP3K7 MEF2C ACTN3 ACTN2 DUSP1 DCC PRKCE ACTN1 PLA2G4A PRKCA ACTN4 F2 YWHAZ RHOA CREB1 LCK DDIT3 TRAF6 SOS1 TP53 CEBPB ROCK1 HDAC1 XIAP PRKCZ EGFR RELA STK3 NRAS MAPK8 RXRA MAPK1 SFN PAK3 MAP2K6 NTRK1 JUN MAP3K1 SMAD3 HSPA5 BRAF SOD2 ESR1 NFKB1 VEGFA SOD1 NFKB1A RPS6KB1 BCL2 CTNNB1 KRAS BCAR1 HSPA1A
Formaldeído	2.52 X 10-28	Regulação da apoptose	ATF1 ATF2 HSP90AB1 IRS1 ITGB3 PEBP1 TNFAIP3 ILK ARRB1 ARRB2 TNF IGF1R IKBK CASP8 AKT1 STRA13 RAC1 IKBK G PRKACA JAK2 HRAS MAP3K7 GIT1 YWHA G MAP3K5 YWHAH MAP2K1 SYK CHUK PRKCB DCC NCOA3 PRKCD GAB1 TSC2 ARNT FRS2 PRKCA RHOA CREB1 LCK TRAF6 SOS1 TP53 CRK ARF6 SHC1 IQGAP1 HIF1A PRKCZ EGFR RELA STK3 PAK1 NRAS PTK2B PAK3 MAP2K6 LYN EGRI MAP3K3 MAP3K1 SMAD3 F10 AMBP HSPA5 CAV1 MBD2 BRAF PTPN11 ESR1 VEGFA SOD1 NFKB1A PPP5C SP1 CTNNB1 GRB2 KRAS MAP3K14
	1.12 X 10-23	Regulação da comunicação celular	RB1 CDKN1A BLM IRS1 SHC1 ITGB3 ILK PRKCZ TNF EGFR PAK1 PRKAR2B PRKACG PRKAR2A CHEK1 AKT1 PTK2B SFN IKBK G PRKACA JAK2 PRKACB PAK2 MAP3K7 YWHA G MAP3K5 MAP2K6 MAP2K3 MAP2K1 MAP3K1 SYK HSPA5 DUSP1 PDPK1 CAV1 TSC2 FRS2 PRKCA PTPN11 CDC25C SOD1 PRKAR1B PRKAR1A GNAQ TRAF6 KRAS TAB1
	3.14 X 10-23	Regulação da atividade de cinase	SHC1 TNF EGFR CRKL PAK1 MAPK8 PTK2B MAPK1 PRKACA JAK2 MAP2K7 MAP3K7 MAP3K5 MAP2K6 MAP3K3 MAP2K4 SMAD1 MAP2K1 MAP3K1 MAP2K2 SYK CAV1 FRS2 PRKCA BRAF PTPN11 SOD1 TRAF6 MAPKAPK2 TAB1
	5.63 X 10-18	Cascata de sinalização MPKK	

Continua

4.87 X 10-64	Sinalização via receptor de membrana tirosina cinase	RET KL B IRS1 FLT3 IRS2 FGF1 CD3E AREG FGF2 FGF3 FGF4 IGF1R FGF5 FGF6 FGF7 FGF8 FGF9 PLCE1 JAK2 EPHB2 EPHB1 NCK1 PDGFRB PDGFR HGF GAB1 FRS2 NRG1 NGF FRS3 EREG AR TIAM1 DOK1 DOK2 CD8B CD8A KIT RAPGEF1 LCP2 SOS1 HBEGF CSF1 SHC3 SHC1 SRC PDGFRB PDGFA PIK3R1 CBL EGFR RASGRP4 EFNB3 ERBB3 ERBB4 ERBB2 FGF20 SHOC2 FGF23 FGF22 KL NTRK2 ANGPT1 EGF NTRK3 INSR PTPN11 PTK2 FGF17 FGF16 PTPRA FGF19 FGF18 GRB2 TEK FGFR4 FGFR3 FGFR2 FGF10 FGFR1
		KL B CSF2 CSF1 EPO IRS1 CD80 PEBP1 IRS2 FGF2 FGF4 IGF1R SYNGAP1 LGALS1 FGF9 PPP2R1A PLCE1 PRKACA EPHB2 MAP2K1 RALBP1 PRKCB HGF PRKCD F2R FRS2 PRKCA EREG AR TIAM1 CD8A KCNQ1 CDC37 KCNQ4 SHC1 PDGFRB FPR1 TGFA RASAL1 RASGRP1 RASGRP4 RASGRP3 SOS3 SOS1 INPP5D RALGDS FGF23 LYN BRAP NGFR KL JCM1 BDNF CAV2 INSR BRAF IGF1 GRIN2B IL2 PPP5C GDNF FGF19 FGF18 NF1 GRB2 RGL1 RGL2 MAP3K11 FGF10 FGFR1 RASGRF2 RASGRF1 ARRB1 PIK3CB CD3E SPRED2 SPRED1 RAC1 JAK2 HRAS YWHAG YWHAH EDN1 ARHGEF12 SPHK1 GAB1 ARAP2 ARAP1 ARFGAP3 NGF ARFGAP1 VAV1 RHOA CNKSR2 ZAP70 LCK RASA4 RASA1 KIT RASA2 RAPGEF1 RAPGEF2 RAPGEF5 SOS1 SOS2 HBEGF CCL11 GNAI3 ASAP1 ASAP2 EGFR GNAI2 INS PPP2CA PPP2CB NRAS PAK1 ERBB3 ERBB4 NTF3 ERBB2 SHOC2 NCAM1 PAK3 MAP3K1 ANGPT1 CDKN2A EGF SPRY4 DAB2IP PTPN11 AGT KITLG EPGN SPRY3 SPRY2 SPRY1 KRAS TEK
1.39 X 10-47	Regulação da comunicação celular	SHC2 RALA SHC3 RALB SHC1 SRC YWHAB ARHGAP1 ARHGAP5 ARHGAP6 FGF2 RASGRP1 ARHGAP4 CRKL RASGRP3 NRAS RASSF1 GRAP2 PLCE1 MAPK1 SHOC2 RALGDS HRAS MAPK3 BRAP MAP2K1 MAP2K2 CDKN2A HGF IGF1 NGF RHOA DOK1 DOK2 GNB1 NF1 GRB2 KRAS SOS1 RAF1 RGL2 LAT
		RET FLT3 ARAF PIK3CD PIK3CB FGF2 PIK3CG IGF1R PRKACG PTM1 PLCE1 PRKACA JAK2 EPHB2 PRKACB JAK3 EPHB1 JAK1 PRKCG PDGFRB PDGFR MAP2K1 PRKCH MAP2K2 PRKCB PRKCE HGF PRKCD F2R FRS2 PRKCA F2 FGR HCK ZAP70 PIK3CA LCK KIT BTX PRKCQ RAF1 MET CAMK2B CSF1R CAMK2D CCL11 SHC1 SRC CAMK2A FPR1 TGFA PIK3R1 EGFR GNAI2 MAPK9 PAK1 MAPK8 ERBB3 ERBB4 ERBB2 MAPK1 FYN CSK PAK3 PAK2 CAMK2G SPTBN1 MAPK3 LYN NTRK2 YES1 MAP3K1 EGF NTRK3 INSR BRAF PTPN11 PTK2 MAPK10 EPGN PTPRA TEK FGFR4 FGFR3 MAP3K11 FGFR2 FGF10 FGFR1
4.68 X 10-11	Neurogênese	RET YWHAE EPO RASGRF1 FGF2 IGF1R FGF5 NGF1 FGF8 LGALS1 NEFL PRKACA JAK2 EPHB2 EPHB1 YWHAG YWHAH PDGFR MAP2K1 SPHK1 HGF FRS2 PRKCA F2 NGF RHOA TIAM1 KIT PRKCQ SPTBN4 SDC2 EGFR EFNB1 EFNB3 ERBB3 NTF3 ERBB2 FGF20 FYN PAK3 NGFR BDNF KCNIP2 NTRK3 PTPN11 IGF1 AGT PTK2 GRIN1 GNAO1 GDNF GNAQ NF1 FGFR1
		PECR PRKAA1 PRKAA2 PRKAG1 PRKAG2 HSD17B4 CROT ACACB ACACA PRKAG3 HAO1 HACL1 MLYCD HAO2 GGT5 ACOT8 CPT1A PRKAB2 MECR ECH1 ACOT12 BAAT PRKAB1 ACSF3 MCAT GNPAT ACOX2 ACOX1 FASN EHHADH PEX5 ACOT2 ACOX3 SLC27A2 CRAT ACOT4
3.17 X 10-37	Regulação do processo metabólico do ácido graxo	ACOT8 SCP2 PEX5 LONP2 AGXT
		CS SUCLA2 IDH1 CAT SUCLG2
1.41 X 10-5	Organização do peroxissomo	CAT MPV17 SOD2 PRDX6 SOD1
1.11 X 10-4	Resposta celular a espécies reativas em oxigênio	