



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

BRUNNA SPINELLI CORREIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AGROTÓXICOS E O
RISCO DE OCORRÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO**

Recife
2023

BRUNNA SPINELLI CORREIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AGROTÓXICOS E O
RISCO DE OCORRÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Michelly Cristiny Pereira
Coorientadora: Cinthia Martins Menino
Diniz

Recife
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Correia, Brunna Spinelli .

Associação entre o uso de agrotóxicos e o risco de ocorrência de câncer de pulmão / Brunna Spinelli Correia. - Recife, 2023.
p.68 : il., tab.

Orientador(a): Michelly Cristiny Pereira

Coorientador(a): Cinthia Martins Menino Diniz

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Defensivos Agrícolas. 2. Neoplasia Pulmonar. 3. Carcinogênese. 4. Pesticidas. 5. Risco ocupacional. I. Pereira, Michelly Cristiny. (Orientação). II. Diniz, Cinthia Martins Menino. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

BRUNNA SPINELLI CORREIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AGROTÓXICOS E O RISCO DE OCORRÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 19 / 09 / 2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 MICHELLY CRISTINY PEREIRA
Data: 16/10/2023 20:36:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Prof. Dra. Michelly Cristiny Pereira
UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Documento assinado digitalmente
 NATALIA TABOSA MACHADO CALZERRA
Data: 16/10/2023 09:45:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Natália Tabosa Machado Calzerra
UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Documento assinado digitalmente
 RÔMULO PESSOA E SILVA
Data: 16/10/2023 10:40:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Rômulo Pessoa e Silva
UFPE/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Michelly, por ter aceitado e confiado em mim para desenvolver este projeto. Uma professora extraordinária, que ministrou aulas incríveis de farmacologia para minha turma durante a época de pandemia, através do ensino a distância (EAD). Antes de ser uma profissional exemplar, ela possui virtudes que todos na área acadêmica deveriam cultivar: enxerga o aluno como um ser humano, compreendendo que este possui necessidades que merecem ser respeitadas e reconhecidas. Quero expressar minha sincera gratidão à professora, pois pessoas como ela me fazem acreditar no potencial do ensino público brasileiro. Também desejo agradecer à coorientadora, Cínthia, que me orientou com paciência, auxiliando-me integralmente e elevando minha confiança na elaboração deste trabalho científico. Seria muito mais desafiador sem a sua ajuda. Muito obrigada!

Agradeço imensamente à minha mãe, uma mulher incrivelmente resiliente, que esteve ao meu lado e me encorajou a perseverar nos meus sonhos e nunca duvidou do meu potencial. Ela segurou minha mão nos momentos mais desafiadores e me inspirou a enxergar além, me fazendo compreender que as dificuldades na vida, podem ser recorrentes, porém são temporárias. Me ajudou a reconstruir-me depois de momentos difíceis e a valorizar o que realmente importa. Mãe, você é minha maior inspiração de força e superação. Te amo profundamente.

Aos meus queridos avós e meu pai por sempre incentivarem meus estudos.

Desejo expressar minha gratidão às minhas amigas Camila Andrade, Marília Brandi, Giovana Lasalvia, Camilla Bady, Thaís Barbosa e Mariana Godoy por estarem presente todos esses anos e na reta final do meu curso, e me mostrarem o verdadeiro significado da amizade. Por me acolherem sempre que preciso, por perdoarem meus erros e por sempre me lembrarem de comemorar minhas vitórias e celebrá-las junto a mim. Tenho muita sorte de tê-las ao meu lado.

Aos anjos Karla Roberta, Giovana, Bady e minha irmã Gabriella por fazerem da caminhada do TCC menos exaustiva. Obrigada por todo apoio, serei grata eternamente.

E por fim, ao meu cachorro Brucke, companheiro para todas as horas

CORREIA, Brunna. **Associação entre o uso de agrotóxicos e o risco de ocorrência de câncer de pulmão**. 2023. 69f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

O câncer de pulmão é responsável por uma alta incidência de casos no Brasil e em âmbito mundial, afetando tanto homens quanto mulheres, embora a maior prevalência seja em homens. Além dos principais fatores como o tabagismo e a exposição ao fumo passivo, o câncer pulmonar ocupacional vem sendo temática de pesquisas científicas. Este último, está relacionado a exposições ambientais ou ocupacionais a substâncias carcinogênicas atreladas ao ambiente de trabalho. Diversos agentes carcinogênicos já foram apontados como precursores de variados cânceres em estudos, como o radônio, amianto, sílica e arsênico. Paulatinamente, evidências experimentais associam os agrotóxicos como agente neoplásico pulmonar. Embora os agrotóxicos contenham uma variedade de substâncias químicas que garantem sua eficácia no controle de pragas, doenças e ervas daninhas, estes também representam uma ameaça à saúde. Isto porque ao entrar em contato com o organismo seja por via dérmica, oral ou inalatória, pode desenvolver diversas doenças, inclusive a neoplasia pulmonar. No Brasil, os agrotóxicos são liberados e classificados em classes de toxicidade, sendo os agrotóxicos inseridos em todas as categorias. Assim como em outros estados do país, Pernambuco, por possuir uma parcela importante da economia através da agricultura, marcada pela fruticultura irrigada e plantações de cana-de-açúcar, utiliza agrotóxicos que podem ter uma forte associação com a carcinogênese pulmonar. Neste contexto, o presente trabalho objetivou realizar um panorama sobre a associação entre o uso e os tipos de agrotóxicos e o risco da ocorrência do câncer de pulmão. Esta revisão integrativa da literatura, envolveu várias etapas na sua construção: formulação do problema; busca na literatura dos estudos primários; avaliação dos estudos incluídos na revisão; análise dos dados; apresentação dos resultados. Para a busca das publicações, foram utilizadas as bases de dados *Web of Science*, *Scopus* e *Medline/Pubmed*. Com a finalidade de viabilizar as buscas, foi realizada consulta dos descritores, que posteriormente foram cruzados entre si. Foram incluídos 43 estudos que atenderam os critérios de inclusão para análise e discussão, estes foram avaliados quanto ao rigor metodológico e nível de evidência. Por fim, foram categorizados em grupos a fim de atingir os objetivos específicos e discutidos baseados na literatura científica. Esta pesquisa possibilitou reunir estudos que encontraram evidências significativas da relação entre o uso dos agrotóxicos agrícolas atrazina, malationa, metolaclo, acetocloro, cipermetrina, pendimetalina, clorpirifós, ácido diclorofenoxiacético (2,4D), trifluralina, terbufos, ácidos fenoxi, entre outros, utilizados e liberados no Brasil com a carcinogênese pulmonar. Dentre os principais mecanismos tóxicos induzidos por essas substâncias, incluem-se as modificações em nível molecular e os prejuízos citotóxicos, tais como: alterações na expressão gênica e inibição da apoptose, necrose, inflamação e lesões proliferativas das células epiteliais alveolares tipo 1, lesões pré-neoplásicas no epitélio bronquiolar, anomalias linfáticas, superexpressão das proteínas c-ErbB2 e da proteína Rho-A, superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu, estresse oxidativo, desregulação dos genes de uma das vias do câncer pulmonar, tais como: *Itgb1*, *Cdk6*, *NF-κB1*, *p53* e *Apaf1*. O herbicida pendimetalina foi o mais citado e o que teve maior associação com o câncer pulmonar nos estudos. Já o tipo

histológico mais frequente foi o Adenocarcinoma, câncer de pulmão de células não pequenas. Além disso, destacou a importância de medidas de proteção cruciais, como o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e estratégias de proteção celular, exemplificadas pelo emprego do inseticida natural deguelina. Portanto, é possível destacar que estes agrotóxicos liberados para as culturas de milho, cana-de-açúcar, algodão, uva, café e mandioca — predominantes em Pernambuco — estão associados ao risco de desenvolvimento de neoplasia pulmonar.

Palavras-chave: Defensivos Agrícolas. Neoplasia Pulmonar. Carcinogênese. Pesticidas. Risco ocupacional.

CORREIA, Brunna. **Associação entre o uso de agrotóxicos e o risco de ocorrência de câncer de pulmão**. 2023. 68f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Lung cancer is responsible for a high incidence of cases in Brazil and worldwide, affecting both men and women, although the greater prevalence is in men. In addition to the main factors such as smoking and exposure to secondhand smoke, occupational lung cancer has been the subject of scientific research. The latter is related to environmental or occupational exposures to carcinogenic substances associated with the workplace. Various carcinogenic agents have been identified as precursors to various cancers in studies, such as radon, asbestos, silica, and arsenic. Gradually, experimental evidence has linked pesticides as a pulmonary neoplastic agent. Although pesticides contain a variety of chemicals that ensure their effectiveness in pest, disease, and herb control, they also pose a threat to health. This is because when they come into contact with the body through dermal, oral, or inhalation routes, they can lead to various diseases, including lung neoplasia. In Brazil, pesticides are released and classified into toxicity classes, with pesticides included in all categories. Like other states in the country, Pernambuco, due to its significant contribution to the economy through agriculture, marked by irrigated fruit farming and sugarcane plantations, uses pesticides that may be strongly associated with pulmonary carcinogenesis. In this context, this study aimed to provide an overview of the association between the use and types of pesticides and the risk of lung cancer occurrence. This integrative literature review involved several stages in its construction: problem formulation; literature search for primary studies; evaluation of the studies included in the review; data analysis; presentation of results. For the literature search, the Web of Science, Scopus, and Medline/Pubmed databases were used. To facilitate the searches, descriptor terms were consulted, which were later cross-referenced. A total of 43 studies that met the inclusion criteria for analysis and discussion were included, and these were assessed for methodological rigor and level of evidence. Finally, they were categorized into groups in order to achieve specific objectives and discussed based on the scientific literature. This research brought together studies that found significant evidence of the relationship between the use of agricultural pesticides such as atrazine, malathion, metolachlor, acetochlor, cypermethrin, diazinon, pendimethalin, chlorpyrifos, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), trifluralin, terbufos, phenoxy acids, among others, used and released in Brazil, and pulmonary carcinogenesis. Among the main toxic mechanisms induced by these substances are molecular-level modifications and cytotoxic damage, such as changes in gene expression and inhibition of apoptosis, necrosis, and inflammation of type 1 alveolar epithelial cells, proliferative alveolar lesions, preneoplastic lesions in bronchiolar epithelium, lymphatic abnormalities, higher expression of c-ErbB2 proteins, as well as Rho-A protein, overexpression of the HER-2/neu epidermal growth factor receptor, oxidative stress, dysregulation of genes involved in lung cancer pathogenesis, including the genes: Itgb1, Cdk6, NF- κ B1, p53, and Apaf1. The herbicide pendimethalin was the most cited and had the strongest association with lung cancer in the studies. The most frequent histological type was Adenocarcinoma, non-small cell lung cancer. Additionally, it emphasized the importance of crucial

protective measures, such as the use of Personal Protective Equipment (PPE) and cellular protection strategies, exemplified by the use of the natural insecticide deguelin. Therefore, it is possible to highlight that these pesticides released for crops such as corn, sugarcane, cotton, grapes, coffee, and cassava, which are predominant in Pernambuco, are associated with the risk of developing lung neoplasia.

Key words: Agricultural chemicals. Lung Neoplasia. Carcinogenesis. Pesticides. Occupational Risk.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** — Taxas ajustadas de neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões em Pernambuco15
- Figura 2** — Subtipos histológicos do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: A: Adenocarcinoma; B: Carcinoma Espinocelular; C: Carcinoma de Grandes Células; D: Câncer de Pulmão de Células Pequenas16
- Figura 3** — A: adenocarcinoma acinar; B: adenocarcinoma acinar; C: adenocarcinoma papilar; D: adenocarcinoma micropapilar; E: adenocarcinoma sólido; F: adenocarcinoma sólido mucinar17
- Figura 4** — Fatores de risco ocupacionais, radiação, poluição ambiental e tabagismo. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5** — Processo de seleção dos artigos envolvendo a associação dos agrotóxicos liberados pela ANVISA com o câncer de pulmão33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Agrotóxicos liberados no Brasil, utilizados nas culturas predominantes no Estado de Pernambuco. Recife, PE, 2023	29
Tabela 2 — Publicações identificadas nas bases de dados, no período de 1980-2023, abordando a relação dos agrotóxicos e o câncer pulmonar.....	32
Tabela 3 — Síntese dos artigos incluídos no estudo, que relacionam o uso de agrotóxicos e a ocorrência do câncer de pulmão. Recife, PE, 2023.....	36

SUMÁRIO

1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1.1	Câncer de Pulmão	13
1.2	Incidência e Mortalidade no Brasil e no Mundo	14
1.3	Tipos Histológicos	15
1.3.1.	Adenocarcinoma	16
1.3.2.	Carcinoma Espinocelular	17
1.3.3.	Carcinoma de Grandes Células	18
1.3.4.	Câncer de Pulmão de Células Pequenas	18
1.4	Fatores de Risco	19
1.4.1.	Tabagismo	19
1.4.2.	Predisposição e Alterações Genéticas	20
1.4.3.	Poluição Ambiental	22
1.4.4.	Risco Ocupacional	22
1.5	Câncer de Pulmão Associado à Agrotóxicos	23
1.6	Agrotóxicos Utilizados no Brasil	26
1.6.1	Agrotóxicos Utilizados nas Principais Culturas de Pernambuco	27
2	OBJETIVOS	31
2.1	Objetivo Geral	31
2.2	Objetivos Específicos	31
3	METODOLOGIA	32
4	RESULTADOS	35
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	61

INTRODUÇÃO

Os pulmões detêm a maior superfície de tecido mucoso do corpo humano, sendo a principal porta de entrada para poluentes e agentes cancerígenos, por meio da inalação (Jin et al., 2019). A vista disso, patologias pulmonares são objetos de estudo clínico e laboratorial por profissionais da área da saúde e pesquisa. Dentre as principais doenças que acometem este órgão, o câncer de pulmão assume uma importância global, apresentando uma alta taxa de mortalidade, sendo responsável por mais de 28 mil mortes em 2020 no Brasil. Esta enfermidade é comumente identificada pelo crescimento descontrolado e desordenado de células epiteliais do trato respiratório, detém baixa sobrevida e seu tipo histológico mais comum é o adenocarcinoma (Brey et al., 2020).

Para além do tabagismo e da exposição passiva ao tabaco, outros fatores de risco como poluição ambiental e herança genética estão entre as causas. Sabe-se que à exposição a agentes carcinogênicos no trabalho, como as substâncias asbesto, arsênico, berílio, cádmio podem levar ao desenvolvimento do câncer, uma vez que os trabalhadores estão em contato contínuo com elas (Zamboni, 2002). A Organização Internacional do Trabalho (OIT) estima que 17 a 29% dos casos de câncer de pulmão estejam relacionados à exposição ocupacional, o qual está relacionado ao tempo de exposição, ao ambiente de trabalho e a fatores genéticos (Inca, 2022b).

Ademais, apesar dos carcinógenos ambientais encontrados nas cidades, outros agentes, a exemplo dos agrotóxicos, desempenham papel relevante no desenvolvimento deste câncer nas áreas rurais e industriais. Consoante a Lei Federal nº 7.802 de 1989, regulamentada pelo Decreto nº 4.074, de 2002, o termo se refere a produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Brasil, 2002)

Em contrapartida, apesar de beneficiar o setor econômico ao efetivar o cultivo, de acordo com a Organização Internacional do Trabalho (OIT), os agrotóxicos causam 70 mil intoxicações agudas e crônicas por ano e que evoluem para óbito, em países em desenvolvimento (Inca, 2022b). Assim, diversos pesticidas já foram incluídos na lista de agentes cancerígenos por organizações internacionais, tais como a Agência

Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) e a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também tem a função de regulamentar e classificar essas substâncias, mantendo um programa de monografias focado na pesquisa dos componentes tóxicos presentes em produtos ainda permitidos no país. No entanto, apesar dessas medidas, este órgão permanece autorizando a utilização de vários agrotóxicos que podem causar câncer, inclusive o pulmonar, e que foram proibidos em outros países, como os Estados Unidos e na União Europeia (Inca, 2022b).

Em Pernambuco, onde o setor agropecuário desempenha um papel significativo, determinados agrotóxicos comprovadamente carcinogênicos são autorizados para uso nas culturas mais prevalentes no Estado. É relevante analisar, ainda, que é notória a taxa de câncer entre os pernambucanos, inclusive as neoplasias de traqueia, brônquios e pulmões (Inca, 2022a). Em suma, além da publicação de artigos que abordam a identificação de novos agrotóxicos com potencial carcinogênico, inúmeros estudos têm enfatizado a relevância das medidas de proteção, tanto celulares como físicas, a exemplo dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), como recurso de fundamental importância na prevenção contra os efeitos tóxicos destas substâncias. Entretanto, a partir de entrevistas e análises de caso, pesquisadores notaram que o não uso das vestimentas e o uso incorreto são problemas persistentes nos ambientes laborais (Motta veiga et al., 2007).

Nessa conjuntura, é relevante identificar na literatura científica a associação entre o uso de agrotóxicos e o risco da ocorrência do câncer de pulmão, para que dessa forma, possa servir como meio de contribuição para a conscientização social sobre a saúde humana à exposição a essas substâncias, além de incitar a criação de políticas públicas efetivas e de novas pesquisas nesse campo.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Câncer de Pulmão

O câncer de pulmão é uma neoplasia com uma taxa de cura baixa, devido aos desafios associados à detecção em estágios iniciais. A taxa de sobrevivência, para os pacientes que a enfrentam, em cinco anos para o câncer de pulmão é de apenas 18%, representando 15% para homens e 21% para mulheres (Inca, 2022b). Por meio da

corrente sanguínea, o tumor se difunde para os ossos, cérebro, suprarrenais e fígado. Comumente, este câncer é diagnosticado na sua fase final, pois os sintomas aparecem tardiamente. As manifestações iniciais são inespecíficas, como tosse persistente podendo expelir sangue, dores no peito e nos membros, falta de ar, inchaço, perda de apetite ou de peso e fraqueza. Por meio da corrente sanguínea, o tumor se difunde para os ossos, cérebro, suprarrenais e fígado. Já pela via linfática, ocorre por intermédio da rede linfática do parênquima, atinge o hilo homolateral, e depois, as células neoplásicas alcançam os linfonodos do mediastino – espaço localizado entre os pulmões– onde se encontram a traqueia, coração, esôfago, timo e parte do sistema nervoso e linfático (Carvalho epidemiologia *et al.*). Em relação aos sintomas da metástase, como outros órgãos podem ser afetados, é possível que o paciente apresente alguns sintomas e manifestações clínicas como dor nos ossos, sibilos, dispneia, tosse, anorexia, dor torácica, entre outros (Uehara, 1998). Percebe-se, ainda, que esta neoplasia é amplamente estudada em relação à imunologia devido a mutações genéticas e epigenéticas que causam desregulação imunológica no hospedeiro.

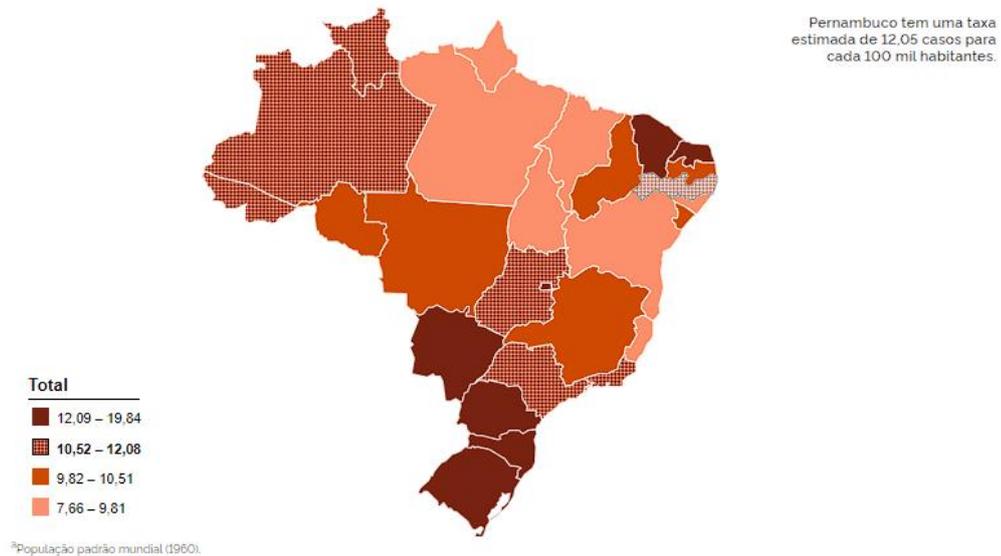
1.2 Incidência e Mortalidade no Brasil e no Mundo

O câncer de pulmão é o segundo mais incidente no mundo, contabilizando 2,2 milhões de casos novos, o que equivale a 11,4% de todos os tipos de câncer. Entre homens, ocupa a primeira posição e entre as mulheres, a terceira. No Brasil, segundo estimativas calculadas para o triênio de 2023 a 2025 — sem considerar os tumores de pele não melanoma — o câncer de pulmão ocupará o quarto lugar, com 32 mil novos casos, sendo o terceiro mais comum em homens, somando 18.020 novos casos, e o quarto em mulheres com 14.540 novos casos, mostrando-se assim, mais prevalente no sexo masculino (Iarc, 2023).

Segundo projeções relativas a 2023, em Pernambuco, a incidência de neoplasias malignas da traqueia, brônquios e pulmões é de 12,05 casos por 100 mil habitantes. Isso posiciona o Estado na quinta posição com maior incidência no Brasil, ficando atrás apenas dos estados do Sul, Ceará, Rio Grande do Norte e Mato Grosso do Sul (figura 1). Entre os homens pernambucanos, a taxa estimada é uma das mais altas do país, chegando a 14,54 casos, enquanto para as mulheres a incidência é de 10,03 casos (Inca 2022).

Figura 1 — Taxas ajustadas de neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões em Pernambuco

Distribuição espacial das taxas ajustadas^a de incidência por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2023, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões)

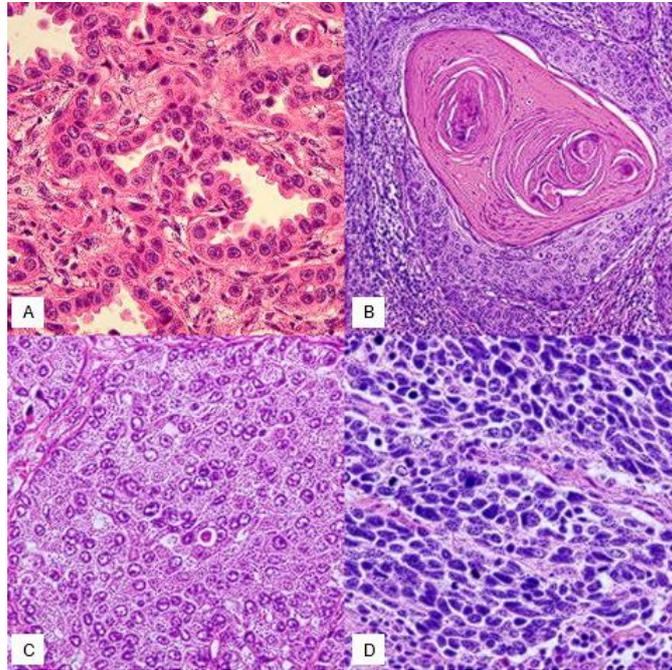


Fonte: Inca, 2023

1.3 Tipos Histológicos

Através da biópsia, baseado nas características microscópicas das células pulmonares, este câncer é classificado por tipos histológicos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), este câncer divide-se em: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPNPC) e Câncer de Pulmão de Células Pequenas (CPPC) (Capelozzi, 2009). A investigação de câncer pulmonar, no primeiro momento, é realizada através da pesquisa clínica e radiológica, e o diagnóstico definitivo é estabelecido por meio do estudo histológico ou citológico de amostras obtidas por meio de cirurgia ou fibrobroncoscopia, este último menos invasivo e de menor custo (Soler; Isamitt; Carrasco, 2004). O câncer de pulmão de células não pequenas é o que mais predomina, sendo responsável por 85% dos casos, e subdivide-se em três tipos histológicos a depender da natureza da célula o qual se originou: Adenocarcinoma (ADC), Carcinoma de Células Escamosas ou Espinocelular (CEC) e Carcinoma de Grandes Células (LCC) (figura 2).

Figura 2 — Subtipos histológicos do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas: A: Adenocarcinoma; B: Carcinoma Espinocelular; C: Carcinoma de Grandes Células; D: Câncer de Pulmão de Células Pequenas



Fonte: Travis, 2011.

1.3.1. Adenocarcinoma

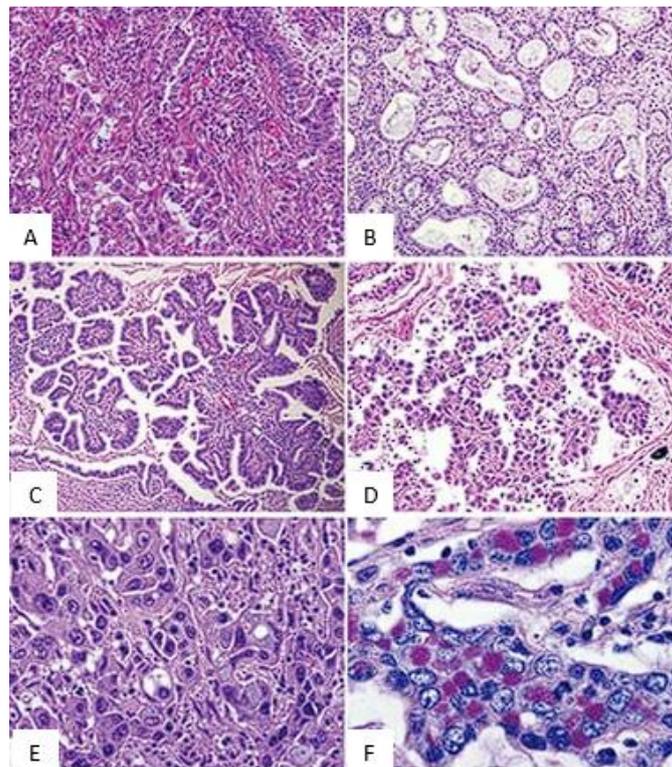
O adenocarcinoma de pulmão tem origem nas células glandulares que revestem as estruturas pulmonares, sobretudo as células alveolares epiteliais tipo 2, com a função de produzir muco e outras substâncias (Denisenko; Budkevich; Zhivotovsky, 2018). Os adenocarcinomas são subdivididos por crescimento histológico em: acinar, papilar, micropapilar, sólido e o mucinoso (figura 3) (American journal of respiratory and critical care, 1997). No que diz respeito a incidência na população, este subtipo histológico é mais frequente em mulheres que nunca fumaram e com idade inferior aos 40 anos, e podem apresentar um comportamento mais agressivo de doença (Paschoal, 2023).

Em um estudo recente, pesquisadores descobriram que além da nicotina presente nos cigarros tradicionais, a exposição a fumaça de cigarros eletrônicos causou danos extensos ao DNA de camundongos, em apenas três meses. Ademais, realizaram mais testes em um prazo maior (54 semanas), notou-se aparecimento de adenocarcinoma pulmonar com taxa de 22,5% do total de roedores (Tang *et al.*, 2019). No que concerne ao desenvolvimento do adenocarcinoma entre não fumantes, as causas como poluição ambiental, a exposição passiva à fumaça do cigarro, à radiação

de radônio, juntamente com variações genéticas em genes como TERT, GPC5, genes de reparo de DNA, glutathione S-transferase, EGFR e ERBB2, têm sido identificados como potenciais elementos de risco (Siddhartta, 2021). É válido ressaltar que o risco ocupacional, proveniente da exposição a agentes químicos no ambiente de trabalho, como o arsênio presente em alguns pesticidas e utilizado rotineiramente na agricultura, tende a desenvolver este tipo histológico (Person, 2015).

Algumas doenças pulmonares como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema pulmonar e lesões fibróticas cicatriciais causadas pela tuberculose, estão associados a um aumento na incidência de câncer de pulmão, particularmente o adenocarcinoma (Paschoal, 2023).

Figura 3 — A: adenocarcinoma acinar; B: adenocarcinoma acinar; C: adenocarcinoma papilar; D: adenocarcinoma micropapilar; E: adenocarcinoma sólido; F: adenocarcinoma sólido mucinar



Fonte: Travis *et al.*, 2011.

1.3.2. Carcinoma Espinocelular

Também conhecido como carcinoma epidermóide ou carcinoma de células escamosas (CEC), este tumor está demonstrando uma tendência contrária ao seu histórico de predominância central na maioria dos casos, sendo agora mais

frequentemente localizado na periferia (Travis, 2011). Este é o padrão histológico mais frequente em homens (Uehara; Santoro; Jamnik, 2000). À vista disso, este subtipo surge inicialmente nas células escamosas planas e delgadas que revestem as vias respiratórias pulmonares, nas quais microscopicamente, é verificada a presença de células epiteliais escamosas atípicas, apresentando estruturas de queratinização (Travis *et al.*, 2015).

1.3.3. Carcinoma de Grandes Células

O termo deriva do fato das células neoplásicas apresentarem tamanho grande com citoplasma abundante e possuir nucléolos proeminentes. Esses tumores são encontrados principalmente na periferia pulmonar, embora possam estar localizados centralmente (Travis, 2011). Por não apresentarem nenhuma evidência de maturação escamosa ou glandular, acabam sendo muitas vezes diagnosticados através da exclusão de outras possibilidades (Denisenko; Budkevich; Zhivotvsky, 2018).

1.3.4. Câncer de Pulmão de Células Pequenas

Este subtipo corresponde a minoria de casos de câncer pulmonar, com a propensão de se desenvolver e se espalhar de maneira mais rápida em comparação com o câncer pulmonar de células não pequenas. Histologicamente, as células são pequenas e têm formato redondo a fusiforme, citoplasma escasso, cromatina nuclear finamente granular e nucléolos ausentes ou imperceptíveis (Travis, 2011). De início, forma-se um nódulo isolado na região central do pulmão, porém devido à alta capacidade de formar metástases, o diagnóstico é alcançado na fase avançada da doença, na qual o paciente apresenta sintomas. O CPPC apresenta o curso clínico mais agressivo em comparação com os demais tumores malignos pulmonares, e para os pacientes que não podem ser tratados, a sobrevida média após o diagnóstico é de 3 meses. Características como ser do sexo masculino, possuir idade acima dos 70 anos e está no estado avançado da doença, são fatores prognósticos desfavoráveis (Inca, 2003).

O tabagismo é o principal fator de risco para esta doença, porém outras condições como poluição ambiental, exposição a substâncias tóxicas presentes em ambientes industriais e na agricultura, fumo passivo, histórico familiar e a tuberculose, podem desencadear este tumor pulmonar (Zamboni, 2002).

1.4 Fatores de Risco

O câncer pulmonar é uma doença complexa e multifatorial, cujo desenvolvimento está associado a uma variedade de fatores de risco. A exposição ao tabagismo é o principal fator, sendo responsável por cerca de 85% dos casos de câncer de pulmão em todo o mundo. Além disso, a exposição a agentes carcinogênicos presentes na fumaça do tabaco, poluentes atmosféricos, produtos químicos e o fumo passivo aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento da doença (Vineis *et al.*, 2004). A exposição ocupacional a substâncias como amianto, radônio, arsênio e agrotóxicos também está associada ao aumento do risco de câncer de pulmão (Berman; Crump, 2008); (Straif *et al.*, 2009). Alterações genéticas e histórico familiar também desempenham um papel importante no risco individual.

1.4.1. Tabagismo

Em conformidade com as estimativas atuais, a fumaça do cigarro contém mais de 4.600 compostos, alguns já identificados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), com risco carcinogênico em humanos, sendo alocados nos grupos 1 (evidência comprovada de carcinogenicidade), 2A (agente provavelmente cancerígeno) e 2B (agente possivelmente cancerígeno) (IARC, 2023)

Existem, no mínimo, 69 compostos cancerígenos encontrados na fumaça do cigarro e nos produtos derivados de tabaco, dentre elas estão as N-nitrosaminas cancerígenas específicas da nicotina (NNK), apontadas como importante fator para desenvolvimento dos adenocarcinomas de pulmão (IARC Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, 2007). No decorrer dos anos, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs) cancerígenos, responsáveis por induzirem o carcinoma de células escamosas, foram diminuídos na formulação dos cigarros, em contrapartida, foram aumentados os teores de N-nitrosaminas específicas do tabaco (TSNAs) cancerígenos, indutores de adenocarcinomas (Devesa *et al.*, 2005).

O alcatrão é composto de 48 substâncias comprovadamente cancerígenas, formado a partir da combustão dos derivados do tabaco. Constituído por arsênio, resíduos de agrotóxicos, níquel, benzopireno, cádmio, Polônio 210, acetona, naftalina e fósforo P4/P6 (Inca, 2023). Desde 1954, o teor médio de alcatrão e nicotina nos

cigarros americanos diminuiu de 38 mg para 12 mg e de 2,7 mg para 0,95 mg, respectivamente. Isso foi alcançado com filtros eficientes, papel poroso e mudanças na mistura das substâncias. Cigarros de baixa nicotina levam fumantes a fumar mais e mais intensamente, a fim de alcançar uma resposta fisiológica desejada à nicotina. Os filtros reduzem o tamanho das partículas, mas a inalação profunda as deposita nas vias aéreas menores e nos alvéolos, localização propícia para o desenvolvimento de adenocarcinomas. Ademais, mudanças na formulação dos cigarros, modificou a fumaça, apresentando-se com menos benzo(a)pireno e mais 4-(metilnitrosamino) -1-(3-piridil) -1-butanona, e dessa forma, podendo aumentar incidência de adenocarcinomas (Govindan *et al.*, 2006).

Em uma pesquisa conduzida em 2016, pesquisadores detectaram a presença de níquel, cromo, manganês e chumbo. Essas substâncias são classificadas como metais tóxicos e têm sido associadas ao desenvolvimento de câncer em vários estudos científicos (Hess *et al.*, 2017). O níquel é classificado pela IARC como carcinógeno do Grupo 1 — Quando há evidências suficientes de que o agente é carcinogênico para humanos — e tem sido relacionado ao desenvolvimento de bronquite crônica e à incidência de câncer de pulmão em indivíduos expostos ocupacionalmente (U.s. department of health and human services, 2005).

1.4.2. Predisposição e Alterações Genéticas

Além do tabagismo, outras influências como alterações genéticas e a poluição ambiental, fazem parte da etiologia do câncer pulmonar. Tendo em vista que a oncogênese é um processo gradual que resulta da acumulação progressiva de diversas mutações celulares, e levando em consideração que a via inalatória é o acesso aos poluentes e agentes tóxicos, é requerido um período prolongado de interação entre esses elementos e as células epiteliais e glandulares do sistema respiratório, a fim de que se desencadeie o processo neoplásico. Alterações no mecanismo normal dos genes responsáveis pela apoptose de células anômalas, as mutações que impedem a atividade dos genes supressores de tumor, bem como rearranjos de segmentos do DNA em cromossomos, a exemplo da translocação *EML-4-ALK* e as mutações no proto-oncogene tirosina-proteína quinase (*ROS-1*), proto-oncogene serina/treonina quinase (*BRAF*) e fosfatidilinositol-3-quinase (*PI3KCA*), constituem algumas das circunstâncias favoráveis ao desenvolvimento neoplásico

pulmonar (Carlos *et al.*, 2012). Pessoas com parentes de primeiro grau que tiveram câncer de pulmão têm predisposição maior de desenvolver a doença. Isso pode acontecer devido a uma combinação de fatores genéticos e compartilhamento de hábitos de tabagismo. Pesquisadores estudaram o risco de câncer pulmonar em pessoas que herdaram alterações específicas no DNA no cromossomo 6q, aumentando, assim, a probabilidade de desenvolver câncer de pulmão (Amos *et al.*, 2010). Outro estudo, no qual foi controlado fatores de confusão como o tabagismo, demonstra que os parentes de primeiro grau de pais e filhos que detêm este câncer, tem maior propensão de desenvolver câncer pulmonar em comparação com parentes de segundo e terceiro grau (Jonsson *et al.*, 2004). As mutações no gene supressor de tumor (*TP53*), gene homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato *Kristen* (*KRAS*) e serina/treonina quinase 11 (*STK11*) são mais frequentes em tabagistas com câncer de pulmão, enquanto mutações no fator de crescimento epidérmico (*EGFR*), proto-oncogene Neu (*HER2*) e a fusão *ALK-ELM4* são mais comuns entre não fumantes com câncer pulmonar (Schabath; Cote, 2019).

O gene *c-erbB-2*, o qual constitui a mesma subfamília do fator de crescimento epidérmico, apresenta uma superexpressão em várias neoplasias humanas, o que inclui aproximadamente um terço dos carcinomas de pulmão de células não pequenas. As proteínas expressas por este gene, estão mais presentes no adenocarcinoma de pulmão, e se identificado, está correlacionado com um prognóstico desfavorável. Por sua vez, os oncogenes *KRAS*, são encontrados mais comumente nos adenocarcinomas, sendo raramente encontrados em outros tipos de neoplasias pulmonares. Outros genes como o *p53* responsáveis pela interrupção do ciclo celular para reparação de células anormais, sofrem mutações por fatores ambientais, e é uma das ocorrências mais frequentes em câncer de pulmão, apresentando-se em maior número no carcinoma de células escamosas. O *HER2-neu* expressa uma glicoproteína transmembrana que participa na transdução de sinal intracelular. A mutação do proto-oncogene *HER-2/neu* é encontrada em alguns cânceres, e sua presença no sangue periférico se correlaciona com a carga tumoral (Pacheco *et al.*, 2002).

Quanto à via do câncer pulmonar de células pequenas, alguns genes, quando mutados, desempenham funções cruciais. O *Itgb1* (interina subunidade beta 1), possui a função de sinalização e adesão celular ao codificar proteínas transmembranas. A *Cdk6* (quinase 6 dependente de ciclina), por sua vez, regula a progressão celular,

porém pode influenciar a angiogênese tumoral e proliferação celular. Além destes, o NF- κ B1 (*factor nuclear kappa B*) é um fator de transcrição que modula genes pró-inflamatórios e induz a transição epitelial mesenquimal (Gong *et al.* 2020; Rúbia, 2015).

1.4.3. Poluição Ambiental

Quanto à contaminação ambiental, a exposição crônica à poluição atmosférica e a inalação de agentes poluentes pode desencadear um processo de inflamação crônica nos pulmões, o qual, por sua vez, está associado a danos celulares. O contato prolongado com partículas finas, possuindo diâmetro inferior a 2,5 μ m (PM 2,5), juntamente com agentes gerados pela combustão de combustíveis fósseis, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e metais como arsênico, níquel e crômio, tem sido correlacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer pulmonar (Christiani, 2021). A cada incremento de 10 μ g/m³ na concentração de PM_{2,5} na exposição a longo prazo, é observado um aumento na incidência de câncer pulmonar (Gharibvandi *et al.*, 2017).

1.4.4. Risco Ocupacional

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece que 10% das mortes causadas por câncer de pulmão estão diretamente relacionadas com riscos ocupacionais, e a maior parte dos novos casos de câncer ocorre em países em desenvolvimento, como o Brasil. O câncer de pulmão representa 54-75% dos cânceres ocupacionais, correspondendo de 5,3–8,4% de todos os cânceres. Entre os homens, representa 17–29% de todas as mortes por câncer de pulmão, de acordo com as melhores estimativas (Takala, 2015).

Neste cenário, nos locais de trabalho, podem ser identificados agentes carcinogênicos como o amianto, sílica, solventes aromáticos, metais pesados, radiação ionizante e determinados agrotóxicos. A sílica é empregada na agricultura para fins de aração e colheita, além de ser utilizada em diversos setores econômicos, como a construção civil e a extração mineral. Ela pertence ao grupo 1 na classificação da IARC, sendo comprovadamente cancerígena. Esse composto demonstra reatividade quando em contato com água, resultando na formação de radicais livres

que têm a capacidade de causar danos às estruturas dos bronquíolos. O corpo responde a esses danos através da geração de tecido conjuntivo fibroso como parte do processo de reparação, o que é um traço característico do desenvolvimento de fibrose. Essa condição leva à redução da elasticidade dos pulmões, prejudicando a eficiência das trocas gasosas. A presença da silicose aumenta significativamente a probabilidade de desenvolver câncer nos pulmões (Inca, 2021). Outras substâncias cancerígenas incluem os agrotóxicos, que afetam principalmente trabalhadores rurais e industriais. Certos herbicidas, como o glifosato, malationa e diazinona, foram designados como possivelmente cancerígenos pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) (World health organization, 2015).

1.5 Câncer de Pulmão Associado à Agrotóxicos

Devido ao notável crescimento do agronegócio brasileiro nos últimos anos, e a consolidação deste como um dos principais setores da economia do país, observa-se a ampliação da utilização dos agrotóxicos, com a finalidade de aumentar a produtividade e a expansão das áreas cultivadas. Entretanto, o impacto dos agrotóxicos na saúde tem alarmado a comunidade científica e vem se tornando objeto de estudos epidemiológicos com o propósito de explorar a possível relação entre a exposição a agrotóxicos e o câncer de pulmão (Inca, 2023).

Quanto às vias de contaminação, os agrotóxicos podem ser absorvidos através das vias dérmica, gastrointestinal e respiratória, podendo acarretar quadros de intoxicação aguda, subaguda e crônica. Assim sendo, os pulmões são a principal porta de entrada mediante inalação e, portanto, é o órgão mais suscetível aos danos causados pelos agrotóxicos, visto que uma das principais vias de contaminação é a via inalatória, e que o aparelho respiratório é o primeiro a ser afetado por essas substâncias, que se encontram sob a forma de gases, vapores e/ou partículas (Inca, 2023; Secretaria de saúde do Paraná, 2021).

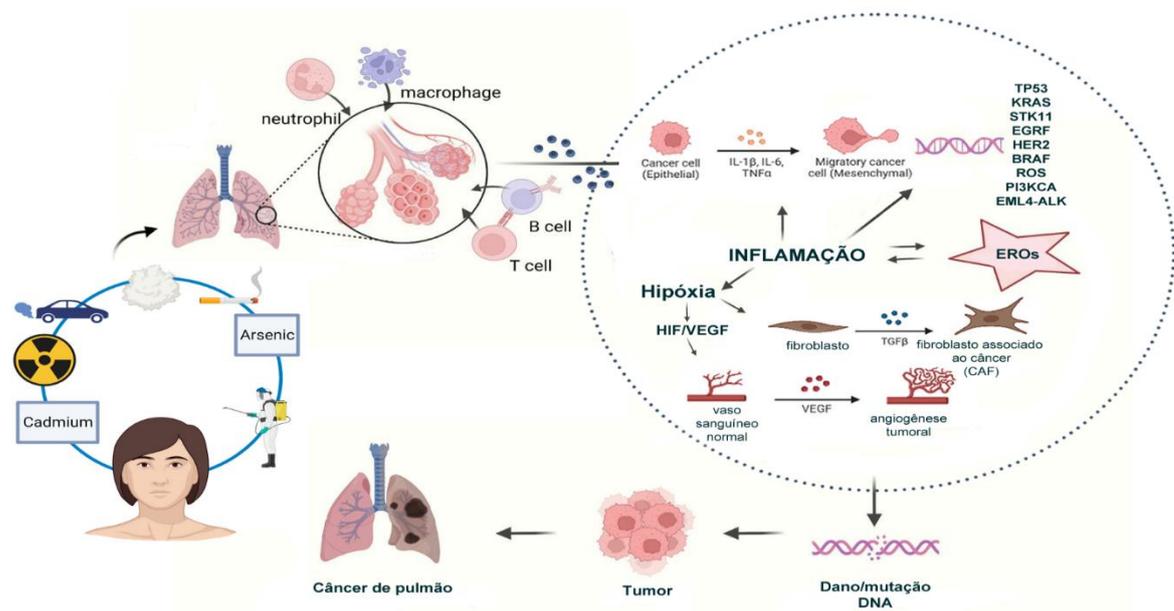
Observa-se, ainda, que o aparelho respiratório possui uma extensa área de cerca de 90 metros e uma superfície alveolar de aproximadamente 70 metros, como também detém alta permeabilidade por ser rica em vascularização, o que o coloca em contato direto com poluentes atmosféricos e permite uma absorção rápida de agentes químicos. Ademais, o ar que atinge as vias respiratórias em repouso, é de cerca de 5 a 6 litros/ minuto, entretanto em movimento, a exemplo da atividade física de um

trabalhador, o órgão chega a receber até 30 litros/minuto. A atividade física intensa favorece a entrada de substâncias tóxicas no corpo, o que permite que substâncias químicas absorvidas alcancem o sistema nervoso central e outros órgãos sem passar pelo sistema hepático (Inca, 2013)

Desse modo, as evidências acumuladas sugerem que a exposição a esses produtos químicos pode desencadear processos carcinogênicos no tecido pulmonar, através de diferentes mecanismos, como a geração de espécies reativas de oxigênio e a indução de danos ao DNA (Bedor, 2008), a exemplo do herbicida pendimetalina, a qual é liberada no Brasil (Alavanja et al., 2004). Dentre as categorias de profissionais que têm exposição aos agrotóxicos, sobressaem os trabalhadores da agricultura e pecuária, os profissionais de saúde pública, os funcionários de empresas de controle de pragas, os envolvidos no transporte e comércio de agrotóxicos, bem como os trabalhadores das indústrias responsáveis pela formulação desses produtos (INCA, 2010).

Em suma, os agentes de risco entram em contato com o organismo por inalação, ativa o sistema imune como os linfócitos T e B, estimulando as células brancas, a exemplo dos neutrófilos e macrófagos, que por sua vez libera proteínas como forma de reparar o dano, atraindo outras células de defesa e liberando substâncias. Conseqüentemente, a reação do sistema imune gera inflamação. A partir disso, ocorre transformação mesenquimal epitelial, ativado por interleucinas e fatores de necrose tumoral (TNF α), no qual as células epiteliais produzem alterações fenotípicas e estruturais, liberando proteínas. O microambiente tumoral, causado pelos agentes carcinogênicos vão ativar o fator 1 α induzível por hipóxia (HIF-1) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no carcinoma escamoso e no adenocarcinoma do pulmão, aumentando a proliferação e invasão do tumor. O HIF-1 α também atua nos fibroblastos através de hipóxia, induzindo a conversão de fibroblastos normais em fibroblastos associados ao câncer pulmonar. Devido à alta reatividade das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), estas moléculas em níveis elevados causam danos irreparáveis através de reações oxidativas em lipídios, proteínas e no material genético do DNA, gerando ainda mais inflamação. Este mecanismo repercute a danos irreversíveis no DNA, inibindo supressores tumorais e ativando oncogenes, são eles: TP53, KRAS, BRAF, HER2, PI3CKA, ROS, EGRF, STK11 e a translocação EML-4-ALK. Todo este processo favorece o crescimento do tumor do câncer pulmonar (figura 4) (Qi, 2022; Schabath; Cote, 2019).

Figura 4 — Fatores de risco ocupacionais, radiação, poluição ambiental e tabagismo.



Fonte: Ilustração Adaptada (Qi, 2022)

Visando a pesquisa, regulamentação e a proteção da saúde humana e ambiental, duas organizações foram criadas nos Estados Unidos (EUA). A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), a fim de identificar substâncias, agentes biológicos, exposições profissionais e situações que possam aumentar o risco de câncer em seres humanos, o órgão desenvolve pesquisas científicas e cataloga os agentes químicos em grupos de carcinogenicidade. Os agrotóxicos estão incluídos em todos os grupos da classificação dada pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (Iarc, 2023) segundo o grau de carcinogenicidade, os quais são: Grupo 1 - cancerígenos; Grupo 2A - provavelmente cancerígenos; Grupo 2B - possivelmente cancerígenos para humanos; e Grupo 3 - não cancerígenos para humanos. O Grupo 2A é aplicado quando há evidência limitada de carcinogenicidade em humanos e indícios suficientes de carcinogenicidade em animais experimentais. O Grupo 2B indica que há evidências convincentes de que o agente ativo causa câncer em animais experimentais, mas pouca ou nenhuma informação sobre seu papel na geração de câncer em humanos. Para certas atividades econômicas, a IARC estabeleceu o nível de potencial cancerígeno da ocupação em questão, classificando inseticidas não arsenicais como pertencentes ao Grupo 2A, com risco suspeito para a saúde humana

(Inca, 2013).

Já a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), detém objetivos semelhantes, porém abrange uma variedade mais ampla de questões ambientais. Desse modo, esta agência, classifica as substâncias em grupos quanto a carcinogenicidade, são eles: Grupos: A - Evidência suficiente de estudos epidemiológicos; B - Provavelmente cancerígeno (subgrupos: B1 - evidências limitadas de carcinogenicidade a partir de estudos epidemiológicos, e B2 - evidências suficientes de estudos em animais de sua ação carcinogênica, porém inadequadas ou sem dados de estudos epidemiológicos); C - Evidência limitada em animais; D - Não classificáveis quanto à carcinogenicidade humana; E - Nenhuma evidência em animais ou seres humanos (Inca, 2013).

Acerca das medidas protetivas a essas substâncias, a NR-6 (norma regulamentadora nº 6) estabelece as regras para o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs). É preciso que os EPIs sejam certificados pelo Ministério do Trabalho e Emprego, além de definir as responsabilidades tanto do empregador quanto do empregado. O empregador deve adquirir EPIs adequados, exigir seu uso, treinar os trabalhadores, substituir itens danificados, manter a higienização e comunicar irregularidades. O empregado deve usar os EPIs corretamente, cuidar de sua conservação e informar o empregador sobre problemas (PORTARIA MTP Nº 2175, 2022).

1.6 Agrotóxicos Utilizados no Brasil

No Brasil, os defensivos agrícolas são classificados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão de controle do Ministério da Saúde, em quatro classes de risco para a saúde. Periodicamente, são banidas inúmeras dessas substâncias do país por serem carcinogênicas, como o carbofurano e o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT). Entretanto, com a anuência deste órgão, ainda são liberados agrotóxicos banidos em outros países, como também, persiste o uso clandestino dos que já foram proibidos (Carneiro *et al.*, 2015).

Dessa maneira, a ANVISA se fundamenta na avaliação do grau de toxicidade dessas substâncias, e para este fim, emprega uma classificação dos agrotóxicos a qual se fundamenta na avaliação do grau de toxicidade dessas substâncias, identificadas por categorias, classes de perigo segundo as vias de contaminação (oral,

dérmica e inalatória) e faixas com as cores vermelho, amarelo, azul e verde. Em suma, as substâncias são identificadas em cinco categorias distintas, cada uma com suas respectivas faixas, são elas Categoria 1 – Produto Extremamente Tóxico – faixa vermelha; Categoria 2 – Produto Altamente Tóxico – faixa vermelha; Categoria 3 – Produto Moderadamente Tóxico – faixa amarela; Categoria 4 – Produto Pouco Tóxico – faixa azul; Categoria 5 – Produto Improvável de Causar Dano Agudo – faixa azul; Produto Não Classificado – faixa verde. No ano de 2022, houve uma reclassificação de toxicidade, resultando na relocação de diversas substâncias para diferentes categorias (Anvisa, 2019).

Nesse cenário, o referido órgão vedou o uso de uma série de agrotóxicos apontados como substâncias carcinogênicas, mutagênicas ou de elevada periculosidade para a saúde humana. Essa lista engloba compostos como aldrin, carbofurano, DDT, endosulfan, lindano e paration. Todos esses exemplos são representativos de agrotóxicos empregados em distintos momentos na agricultura para o combate a pragas. É válido ressaltar, que muitos desses compostos químicos foram sujeitos a restrições rigorosas ou banidos em diversas nações, devido a preocupações relacionadas à saúde das pessoas e à preservação do meio ambiente. No entanto, os ativos dispostos em classes que demonstram elevada toxicidade ou alguma toxicidade de acordo com a ANVISA continuam autorizados, entre eles estão: ácido diclorofenoxiacético (2,4D), acefato, atrazina, clorpirifós, diuron, glifosato, malationa, mancozebe e metomil (Inca, 2022b) .

1.6.1 Agrotóxicos Utilizados nas Principais Culturas de Pernambuco

Em Pernambuco (PE), a Agência Pernambucana de Vigilância Sanitária (APEVISA) e a Agência de Defesa e Fiscalização Agropecuária do Estado de Pernambuco (ADAGRO), são os órgãos estaduais que regularizam os agrotóxicos. O estado é marcado pela fruticultura irrigada e pelas culturas de cana-de-açúcar, milho, algodão, feijão, café e mandioca, de onde provém parte importante da economia do estado (IBGE, 2021). De acordo com um estudo de 2016, realizado a partir de dados da última atualização do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), algumas das principais culturas de Pernambuco, como as de frutas e algodão, demandam quantidades maiores de agrotóxicos (Carmo *et al.*, 2016).

Conforme as informações disponíveis do ano de 2021, a economia agrícola de Estado foi predominantemente impulsionada pelas seguintes culturas: cana-de-açúcar, uva, banana, manga, goiaba, mandioca, tomate, milho em grão, cebola e coco-da-baía. Em termos de extensão de cultivo, as maiores áreas colhidas foram dedicadas ao feijão, milho, mandioca, café, arroz e algodão (IBGE, 2021). Através da resolução-RDC Nº 347 da ANVISA e do site do ministério da Agricultura e Pecuária (AGROFIT), é possível encontrar os ingredientes ativos que são destinados para utilização em cada cultura no território nacional. Fazendo uma correlação com as principais culturas de destaque em Pernambuco, é possível identificar a presença de diversas substâncias químicas liberadas para uso. Entre elas, estão a atrazina, malationa, captana, glifosato, 2,4D, acetolaclo, cipermetrina, abamectina, acefato, alacloro, metolaclo, pendimetalina, tebuconazol, clorotalonil, glufosinato, mancozebe, trifluralina, terbufos, diurom, clorpirifos, fipronil, derivados do arsênico, entre outras. A ANVISA classifica essas substâncias com os níveis máximos de toxicidade para a saúde humana. Um exemplo disso envolve os agrotóxicos utilizados no cultivo de algodão, tais como a cipermetrina e o clorpirifós, os quais são categorizados como grau II "Altamente tóxico". Outro agrotóxico liberado para este plantio é a abamectina, que foi designada como grau I "Extremamente tóxico" (ANVISA, 2002).

Internacionalmente, agrotóxicos utilizados no Estado, tais como o glifosato, clorotalonil e a malationa, pertencem ao grupo 2A da classificação da IARC, sendo reconhecidos como agentes comprovadamente carcinogênicos. Outros ativos como o 2,4D, utilizado no plantio da cana-de-açúcar e do milho, se enquadra no grupo 2B "possivelmente carcinogênicos" (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Apesar da IARC não realizar a classificação de todos os agrotóxicos, a Agência de Proteção Ambiental (EPA), cataloga a maioria dessas substâncias referente ao nível de carcinogenicidade, a exemplo do mancozebe, utilizado no plantio de manga e da iprodiona, nas culturas de uva, ambos inseridos no grupo B "Provavelmente cancerígeno" (Inca, 2013).

Tabela 1— Agrotóxicos liberados no Brasil, utilizados nas culturas predominantes no Estado de Pernambuco. Recife, PE, 2023

Cultura	Agrotóxico	Grupo Químico	Função	IARC (grupo)	ANVISA (classe)	EPA
Algodão	Abamectina	Avermectina	Inseticida		I	
	Acefato	Organofosforado	Inseticida		III	C
	Diuron	Uréia	Herbicida		III	
	Cipermetrina	Piretróide	Inseticida		II	C
	Clorpirifós	Organofosforado	Inseticida		II	
	Fipronil	Pirazol	Inseticida		II	C
Cana-de-açúcar	Glifosato	Glicina Substituída	Herbicida	2A	IV	
	Ametrina	Triazina	Herbicida		III	
	Diuron	Uréia	Herbicida		III	
	Alacloro	Cloroacetanilida	Herbicida		III	
	2,4 D	Ácido ariloxialcanóico	Herbicida	2B	II	
	Atrazina	Triazina	Herbicida	3	III	
Feijão	Trifluralina	Dinitroanilina	Herbicida		III	C
	Imidacloprido	Neonicotinóide	Inseticida		III	
	Clorotalonil	Isoftalonitrila	Fungicida	2A	III	
	Malationa	Organofosforado	Inseticida/ Acaricida	2A	III	
	Pendimetalina	Dinitroanilina	Herbicida		III	
	Tebuconazol	Triazol	Fungicida		IV	C
	S-Metolaclo	Cloroacetanilida	Herbicida		III	C
Mandioca	Carfentrazone-etilica	Triazolona	Herbicida		IV	
	Clomazona	Isoxazolidinona	Herbicida		III	
	Isoxaflutol	Isoxazol	Herbicida		III	B
	Beta-ciflutrina	Piretróide	Inseticida		II	

Manga	Oxicloreto de cobre Fentiona	Inorgânico	Fungicida		IV	B
	Trifumizol	Organofosforado	Inseticida/ Acaricida Fungicida		II	
	Mancozebe	Imidazol	Fungicida		IV	
	Tetraconazol	Ditiocarbamato	Fungicida		III	
Milho	Glifosato	Glicina Substituída	Herbicida	2A	IV	B
	Captana	Dicarbóximida	Fungicida			
	Clorpirifós	Organofosforado	Inseticida		IV	
	Alacloro	Cloroacetanilida	Herbicida		II	
	Glufosinato	Homoalanina substituída	Herbicida		III	
	Metomil	Metilcarbamato	Inseticida/ Acaricida		III	
Uva	Oxicloreto de Cobre	Inorgânico	Fungicida		IV	B
	Miclobutanil	Triazol	Fungicida		I	
	Glifosato					
	Clorotalonil	Isoftalonitrila	Fungicida	2A	III	
	Glufosinato					
Iprodiona	Dicarbóximida	Fungicida		IV		
Café	Glifosato	Glicina Substituída	Herbicida	2A	IV	C
	Cipermetrina	Piretróide	Inseticida		II	
	Diuron	Uréia	Herbicida		III	
	Tebuconazol	Triazol	Fungicida		IV	
	2,4D	Ácido ariloxialcanóico	Herbicida	2B	II	

Fonte: Anvisa, 2002; INCA, 2022; IBGE, 2021

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar na literatura científica a associação entre o uso de agrotóxicos e o risco da ocorrência do câncer de pulmão.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar os principais agrotóxicos envolvidos no câncer pulmonar;
- Investigar os agrotóxicos aprovados no Brasil que apresentam evidências de indução de neoplasia pulmonar;
- Analisar os agrotóxicos liberados no país para as culturas predominantes no Estado de Pernambuco, bem como, a relação entre eles e o câncer de pulmão;
- Identificar os principais danos celulares envolvidos na exposição ao uso de agrotóxicos

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, metodologia de pesquisa que visa analisar e integrar evidências existentes sobre um problema ou questão, a partir de estudos científicos relevantes, publicados em diferentes bases de dados, utilizando uma abordagem rigorosa e sistemática para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar visões e dados sobre determinado assunto, com a finalidade de auxiliar a concepção sobre o tema pesquisado. A construção desta revisão compreende as seguintes etapas: formulação do problema; busca na literatura dos estudos primários; avaliação dos estudos incluídos na revisão; análise dos dados; apresentação dos resultados (Whittemore; Knafl, 2005). Para a formulação do problema, a pergunta norteadora da pesquisa é: “Existe associação entre o uso de agrotóxicos e o risco de ocorrência do câncer de pulmão?”.

A busca das publicações ocorreu entre os meses de julho e agosto de 2023, nas bases Web of Science, Scopus e Medline/Pubmed. Para viabilizar as buscas foi realizada consulta dos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC)/*Medical Subject Headings* (MeSH), para obtenção dos descritores nas línguas portuguesa e inglesa. Foram selecionados os descritores em português, com seus respectivos termos em inglês: “agrotóxicos”, “câncer de pulmão”, “ANVISA”, “pesticides” e “lung cancer” com intuito de estabelecer um padrão de cruzamentos. Em seguida, foram combinados entre si os descritores escolhidos a partir do operador booleano AND, primeiramente aos pares buscando apreender as relações entre os descritores “pesticides” e “lung cancer” e em seguida com os três descritores, incluindo “ANVISA. Todos os cruzamentos foram feitos na mesma ordem para a pesquisa nas bases de dados (Tabela 2).

Tabela 2 — Publicações identificadas nas bases de dados, no período de 1980-2023, abordando a relação dos agrotóxicos e o câncer pulmonar

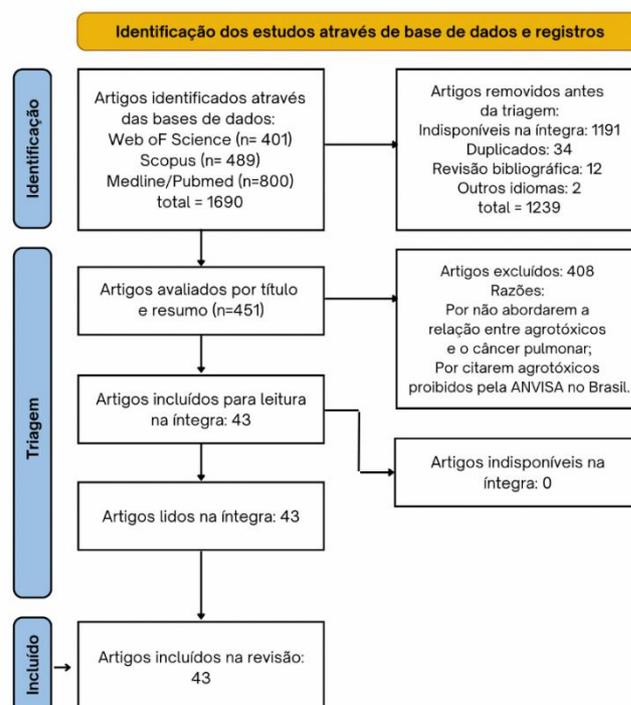
Cruzamentos	Web of Science	Scopus	Medline/Pubmed	Total
<i>Pesticides and lung cancer</i>	401	489	800	1690
<i>Pesticides and lung cancer and ANVISA</i>	0	0	0	0
Total	401	489	800	1690

Fonte: Elaborada pela autora

Os estudos primários foram eleitos apoiados nos critérios de inclusão: artigos originais que abordassem a temática do estudo, disponível na íntegra, em português, inglês e espanhol, sem definir o período de publicação dos artigos. Revisões bibliográficas, editoriais, cartas ao leitor, dissertações, teses, livros, capítulos de livros, matérias de jornal, relato de experiência, estudo reflexivo, revisões sistemáticas ou integrativas da literatura e estudos que não responderam à pergunta norteadora, foram excluídos.

Na etapa de seleção dos estudos primários, foram encontrados 1690 artigos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade foram excluídos 1239 artigos. Restaram 451 estudos, que foram selecionados para leitura dos títulos. Sendo excluídos 408 artigos, após a leitura dos títulos e resumos, por não discorrerem sobre agrotóxicos associados ao câncer de pulmão ou apresentarem agrotóxicos proibidos pela ANVISA no Brasil. Sobraram 43 artigos, os quais foram submetidos à leitura na íntegra, sendo todos incluídos no estudo para análise e discussão, por responderem à pergunta norteadora (Figura 5). Os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram catalogados apenas uma vez, de acordo com a ordem de identificação da base de dados.

Figura 5 — Processo de seleção dos artigos envolvendo a associação dos agrotóxicos liberados pela ANVISA com o câncer de pulmão



A extração dos dados foi norteada por um instrumento elaborado pela autora, que contempla informações sobre os autores, ano de publicação, método utilizado, nível de evidência, rigor metodológico, objetivos, resultados principais e conclusões. Para avaliar o rigor metodológico, utilizou-se o instrumento adaptado do Critical Appraisal Skills Programm (CASP), que classifica os estudos como: de boa qualidade metodológica e viés reduzido (categoria A - 6 a 10 pontos) e com qualidade metodológica satisfatória (categoria B - no mínimo 5 pontos) (CASP, 2013).

Aplicou-se o rigor metodológico, classificado em A ou B e o nível de evidência dos estudos (Oxford, 2009). Para o nível de evidência, a avaliação é de acordo com a classificação hierárquica, sendo divididos por níveis: nível 1, estudos de metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2, estudo individual com delineamento experimental; nível 3, estudo com delineamento experimental, como estudo sem randomização com grupo único, pré e pós-teste; nível 4, estudo com delineamento não experimental como pesquisas descritivas correlacional e qualitativa ou estudo de caso; nível 5, relatórios de casos ou dado obtido de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; e nível 6, opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opiniões de comitês de especialistas, incluindo interpretações não baseadas em pesquisas (CEBM, 2009). Os resultados foram discutidos baseados na literatura científica e documentos nacionais e internacionais sobre a temática abordada.

4 RESULTADOS

Dos 43 artigos selecionados, 23 foram encontrados na Medline/PubMed, 6 na Scopus e 14 na Web of Science. Quanto ao delineamento de pesquisa, 21 foram observacionais analíticos e 22 experimentais. O nível de evidência que predominou foi o 5, seguido do 2 e do 4. A análise do rigor metodológico concentrou-se no nível A, com apenas um artigo no nível B.

Os estudos foram publicados entre 1980-2023, na língua inglesa. Dentre a população estudada 14 foram dos Estados Unidos, 2 da Índia, 1 da Coréia, 2 da Itália, 2 da Inglaterra, 1 na Dinamarca e 1 na Suécia. Em 8 artigos foram realizados experimentos in vitro e 12 in vivo utilizando camundongos. Em relação às áreas de publicação dos periódicos, observou-se que: 20 artigos foram publicados na área de oncologia, 4 na de ciências e pesquisa, 4 na de toxicologia, 3 em epidemiologia, 1 em Patologia, 8 em medicina, 2 em biologia e apenas 1 na área de farmácia. Apenas 3 estudos não encontraram evidências suficientes da relação entre agrotóxicos e o câncer de pulmão. No entanto a maioria dos artigos apontam o potencial carcinogênico pulmonar dos agrotóxicos que são liberados pela ANVISA, dentre eles: atrazina, malationa, metolacoloro, acetocloro, cipermetrina, pendimetalina, clorpirifós, 2,4D, trifluralina, terbufos, mistura de amitrol e ácidos fenoxi, glifosato e derivados do arsênico. Do total de estudos encontrados, 23 artigos apresentam evidências de câncer pulmonar associado a agrotóxicos liberados no país para as culturas predominantes no Estado de Pernambuco, os quais foram: 2 sobre atrazina, 1 sobre malationa, 2 sobre metolacoloro, 1 sobre acetocloro, 1 sobre cipermetrina, 2 sobre diazinona, 3 sobre pendimetalina, 2 sobre clorpirifós, 2 sobre 2,4D, 1 sobre trifluralina, 1 sobre terbufos, 2 sobre ácido fenoxi, 1 sobre glifosato e 2 sobre os derivados do arsênico. Outros 6 artigos fazem referência ao dano celular e molecular causados por agrotóxicos, entre eles: alterações na expressão gênica, inibição da apoptose, necrose e inflamação das células epiteliais alveolares tipo 1, lesões proliferativas alveolares, lesões pré-neoplásicas no epitélio bronquiolar, anomalias linfáticas, expressão mais elevada das proteínas c-ErbB2, bem como da proteína Rho-A, importante na estabilização e manutenção da polaridade celular, superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu, estresse oxidativo, desregulação dos genes da via CPCP: Itgb1, Cdk6, NF-κB1, p53 e Apaf1. Por fim, 12 artigos experimentais encontrados apontam os inseticidas naturais Deguelina e o

Rotenona, como promissores para atuar como agentes anticarcinogênicos no tratamento do câncer de pulmão. A síntese dos artigos está disposta na tabela 3.

Tabela 3 — Síntese dos artigos incluídos no estudo, que relacionam o uso de agrotóxicos e a ocorrência do câncer de pulmão. Recife, PE, 2023

Autores/Ano/Base de dados	Objetivos	Métodos/Nível de evidência/Rigor metodológico	Descrição do estudo	Resultados
Kim <i>et al.</i> 2022 Web of Science	Realizar uma análise baseada no escore de propensão (PS) para avaliar a relação entre a exposição ocupacional a pesticidas e o risco de câncer de pulmão	Estudo de coorte retrospectivo de base populacional Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A	Foi avaliada a exposição dos 16.304 indivíduos participantes do National Cancer Center (KNCCCS) acompanhados durante os anos de 1993 e 2010 na Coreia. Com idade média de 58 anos, responderam a um questionário abrangente sobre saúde, hábitos e exposições. Suas informações foram cruzadas com registros de câncer e óbitos até 2017.	Embora o estudo não tenha medido pesticidas específicos, observou-se um forte efeito da exposição ocupacional a pesticidas no desenvolvimento do câncer de pulmão.
Moore <i>et al.</i> 2022 Web of Science	Realizar uma comparação entre o herbicida atrazina nanoencapsulada(NC-ATZ) por poli(epsilon-caprolactone) não tóxica e biodegradável em relação a atrazina sem nanoencapsulação e a nanocápsula(PCL) isolada e seus efeitos em um modelo de células tipo 1 (TT1) de alvéolo pulmonar.	Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A	Foi utilizado um modelo de células tipo 1 de alvéolos pulmonares e nanocápsulas de poli(epsilon-caprolactone) produzidas em laboratório, para analisar o efeito de diferentes concentrações dessas substâncias. Foram avaliados a viabilidade celular, a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a liberação de citocinas inflamatórias. A interação entre as células e as nanopartículas foi observada por meio de microscopia confocal, foi possível marcar as nanopartículas ATZ e NC-ATZ com fluorescência, permitindo a visualização da captação intensa das nanopartículas no citoplasma e no complexo de Golgi das células.	Forneceram evidências de que a nanoencapsulação do pesticida ATZ altera a biorreatividade, estimulando mais necrose e inflamação nas células epiteliais alveolares tipo 1 do pulmão humano em comparação com a ATZ ou a nanocápsula de PCL isoladamente.

<p>Rusiecki <i>et al.</i> 2004 Web of Science</p>	<p>Avaliar a incidência de câncer em 53.943 aplicadores de pesticidas participantes do Estudo de Saúde Agrícola, expostos à atrazina, em Iowa e na Carolina do Norte</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foi conduzido um estudo entre 1993 e 1997 para coletar informações detalhadas sobre exposição a pesticidas através de um questionário preenchido durante a inscrição. A incidência de câncer foi monitorada até 31 de dezembro de 2001. O estudo avaliou características dos aplicadores de atrazina, como idade, sexo, local de residência (Iowa ou Carolina do Norte), histórico familiar de câncer, consumo de álcool, histórico de tabagismo e exposição a outros pesticidas.</p>	<p>Embora 68% dos entrevistados tenham relatado uso do atrazina, não pode ser comprovado a associação deste com a incidência de câncer, devido a fator de confusão tabagismo.</p>
<p>Cabrera <i>et al.</i> 2022 Web of Science</p>	<p>Estudar o papel das exposições ocupacionais no risco de câncer de pulmão nas Índias Ocidentais Francesas durante o trabalho na cana-de-açúcar.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Incluíram 147 casos de câncer de pulmão e 405 controles. Durante entrevistas, detalhes abrangentes sobre histórico de tabagismo e ocupação foram coletados por meio de questionários, incluindo descrições de tarefas desempenhadas e exposição a substâncias. Foram consideradas variáveis como sexo, idade, região, tabagismo, anos-maço de cigarros. Essas análises foram realizadas por meio de regressão logística incondicional, e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram determinados.</p>	<p>A exposição a herbicidas no cultivo da cana-de-açúcar foi associada a um risco aumentado de câncer de pulmão</p>
<p>Echiburú-Chau; Calaf 2008 Web of Science</p>	<p>Analisar as alterações morfológicas e moleculares induzidas pelo malationa (M) e 17β-estradiol (E2) em tecidos pulmonares de ratos.</p>	<p>Estudo Experimental</p> <p>Nível de evidência: 5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram utilizados 4 grupos experimentais de ratos fêmeas de 39 dias obtidos pela Universidade Católica do Chile. Durante 5 dias, duas, eles receberam injeções subcutâneas de diferentes substâncias: solução salina (controle), malationa (M), 17β-estradiol (E2) ou uma combinação de M e E2 (M+E2). Os tecidos pulmonares e tumores foram retirados para análise histopatológica.</p>	<p>Os ratos tratados com M+E2 tiveram uma incidência maior de lesões proliferativas alveolares, lesões pré-neoplásicas no epitélio bronquiolar e alterações linfáticas atípicas. Também ocorreu maior expressão das proteínas c-ErbB2 e Rho-A nos animais tratados com M+E2.</p>

<p>Rusiecki <i>et al.</i> 2006 Web of Science</p>	<p>Avaliar a incidência de câncer entre os aplicadores de pesticidas, licenciados em Iowa e na Carolina do Norte, expostos ao metolacoloro no Estudo de Saúde Agrícola.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram incluídos 50.193 aplicadores de agrotóxicos do Agricultural Health Study. Dados relacionados à exposição aos pesticidas e fatores ligados ao estilo de vida foram obtidos através de questionários autoadministrados preenchidos entre os anos de 1993 e 1997. O período médio de acompanhamento totalizou 7,33 anos. No que tange à exposição ao metolacoloro, duas medidas foram adotadas: (i) dias nos quais o próprio indivíduo misturou ou aplicou o metolacoloro e (ii) dias ajustados pela intensidade da exposição.</p>	<p>Um risco não significativamente aumentado foi encontrado para câncer de pulmão com exposição de dias de vida na categoria mais alta, mas não com dias de vida ponderados pela intensidade.</p>
<p>Lerro <i>et al.</i> 2015 Web of Science</p>	<p>Avaliar o uso de acetocloro e a incidência de câncer entre aplicadores de pesticidas licenciados no Estudo de Saúde Agrícola, em Iowa e Carolina do Norte (EUA).</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foi aplicada a regressão de Poisson para 33.484 aplicadores de pesticidas, que forneceram informações sobre o uso de acetocloro através de entrevistas telefônicas realizadas entre 1999 a 2005. Fatores de confusão foram controlados, como o tabagismo e histórico familiar de câncer.</p>	<p>Aumento do risco de câncer de pulmão foi observado entre usuários de acetocloro em comparação com não usuários e entre indivíduos que relataram usar misturas de produtos de acetocloro/atrazina, em comparação com não usuários de acetocloro.</p>
<p>Huang <i>et al.</i> 2018 Web of Science</p>	<p>Definir os efeitos da cipermetrina (CYM) nos macrófagos e a implicação de tais efeitos na metástase do câncer e o potencial mecanismo envolvido.</p>	<p>Estudo Experimental Nível de evidência: 5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram utilizados camundongos, e os efeitos do CYM nos macrófagos foram avaliados pela detecção da expressão dos marcadores de polarização de macrófagos M1 e M2 por meio de ELISA, RT-PCR quantitativo e ensaio de Western blot. Foi realizado o isolamento de RNA e proteínas dessas células para analisar a expressão de MicroRNA-155 e Bcl6. Além disso, os macrófagos foram polarizados nos estados M1 e M2. As células de câncer foram então co-cultivadas com os macrófagos polarizados para avaliar suas interações, e foi investigada a metástase em um modelo animal.</p>	<p>Os macrófagos tratados com CYM promoveram metástase de células de câncer de pulmão de Lewis em modelos in vitro e in vivo.</p>

<p>Freeman <i>et al.</i> 2005 Web of Science</p>	<p>Avaliar uma possível associação da exposição ao diazinon com o risco de câncer no Agricultural Health Study, entre os aplicadores de pesticidas licenciados em Iowa e na Carolina do Norte inscritos em 1993–1997.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Entre 4.961 aplicadores do sexo masculino que relataram o uso de diazinona, 301 casos incidentes de câncer foram diagnosticados. Os pesquisadores coletam informações detalhadas sobre a exposição dos participantes ao pesticida diazinon, incluindo a frequência, duração e intensidade da exposição, coletados por meio de questionários e registros de trabalho. Fatores de confusão como idade, histórico de tabagismo e outros fatores de risco conhecidos para câncer foram controlados.</p>	<p>Risco aumentado de câncer de pulmão associado ao diazinona.</p>
<p>Hou <i>et al.</i> 2006 Web of Science</p>	<p>Avaliar a incidência de câncer em relação ao uso relatado de pendimetalina entre aplicadores de pesticidas licenciados em Iowa e na Carolina do Norte, no Estudo de Saúde Agrícola.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram incluídos no estudo 9.089 indivíduos que trabalharam com a aplicação de pesticidas e foram expostos à pendimetalina, juntamente com 15.285 indivíduos não expostos a esse composto. As informações completas sobre o uso da pendimetalina e outras variáveis foram obtidas por meio de um questionário. Ao analisar a incidência de câncer de pulmão, foram controlados fatores de confusão, como o hábito de fumar e a exposição a outros três pesticidas ácidos (metolacoloro, clorpirifós e diazinon), que já haviam sido associados ao risco de câncer de pulmão em um estudo anterior.</p>	<p>O risco relativo de desenvolver câncer de pulmão apresentou um aumento significativo entre os indivíduos com maior exposição à pendimetalina ao longo de suas vidas. Isso foi observado em comparação com aqueles que não tiveram exposição ou tiveram uma exposição mínima ao herbicida pendimetalina.</p>

<p>Alavanja <i>et al.</i> 2004 Web of Science</p>	<p>Examinar a relação entre 50 pesticidas agrícolas amplamente utilizados e a incidência de câncer de pulmão no Agricultural Health Study.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram coletados dados de 57.284 indivíduos responsáveis pela aplicação de pesticidas e 32.333 cônjuges sem histórico prévio de câncer de pulmão. Eles preencheram questionários autoaplicáveis no momento de sua inscrição, que ocorreu entre 1993 e 1997. A incidência de câncer foi determinada por meio de registros populacionais de câncer desde a inscrição até 31 de dezembro de 2001.</p>	<p>Quatro pesticidas amplamente utilizados nos EUA (metolaclo e pendimetalina, clorpirifós e diazinona) e em outros lugares apresentaram evidências de associação com o desenvolvimento de câncer de pulmão em resposta à exposição.</p>
<p>Lerro <i>et al.</i> 2019 Web of Science</p>	<p>Avaliar a incidência de câncer, no Agricultural Health Study (AHS), em aplicadores privados de pesticidas, seus cônjuges e aplicadores comerciais.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>O artigo utilizou dados da Agricultural Health Study, um estudo com trabalhadores agrícolas nos EUA, ao longo de 20 anos. Eles coletaram informações sobre exposição a produtos químicos agrícolas e acompanharam o desenvolvimento de câncer. As informações de diagnóstico de câncer foram obtidas por meio de registros médicos, registros de câncer estaduais e nacionais, bem como informações autorrelatadas. Foram considerados os fatores de confusão.</p>	<p>A exposição à endotoxina pode, em parte, explicar os déficits observados na incidência de câncer de pulmão.</p>
<p>Kaur <i>et al.</i> 2021 Web of Science</p>	<p>Avaliar se a exposição ao 2,4-D sem ou em combinação com endotoxina causa inflamação ou dano ao tecido pulmonar, podendo causar câncer de pulmão de pequenas células.</p>	<p>Estudo experimental</p> <p>Nível de evidência: 5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram conduzidos experimentos nos quais camundongos foram expostos a diferentes doses de 2,4-D via oral, em combinação com lipopolissacarídeo de <i>E. coli</i> (LPS) ou solução salina normal. Amostras pulmonares e líquido broncoalveolar, foram analisadas, por escore histológico global e a contagem total de leucócitos. Os genes foram examinados para identificar as principais vias canônicas. Os resultados foram validados através da aplicação de técnicas como qRT-PCR e imuno-histoquímica nos genes selecionados.</p>	<p>Foram encontrados os genes associados a via SCLC: Itgb1, Cdk6, NF-κB1, p53 e Apaf1, durante exposição crônica de dano pulmonar induzido por 2,4-D. Concluíram que a exposição prolongada ao 2,4D altera a histologia pulmonar e desregula a principal via small cell lung cancer (SCLC).</p>

<p>Sarigöl-kiliç; Ündeğer-bucurgat 2018 Web of Science</p>	<p>Analisar os potenciais apoptóticos e anti-apoptóticos de pendimetalina e trifluralina em células A549 de câncer de pulmão de células não pequenas com várias concentrações in vitro.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Células A549, originárias do tecido pulmonar humano, foram expostas a diferentes concentrações de pendimetalina e trifluralina. Foram realizadas análises de viabilidade celular, marcadores apoptóticos e proteínas relacionadas à regulação da apoptose, como caspases e proteínas Bcl-2. Ensaio de citometria de fluxo permitiram a quantificação e avaliação das mudanças nos perfis celulares.</p>	<p>Os pesticidas pendimetalina e trifluralina alteraram as expressões gênicas, suprimindo a apoptose e permitindo que as células cancerígenas crescessem e proliferassem.</p>
<p>Cypel <i>et al</i> 2010 Scopus</p>	<p>Examinar o risco de mortalidade relacionada a doenças dos veteranos do Army Chemical Corps (ACC) que manusearam / pulverizaram herbicidas no Vietnã em comparação com seus colegas veteranos não vietnamitas ou homens dos EUA.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foi empregado um questionário durante o período de serviço militar no Vietnã, que ocorreu entre 1º de julho de 1965 e 28 de março de 1973. A amostra do estudo consistiu em 2.872 veteranos que prestaram serviço no Vietnã, cuja atribuição militar estava relacionada a operações químicas. Para comparação foram selecionados veteranos não vietnamitas que serviram na mesma função militar durante o mesmo período juntamente com homens dos EUA que não tiveram ocupações militares. Dentro desse grupo, um subconjunto composto por veteranos foi identificado com base em suas respostas a uma pergunta sobre a exposição à herbicidas durante o serviço militar. Entre esses veteranos, um total de 662 relataram ter manuseado ou pulverizado herbicidas. Os indivíduos foram acompanhados até dezembro de 2005, com ajustes feitos para fatores de confusão como tabagismo, bem como a análise do índice de mortalidade.</p>	<p>O risco de mortalidade por doença respiratória não maligna e câncer do sistema respiratório foi significativamente maior para veteranos do Vietnã em comparação com seus colegas veteranos não vietnamitas e americanos.</p>

<p>Wilkinson 1997 Scopus</p>	<p>Examinar a incidência e mortalidade de câncer perto da fábrica da Pan Britannica Industries, Waltham Abbey</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>. Foi realizado um estudo próximo à fábrica da PBI em Waltham Abbey, Essex, considerando uma área de 1 km da fábrica com maior exposição às emissões. A suposição baseou-se no aumento da exposição e do risco em proximidade à fábrica, com uma diminuição gradual dos efeitos das 250 substâncias manipuladas na fábrica, à medida que a distância aumentava. A avaliação do risco de câncer foi conduzida em oito faixas concêntricas, abrangendo uma distância de 7-5 km a partir do local. As estimativas populacionais foram derivadas de estatísticas do censo. Os valores esperados de óbitos ou casos de câncer foram calculados anualmente, levando em consideração sexo e faixa etária, com base nos dados da Inglaterra e do País de Gales. Esses valores foram também ajustados para doenças específicas;</p>	<p>O estudo fornece evidências limitadas e inconsistentes para câncer nas proximidades da fábrica. Porém, notou-se dentre outros cânceres, certa incidência do câncer de pulmão, com declínio de casos proporcional à distância da fábrica.</p>
<p>Lee <i>et al.</i> 2004 Scopus</p>	<p>Avaliar a incidência de câncer entre os aplicadores de pesticidas expostos ao clorpirifós no Agricultural Health Study (AHS), em Iowa e Carolina do Norte (EUA)</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram incluídos 54.383 aplicadores de pesticidas no estudo. Usando questionários preenchidos pelos participantes do AHS, os pesquisadores compararam essas respostas com registros de câncer em Iowa e na Carolina do Norte para identificar casos. Também verificaram o status vital anualmente usando registros de óbitos. O estudo analisou cânceres incidentes desde a inscrição (1993-1997) até 31 de dezembro de 2001. O questionário abordou 28 pesticidas, misturas, equipamentos de proteção, métodos de aplicação, histórico de tabagismo, consumo de álcool, histórico familiar de câncer e dados demográficos.</p>	<p>A incidência de câncer de pulmão foi significativa e associada aos dias de exposição ao longo da vida ao clorpirifós e a intensidade de uso do clorpirifós por dia.</p>

<p>Potti <i>et al.</i> 2005 Scopus</p>	<p>Avaliar a relação entre a exposição a pesticidas e a superexpressão de HER-2/neu e CD117 em estágio extenso de Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC)</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência: 5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram identificados indivíduos dos EUA com CPPC e a sua exposição a pesticidas foi analisada por meio de um questionário. Uma exposição considerada 'exposta' ocorreu quando um índice de exposição foi igual ou superior a 2400 horas. A superexpressão do gene HER-2/neu foi avaliada em amostras de tecido arquivado, enquanto o teste CD117 foi conduzido usando imuno-histoquímica com o anticorpo policlonal A4052. Além disso, um questionário foi empregado para coletar informações sobre o uso de inseticidas e pesticidas, a utilização de EPIs e a duração da exposição.</p>	<p>A exposição a pesticidas afeta HER-2/neu (receptor do fator de crescimento epidérmico) mas não a superexpressão de CD117. Dos 53 pacientes com superexpressão de HER-2/neu, verificou-se a exposição a agrotóxicos em 41 pacientes (77,4%).</p>
<p>Bonner <i>et al.</i> 2010 Scopus</p>	<p>Investigar associações entre o uso de terbufos e a incidência de câncer</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Incluíram 44.624 indivíduos aplicadores de pesticidas terbufos nos EUA, em Iowa e Carolina do Norte. Eles responderam a questionários sobre 50 pesticidas, incluindo terbufos, e fatores de confusão. Para 22 desses pesticidas, incluindo terbufos, também relataram quantos dias por ano os usaram. O estudo coletou dados sobre métodos de aplicação, uso de EPIs, hábitos como tabagismo e consumo de álcool, dieta, outras atividades agrícolas e exposições ocupacionais. A exposição ao terbufos foi calculada com base nos anos de uso e dias por ano.</p>	<p>Foram encontradas associações sugestivas entre o uso ocupacional de terbufos e vários tipos de cânceres, entre eles o pulmonar.</p>
<p>Minichilli <i>et al.</i> 2022 Scopus</p>	<p>Investigar possíveis fatores de risco para câncer de pulmão (CP) em Salento, sul da Itália.</p>	<p>Estudo de caso-controle Nível de evidência: 4 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram registrados e georreferenciados 442 pacientes com CP, emparelhados por gênero e faixa etária com 1.326 controles residentes na província de Lecce há no mínimo 10 anos. Os participantes completaram um questionário detalhado abordando informações pessoais e histórico de exposições.</p>	<p>O risco de câncer pulmonar aumentou para os homens mais expostos considerando o distrito industrial e para aqueles que usam agrotóxicos na agricultura sem usar equipamentos de proteção individual.</p>
<p>Axelson <i>et al.</i> 1980</p>	<p>Investigar as causas de morte por tumores</p>	<p>Estudo de Coorte retrospectivo</p>	<p>Eles coletaram e analisaram dados epidemiológicos para</p>	<p>Mortalidade por tumores de pulmão</p>

Medline/Pubmed	de trabalhadores ferroviários suecos por herbicidas.	Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A	avaliar se a exposição ocupacional estava relacionada ao risco de morte por câncer. A pesquisa incluiu a análise de dados de 348 trabalhadores ferroviários, que foram acompanhados até outubro de 1978, a fim de entender melhor as possíveis conexões entre a exposição no ambiente de trabalho e os desfechos de saúde relacionados a tumores.	aparece quase quatro vezes maior na subcoorte com exposição combinada a amitrol e ácidos fenoxi.
Forastiere <i>et al.</i> 1993 Medline/Pubmed	Avaliar os riscos de câncer entre agricultores na Itália central	Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A	Os casos de câncer foram selecionados de todos os homens falecidos com idade entre 35 e 80 anos; foi selecionada uma amostra aleatória de 480 falecidos. Os pesquisadores compararam esses dados com informações demográficas e de exposição a possíveis fatores de risco agrícolas, como pesticidas e produtos químicos. A análise estatística foi usada para determinar se havia uma associação significativa entre a ocupação de agricultor e a incidência de câncer em comparação com outras ocupações e a população em geral	Risco baixo de câncer de pulmão
Ganesh 2011 Medline/Pubmed	Avaliar as causas de desenvolvimento do câncer de pulmão em pacientes registrados entre os anos de 1997-99, do Tata Memorial Hospital.	Estudo de caso-controle Nível de evidência: 4 Rigor metodológico: A	Foram realizadas entrevistas sobre hábitos alimentares, ocupação, estilo de vida de 408 pacientes com casos de câncer de pulmão confirmados microscopicamente; para os controles foram escolhidos os pacientes livres de câncer.	Exposição ao uso de pesticidas mostrou um risco alto significativo de 2,5 vezes para câncer de pulmão.
Lynge 1985 Medline/Pubmed	Avaliar potencial efeito carcinogênico indicado por um estudo de caso-controle sueco dos herbicidas fenoxi à base de 2,4-diclorofenol e 4-cloro-orto-cresol, entre funcionários de uma fábrica.	Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A	Foram incluídos no estudo 3.390 homens e 1.069 mulheres empregados na fabricação de herbicidas fenoxi na Dinamarca antes de 1982. O estudo baseou-se nos registros da empresa, e com dados de um regime público de pensões de 1964 em diante. Os casos de câncer foram identificados por ligação com o National Cancer Register.	Um risco alto de câncer de pulmão é observado entre os funcionários homens.

<p>Coggon <i>et al.</i> 1991 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar a possível carcinogenicidade de herbicidas fenoxi, clorofenóis e dioxinas em trabalhadores expostos a esses compostos em sua produção ou uso.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: B</p>	<p>Foram incluídos 2.239 homens empregados durante 1963-85. Esses indivíduos foram rastreados até 31 de dezembro de 1987 por meio do Registro Central do Serviço Nacional de Saúde e do Índice de Seguro Nacional, e sua mortalidade comparada com a da população nacional.</p>	<p>Foi observado um risco significativo de câncer pulmonar, porém não foi possível afirmar se foram casos de câncer ocupacional ou por outros fatores de confusão que não obtiveram dados, como o tabagismo.</p>
<p>Chang <i>et al.</i> 2023 Medline/Pubmed</p>	<p>Investigar associações entre a exposição ao glifosato e os biomarcadores de estresse oxidativo urinário no estudo Biomarcadores de Exposição e Efeito na Agricultura</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A</p>	<p>Esta análise incluiu 268 agricultores do sexo masculino de Iowa e da Carolina do Norte (EUA), selecionados com base no uso ocupacional de glifosato recente e ao longo da vida e de 100 não-agricultores do sexo masculino pareados por idade e geografia. Concentrações de glifosato e biomarcadores de estresse oxidativo foram quantificados na primeira urina da manhã.</p>	<p>Foi encontrada associação entre a exposição ao glifosato e a presença de estresse oxidativo em humanos, podendo indicar o potencial carcinogênico deste herbicida.</p>
<p>Menga <i>et al.</i> 2020 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar o potencial farmacológico dos inibidores de glutamina sintetase (GS) no direcionamento de metástases, identificando o glufosinato como um inibidor específico de GS humano.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram usados modelos de camundongos com câncer de pulmão, pele e mama, para avaliar o impacto do glufosinato nas metástases. A pesquisa envolveu a administração de glufosinato nos camundongos e o monitoramento das metástases. Foram realizadas análises imunológicas para examinar a influência do glufosinato nas respostas imunes, com foco em macrófagos pró e anti-tumorais. A atividade dos macrófagos foi avaliada in vitro e in vivo.</p>	<p>O glufosinato limita a disseminação do câncer, promovendo a atividade de macrófagos que combatem o tumor. O glufosinato parece ter um efeito positivo no controle das metástases cancerígenas ao estimular macrófagos com propriedades anti-tumorais.</p>
<p>Rooney <i>et al.</i> 2019 Medline/Pubmed</p>	<p>Testar associações entre as concentrações urinárias de 2,5-diclorofenol (2,5-DCP) e 2,4 diclorofenol (2,4-DCP) com a doença cardiovascular (DCV), câncer, de pulmão, de tireóide e condições hepáticas.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>A coleta de dados foi realizada a partir de dados dos 3.617 participantes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição de 2007–08 e 2009–10 e entrevistas. 2,5-DCP e 2,4-DCP foram medidos em laboratório.</p>	<p>Neste estudo nacionalmente representativo, concentrações urinárias mais altas de 2,5-DCP foram associadas a maior prevalência de DCV e todos os tipos de câncer combinados.</p>

Tokar <i>et al.</i> 2013 Medline/Pubmed	Avaliar se o arsênico inorgânico e o produto da sua biometilação, o ácido dimetilarsínico (DMA), é capaz de iniciar o desenvolvimento de tumores renais, hepáticos e pulmonares causados por outros agentes ao longo da vida de camundongos.	Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A	O ácido dimetilarsínico (DMA), é um promotor tumoral multissítio, assim, camundongos grávidas receberam arsênico isolado, DMA isolado e arsênico junto ao DMA do 8º ao 18º dia de gestação e, após o desmame, os filhotes machos receberam por até 2 anos.	DMA isolado, arsênico isolado e arsênico junto ao DMA aumentou adenocarcinomas pulmonares comparado com a população controle de camundongos.
Barry <i>et al.</i> 2012 Medline/Pubmed	Investigar o potencial cancerígeno do brometo de metila.	Estudo de coorte retrospectivo Nível de evidência: 2 Rigor metodológico: A	A coleta de dados sobre o uso de brometo de metila e todos os cânceres foi realizada entre aplicadores de pesticidas (AHS) com acompanhamento de 1993-2007, sendo 7.814 aplicadores brometo de metila. O histórico familiar de câncer, fatores demográficos, estilo de vida, ocupação e o uso cumulativo de brometo de metila foram considerados.	O estudo não encontrou evidências do uso do brometo de metila e o câncer de pulmão.
Tokar <i>et al.</i> 2012 Medline/Pubmed	Investigar se o ácido metilarsonoso (MMA3+), um produto da metilação biológica do arsênico inorgânico, pode ser uma espécie cancerígena chave.	Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A	Camundongos CD1 grávidas receberam água potável contendo MMA3+ a 0 (controle), do 8º ao 18º dia gestacional. Os tumores foram avaliados em grupos de descendentes masculinos ou femininos (n = 25 iniciais) até dois anos de idade.	A prole masculina apresentou aumento de adenocarcinoma pulmonar proporcional a quantidade de doses administradas.
Gao <i>et al.</i> 2020 Medline/Pubmed	Analisar o potencial anti tumorigênico do produto natural deguelina	Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A	Foram conduzidos experimentos com células de câncer de pulmão e células pulmonares normais. As células foram tratadas e avaliadas quanto ao crescimento e viabilidade, com análises genéticas e de proteínas. A EGFR mutante foi avaliada e realizados testes de ligação de proteínas. Foram feitas análises de ubiquitinação em células e ratos, testes em ratos com células de câncer de pulmão injetadas para avaliar compostos. Tecidos tumorais foram examinados por imuno-histoquímica.	o composto natural deguelina exibiu um profundo efeito antitumoral no NSCLC, através da regulação direta da via de sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da redução do nível da proteína Mcl-1 de maneira dependente de ubiquitina, o que resultou na ativação da apoptose.

<p>Yan <i>et al.</i> 2016 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar o papel da galectina-1 na apoptose de células tumorais induzida pela deguelina, visando uma maior compreensão dos efeitos da deguelina em células de CEC pulmonar.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Células de CEC pulmonares foram cultivadas e tratadas com diferentes concentrações de deguelina por um período específico. A viabilidade celular foi avaliada com ensaios de MTT e contagem celular, e o processo de apoptose foi investigado por análise morfológica, citometria de fluxo e western blot para detectar marcadores apoptóticos. A expressão da proteína Galectina-1 foi medida por RT-PCR e western blot, e um experimento com inibidores foi realizado para avaliar a resposta da Galectina-1 à deguelina.</p>	<p>A deguelina induziu uma apoptose significativa das células de carcinoma de células escamosas pulmonar (CEC) in vitro e diminuiu a expressão da galectina-1, que está envolvida em uma ampla gama de processos fisiológicos tumorais.</p>
<p>Zhao <i>et al.</i> 2015 Medline/Pubmed</p>	<p>Examinar os efeitos do composto Deguelin nas células de câncer de pulmão A549 e H460.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram conduzidos experimentos com linhas celulares de câncer de pulmão (A549 e H460). O composto deguelin, fornecido por um fornecedor, foi testado em diferentes concentrações e tempos. A migração celular foi avaliada. As células tratadas foram examinadas por microscopia após serem incubadas com anticorpos. Proteínas também foram extraídas, separadas e quantificadas.</p>	<p>o deguelin tem a capacidade de inibir a migração e invasão das células de câncer de pulmão A549 e H460, possivelmente através da modulação do citoesqueleto de actina.</p>
<p>Oh <i>et al.</i> 2008 Medline/Pubmed</p>	<p>Investigar as atividades antiangiogênicas e anticancerígenas da deguelina, com foco na sua interação com o fator 1 alfa induzível por hipóxia (HIF-1α)</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Foram usadas células cancerígenas humanas cultivadas em meios específicos e tratadas com deguelina em diferentes concentrações e tempos. A viabilidade celular foi avaliada, assim como a expressão de proteínas associadas ao câncer. O potencial antiangiogênico da deguelina também foi testado. Camundongos implantados com células tumorais revelaram a capacidade de inibir o crescimento tumoral quando a deguelina foi administrada por diferentes vias. A análise estatística identificou diferenças significativas entre grupos.</p>	<p>A deguelina exerce atividades antiangiogênicas e anticancerígenas através da modulação do HIF-1α.</p>

<p>Hu <i>et al.</i> 2010 Medline/Pubmed</p>	<p>Investigar o efeito do deguelin na inibição da linfangiogênese tumoral e na metástase linfática em um modelo de tumor de pulmão</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Células endoteliais (HLECs) e células de carcinoma pulmonar (LL/2) foram tratadas com deguelin para inibir o crescimento das células com alta expressão de fator de crescimento de células endoteliais vasculares (VEGF-D). O impacto do deguelin nas células foi avaliado em termos de formação de tubos e migração, além da expressão de VEGF-D. Células tratadas foram implantadas em camundongos, que receberam deguelin a cada 2 dias por um total de 6 vezes</p>	<p>O uso de deguelin reduziu o tamanho do tumor de forma significativa em comparação ao grupo controle. A expressão de VEGF-D, diminuiu nos tumores tratados indicando um papel importante na inibição do crescimento de novos vasos linfáticos. Houve redução na marcação de CD31 e Prox-1, sugerindo menos vasos.</p>
<p>Hu <i>et al.</i> 2016 Medline/Pubmed</p>	<p>Investigar os efeitos do rotenone, utilizando as células de câncer de pulmão humano A549 para estudar os mecanismos moleculares envolvidos entre a ativação da NOX2 dependente da rotenona e o comprometimento da maquinaria autofágica</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Células A549 de câncer de pulmão foram cultivadas e tratadas com substâncias como rotenona, peróxido de hidrogênio e Bafilomicina A. Foram usadas técnicas de lise celular e análise por western blot e imunofluorescência para avaliar proteínas e a produção de ROS. Os resultados foram apresentados com média e desvio padrão, com testes de Student para comparação estatística.</p>	<p>A exposição crônica à rotenona levou a uma geração excessiva de EROs dependente da NOX2, aumentou a autofagia e diminuiu o nível de p62 através do aumento do fluxo autofágico.</p>
<p>Li <i>et al.</i> 2018 Medline/Pubmed</p>	<p>Investigar o mecanismo da apoptose induzido por deguelina em linhagens de células de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC)</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Diversos tipos celulares foram cultivados em condições específicas, submetidos a testes e análises. Isso incluiu tanto células humanas de câncer de pulmão de células não pequenas quanto células humanas normais. Amostras de tecido tumoral e tecido normal foram coletadas de pacientes. Experimentos genéticos foram executados para inativar genes específicos.</p>	<p>A deguelina inibiu o crescimento de células de câncer de pulmão não pequenas (NSCLC) tanto in vitro quanto in vivo, através da repressão do promotor Noxa mediada pela ligação direta ao Bmi1 nas células de NSCLC.</p>

<p>Yan <i>et al.</i> 2005 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar as substâncias deguelina e silibinina em camundongos A/J tratados com o carcinógeno específico do tabaco benzopireno (BP) quanto à capacidade de inibir a formação e crescimento de adenomas pulmonares.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Camundongos fêmeas foram obtidos com 6 semanas de idade e mantidos em condições controladas. Os camundongos foram divididos em grupos de controle e tratamento, recebendo deguelina e silibinina em diferentes doses. Os tratamentos foram administrados antes da exposição ao carcinógeno BP. A saúde e os pesos dos camundongos foi monitorada diariamente. Tumores pulmonares foram avaliados quanto ao número, volume e carga total.</p>	<p>A administração oral de deguelin reduziu a multiplicidade de tumores pulmonares em 56% e a carga tumoral em 78%.</p>
<p>Kim <i>et al.</i> 2008 Medline/Pubmed</p>	<p>Sintetizar compostos derivados da deguelina menos tóxicos e com potencial anticancerígeno pulmonar, através da ligação à proteína de choque térmico 90 (Hsp90)</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Os efeitos inibidores do deguelin e derivados foram avaliados em várias linhagens de células epiteliais brônquicas humanas, incluindo células normais e cancerosas. Mediu-se a inibição da proliferação celular após tratamento. Além disso, as células H460 foram tratadas com Deguelin e derivados por 24 ou 48 horas e analisadas por immunoblotting. Foi avaliado como os compostos se encaixam no sítio de ligação de Hsp90.</p>	<p>Todas as células que mimetizaram células epiteliais brônquicas na carcinogênese pulmonar pré-maligna e maligna foram sensíveis à deguelina e ao SH-14, sugerindo o potencial quimio preventivo e terapêutico do SH-14, o qual não apresentou efeitos nas células epiteliais, o que sugere ser menos citotóxico para células pulmonares normais em comparação com a deguelina.</p>

<p>Li <i>et al.</i> 2017 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar o mecanismo inibitório da deguelina nas células de câncer de pulmão de células não pequenas, através da regulação de enzimas da glicólise hexoquinases (HK2)</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Células humanas CPNPC e brônquicas foram estudadas quanto à resposta à deguelina, incluindo análises de crescimento, metabolismo e apoptose. Também foi feito um estudo em camundongos para observar o efeito da deguelina no crescimento tumoral, além de uma análise de tecido humano para avaliar a coloração.</p>	<p>A deguelina inibiu a multiplicação de células humanas de CPNPC, incluindo H460, H1650 e HCC827, tanto in vitro quanto in vivo. Ela reduziu a expressão da HK2, que regula a glicólise e o crescimento celular, elevada em cânceres. Além disso, a deguelina induz a apoptose em células H460.</p>
<p>Ji <i>et al.</i> 2012 Medline/Pubmed</p>	<p>Compreender como o deguelin afeta a expressão dos genes envolvidos nos processos de reparo do DNA das células NCI-H460 ao deguelin, a fim de compreender a viabilidade do composto como agente terapêutico potencial para câncer de pulmão não pequenas células.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>A linhagem celular NCI-H460 foi cultivada com Deguelina no meio de cultura e submetida a análises por citometria. Foram expostas a diferentes concentrações de Deguelina por 48 horas para avaliar danos ao DNA. As células NCI-H460 foram tratadas com Deguelin por 24 horas para análise por PCR em tempo real, onde o RNA total foi extraído, transcrito em cDNA e quantificados para avaliar as mudanças na expressão gênica.</p>	<p>A deguelina induziu dano ao DNA e inibiu a expressão de genes associados ao DNA nas células de câncer de pulmão de células não pequenas NCI-H460 in vitro.</p>
<p>Zhao <i>et al.</i> 2017 Medline/Pubmed</p>	<p>Avaliar se a deguelina possui propriedades antimetastáticas da proliferação de células de CPNPC. Os pesquisadores pretendem explorar se a deguelina exerce seus efeitos na transição epitelial-mesenquimal (TEM) e na metástase por meio da modulação da atividade da serina/treonina-proteína quinase (NEK2), responsável pela regulação do ciclo celular.</p>	<p>Estudo experimental Nível de evidência:5 Rigor metodológico: A</p>	<p>Linhagens celulares de CPNP foram tratadas com deguelin para analisar seu efeito inibitório nas células cancerosas. Marcadores como TEM, E-caderina e Vimentina foram avaliados. A influência da deguelina nos níveis de proteína e RNA mensageiro da NEK2 foi observada em várias concentrações da substância. A relação entre NEK2 e metástase celular foi explorada ao reduzir sua expressão. A influência da deguelina na TEM via NEK2 foi investigada ao aumentar a NEK2 nas células NCI-H520 e SK-MES-1 e avaliar a expressão de RNA mensageiro de E-caderina e Vimentina por PCR em tempo real.</p>	<p>A deguelina reduziu a migração e invasão das células de câncer e diminuiu a expressão de NEK2 concentração-dependente. A redução da expressão de NEK2 também inibiu a migração e invasão das células de câncer de pulmão. A superexpressão de NEK2 nas células NCI-H520 e SK-MES-1 reverteu a inibição da metástase causada pela deguelina.</p>

Fonte: Elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, o Brasil está entre os maiores consumidores de agrotóxicos no mundo. São mais de 300 mil toneladas de produtos comerciais consumidos por ano. No entanto, a utilização desses produtos varia de acordo com a região e a atividade agrícola desenvolvida, sendo mais utilizados nas regiões Sudeste (cerca de 38%), Sul (31%) e Centro-Oeste (23%). Na região Norte o consumo é muito pequeno (1%), enquanto na região Nordeste, corresponde a 6%, aproximadamente (EMBRAPA, 2021).

Sabe-se que esses produtos são necessários para uso nas lavouras de larga escala, entretanto quando utilizado de forma indiscriminada e sem a proteção adequada, esses podem desencadear em risco ambiental principalmente quando descartados de forma errônea, como danos à saúde. Para os seres humanos, a exposição prolongada, especialmente em atividades ocupacionais como os agricultores, por exemplo, pode ocasionar a médio e longo prazo diversas doenças, inclusive o câncer.

De acordo com essa revisão e outros estudos, agricultores e funcionários de fábricas de produção de agrotóxicos estão mais propensos a desenvolver câncer pulmonar por estarem diariamente em contato com essas substâncias tóxicas. Esse risco aumenta de acordo com a quantidade de dias de aplicação, responsáveis pela pulverização da lavoura e proximidade da comunidade a fábricas de agrotóxicos. É importante destacar também que, dentre os agravos à saúde, o câncer de pulmão apresentou uma alta incidência, em relação a outros cânceres, quando comparada a populações próximas das fábricas e populações mais distantes (Wilkinson, et al., 1997; Rusiecki, et al, 2006; Cypel, et al., 2010; Byungmi Kim et al., 2022).

Validando a literatura científica, os agrotóxicos empregados na agricultura e produzidos em áreas industriais, demonstraram ser promotores carcinogênicos, sobretudo no desenvolvimento do câncer de pulmão. Em contrapartida, em alguns poucos casos, devido a doença ser de natureza multifatorial, fatores de confusão que não foram devidamente controlados como o tabagismo, histórico familiar de câncer, exposição a outros agentes tóxicos e o consumo de álcool, foram limitadores para a associação com a neoplasia. Ademais, o mecanismo de ação dos agrotóxicos no corpo humano, repercute em alterações celulares e moleculares já descritos na literatura, culminando na sua fisiopatologia cancerígena. Tais substâncias, agridem a

integridade de mucosas e derme, causando inflamações e ativando o sistema de defesa do corpo. O contato crônico faz com que mecanismos imunes do organismo não consigam reparar de forma eficaz, desestabilizando a progressão do ciclo celular.

As mutações a nível genético, modificam a dinâmica de produção das proteínas, tornando-as incompatíveis com as necessidades fisiológicas. Nessa perspectiva, moléculas e células em disfunção ativam a alta permeabilização dos vasos e a hipóxia, tornando ambiente propício para a instalação e crescimento do tumor, bem como sua disseminação para outros órgãos (Sarpa, 2020). Dentre as alterações percebidas, este câncer apresentou alterações na expressão gênica e inibição da apoptose, necrose e inflamação das células epiteliais alveolares, alta proliferação alveolar, lesões pré-neoplásicas no epitélio bronquiolar, anomalias linfáticas, expressão mais elevada das proteínas c-ErbB2, bem como da proteína Rho-A, superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu, estresse oxidativo e desregulação dos genes da via CPCP (Sarigol-Kiliç; Ündergerbucurgat, 2008, Moore *et al.*, 2022, Echiburú-Chau; Calaf, 2008, Potti *et al.*, 2005, Chang *et al.*, 2023). Assim, pode-se inferir que os riscos à saúde humana, tal como o câncer de pulmão, tanto dos trabalhadores rurais como em populações urbanas, expostas, são decorrentes da exposição direta aos agrotóxicos.

Percebe-se, ainda, que é recorrente o aparecimento de artigos contemplando o Estudo de Saúde Agrícola (AHS), com localização em Iowa e Carolina do Norte (EUA). Isto pode ser consequência do alto índice de câncer, inclusive o pulmonar e outras doenças, como também da abrangência do setor agrícola nestes Estados americanos, o que propiciou a criação do AHS para reunir dados pessoais e acompanhar os trabalhadores que estão em contato com agrotóxicos.

Nesta revisão, especificaram agrotóxicos associados ao câncer pulmonar, e que são liberados pela ANVISA, dentre os mais citados estão: pendimetalina, acetocloro, atrazina, cipermerina, metolaclo, clorpirifós, 2,4D, trifluralina, terbufos, amitrol e ácidos fenoxi, glifosato, glufosinato e os derivados do arsênico (ácido dimetilarsínico (DMA) e ácido metilarsonoso (MMA3+)). Pela quantidade total elevada de agrotóxicos usados, algumas culturas agrícolas merecem atenção, por esses produtos serem aplicados intensivamente por unidade de área cultivada e, também por ocuparem extensas áreas no Brasil, como é o caso da soja, do milho e da cana-de-açúcar (EMBRAPA, 2021). É possível perceber o manejo de agrotóxicos carcinogênicos que são liberados e utilizados no Brasil em alguns plantios

predominantes e importantes para economia a nível nacional e no Estado de Pernambuco. Dentre eles, o plantio de cana-de-açúcar, milho, trigo, soja e uva, bem como as substâncias utilizadas, as quais foram: atrazina, metolacoloro, acetocloro e terbufos (Moore *et al.*, 2022; Lerro *et al.*, 2015 Rusiecki *et al.*, 2006; Alavanja *et al.*, 2004, Lerro *et al.*, 2015, Bonner *et al.*, 2010).

A pendimetalina teve maior associação com o câncer pulmonar nos estudos. A incidência de câncer em relação ao uso relatado de pendimetalina entre aplicadores de pesticidas licenciados em Iowa e na Carolina do Norte foi avaliada, controlando fatores de confusão como tabagismo e a exposição a outros três pesticidas (metolacoloro, clorpirifós e diazinona), que já haviam sido associados ao risco de câncer de pulmão em um estudo anterior. Os resultados indicam um aumento no risco relativo de câncer de pulmão em pessoas com maior exposição à pendimetalina ao longo de suas vidas, quando comparadas àquelas que nunca tiveram contato ou tiveram exposição mínima a esse herbicida (Hou *et al.*, 2006). Ademais, ao menos quatro pesticidas agrícolas amplamente empregados nos Estados Unidos, nomeadamente o metolacoloro e a pendimetalina, assim como o clorpirifós e a diazinona, demonstraram algumas indicações de possível ligação com o desenvolvimento de câncer de pulmão em decorrência da exposição (Alavanja *et al.*, 2004). Isto pode estar relacionado ao fato de que a pendimetalina é um herbicida empregado em uma ampla variedade de culturas tais como: algodão, alho, amendoim, arroz, batata, café, cana-de-açúcar, cebola, feijão, fumo, milho, soja e trigo. Coincidentemente, a maioria dos dados para os estudos foi coletada de trabalhadores que atuavam nas plantações de cana-de-açúcar, milho, trigo e soja.

Além disso, existem algumas estratégias utilizadas que foram protetivas, observando-se as alterações celulares, bem como a importância do uso dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) como forma de amenizar os riscos da exposição e prevenir o câncer de pulmão.

É importante abordar que o uso adequado dos EPIs pode minimizar o risco de problemas de saúde, porém, essa não é uma realidade muito comum entre os trabalhadores. Em um estudo realizado na Itália, observou-se que o risco de câncer pulmonar aumentou naqueles que usam agrotóxicos sem uso do EPI (Minichilli *et al.*, 2022), corroborando com Leite, *et al.* (2005), cujo estudo também identificou um risco aumentado com uso inadequado dos equipamentos. Em suma, esta situação pode ser atribuída à carência de conhecimento por parte dos agricultores sobre as normas

e precauções fundamentais necessárias para lidar com produtos químicos. Além disso, são deficientes ou inexistentes a supervisão, controle e fiscalização na aplicação de agrotóxicos.

O uso dos EPIs é respaldado por extensa pesquisa e regulamentação, e desempenha uma função imprescindível na prevenção de acidentes e na promoção da segurança no local de trabalho. Estes equipamentos podem garantir o direito do trabalhador, pois são projetados para protegê-los contra diversos riscos laborais, incluindo lesões físicas, exposição a produtos químicos tóxicos, contaminação por agentes biológicos perigosos, ruído excessivo, radiações, entre outros. Sabe-se que os EPIs não protegem integralmente contra os danos, no entanto, se utilizado adequadamente, nota-se uma redução significativa nas taxas de acidentes e lesões ocupacionais (Personal protective equipment, 2022). Os efeitos cumulativos para saúde podem manifestar-se em doenças mais graves, tais como depressão, disfunções reprodutivas como infertilidade e impotência, anomalias congênitas, câncer, Parkinson, entre outros.

Percebe-se, também, que o manejo de agrotóxicos em sua grande maioria é realizado em ambientes abertos, o que faz com que o vento transporte essas substâncias tóxicas aos ambientes próximos, levando não somente a intoxicação do aplicador, mas também às comunidades vizinhas. A ingestão de alimentos durante a aplicação também pode intoxicar o aplicador pela via oral. Existem outras vias de absorção, como a dérmica, durante o manuseio e preparo do produto e a inalatória, sendo esta última a forma mais rápida de absorção, o que a torna um importante fator de risco. (Levantamento de agrotóxicos e utilização de equipamento de proteção individual entre os agricultores da região de araras, 2009)

No que concerne a integração dos agrotóxicos e sua interação com o DNA, sabe-se que esses são capazes de gerar danos ao DNA pela sua capacidade genotóxica e mutagênica. Grande parte desses compostos químicos geram lesões no DNA, que afetam a estrutura primária do DNA, tais como substituição ou incorporação errônea de nucleotídeos, provocados por estresse oxidativo e até mesmo quebras simples e/ou duplas das cadeias de DNA. Caso esse dano não seja reparado, a célula não entra em apoptose, as mutações acontecem, acarretando o aparecimento de doenças como o câncer (Pedroso, et al., 2021)

Quanto ao envolvimento genético, ao expor as células A549 de câncer de pulmão de células não pequenas a diferentes concentrações de pendimetalina e

trifluralina, observou-se que esses compostos provocaram mudanças na expressão gênica, a partir da inibição do apoptose, o que propiciou o crescimento e a proliferação das células cancerígenas nas células A549 de câncer de pulmão de células não pequenas (Sarigöl-kiliç; Ündeğer-bucurgat, 2018). O herbicida ácido diclorofenoxiacético (2,4D), também causou lesão e inflamação ao tecido pulmonar identificados através de testes em camundongos, amostras pulmonares e líquido broncoalveolar (BALF). Durante a exposição crônica induzida por 2,4-D, foram identificados os genes alterados relacionados à via do câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) como o *Itgb1*, *Cdk6*, *NF-κB1*, *p53* e *Apaf1*. Concluíram então, que essa substância provoca alterações na histologia pulmonar e desregula a principal via do CPPC (Kaur et al., 2021). É conhecido que o 2,4D pertence ao grupo 2B da IARC, indicando uma possível carcinogenicidade, juntamente com evidências limitadas de que o agente é carcinogênico para humanos e evidências suficientes de que ele é carcinogênico para animais, o que está em concordância com os resultados dos estudos encontrados, os quais foram realizados a partir de experimentos in vivo.

A atrazina, apesar de ser inserida no grupo das substâncias medianamente tóxicas pela ANVISA, e sua carcinogenicidade não ser comprovada pela IARC, estudos trazem possíveis ligações desta com o câncer. Embora uma pesquisa antiga de 2004 não tenha comprovado sua associação com a incidência de câncer, devido ao fator de confusão tabagismo, outras pesquisas mais recentes demonstram a possível relação deste agrotóxico com o câncer pulmonar. A nanoencapsulação do pesticida ATZ, com o intuito de auxiliar na entrega de agroquímicos às plantas-alvo, acaba alterando a biorreatividade, estimulando mais necrose e inflamação nas células epiteliais alveolares tipo 1 do pulmão humano em comparação com a ATZ ou a nanocápsula de poli (epsilon-caprolactone) (Moore et al., 2022). Há aumento significativo no risco de câncer de pulmão devido às misturas de agrotóxicos, entre os indivíduos que utilizavam a combinação de acetocloro e atrazina, em comparação com aqueles que não faziam uso desses produtos químicos (Lerro *et al.*, 2015).

Foram examinadas outras modificações celulares provocadas pelo uso de agrotóxicos. Dentre essas modificações, destaca-se o aumento significativo de ocorrências de lesões proliferativas alveolares, lesões pré-neoplásicas no epitélio bronquiolar e anomalias linfáticas em ratos submetidos à combinação de malationa(M) e estradiol(E2), em comparação com os grupos de controle. Além disso, estudos moleculares revelaram uma expressão mais elevada das proteínas c-ErbB2,

relacionadas ao ciclo celular, apoptose e migração, bem como da proteína Rho-A, associada à progressão do ciclo celular e oncogênese, nos animais tratados com a combinação de M+E2 (Echiburú-Chau; Calaf, 2008). Foi visto também em testes *in vitro* e *in vivo*, que o inseticida cipermetrina estimulou os macrófagos a promoverem a metástase de células cancerígenas pulmonares de Lewis em modelos *in vitro* e *in vivo* (Huang et al., 2018). Testes em camundongos, apontaram a cipermetrina como mutagênica e genotóxica, autora de anormalidades cromossômicas e indução de micronúcleos em cromátides irmãs (Carneiro *et al.*, 2015). Portanto, os resultados desta pesquisa corroboram com a teoria da cancerização de campo, que sugere que o epitélio do trato aerodigestivo foi mutagenizado devido à exposição a agentes carcinogênicos, resultando em múltiplas mudanças moleculares nas células e, finalmente, levando à carcinogênese (Júnior, 2002).

Constata-se que os distúrbios metabólicos são frequentemente observados em células cancerígenas. É de conhecimento científico, que um desencadeador comum do câncer é o estresse oxidativo induzido pela presença de elétrons livres na molécula de oxigênio (O₂). Devido à alta reatividade das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), estas moléculas em níveis elevados causam danos irreparáveis através de reações oxidativas em lipídios, proteínas e no material genético do DNA. Há suspeitas de que essas alterações nessas estruturas estejam relacionadas ao desenvolvimento de várias condições patológicas em seres humanos, incluindo o câncer (Cutler, 2005). Um inseticida recorrente na agricultura brasileira, o glifosato, foi relacionado com a presença de estresse oxidativo em humanos ao encontrarem biomarcadores de estresse oxidativo na urina de 268 agricultores do sexo masculino de Iowa e da Carolina do Norte (EUA), selecionados com base no uso ocupacional de glifosato recente e ao longo da vida, em comparação com homens de outras ocupações, podendo indicar, assim, o potencial carcinogênico deste herbicida (Chang et al., 2023).

Em relação ao tipo histológico mais frequente, os estudos encontrados corroboram com os dados epidemiológicos atuais, os quais apontam o adenocarcinoma como o mais prevalente subtipo histológico entre homens e mulheres. Percebe-se, também, que o adenocarcinoma é o câncer de pulmão mais comum em indivíduos não fumantes. Dentre os fatores que contribuem para isso, destacam-se exposições ocupacionais, exposição ao fumo passivo, contato com radiação ionizante, presença de gás radônio e predisposição genética hereditária,

entre outros (Schabath; Cote, 2019). Verificou-se, também, que inseticida clorpirifós está relacionado com a incidência de câncer de pulmão do tipo adenocarcinoma em decorrência do contato crônico com esta substância (Lee *et al.*, 2004). Uma outra ocorrência deste tipo histológico foi observada em testes *in vivo*, nos quais foram conduzidos ensaios experimentais em camundongos. Foram administradas diferentes concentrações de arsênico e seus compostos derivados, incluindo o ácido dimetilarsínico (DMA), conhecido por sua capacidade como promotor tumoral multissítio. Com base nos resultados, chegaram à conclusão de que o uso isolado do DMA, do arsênico e da combinação de arsênico com DMA resultou em um aumento significativo de adenocarcinomas pulmonares em comparação com a população de camundongos do grupo controle (Tokar; Diwan; Waalker, 2012).

Algumas estratégias são utilizadas com a pretensão de combater a proliferação anormal de células no câncer pulmonar, tais como os inibidores de tirosina quinases que são utilizados contra o fator de crescimento epidérmico (EGFR). No entanto, as inserções do exon 20 do receptor do *EGFR* e do gene do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano *HER2* são caracterizadas por uma resposta fraca aos inibidores de tirosina quinase (Kirchner *et al.*, 2021). Nesse mesmo contexto, uma pesquisa experimental identificou que 71% dos indivíduos selecionados com estágio extenso de câncer de pulmão de pequenas células (CPCP) que foram expostos a agrotóxicos, teve o receptor do fator de crescimento epidérmico HER-2/neu superexpresso. Dessa forma, é relevante entender que a superexpressão de HER-2/neu tem sido associada a uma baixa sobrevida global e ao desenvolvimento de fenótipos metastáticos. Um estudo experimental ratifica a literatura, ao revelar que o HER-2/neu é ativado por diversos inseticidas e fungicidas de diferentes classes químicas. Dos 53 pacientes com superexpressão de HER-2/neu, constatou-se a exposição a agrotóxicos em 41 pacientes (77,4%) (Potti *et al.*, 2005). Diante disso, algumas medidas protetivas a nível celular e molecular podem ser implementadas a fim de que se possa auxiliar no combate desta doença.

No presente trabalho foram encontrados estudos sobre o potencial antitumorigênico pulmonar do composto orgânico deguelina, um derivado do inseticida natural rotenona. Em um ensaio experimental *in vitro*, células humanas de câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) e células epiteliais pulmonares normais foram utilizadas para avaliar a capacidade antitumorigênica da deguelina. As observações finais dos autores foram a regulação direta da via de sinalização do fator

de crescimento epidérmico (EGFR) e a redução do nível da proteína MCL-1 de maneira dependente de ubiquitina, o que consequentemente ativou a apoptose (Gao et al., 2020). Sabe-se que a MCL-1 promove a longevidade nas células, sendo frequentemente amplificada em câncer do pulmão, e é de interesse científico e clínico o desenvolvimento de inibidores eficazes e mais precisos da MCL-1 (Nangia et al., 2018). Em um estudo realizado em 2022, foi observado que níveis elevados de galectina-1 estavam correlacionados com uma redução na sobrevida global de pacientes com CPPC, o que ressalta sua relevância clínica como biomarcadores. Além disso, baseado no modelo in vivo, sugere-se que a inibição da galectina-1 pode representar uma promissora abordagem terapêutica para pacientes com prognóstico desfavorável (Corral et al., 2022). Nesse cenário, foi demonstrado que este composto natural também diminuiu a expressão da galectina-1, que está envolvida em processos fisiológicos tumorais, e consequentemente, induziu morte celular significativa das células de carcinoma de células escamosas pulmonar (CEC) in vitro (Yan et al., 2016).

É relevante observar, também, que certos tecidos cancerígenos emitem fatores pró-angiogênicos, cuja produção pode ser desencadeada por diversos elementos, tais como a hipóxia, citocinas, fatores de crescimento, baixo PH, oncogenes superexpressos, macrófagos e células do sistema imunológico que se infiltram nos tumores. Desse modo, quando células tumorais formam nódulos no estroma, precisam interagir com células circundantes, como macrófagos, fibroblastos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas. Isso pode estimular a angiogênese, seja através da liberação direta de fatores angiogênicos, como VEGFs, pelas células tumorais, ou através da cooperação com macrófagos que também liberam esses fatores (Popper, 2016). Assim sendo, o emprego da deguelina mostrou-se eficaz na redução do tamanho do tumor de forma significativa em comparação ao grupo controle. A expressão de VEGF-D diminuiu nos tumores tratados, indicando função de inibição do crescimento de novos vasos linfáticos. Outros achados foram interessantes, como a redução na marcação de CD31 e Prox-1, sugerindo menos vasos sanguíneos e linfáticos nos tumores tratados (Hu et al., 2010).

Este composto também exerce outras atividades antiangiogênicas e anticancerígenas através da modulação do HIF-1 α (Oh et al., 2008), cujo aumento da expressão em fibroblastos através de hipóxia induziu a conversão de fibroblastos normais em fibroblastos associados ao câncer pulmonar em outros estudos, podendo

dessa forma servir como estratégia promissora para a terapia ao direcionar sua expressão (Zhang et al., 2021). Por fim, os efeitos inibidores do deguelina e derivados foram avaliados em várias linhagens de células epiteliais brônquicas humanas, incluindo células normais e cancerosas. Os resultados apontam que todas as células que mimetizaram células epiteliais brônquicas na carcinogênese pulmonar pré-maligna e maligna foram sensíveis a deguelina e ao seu derivado SH-14, sugerindo o potencial quimio preventivo e terapêutico. Este derivado não apresentou efeitos nas células epiteliais, o que sugere ser menos citotóxico para células epiteliais pulmonares normais em comparação com a deguelina (Kim et al., 2008).

Neste cenário, a deguelina por ser um agrotóxico natural e por apresentar potencial benéfico contra o câncer pulmonar, como também ser inofensivo às células humanas saudáveis, pode ser utilizado como alternativa aos inseticidas cancerígenos para fins de aplicação em larga escala na agricultura brasileira.

Por fim, a busca por informações relevantes envolve a necessidade de filtrar uma grande quantidade de dados imprecisos, desatualizados ou irrelevantes. Além disso, durante a pesquisa para este trabalho, notou-se a dificuldade de acesso aos portais de transparência dos órgãos e agências públicas responsáveis por fiscalizarem e liberarem os agrotóxicos no país. Com o intuito de obter informações com credibilidade, foram encaminhados e-mails para os referidos órgãos: ANVISA, AGROFIT e APEVISA, porém, nenhuma das agências responderam. Portanto, não foi possível acessar uma lista recente e completa contendo todos os agrotóxicos liberados para as culturas no Brasil e no Estado de Pernambuco.

6 CONCLUSÃO

Portanto, é possível relacionar os agrotóxicos com a neoplasia pulmonar. A principal temática dos estudos era sobre a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento do câncer pulmonar. A maioria dos artigos demonstraram evidências robustas da relação da exposição crônica destes compostos e o desenvolvimento de tumores pulmonares, evidenciando alterações moleculares e genéticas provocadas pelos agrotóxicos. Além disso, nota-se a variedade de estudos abordando os efeitos protetores da deguelina no combate ao câncer pulmonar, pois este composto se revelou uma opção promissora para ser considerada em terapias contra a doença,

embora seja necessário conduzir mais estudos na área para confirmar sua eficácia e segurança em seres humanos. Contudo, apesar de existirem estudos que demonstram essa associação, é necessário promover o incentivo de mais pesquisas sobre o potencial carcinogênico em humanos dos agrotóxicos que ainda liberados para uso, a fim de que os órgãos responsáveis proíbam seu uso em território nacional. Por fim, os EPIs mostraram-se cruciais para a proteção da população de maior risco a contaminação por agrotóxicos. Todavia, é necessário rever a implementação da regulamentação dos EPIs, visto que existem normas bem definidas pelos países quanto ao seu uso adequado, porém a lei não se cumpre na prática. Esta situação resulta na exposição e contaminação por agrotóxicos e, principalmente, no aumento dos casos de neoplasias, sobretudo do câncer pulmonar.

REFERÊNCIAS

- ALAVANJA, M. C. R. et al. Pesticides and Lung Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 160, n. 9, p. 876–885, 1 nov. 2004.
- AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 156, n. 1, p. 320–332, 1997.
- AMOS, C. I. et al. A susceptibility locus on chromosome 6q greatly increases risk lung cancer risk among light and never smokers. **Cancer research**, v. 70, n. 6, p. 2359, 3 mar. 2010.
- ANVISA. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 347, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2002**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0347_16_12_2002.html>. Acesso em: 10 jul. 2023.
- ANVISA. **Publicada reclassificação toxicológica de agrotóxicos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/publicada-reclassificacao-toxicologica-de-agrotoxicos>>. Acesso em: 7 jul. 2023.
- TOKAR, Erik J. et al. Tumors and proliferative lesions in adult offspring after maternal exposure to methylarsonous acid during gestation in CD1 mice. **Archives of Toxicology**, v. 86, n. 6, p. 975-982. jun. 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-012-0820-8>. Acesso em 5 jul. 2023.
- BARBONE, F. et al. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. **Chest**, v. 112, n. 6, p. 1474–1479, 1 dez. 1997.
- BARRY, Kathryn Hughes. et al. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. **Cancer Causes & Control**, v. 23, n.6, p. 807-818. jun. 2012. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/41485252>. Acesso em 25 mar. 2022.
- BEDOR, C.N.G. **Estudo do potencial carcinogênico dos agrotóxicos empregados na fruticultura e sua implicação para a vigilância da saúde**. 2008.115 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Recife, 2008.
- BERMAN, D. W.; CRUMP, K. S. A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. **Critical reviews in toxicology**, v. 38 Suppl 1, p. 49–73, 2008.
- BONNER, Matthew R. et al. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. **Cancer causes e control**, v. 21, n. 6, p. 871-877. fev. 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-010-9514-9>. Acesso em 25 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n 682, de 2 de maio de 2022, dispõe sobre produtos saneantes desinfestantes. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6431325/RDC_682_2022_.pdf/f492a32e-0490-4f27-a616-333fea2a7fa7. Acesso em 5 jul. 2023.

BREY, C. et al. Lung cancer related to occupational exposure: an integrative review. **Revista Gaucha de Enfermagem**, v. 41, 2020.

CABRÉRA, Leila. et al. Lung Cancer in the French West Indies: Role of Sugarcane Work and Other Occupational Exposures. *Internacional Journal of environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 20, n.p., out. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/20/13444>. Acesso em 5 jul. 2023.

CAPELOZZI, V. L. Papel da imuno-histoquímica no diagnóstico do câncer de pulmão. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 4, p. 375–382, 2009.

CARLOS, S. et al. *Oncologia Básica*. 2012.

CARNEIRO, F. F, et al. (Org.) **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CARVALHO EPIDEMIOLOGIA, H. et al. Câncer de Pulmão Capítulo 4 Anatomia topográfica x planos de tratamento. [s.d.].

CEBM. **Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford**. Disponível em: <<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>>. Acesso em: 2 set. 2023.

CHANG, V. C. et al. Glyphosate exposure and urinary oxidative stress biomarkers in the Agricultural Health Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 115, n. 4, p. 394–404, 11 abr. 2023.

CHRISTIANI, David C. Ambient Air Pollution and Lung Cancer: Nature and Nurture. **ATS Journals**, v. 204, n. 7, p. 752-753, out. 2021. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202107-1576ED?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em 5 jul. 2023.

COGGON, David; PANNETT, Brien; WINTER, Paul. Mortality and Incidence of Cancer at Four Factories Making Phenoxy Herbicides. **British Journal of Industrial Medicine**, v. 48, n. 3, p. 173-178, mar. 1991. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/27727150>. Acesso em 5 jul. 2023.

CORRAL, J. M. et al. Galectin-1, a novel promising target for outcome prediction and treatment in SCLC. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 156, 1 dez. 2022.

CUTLER, R. G. Oxidative Stress Profiling: **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1055, n. 1, p. 93–135, 1 dez. 2005.

CYPEL, Y.; KANG, H. Mortality Patterns of Army Chemical Corps Veterans Who were Occupationally Exposed to Herbicides in Vietnam. **Annals of Epidemiology**, v. 20, n. 5, p. 339–346, 1 maio 2010.

DECRETO Nº4074. **DECRETO Nº 4.074, DE 4 DE JANEIRO DE 2002**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/d4074.htm>. Acesso em: 8 set. 2023.

DENISENKO, T. V.; BUDKEVICH, I. N.; ZHIVOTOVSKY, B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma. **Cell death & disease**, v. 9, n. 2, 1 fev. 2018.

DEVESA, S. S. et al. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. **International Journal of Cancer**, v. 117, n. 2, p. 294–299, 1 nov. 2005.

ECHIBURÚ-CHAU, C.; CALAF, G. M. Rat lung cancer induced by melathion and estrogen. **International Journal of Oncology**, v. 33, n. 3, p. 603–611, 1 set. 2008.

FORASTIERE, F. et al. Cancer among farmers in central Italy. **Scandinavian journal of work, environment e health**, v. 19, n.6, p. 382-389. dez. 1993. Disponível em: https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=1458. Acesso em 5 jul. 2023.

FREEMAN, L. E. B. et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. **American journal of epidemiology**, v. 162, n. 11, p. 1070–1079, dez. 2005.

GANESH, B. et al. A case-control study of risk factors for lung cancer in Mumbai, India. **Asian pacific journal of cancer prevention**, v.12, n.2, p. 357-362, 2011. Disponível em: <https://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:21545194&key=2011.12.2.357>. Acesso em 5 jul. 2023.

GAO, F. et al. Deguelin suppresses non-small cell lung cancer by inhibiting EGFR signaling and promoting GSK3β/FBW7-mediated Mcl-1 destabilization. **Cell Death & Disease 2020 11:2**, v. 11, n. 2, p. 1–15, 21 fev. 2020.

GHARIBVAND, L. et al. The Association between Ambient Fine Particulate Air Pollution and Lung Cancer Incidence: Results from the AHSMOG-2 Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 3, p. 378, 2017.

GONG, Wangang et al. Cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) is a candidate diagnostic biomarker for early non-small cell lung cancer. **Translational cancer research**, v. 9, n. 1, p. 95-103, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798208/>. Acesso em 25 jul. 2023

GOVINDAN, R. et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 28, p. 4539–4544, 1 out. 2006.

HESS, C. A. et al. E-CIGARETTES AS A SOURCE OF TOXIC AND POTENTIALLY CARCINOGENIC METALS. **Environmental research**, v. 152, p. 221, 1 jan. 2017.

HOU, L. et al. Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 17, n. 3, p. 302–307, maio 2006.

HU, J. et al. Deguelin—An inhibitor to tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by downregulation of vascular endothelial cell growth factor-D in lung tumor model. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 10, p. 2455–2466, 15 nov. 2010.

HUANG, F. et al. Cypermethrin Promotes Lung Cancer Metastasis via Modulation of Macrophage Polarization by Targeting MicroRNA-155/Bcl6. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, v. 163, n. 2, p. 454–465, 1 jun. 2018.

HU, Wensi. et al. Rotenone induces apoptosis in human lung cancer cells by regulating autophagic flux. **Iubmb life - research communication**, v. 68, n. 5, p. 388- 393. mai. 2016. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.1493>. Acesso em 20 jun. 2023.

IARC. **Agentes Classificados pelas Monografias da IARC, Volumes 1–134 - Monografias da IARC sobre a Identificação de Perigos Carcinogênicos para Humanos**. Disponível em: <<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>>. Acesso em: 14 jul. 2023.

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. MEETING (2004: LYON, F.; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines**. [s.l.] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2007.

IBGE. **Produção Agropecuária em Pernambuco | IBGE**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/pe>>. Acesso em: 2 ago. 2023.

INCA. **Tabagismo — Instituto Nacional de Câncer** -. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/aceso-a-informacao/perguntas-frequentes/tabagismo>>. Acesso em: 5 jul. 2023.

INCA. Carcinoma de pequenas células de pulmão. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, n. 3, p. 149–152, 30 set. 2003.

INCA. Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho e ao Ambiente 2ª edição revista e atualizada Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2010.

INCA. Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho - INCA. 2013.

INCA. AMBIENTE, TRABALHO E CÂNCER: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, TOXICOLÓGICOS E REGULATÓRIOS. 2021.

INCA. **Neoplasia maligna da traqueia, dos brônquios e dos pulmões (taxas ajustadas) — Instituto Nacional de Câncer - INCA**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/por-neoplasia-taxas-ajustadas/traqueia-bronquios-pulmoes>>. Acesso em: 26 ago. 2023a.

INCA. **Agrotóxico — Instituto Nacional de Câncer** -. Disponível em:

<<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>>. Acesso em: 26 ago. 2023b.

Ji, Bin-Chuan. et al. Induction of DNA damage by deguelin is mediated through reducing DNA repair genes in human non-small cell lung cancer NCI-H460 cells. **Oncology Reports**, v. 27, n. 4, p. 959-964. abr. 2012. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/or/27/4/959>. Acesso em 5 jul. 2023.

JIN, C. et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via $\gamma\delta$ T Cells. **Cell**, v. 176, n. 5, p. 998- 1013.e16, 21 fev. 2019.

JONSSON, S. et al. Familial Risk of Lung Carcinoma in the Icelandic Population. **JAMA**, v. 292, n. 24, p. 2977–2983, 22 dez. 2004.

JÚNIOR, Maurício. Pesquisa de mutações nos genes p53 e K-ras em pacientes com carcinoma brônquico atendidos no serviço de oncopneumologia FCM/UNICAMP. Campinas, p.(1-130), julho, 2002. Disponível em:file:///C:/Users/spine/Downloads/PerroudJunior_MauricioWesley_M.pdf. Acesso em 5 ago. 2023.

KAUR, G. et al. Exposures to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid with or without endotoxin upregulate small cell lung cancer pathway. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 1–13, 1 dez. 2021.

KIM, Byungmi et al. Occupational Exposure to pesticides and lung cancer risk: a propensity score analyses. **Cancer research and treatment**, v.54, n.1, p. 130-139, mar. 2021. Disponível em: <https://www.ecrt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2020.1106>. Acesso em 5 jul. 2023.

KIM, W. Y. et al. A novel derivative of the natural agent deguelin for cancer chemoprevention and therapy. **Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)**, v. 1, n. 7, p. 577–587, dez. 2008.

KIRCHNER, M. et al. The immune microenvironment in EGFR- and ERBB2-mutated lung adenocarcinoma. **ESMO open**, v. 6, n. 5, 1 out. 2021.

LEE, W. J. et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 23, p. 1781–1789, 1 dez. 2004.

LEITE DE OLIVEIRA, M.; GONÇALVES, J.; NETO, M. Segurança na aplicação de agrotóxicos em cultura de batata em regiões montanhosas. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 30, n. 112, p. 15–25, dez. 2005.

LERRO, Catherine C. et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. **Cancer Causes & Control**, v. 30, p. 311-322, fev. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10552-019-01140-y#article-info>. Acesso em 25 mar. 2023.

LERRO, C. C. et al. Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. **International journal of cancer**, v. 137, n. 5, p. 1167–1175, 1 set. 2015.

LEVANTAMENTO DE AGROTÓXICOS E UTILIZAÇÃO DE EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL ENTRE OS AGRICULTORES DA REGIÃO DE ARARAS. *Arquivos do instituto biologico*, v. 76, n.1, n.p, jan./mar. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aib/a/c9fJGQbVGGDJRxffHTyZmDk/?lang=pt>. Acesso em 5 ago. 2023.

LI, Wei. et al. Deguelin inhibits non-small cell lung cancer via down-regulating Hexokinases II-mediated glycolysis. ***Oncotarget***, v. 8, n. 20, p. 32586-32599, mai. 2017. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/article/15937/text/>. Acesso em 5 jul. 2022.

LI, Wei. et al. Repression of Noxa by Bmi1 contributes to deguelin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells. ***Journal of Cellular and Molecular Medicine***, v. 22, n. 12, p. 6213-6227. set. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.13908>. Acesso em 5 jul. 2023.

LYNGE, E. A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. ***British Journal of Cancer***, v. 52, n.2, p. 259–270, ago. 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1977109/>. Acesso em 5 jul. 2023.

MENGA, Alessio. et al. Glufosinate constrains synchronous and metachronous metastasis by promoting anti-tumor macrophages. ***EMBO Molecular Medicine***, v. 12, n. 10, n.p., out. 2020. Disponível em: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201911210>. Aesso em 4 abr. 2021.

MINICHILLI, F. et al. Risk Factors for Lung Cancer in the Province of Lecce: Results from the PROTOS Case–Control Study in Salento (Southern Italy). ***International Journal of Environmental Research and Public Health*** 2022, Vol. 19, Page 8775, v. 19, n. 14, p. 8775, 5 jul. 2023.

MOORE, A. J. S. et al. Bioreactivity of a novel poly(epsilon-caprolactone) nanocapsule containing atrazine with human lung alveolar epithelial cells. ***Environmental Science: Nano***, v. 9, n. 6, p. 2134–2148, 16 jun. 2022.

MOTTA VEIGA, M. et al. A contaminação por agrotóxicos e os Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) Contamination by pesticides and Personal Protective Equipment (PPE). ***Rev. bras. Saúde ocup***, v. 32, n. 116, p. 57–68, 2007.

NANGIA, V. et al. Exploiting MCL1 Dependency with Combination MEK + MCL1 Inhibitors Leads to Induction of Apoptosis and Tumor Regression in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. ***Cancer discovery***, v. 8, n. 12, p. 1598–1613, 1 dez. 2018.

OH, S. H. et al. Identification of novel antiangiogenic anticancer activities of deguelin targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha. ***International Journal of Cancer***, v. 122, n. 1, p. 5–14, 1 jan. 2008.

PACHECO, Fernando Azevedo; PASCHOAL, Marcos Eduardo Machado; CARVALHO, Maria da Glória da Costa. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. ***Pneumol***, v. 28, n. 3, p. 143-149. mai. 2002.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jpneu/a/BCwGD7PTDz4sBR9stDxLgbQ/?format=pdf>. Acesso em 5 jul. 2023.

PASCHOAL, M. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO. 2023.

PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT. Occupational Safety and Health Administration, [2022?]. Disponível em <https://www.osha.gov/personal-protective-equipment>. Acesso em 2 ago. 2023.

PERSON, Rachel J. et al. Chronic inorganic arsenic exposure in vitro induces a cancer cell phenotype in human peripheral lung epithelial cells. **Science Direct**, Estados Unidos, v. 286, n. 1, p. 36-43, jul. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X15001052?via%3Di> hub. Acesso em 24 jun. 2023.

POPPER, Helmut H. Progression and metastasis of lung cancer. **Cancer and metastasis reviews**, v.35, n.1, p. 75-91, mar. 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-016-9618-0>. Acesso em 24 jan. 2022

PORTARIA MTP Nº 2175. **Norma Regulamentadora Nº 6 DE 06/07/1978 - Federal - LegisWeb**. Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=248139>>. Acesso em: 7 set. 2023.

POTTI, A. et al. HER-2/neu and CD117 (c-kit) overexpression in patients with pesticide exposure and extensive stage small cell lung carcinoma (ESSCLC). **Journal of carcinogenesis**, v. 4, 9 jun. 2005.

QI, C.; SUN, SW; XIONG, XZ. Lung Cancer: Mechanisms Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. * *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 17, p. 2603- 2621. set. 2022. Disponível em: <https://www.dovepress.com/from-copd-to-lung-cancer-mechanisms-linking-diagnosis-treatment-and-pr-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>. Acesso em 24 mar. 2023.

ROONEY, Mary R. et al. Urinary 2,5-dichlorophenol and 2,4-dichlorophenol concentrations and prevalent disease among adults in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). **BMJ Journals - Occupational e environmental medicine**, v. 76, n. 3, p. 181-188, mar. 2019. Disponível em: <https://oem.bmj.com/content/76/3/181.long>. Acesso em 3 ago. 2023.

RÚBIA, Flávia. Avaliação dos efeitos da inibição da via Rho/Rho-quinase na adesão de eosinófilos de pacientes com anemia falciforme e no modelo de inflamação pulmonar em camudongos com anemia falciforme. Campinas, p.(1-148), fevereiro, 2015. Disponível em:file:///C:/Users/spine/Downloads/Pallis_FlaviaRubia_D.pdf. Acesso em 4 ago. 2023.

RUSIECKI, J. A. et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. **International Journal of Cancer**, v. 118, n. 12, p. 3118–3123, 15 jun. 2006.

RUSIECKI, Jennifer A. et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to atrazine in the Agricultural Health Study. **Journal of the national cancer institute**,

v. 96, n. 18, p. 1375-1382, set. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/96/18/1375/2520976?login=false>. Acesso em 25 abr. 2021.

SARIGÖL-KILIÇ, Z.; ÜNDEĞER-BUCURGAT, Ü. The Apoptotic and Anti-apoptotic Effects of Pendimethalin and Trifluralin on A549 Cells In Vitro. **Turkish journal of pharmaceutical sciences**, v. 15, n. 3, p. 364–369, 1 dez. 2018.

SARPA, Márcia; FRIEDRICH, Karen. Exposição a agrotóxicos e desenvolvimento de câncer no contexto da saúde coletiva: o papel da agroecologia como suporte às políticas públicas de prevenção do câncer. **Saude debate**, v. 46, n. 2, p. 407-425, jun. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/CdSW8F5TTRNGTBxM4rzWySj/?lang=pt>. Acesso em 06 jun. 2023.

SCHABATH, M. B.; COTE, M. L. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1563–1579, 2019.

SIDDHARTHA DEVARAKONDA, M.D et al. Genomic Profiling of Lung Adenocarcinoma in Never-Smokers. **Journal of Clinical Oncology**, Estados Unidos, v. 39, n. 33, p. 3747-3758, nov. 2021. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01691>. Acesso em 02 marc. 2022.

SOLER V, T.; ISAMITT D, D.; CARRASCO A, O. Yield of biopsy, brushing and bronchial washing through fiberbronchoscopy in the diagnosis of lung cancer with visible lesions. **Revista médica de Chile**, v. 132, n. 10, p. 1198–1203, out. 2004.

STRAIF, K. et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. **The lancet oncology**, v. 10, n. 5, p. 453–454, 1 maio 2009.

TAKALA, J. Eliminating occupational cancer. **Industrial Health**, v. 53, n. 4, p. 307, 17 set. 2015.

TANG, M. SHONG et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 43, p. 21727–21731, 22 out. 2019.

TOKAR, E. J.; DIWAN, B. A.; WAALKES, M. P. Renal, hepatic, pulmonary and adrenal tumors induced by prenatal inorganic arsenic followed by dimethylarsinic acid in adulthood in CD1 mice. **Toxicology letters**, v. 209, n. 2, p. 179–185, 7 mar. 2012.

TRAVIS, W. D. et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 6, n. 2, p. 244–285, 1 fev. 2011.

TRAVIS, W. D. Pathology of Lung Cancer. **Clinics in Chest Medicine**, v. 32, n. 4, p. 669–692, 1 dez. 2011.

TRAVIS, W. D. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 10, n. 9, p. 1243–1260, 1 set. 2015.

UEHARA, C.; SANTORO, I. L.; JAMNIK, S. Câncer de pulmão: comparação entre os sexos. **Jornal de Pneumologia**, v. 26, n. 6, p. 286–290, dez. 2000.

UEHARA, César; JAMNIK, Sérgio; SANTORO, Ilka Lopes. Câncer de Pulmão. **Medicina**, Ribeirão Preto, v.31, n.2, p. 266-276, abr./jun. 1998. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7673/9211>. Acesso em 30 jun. 2023.

VINEIS, P. et al. Tobacco and Cancer: Recent Epidemiological Evidence. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 2, p. 99–106, 21 jan. 2004.

WILKINSON, P. et al. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 54, n. 2, p. 101–107, 1 fev. 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, O. IARC Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. 2015.

YAN, B. et al. Deguelin Induces the Apoptosis of Lung Squamous Cell Carcinoma Cells through Regulating the Expression of Galectin-1. **International journal of biological sciences**, v. 12, n. 7, p. 850–860, 25 maio 2016.

YAN, Ying. et al. Efficacy of Deguelin and Silibinin on Benzo(a)pyrene-Induced Lung Tumorigenesis in A/J Mice. **Neoplasia**, v. 7, n. 12, p. 1053-1057, dez. 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558605800417>. Acesso em 7 jun. 2023.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do câncer do pulmão. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 1, p. 41–47, jan. 2002.

ZHANG, Y. et al. HIF-1 α is necessary for activation and tumour-promotion effect of cancer-associated fibroblasts in lung cancer. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 25, n. 12, p. 5457–5469, 1 jun. 2021.

ZHAO, Dejian. et al. Deguelin inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of human non-small cell lung cancer cells by regulating NIMA-related kinase 2. **Thoracic Cancer**, v. 8, n. 4, p. 320-327. jul. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1759-7714.12444>. Acesso em 5 jul. 2023.

ZHAO, Honggang; JIAO, Yan; ZHANG, Zuncheng. Deguelin inhibits the migration and invasion of lung cancer A549 and H460 cells via regulating actin cytoskeleton rearrangement. **Internacional Journal of Clinica e Experimental Pathology**, v. 8, n. 12, p. 15582–15590. dez. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730040/>. Acesso em 7 jul. 2023.