

Análise do nível carcinogênico de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)

DOI: 10.5281/zenodo.17014754

Pedro Henrique Carvalho Lima ^{a*}

PAHs (polycyclic aromatic hydrocarbons) have been extensively studied for years, as they are dangerous due to their carcinogenic potential. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has already cataloged several of them. However, research indicates that most may be potentially outdated, and some PAHs classified as non-carcinogenic do indeed present a worrying level of carcinogenesis. This article aims to present an inexpensive and highly effective method for cataloging and analyzing PAHs, seeking to update the IARC database.

Os HPAs (hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) são amplamente estudados há anos, pois são perigosos pelo seu potencial carcinogênico e a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) já catalogou vários deles, porém pesquisas indicam que a maioria pode estar potencialmente desatualizada, sendo que alguns HPAs catalogados como não-carcinogênicos apresentam sim um nível preocupante de carcinogênese. Este artigo visa apresentar um método barato e bastante efetivo que pode ser utilizado na catalogação e análise dos HPAs, buscando atualizar a base de dados da IARC.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: phclima3101@gmail.com

Palavras-chave: Tabagismo; carcinogênese; HPAs; benzo(a)pireno.

Recebido em 17 de julho de 2025,
Aprovado em 15 de agosto de 2025,
Publicado em 31 de agosto de 2025.

Introdução

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC), agência especialista da Organização Mundial da Saúde (OMS) na pesquisa em câncer, foi fundada no dia 20 de maio de 1965, a partir da luta contra o crescimento do número de diagnósticos de câncer no mundo.¹ Dados de 2022 mostram que, no Brasil, foram registrados aproximadamente 627 mil casos, dos quais cerca de 319 mil ocorreram em homens e quase 308 mil em mulheres. Além disso, o câncer de pulmão lidera o ranking de mortes por tipo de câncer, sendo o principal causador de óbitos em ambos os sexos.²

O tabagismo, a exposição passiva ao tabaco, o cigarro e a exposição a agentes carcinogênicos são as principais causas do câncer de pulmão, que foi responsável por quase 30 mil mortes só no Brasil em 2020.³ Um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença, e que pode passar despercebido, mas tem potencial de ser tão prejudicial quanto os outros citados, são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs). Trata-se de uma classe de compostos aromáticos altamente contaminantes, de lenta degradação, que causam diversos malefícios à saúde dos seres vivos, sendo um dos responsáveis pela carcinogênese, ou seja, do processo de formação de diversos tipos de câncer, como o de pulmão, do sistema hematopoiético (sistema responsável primariamente

pela produção contínua de células sanguíneas no corpo humano, processo conhecido como hematopoiese), do esôfago, entre outros.^{4,5,6}

A carcinogênese química pode ser causada por diversos fatores, sendo um deles a exposição do ser humano, ao longo da vida, a diferentes misturas químicas complexas, seja em razão de seu estilo de vida, da dieta adotada ou do meio em que vive.⁷ Além disso, a IARC já catalogou, e ainda cataloga, várias dessas espécies. Os HPAs, em sua maioria, já constam nos documentos da agência, porém muitos deles aparecem no Grupo III, que são aqueles que não documentados pela sua carcinogenicidade.⁸

Os HPAs são amplamente estudados há anos devido ao seu potencial carcinogênico. Ademais, esses compostos químicos podem estar presentes em vários lugares, até nos mais cotidianos. Essas moléculas aparecem na queima do tabaco, do cigarro, do carvão, da madeira e na combustão de matéria orgânica em geral. Os HPAs têm pouco caráter hidrossolúvel, sendo muito mais lipossolúvel. Logo, eles têm grande facilidade em serem solubilizados em alimentos ricos em lipídios, como abacate, peixes e carnes com muita gordura, óleos vegetais, entre outros, podendo haver contaminação durante inúmeras etapas do plantio, refinação ou preparação desses alimentos.⁹

Estudos indicam que esses compostos podem estar presentes tanto em áreas de trabalho, como entre bombeiros expostos à fumaça da queima de madeira ou matéria orgânica, quanto na preparação de alimentos em altas temperaturas, como em churrascos. Em ambos os casos, a exposição a altas temperaturas intensifica os riscos à saúde.^{6,9}

Por isso, visto a periculosidade desses compostos e a possível desatualização quanto ao seu potencial carcinogênico na base de dados da IARC, Douglas e colaboradores desenvolveram um método para analisar e caracterizar o nível carcinogênico destes compostos, que combina estatística aplicada, orbitais moleculares e teorias quantitativas da química. Os pesquisadores utilizaram os conceitos de orbitais moleculares HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) em conjunto com um estudo estatístico do tipo multivariado chamado Análise de Componentes Principais (PCA) e a Relação Quantitativa da Estrutura-Atividade (QSAR). Esta última se baseia na construção de um modelo matemático que relaciona a atividade biológica de diferentes compostos à sua estrutura química.^{10,11}

Os pesquisadores optaram pela criação de um método de baixo custo capaz de caracterizar rapidamente os compostos. Além disso, o método entrega resultados confiáveis que, posteriormente, podem ser utilizados no desenvolvimento de políticas de prevenção.¹⁰

Metodologia

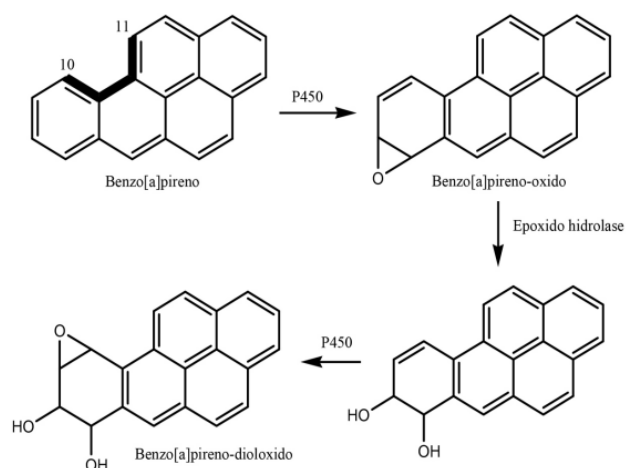
Os pesquisadores propuseram quatro mecanismos diferentes, representados na Tabela 1, para interpretar mais claramente a ativação metabólica que os HPAs sofrem pelo citocromo P450. O citocromo P450 é um grupo de enzimas hemoproteicas presentes nas membranas celulares. Essa ativação permite que os HPAs interajam com o DNA e o RNA, causando danos carcinogênicos.^{10,12}

Um dos HPAs trabalhados foi o Benzo(a)pireno (B(a)P), encontrado principalmente após a combustão incompleta de matéria orgânica.¹³ O composto é ativado metabolicamente e depois sofre mais três reações até formar um novo composto diolepóxido, como mostrado na Figura 1. O produto formado é denominado Benzo(a)pireno-7,8-diol-9,10-epóxido (B(a)P-diolepóxido). Esse metabólito se destaca por apresentar maior potencial carcinogênico em comparação a outros derivados do B(a)P. Por isso, sua interação com o

DNA é mais favorecida durante o processo de ativação metabólica.¹⁰

Douglas e colaboradores utilizaram a Teoria da Baía para explicar essa interação favorável entre o B(a)P-diolepóxido e o DNA. Segundo essa teoria, a região de baía de uma molécula é caracterizada pela deslocalização de elétrons π e pela perda de ressonância, o que aumenta o caráter eletrofílico da molécula. Isso facilita a interação do B(a)P-diolepóxido com o DNA. Os pesquisadores realizaram uma coleta de dados experimentais sobre o nível carcinogênico dos HPAs, que mostravam que a ativação metabólica para a formação dos carcinógenos mostrou-se menos efetiva quando radicais metila foram adicionados à região de baía, corroborando experimentalmente a afirmação anterior de que a região de baía interage com facilidade com o material genético humano.¹⁰

Figura 1. Formação do Benzo(a)pireno-7,8-diol-9,10-epóxido. Extraído da referência 10.

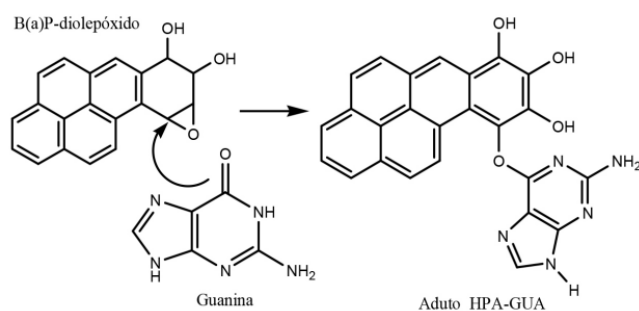


No estudo conduzido por Douglas e colaboradores, foi utilizado um modelo que relaciona a Teoria do Orbital Molecular (TOM) com a Teoria da Ressonância Não-Sincronizada das Ligações Covalentes (RVB), proposta por Linus Pauling; elucidada pelos pesquisadores Marcelo e Pavão.^{10,14} O modelo utilizado mostra que a interação entre o HPA e o DNA acontece a partir da transferência de elétrons do HOMO, de uma das bases nitrogenadas do DNA, para o LUMO do HPA carcinogênico, formando, consequentemente, uma ligação covalente entre as espécies. A Figura 2 mostra o mecanismo dessa interação, para o B(a)P-diolepóxido.¹⁰

Tabela 1. Mecanismos utilizados para interpretar a ativação metabólica dos HPAs. Dados extraídos da referência 10.

Mecanismo	Descrição
1 (é o mais aceito e utilizado)	Hidrólise com formação de diolepóxidos após oxidação enzimática
2	De-hidrogenação enzimática: produz quinonas que reagem diretamente com o DNA ou com O ₂ , gerando espécies oxigenadas reativas que podem atacar o DNA
3	Obtenção de ésteres benzílicos e eletrofílicos, por meio de várias de reações de substituição
4	Formação de radicais catiônicos por oxidação enzimática envolvendo um elétron.

Figura 2. Reação entre o B(a)P-diolepóxido e a base nitrogenada Guanina. Extraído da referência 10.



Conforme ilustrado na Figura 2, nessa reação, o B(a)P-diolepóxido apresenta caráter eletrofílico, ou seja, recebe o par de elétrons do nucleófilo, que, nesse caso, é a guanina. Além disso, sabe-se que quanto maior for o caráter eletrofílico do B(a)P-diolepóxido, mais forte será sua interação com o par de elétrons, e, em termos da interação HOMO-LUMO, quanto menor a diferença energia entre os orbitais, mais efetiva será a interação das espécies. Como dito anteriormente, o resultado dessa interação é uma ligação covalente entre o B(a)P-diolepóxido e a guanina, formando um aduto (produto único da adição direta de duas ou mais moléculas que diferem entre si, que contém todos os átomos de todos os reagentes iniciais).^{10, 15}

Os pesquisadores utilizaram a Análise de Componentes Principais (PCA), que, matematicamente falando, se baseia na fatoração na matriz X dos dados coletados com n pontos (sendo esse o HPA) e p parâmetros. O método consiste na diagonalização da matriz de covariância XtX , sendo Xt a transposta da matriz X. Chamados de pesos, os autovalores da PCA indicam a contribuição de cada eixo original para os componentes principais. A primeira componente (PC1) corresponde à maior variância dos dados, e a segunda (PC2), ortogonal à primeira, representa a segunda maior variância, sucessivamente. Eles também utilizaram a Relação Quantitativa da Estrutura-Atividade (QSAR) na construção do modelo matemático. As variáveis, apresentadas na Equação 1, representam os valores previstos da atividade biológica (Y) e das variáveis descritivas (X), que correspondem às propriedades físico-químicas observadas, em relação aos n compostos, e m sendo o número de variáveis descritivas. Por fim, $b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ podem ser encontrados a partir de uma Regressão Linear Múltipla (RLM) e representam os coeficientes de ajuste. A equação gerada determina modelos matemáticos geralmente lineares e multidimensionais.¹⁰

$$\hat{Y} = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_kX_k \quad (1)$$

com $k = 0, 1, 2, 3, \dots$

Os pesquisadores utilizaram a PCA para investigar a relação do nível carcinogênico dos HPAs, comparando com espécies já catalogadas como carcinógenas ou não-carcinógenas. Eles utilizaram descritores do tipo coeficiente de partição logP (uma medida da solubilidade em gordura e água), a afinidade eletrônica adiabática, ou eletroafinidade do carcinógeno efetivo (EA) e o gap energético HOMO-LUMO (ΔE_{L-H}). O valor de logP foi determinado a partir da estrutura dos HPAs originais, enquanto os valores de EA e ΔE_{L-H} foram calculados com base nos metabólitos, pois são estes que efetivamente interagem com o material genético.¹⁰

Adicionalmente, no estudo QSAR feito por eles, considerou-se a área superficial e o volume molecular, em conjunto com as variáveis citadas anteriormente na PCA, tendo a toxicidade aguda (DL50) como o parâmetro a ser previsto. A seleção destes parâmetros visou representar processos importantes: a entrada na célula (logP), a adaptação ao alvo biológico (volume e área) e a reatividade química com o DNA (EA e ΔE_{L-H}). A EA indica a facilidade com que o composto

recebe elétrons, e o ΔE_{L-H} quantifica a interação eletrônica do HPA com a guanina no DNA.¹⁰

O processo computacional para obter os descritores eletrônicos foi feito utilizando cálculos semiempíricos AM1 (Austin Modelo 1) por meio do programa MOPAC 2012, e calculou-se o logP para todos os compostos com a ajuda do software ALOGPS 2.1 encontrado na plataforma VCCLAB. Por fim, ACP e QSAR foram feitos no software STATISTICA 8.0.¹⁰

Resultados e discussão

De acordo com o descrito por Douglas e colaboradores, as geometrias moleculares dos compostos investigados foram refinadas por simulações computacionais, e os comprimentos das ligações atômicas calculados apresentaram uma correspondência satisfatória com os dados experimentais, sugerindo conformações de energia mínima. Os compostos foram classificados em três categorias: HPAs (1 a 18), não-carcinogênicos (19 a 23) e carcinogênicos (24 a 28). Entre os HPAs, alguns já são considerados cancerígenos, como o benzeno e o benzo[a]pireno, que fazem parte do Grupo I da IARC, enquanto a maioria restante pertence ao Grupo III, ou seja, eles não têm uma classificação conclusiva. Para esses casos, a modelagem teórica produzida pelos pesquisadores auxilia na previsão do nível carcinogênico dos compostos.¹⁰

A afinidade eletrônica adiabática (EA_{adia}) e o ΔE_{L-H} dos metabólitos foram empregados para refinar a PCA, considerando dois caminhos de ativação metabólica: a via de formação dos diolépidos (para os HPAs com a região de baía) e a via de formação quinonas (para aqueles HPAs sem essa região). Quando havia múltiplos metabólitos, foi utilizada a estrutura mais estável com base na entalpia de formação (AM1). O logP foi incluído como indicador da capacidade de transporte dos HPAs para dentro da célula, sendo calculado a partir das estruturas não metabolizadas.¹⁰

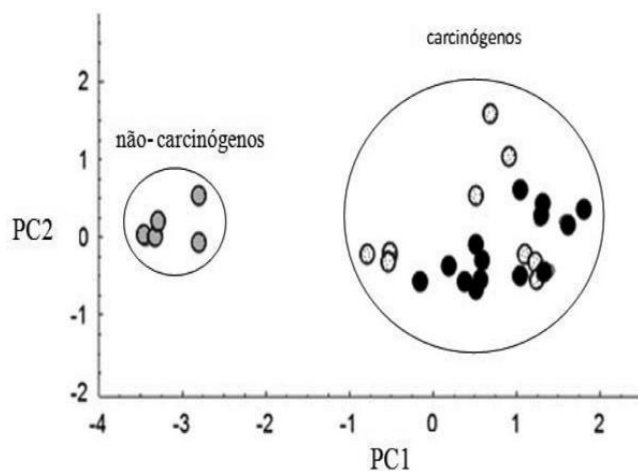
Os valores de EA_{adia} obtidos pelos pesquisadores revelaram que os compostos carcinogênicos exibem maior caráter eletrofílico, facilitando a aceitação de elétrons da guanina no DNA. Isso também foi observado ao comparar metabólitos com os HPA originais, sugerindo maior reatividade dos metabólitos com o DNA. O ΔE_{L-H} reforça esse efeito, indicando que a transferência eletrônica DNA-carcinógeno é mais favorável após a metabolização.¹⁰

As Equações 2 e 3 obtidas pela PCA pelos pesquisadores demonstram que EA_{adia} , ΔE_{L-H} e logP exercem forte influência na primeira componente principal (PC1), com destaque para a EA_{adia} . Na segunda componente (PC2), o logP apresentou maior peso, ressaltando a relevância da hidrofobicidade na distinção entre os compostos. A PC1 e PC2 explicam, conjuntamente, 96,67% da variância dos dados, indicando boa representatividade. Os gráficos mostram que compostos com maiores valores de EA_{adia} e logP se concentram no lado direito da PC1, e a ACP separou claramente os grupos de carcinógenos e não carcinógenos. A Figura 3 agrupa os resultados da PCA, mostrando que os grupos são nitidamente separados em carcinógenos e não-carcinógenos.¹⁰

$$PC1 = 0,936EA_{adia} - 0,962\Delta E_{L-H} + 0,900logP \quad (2)$$

$$PC2 = 0,297EA_{adia} - 0,115\Delta E_{L-H} - 0,431logP \quad (3)$$

Figura 3. Relação entre PC1 e PC2, mostrando o agrupamento dos compostos carcinógenos com os HPAs (bolinhas pretas). Extraído da referência 10.



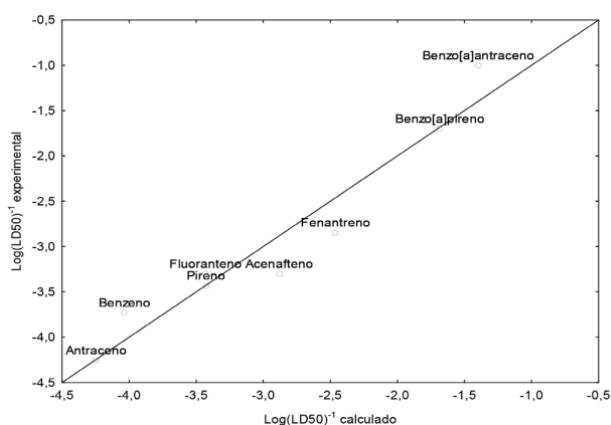
Ao realizar a análise de componentes principais, os pesquisadores observaram que as substâncias não causadoras de câncer se concentraram à esquerda da PC1, conforme ilustrado na Figura 3. Essas substâncias apresentavam ΔE_{L-H} elevados e EA_{adia} e logP reduzidos, características que contrastavam com as dos compostos cancerígenos, localizados à direita da PC1, sugerindo maior facilidade em interagir com o DNA.¹⁰

Para dar mais detalhes a essa divisão inicial, os pesquisadores conduziram mais um estudo QSAR com os HPAs, a fim de avaliar o quanto eles poderiam causar câncer. O modelo mais preciso combinou as informações de ΔE_{L-H} e do tamanho da molécula, conforme a Equação 4:

$$\log(DL50)^{-1} = -43,28(\pm 7,24) + 3,80(\pm 0,73)\Delta E_{L-H} + 0,046(\pm 0,007)Volume$$

O grupo submeteu o modelo a testes estatísticos e se mostrou muito bom ao ser comparado com dados experimentais ($R = 0,950$ e $R^2 = 0,903$), com pequeno desvio padrão ($s = 0,384$) e confirmação de sua relevância pelo teste F (teste de Fisher) em um nível de 95% de confiança ($F_{(2,5)calc} = 27,84/F_{(2,5)Tab} = 5,79$). A análise de regressão linear múltipla feita pelos pesquisadores mostrou que os erros da análise foram pequenos e sem padrão, mostrando um bom encaixe, como mostra a Figura 4.¹⁰

Figura 4. Ajuste linear dos valores experimentais e calculados. Extraído da referência 10.



Por fim, verificação cruzada com exclusão de 1 ponto (*leave-one-out cross-validation*) feita por Douglas e colaboradores alcançou um valor Q^2 de 0,816, confirmando que o modelo consegue prever resultados. Dessa forma, ele é útil para antecipar a toxicidade (DL50) de HPAs menos conhecidos, auxiliando na identificação de potenciais agentes carcinógenos.¹⁰

Conclusões

Os HPAs são um perigo que muitas vezes passam despercebidos no nosso dia a dia. Esse risco está presente, contudo, o período até que cause danos pode ser prolongado,

tornando-se possivelmente tardio para a adoção de medidas preventivas. A International Agency for Research on Cancer (IARC) realiza estudos sobre os HPAs há um longo tempo, com o propósito de catalogar adequadamente esses compostos químicos e alertar as autoridades de saúde sobre a existência e o perigo deles. Porém, como apresentado neste trabalho, parece que a base de dados da IARC está desatualizada, pois grande parte dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos são classificados como não-carcinogênicos.

Conclui-se que o trabalho realizado por Douglas e colaboradores é de grande relevância para a comunidade científica, pois apresentou um método útil, econômico, simples e confiável para identificar o nível carcinogênico dos HPAs, que pode ser aplicado no desenvolvimento de políticas de prevenção e na atualização dos dados catalogados pela IARC. O método criado é muito útil e preciso, e os testes estatísticos feitos com ele corroboraram com a confiança de que o método inovador pode sim ser utilizado no meio científico.

Contribuições por Autor

O artigo, a revisão das referências utilizadas e a inclusão de algumas observações são de Pedro Henrique Carvalho Lima.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Ao grupo PET-Química/IQ/UnB/MEC, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 IARC History, <https://www.iarc.who.int/iarc-history/>, (acessado em 16 de julho de 2025).
- 2 Cancer Today, <https://gco.iarc.who.int/today/>, (acessado em 16 de julho de 2025).

- 3 Câncer de pulmão, <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>, (acessado em 16 de julho de 2025).
- 4 Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos - HPA, <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/poluentes/hidrocarbonetos-policiclicos-aromaticos-hpa> (acessado em 16 de julho de 2025).
- 5 L. Ramaiah, D. I. Bounous and S. A. Elmore, in *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition)*, eds. W. M. Haschek, C. G. Rousseaux and M. A. Wallig, Academic Press, Boston, 2013, 1863–1933.
- 6 C. W. Jameson, in *Tumour Site Concordance and Mechanisms of Carcinogenesis*, eds. R. A. Baan, B. W. Stewart and K. Straif, International Agency for Research on Cancer, Lyon (FR), 2019.
- 7 A. Weston and C. C. Harris, in *Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition*, BC Decker, 2003.
- 8 International Agency for Research on Cancer, *Anthracene, 2-Bromopropane, Butyl Methacrylate, and Dimethyl Hydrogen Phosphite*, International agency for research on cancer, Lyon, 2024.
- 9 A. P. S. da Paz, E. C. P. Nascimento, H. C. Marcondes, M. C. F. da Silva, M. Hamoy and V. J. de Mello, Presença de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em produtos alimentícios e a sua relação com o método de cocção e a natureza do alimento, *Brazilian Journal of Food Technology*, 2017, **20**.
- 10 D. L. Bernardo, K. A. Barros, R. C. Silva and A. C. Pavão, CARCINOGENICITY OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS, *Química Nova*, 2016, **39**, 789-794.
- 11 V. L. D. Almeida, J. C. D. Lopes, S. R. Oliveira, C. L. Donnici and C. A. Montanari, Estudos de relações estrutura-atividade quantitativas (QSAR) de bis-benzamidinas com atividade antifúngica, *Química Nova*, 2010, **33**, 1482–1489.
- 12 W. A. Daniel, E. Bromek, P. J. Danek and A. Haduch, The mechanisms of interactions of psychotropic drugs with liver and brain cytochrome P450 and their significance for drug effect and drug-drug interactions, *Biochemical Pharmacology*, 2022, **199**, 115006.
- 13 M. A. Williams, C. Salice and G. Reddy, in *Wildlife Toxicity Assessments for Chemicals of Military Concern*, Elsevier, 2015, 421–437.
- 14 M. B. C. Leão, R. L. Longo and A. C. Pavão, A molecular orbital analysis of the DNA bases, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 1999, **490**, 145–153.
- 15 V. Gold, Ed., *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book*, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, 4th edition, 2019.