

AURELIO CAMPANHARO MATEUS

**COMPOSIÇÃO DO CIGARRO DE TABACO E CANNABIS E SUAS POSSÍVEIS
AÇÕES NA GÊNESE DO CÂNCER DE PULMÃO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Clóvis Andrade Neves

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M425c
2022 Mateus, Aurelio Campanharo, 1997-
Composição do cigarro de tabaco e *Cannabis* e suas
possíveis ações na gênese do câncer de pulmão / Aurelio
Campanharo Mateus. – Viçosa, MG, 2022.
1 dissertação eletrônica (29 f.): il. (algumas color.).

Orientador: Clovis Andrade Neves.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Biologia Geral, 2022.
Referências bibliográficas: f. 24-29.
DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.341>
Modo de acesso: World Wide Web.

1. Pulmões - Câncer. 2. Tabagismo. 3. Fumo - Efeito
fisiológico. 4. Cigarros - Análise. 5. Maconha. 6. Nicotina.
7. Canabinoides. 8. Carcinoma. I. Neves, Clovis Andrade, 1962-
II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Biologia
Geral. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e
Estrutural. III. Título.

CDD 22. ed. 616.99424

Bibliotecário(a) responsável: Bruna Silva CRB6/2552

AURELIO CAMPANHARO MATEUS


**COMPOSIÇÃO DO CIGARRO DE TABACO E *CANNABIS* E SUAS POSSÍVEIS
AÇÕES NA GÊNESE DO CÂNCER DE PULMÃO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Estrutural, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 27 de maio de 2022.

Assentimento:


Aurelio Campanharo Mateus
Autor


Clóvis Andrade Neves
Orientador

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais pelo apoio emocional e financeiro.

À minha namorada que esteve comigo no final dessa caminhada me apoiando.

À Universidade Federal de Viçosa e ao programa de pós graduação em Biologia Celular e Estrutural pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Aos meus amigos que estiveram comigo durante todo esse processo ajudando e apoiando.

Aos professores e profissionais do Programa que dedicaram seu tempo para me ensinar e ajudar ao longo dessa caminhada.

Ao professor Dr. Clóvis, que me aceitou como orientando e dedicou seu tempo e paciência para me orientar na realização da dissertação.

Aos membros da banca de avaliação, que dedicaram um pouco de seu tempo para contribuir com meu trabalho.

À Elizabeth que sempre esteve disposta a ajudar e esclarecer dúvidas.

A todos os colegas do programa que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma na minha formação.

*“Faça o teu melhor nas condições que você tem, enquanto
houver condições melhores, para fazer melhor ainda”.*
(Mario Sérgio Cortella)

RESUMO

MATEUS, Aurelio Campanharo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, maio de 2022. **Composição do cigarro de tabaco e *Cannabis* e suas possíveis ações na gênese do câncer de pulmão.** Orientador: Clóvis Andrade Neves.

O câncer de pulmão é o tipo de câncer que mais mata em todo o mundo, acometendo anualmente milhões de pessoas. É classificado em câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e câncer de pulmão de células pequenas (SCLC), sendo o NSCLC o tipo mais comum, representando 85% dos casos. Seus sintomas são muito variados, visto que se dá devido aos efeitos locais do tumor e os tratamentos atuais ainda são pouco eficientes nos estágios mais avançados. Fatores genéticos e ambientais adversos podem favorecer a gênese do câncer de pulmão, ainda que o principal fator de risco continue sendo o tabagismo. Com o objetivo de discutir o potencial carcinogênico da fumaça da *Cannabis* (maconha) em comparação com a do tabaco, foi realizada uma revisão bibliográfica analisando os constituintes químicos da fumaça do cigarro de tabaco e de maconha buscando antever se a mesma apresenta risco semelhante ao da fumaça do tabaco na gênese desta patologia. No cigarro de tabaco são encontradas diversas substâncias que possuem potencial carcinogênico sendo a nitrosamina cetônica derivada da nicotina (NNK) e vários hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH) tidos como os principais. O cigarro de maconha é consumido de forma muito semelhante ao cigarro de tabaco, fazendo com que o usuário também seja exposto a substâncias tóxicas provenientes da queima da maconha. Na fumaça da maconha o NNK está ausente, porém contém PAHs juntamente com outras substâncias com ações potencialmente carcinogênicas. Algumas pesquisas envolvendo estudos de casos conectam o uso da maconha com o câncer de pulmão. Contudo, estudos específicos relacionando diretamente os componentes da fumaça da maconha com o câncer de pulmão, sob nosso ponto de vista, são ainda insuficientes. Embora muitas substâncias tóxicas e/ou carcinogênicas estejam presentes na fumaça da maconha em concentrações semelhantes às do cigarro comum, não encontramos dados suficientes na literatura consultada que permitam concluir que o uso da maconha possua o mesmo potencial carcinogênico do cigarro do tabaco.

Palavras-chave: Tabagismo. Maconha. Nicotina. Canabinoides. Carcinoma

ABSTRACT

MATEUS, Aurelio Campanharo, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, May, 2022. **Composition of tobacco and *Cannabis* cigarettes and their possible actions in the genesis of lung cancer.** Adviser: Clóvis Andrade Neves.

Lung cancer is the type of cancer that kills the most worldwide, attacking millions of people annually. They are broadly classified into non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC), with NSCLC being the most common type, accounting for 85% of cases. Its symptoms are very varied, as it is due to the local effects of the tumor and current treatments are still ineffective in more advanced stages. Adverse genetic and environmental factors may favor the genesis of lung cancer, although the main risk factor remains smoking. In order to discuss the carcinogenic potential of *Cannabis* (marijuana) smoke in comparison with tobacco smoke, a literature review was carried out analyzing the chemical constituents of tobacco and marijuana smoke, seeking to predict whether it presents a risk similar to that of tobacco. tobacco smoke in the genesis of this pathology. In tobacco cigarettes are found several substances that have carcinogenic potential, being the Nicotine derived Nitrosamine Ketone (NNK) and several polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) considered the main ones. The marijuana cigarette is consumed in a very similar way to the tobacco cigarette, causing the user to also be exposed to toxic substances from the burning of marijuana. In marijuana smoke, NNK is absent, however they contain PAHs along with other substances with potentially carcinogenic actions. Some research involving case studies connects marijuana use with lung cancer. However, specific studies directly relating the components of marijuana smoke with lung cancer, in our view, are still insufficient. Although many toxic and/or carcinogenic substances are present in marijuana smoke in concentrations similar to those of regular cigarettes, we did not find enough data in the consulted literature to allow us to conclude that the use of marijuana has the same carcinogenic potential as tobacco cigarettes.

Keywords: Smoking. Marihuana. Nicotine. Cannabinoids. Carcinoma.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo geral	9
2.2	Objetivos específicos	9
3	REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1	O Sistema Respiratório	10
3.2	O câncer de pulmão	12
3.3	Cigarro de tabaco e de <i>Cannabis</i> (maconha)	16
4	DISCUSSÃO	18
5	CONCLUSÕES	23
6	PERSPECTIVAS	24
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Os pulmões são os órgãos responsáveis pela reposição do oxigênio e eliminação do dióxido de carbono necessárias para o funcionamento celular; sendo, portanto, de extrema importância para a homeostase celular (Murray, 2010; Silverthorn, 2017). Como qualquer outro órgão, os pulmões também estão sujeitos a desenvolverem algumas enfermidades ao longo dos anos, seja por questões genéticas ou ambientais (Romaszko e Doboszynska, 2018).

O tabagismo é considerado o mais importante fator ambiental na gênese do câncer de pulmão influenciando, ao longo do tempo, tanto o fumante ativo, quanto o fumante passivo (Wei et al., 2020; Murphy, 2021).

O câncer de pulmão é classificado amplamente como câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e câncer de pulmão de células pequenas (SCLC) (Thai et al., 2021). Será abordado nesta revisão o câncer de pulmão de células não pequenas, visto que abrange a maior parte dos casos de câncer de pulmão e são afetados pelo cigarro.

De acordo com o Instituto Nacional de câncer, em 2019 houve, no Brasil, 29.354 mortes por câncer de pulmão; sendo 16.733 homens e 12.621 mulheres. No ano de 2020 estima-se que houve 30.200 novos casos de câncer de pulmão, sendo: 17.760 homens e 12.440 mulheres. A taxa de sobrevivências desses pacientes em 5 anos está em torno de 18% (INCA, 2021).

Dentre os milhares de componentes do cigarro comum, são encontrados pelo menos 62 com potencial carcinogênico, sendo 15 deles com ação comprovada em humanos (Hecht, 2006; Moir et al., 2008).

Ações de políticas públicas em todo o mundo têm obtido importantes avanços na diminuição do acesso ao cigarro (Jemal et al., 2010), com apoio e adesão maciça da sociedade. No Brasil os resultados não têm sido diferentes (INCA, 2021), entretanto de uma forma totalmente anacrônica, observa-se uma aceitação cada vez maior do uso do cigarro de *Cannabis* (maconha), como pode ser observado pelos constantes apelos de parte da sociedade no Brasil e em outros países, principalmente do Ocidente; e pelo fato de vários países já terem liberado seu uso recreativo e/ou medicinal.

A questão que se coloca é a seguinte: será que o cigarro de *Cannabis* é menos tóxico do que o cigarro comum? Porque as mesmas sociedades que fizeram

grande esforço pela diminuição do uso do tabaco agora lutam pela liberação do uso da *Cannabis*? Baseados em que critérios tomam esta decisão?

Há trabalhos científicos comprovando que muitas das substâncias tóxicas presentes no tabaco estão também na maconha, algumas em maior concentração (Moir et al., 2008; Wei et al., 2020).

Esta revisão visa compilar os muitos dados presentes na literatura científica sobre a ação do cigarro de tabaco relacionada ao câncer de pulmão, bem como discutir, com base nos trabalhos que comparam a composição do tabaco e da *Cannabis*, suas possíveis ações neste que é o câncer que mais mata em todo o mundo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Discutir, com base na literatura, a ação dos componentes do cigarro de tabaco na gênese do câncer de pulmão e analisar os possíveis efeitos do cigarro de *Cannabis* nesta mesma patologia.

2.2 Objetivos específicos

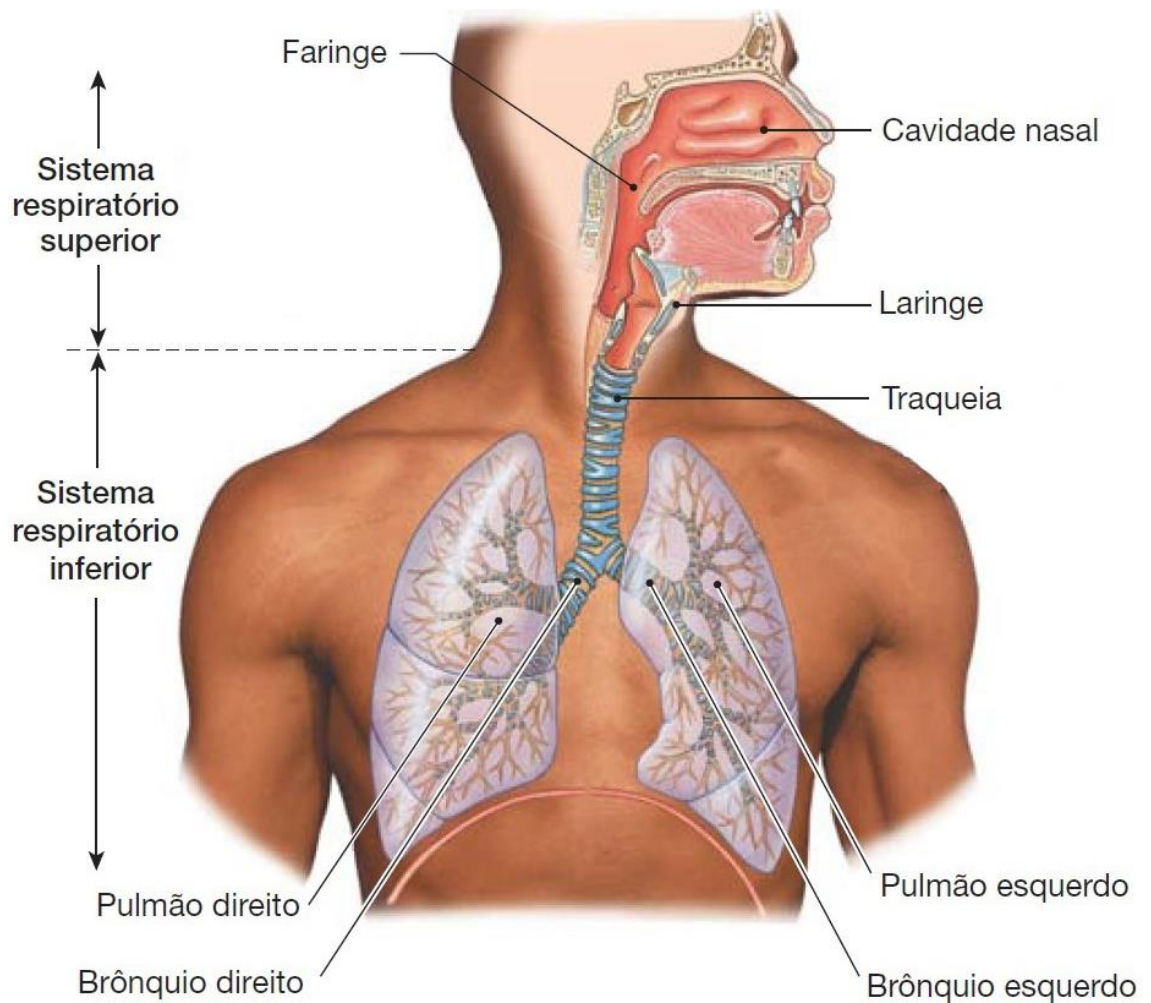
- Indicar as principais substâncias cancerígenas presentes no cigarro de tabaco (comum);
- Indicar as principais substâncias cancerígenas presentes no cigarro de *Cannabis* (maconha);
- Comparar as principais substâncias cancerígenas contidas no cigarro de tabaco e de maconha.
- Argumentar se o potencial do cigarro de *Cannabis* é semelhante ao cigarro comum no desenvolvimento do câncer de pulmão com base nos seus constituintes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 O Sistema Respiratório

O sistema respiratório é responsável pela captação de oxigênio do ambiente externo e sua condução até os vasos sanguíneos e, de forma inversa, pela exalação do gás carbônico produzido pelo metabolismo celular (Junqueira e Carneiro, 2017; Silverthorn, 2017). O sistema respiratório (Figura 1) pode ser dividido em duas partes: a porção superior, que consiste em boca, cavidade nasal, faringe e laringe; e a inferior, que é formada pela traqueia, pelos dois brônquios principais, suas ramificações e pelos pulmões (Guyton, 2020; Silverthorn, 2017).

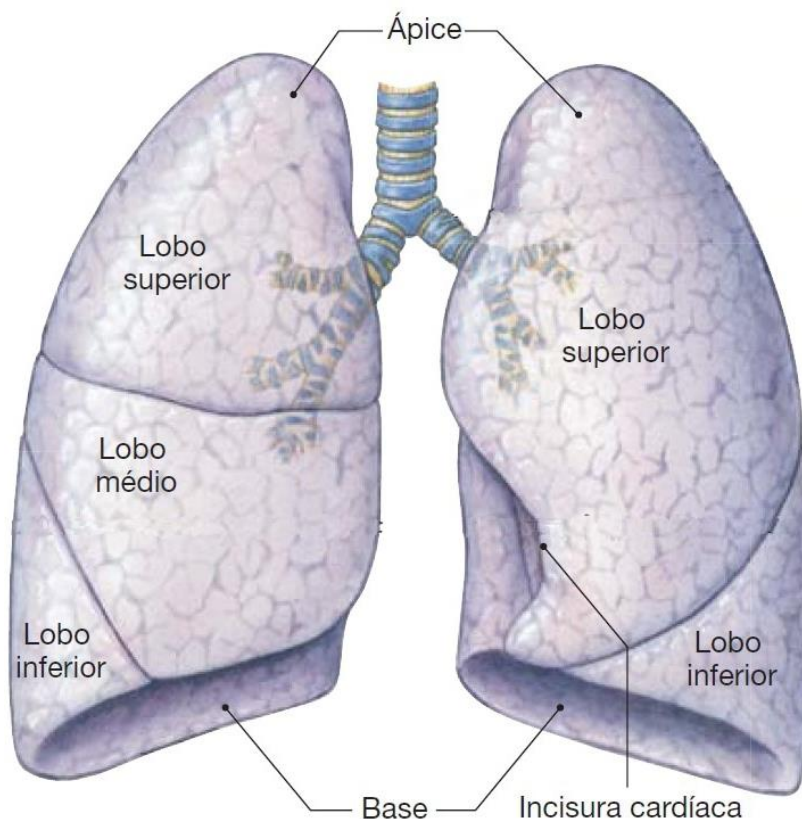
Figura 1. Anatomia do trato respiratório.



Fonte: Modificado a partir do Silverthorn, 2017.

Cada pulmão tem seções chamadas lobos. O pulmão direito tem três lobos (superior, médio e inferior); o pulmão esquerdo é um pouco menor e tem dois lobos (superior e inferior) (Figura 2). Uma membrana fina, coberta por mesotélio e rica em vasos sanguíneos e linfáticos, chamada pleura visceral envolve os pulmões, enquanto outra com as mesmas características envolvendo a parede da cavidade torácica denomina-se pleura parietal (Silverthorn, 2017).

Figura 2. Anatomia dos pulmões.



Fonte: Modificado a partir de Silverthorn, 2017.

Do ponto de vista fisiológico, destaca-se a porção condutora, onde o ar inalado será filtrado, e modificado para condições ótimas de umidade e temperatura enquanto é conduzido para as porções respiratórias, onde efetivamente, ocorrerá a troca gasosa. (Junqueira e Carneiro, 2017; Silverthorn, 2017).

A maior parte da porção condutora das vias respiratórias é revestida por epitélio ciliado pseudoestratificado, sendo as células colunares ciliadas o tipo mais abundante, seguidas pelas células caliciformes. Há ainda as células basais, que não se estendem até a superfície livre do epitélio e são células-tronco, que se multiplicam

continuamente por mitose, originando os demais tipos celulares do epitélio; por fim encontra-se também as células granulares que pertencem ao sistema neuroendócrino difuso. Tal epitélio é denominado epitélio respiratório (Guyton, 2020; Junqueira e Carneiro 2017).

O epitélio respiratório, juntamente com as glândulas encontradas na *lamina propria* são responsáveis pelas modificações do ar inalado para que possa chegar nos alvéolos em condições adequadas (Silverthorn, 2017).

Este epitélio vai se tornando mais baixo à medida que os bronquíolos vão se tornando menos calibrosos, ao passo que nos bronquíolos menores teremos um epitélio simples com poucas células ciliadas. Digno de nota é o fato das células caliciformes não mais ocorrerem nos bronquíolos terminais, onde surgem as células de Clara, que possuem grânulos secretores no citoplasma apical, sendo responsáveis, dentre outras funções, pela produção de surfactante ao nível dos bronquíolos. Nos menores bronquíolos são observados alguns alvéolos intercalados em sua parede sendo chamados de bronquíolos respiratórios. A seguir surgem os ductos alveolares e os sacos alveolares, onde ocorrem efetivamente as trocas gasosas. Os alvéolos são revestidos por células planas - Pneumócitos tipo I, envolvidos com as trocas gasosas, e pelas células Septais - Pneumócitos tipo II, responsáveis pela produção das substâncias surfactantes que cobrem os alvéolos. Ainda, na luz dos alvéolos podemos encontrar macrófagos, também chamados de Células de Poeira. Separando o epitélio alveolar do epitélio dos capilares sanguíneos (capilares alveolares) teremos, no mínimo, as membranas basais do epitélio alveolar e do endotélio capilar. São comumente observadas fibras elásticas, fibroblastos e macrófagos entre esses epitélios (Junqueira e Carneiro, 2017).

3.2 O câncer de pulmão

O câncer de pulmão foi descrito como o principal responsável pelas mortes por câncer nos Estados Unidos (Ahrendt et al., 2003; Hoffman e Sanchez, 2017); permanecendo como a principal causa de mortalidade por câncer no mundo, com cerca de 2,1 milhões de casos novos e 1,8 milhão de mortes entre homens e mulheres em 2018 (Bray et al., 2018; World Health Organization, 2022). No Brasil, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de pulmão é de 18%. Em 2020 o câncer

de pulmão em homens ficou atrás apenas dos cânceres de próstata e colorretal; em mulheres atrás apenas dos de mama, colorretal e do colo do útero (INCA, 2021)

De acordo com dados da *American Cancer Society*, o câncer de pulmão ocorre com maior frequência após a quarta década de vida, sugerindo que o risco pode aumentar com a idade, sendo mais frequente em homens (Siege et al., 2018; American Cancer Society, 2019). Os sintomas do câncer de pulmão são muito variados, visto que comumente ocorrem devido aos efeitos locais do tumor, como por exemplo, tosse devido à compressão brônquica pelo tumor (Siddiqui et al., 2021).

O câncer de pulmão pode ser causado por fatores genéticos ou adquiridos por meio de agentes externos que podem causar mutações, alterar ou interromper mecanismos celulares (Hausman, 2019), podendo o hábito de fumar contribuir fortemente para o seu desenvolvimento (Hecht, 2006; Murphy, 2021).

Além do cigarro, outros fatores de risco podem estar associados à gênese do câncer de pulmão. Dados de estudos de caso-controle e de coorte mostram um risco significativamente aumentado de câncer de pulmão associado a ter um parente afetado (Matakidou et al., 2005). Resultados de dezessete estudos, incluindo 24.607 casos e 81.829 controles (não casos), na Europa e América do Norte entre os anos de 1984-2011, sugerem que doenças pulmonares como bronquite crônica, enfisema, pneumonia e tuberculose influenciam o risco de câncer de pulmão independentemente do uso de tabaco (Brenner et al., 2012).

Robinson e colaboradores (2016) analisaram 70 casos de NSCLC (câncer de pulmão de células não pequenas) e observaram DNA retroviral em 85% de carcinomas de células escamosas, 47% de adenocarcinomas e 10% de adenocarcinomas com disseminação alveolar. O DNA do papilomavírus humano foi encontrado em 69% dos carcinomas de células escamosas com 30% contendo tipos de HPV de alto risco. Estudo de Serraino e colaboradores (2000) mostrou que existe risco aumentado de câncer de pulmão em indivíduos infectados pelo HIV que utilizaram drogas por via intravenosa.

Fatores como a exposição ocupacional a agentes cancerígenos, dieta, obesidade, consumo de álcool e poluição do ar ambiental também podem contribuir para a gênese do câncer de pulmão (Akhtar e Bansal, 2017).

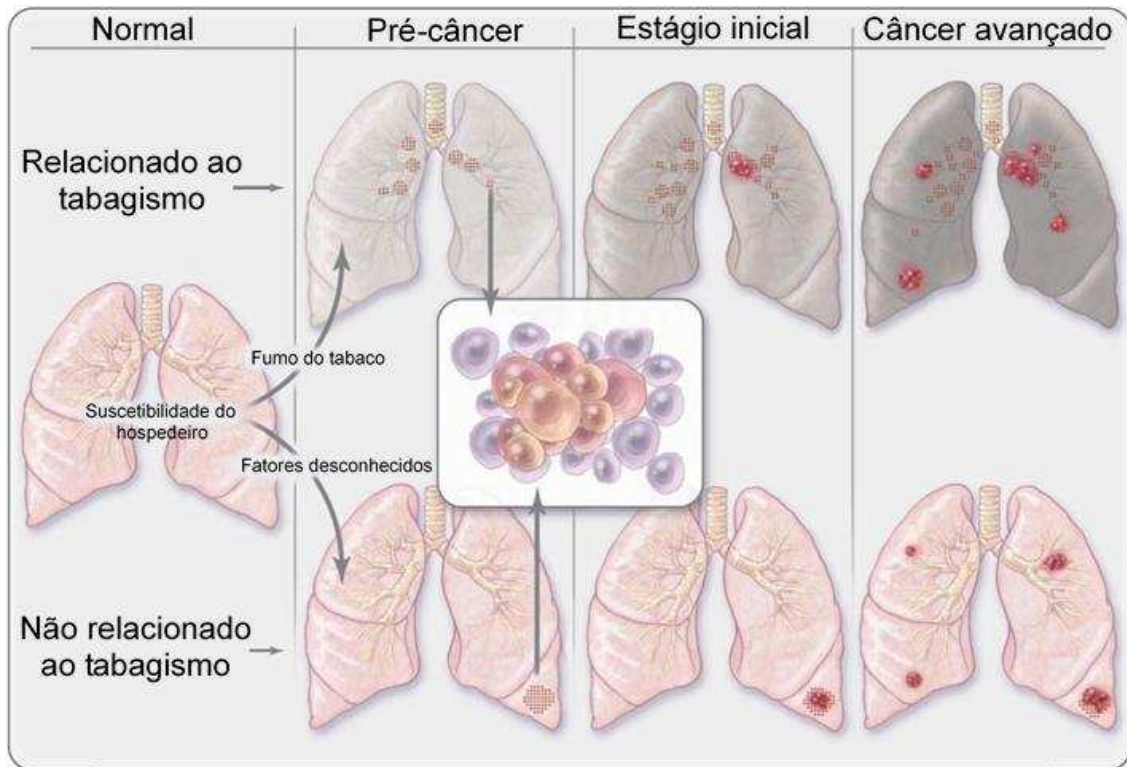
Embora não haja estudos que comprovem a relação da maconha com o câncer de pulmão, estudos sugerem que a exposição à fumaça da *Cannabis* pode também estar relacionada com a gênese do câncer de pulmão, pois possuem

substâncias químicas semelhantes às do cigarro de tabaco. Por se tratar de uma droga ilícita em muitos países e seu consumo ser paralelo com outras drogas, a literatura ainda é um tanto inconclusiva sobre os estudos relacionados ao uso da *Cannabis* e o câncer de pulmão (Hashibe et al., 2005; Nasim et al., 2019; Tashkin e Roth, 2019).

O câncer de pulmão é classificado como câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC - Non Small Cell Lung Cancer) representando 85% dos diagnósticos e câncer de pulmão de células pequenas (SCLC - Small Cell Lung Cancer) representando 15% dos diagnósticos. Dentro das classificações de NSCLC, o adenocarcinoma (LUAD - Lung Adenocarcinome) é o subtipo mais comum de câncer de pulmão, seguido pelo carcinoma de células escamosas (LUSC - Lung Squamous Cell) (Herbst et al., 2018; Thai et al., 2021). O adenocarcinoma ocorre geralmente na região periférica do pulmão, mas pode também se desenvolver centralmente; o carcinoma de células escamosas tipicamente ocorre afetando a região central das vias aéreas (Araujo et al., 2020). Análogo à maioria das malignidades, o câncer de pulmão é formado por subpopulações de células, com características moleculares distintas, resultando em heterogeneidade intratumoral (Herbst et al., 2018).

Fatores ambientais e suscetibilidade genética interagem para influenciar a carcinogênese (Figura 3). Fatores genéticos, hormonais, virais e lesão tecidual ocorrem inicialmente na forma de alterações genéticas e epigenéticas e muitas mudanças moleculares no câncer em estágio inicial também ocorrem na doença avançada (Herbst et al. 2008; Srkalovic, 2018). As subpopulações de células pré-malignas contêm clones, que podem envolver perda de heterozigosidade e mutações. Cânceres de pulmão, têm perfis moleculares notavelmente diferentes, incluindo os de mutações em genes p53, KRAS, EGFR e HER2. As subpopulações relacionadas ao tabagismo e os cânceres primários, geralmente carcinoma de células escamosas e câncer de pulmão de pequenas células, se desenvolvem nas vias aéreas centrais, ou seja, mais próximas dos hilos pulmonares. A maioria dos tumores que podem não estar relacionados ao tabagismo são adenocarcinomas, que se desenvolvem nas vias aéreas periféricas (Figura 3) (Herbst et al., 2008; Yano et al., 2011).

Figura 3. Regiões pulmonares susceptíveis a diferentes tipos de neoplasias.



Fonte: Modificado a partir de Herbst et al., 2008.

O tratamento para o câncer de pulmão pode ser abordado de diferentes formas de acordo com o estágio de desenvolvimento. Câncer de pulmão em estágio inicial trata-se comumente com ressecção cirúrgica, levando em consideração o tamanho e localização do câncer no órgão; estágios mais avançados da doença podem ser tratados com ressecção cirúrgica juntamente com quimioterapia, radioterapia e imunoterapia (Nasim et al., 2019; American Cancer Society, 2022).

Estudos como o de Hamad e Olsen (2021) estão buscando novos tratamentos para o câncer de pulmão em estágios muito avançados, onde existe resistência das células cancerígenas aos tratamentos atuais. Em seu estudo, Hamad e Olsen utilizaram canabidiol na tentativa de suprimir as células cancerígenas. O canabidiol é uma substância química presente no extrato da *Cannabis* com propriedades antitumorais, que demonstrou resultados positivos tanto na supressão das células cancerígenas de NSCLC quanto SCLC, indicando capacidade notável como futuro tratamento para o câncer de pulmão (Hamad e Olsen, 2021).

Medidas para erradicar o uso de produtos relacionados ao tabaco é um objetivo fundamental na luta global contra o câncer e controle do tabagismo. A OMS

em 2003 lançou a Convenção-quadro, um tratado que fixa padrões internacionais para o controle do tabaco; com providências relacionadas à propaganda, patrocínio, política de impostos e preços, rotulagem, além de formação de campanhas contra o tabagismo. No Brasil, o texto da Convenção-quadro foi internalizado por meio do Decreto nº 5.658, de 2 de janeiro de 2006 (Brasil, 2006).

3.3 Cigarro de tabaco e de *Cannabis* (maconha)

A fumaça do tabaco contém mais de 5.000 produtos químicos, dentre eles, cerca de 60 carcinógenos. A exposição constante à fumaça do tabaco pode sobrecarregar os mecanismos de reparo do DNA e desencadear alterações genéticas que interrompem o crescimento e a regulação celular normal, ocasionando o câncer (Warren e Cummings, 2013; Zuo et al., 2019; Wang et al, 2021).

As partículas de fumaça de tabaco e maconha são quantitativamente semelhantes em volatilidade, forma, densidade e concentração, embora contenham diferenças em tamanho, massa total e composição química, apesar de algumas substâncias estarem presentes na fumaça de ambas as drogas (Moir et al., 2008; Graves et al., 2020). Hoffman e colaboradores (2001), em seu trabalho pioneiro, conseguiram indicar algumas substâncias químicas presentes na fumaça do cigarro de tabaco, caracterizando-as como cancerígenas em humanos. Entre elas estão: aminas aromáticas, hidrocarbonetos voláteis, arsênio, berílio, níquel, cromo e cádmio. Dentre todas as substâncias presentes na fumaça do cigarro de tabaco, Hecht (2006) destaca o NNK (*Nicotine derived Nitrosamine Ketone*) e PAH (*polycyclic aromatic hydrocarbons*) como componentes de maior poder cancerígeno, inclusive para câncer de pulmão.

Moir e colaboradores (2008) e Pappas e colaboradores (2014) realizaram experimentos a fim de identificar as substâncias presentes no cigarro de tabaco. Segundo estes autores, entre as substâncias que contribuem para o risco de câncer pela inalação da fumaça do tabaco estão: nicotina, alcatrão, amônia, óxido de nitrogênio (NOx), nitrosaminas (NNK, NNN (*N-nitrosonornicotine*), NAT (*N'-nitrosoanatabine*)), HCN (cianeto de hidrogênio), PAH e metais tóxicos como chumbo, arsênico, berílio, cádmio, cromo e níquel. Embora mais recentemente a nicotina não

esteja sendo colocada no rol de substâncias cancerígenas presentes no cigarro, sabe-se que ela é o principal produto ligado ao vício de fumar (Murphy, 2021).

O NNK, presente na fumaça do cigarro de tabaco, vem sendo colocado como um potente carcinógeno ligado à gênese de tumores pulmonares nos usuários de cigarro de tabaco (Akopyan e Bonavida, 2006). Após sua ativação, o NNK interfere em diferentes vias de sinalização envolvidas com o crescimento e a diferenciação, resultando em proliferação celular descontrolada e tumorigênese (Akopyan e Bonavida, 2006, Di et al., 2021).

Conforme Moorthy e colaboradores (2015), a exposição excessiva a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) pode resultar em câncer de pulmão. Após a entrada no pulmão, os PAHs induzem várias enzimas metabólicas pela ativação dos receptores de aril-hidrocarbonetos (AhR). A ativação dessas vias enzimáticas leva à formação de adutos ao DNA, resultando em mutações e tumorigênese.

O óxido de nitrogênio, substância presente na fumaça do cigarro, também apresentou relação com o câncer de pulmão. Hamra e colaboradores (2015) realizaram um estudo de meta-análise sobre a relação dos níveis de óxido de nitrogênio (NOx) na poluição do ar resultante do tráfego de veículos com o câncer de pulmão, e encontraram evidências significativas da relação do óxido de nitrogênio no aumento do risco dessa doença.

Evidências apontam o cádmio como indutor de citocinas pró-inflamatórias, carcinógeno e causador de doenças em vários tecidos do corpo (Faroon et al., 2012; Genchi, 2020). Além dos riscos de câncer, os metais tóxicos podem contribuir para riscos à saúde não relacionados ao câncer, como doenças cardiovasculares (Navas-Acien et al., 2004).

A maconha (cigarro de *Cannabis*) está entre as substâncias controladas mais utilizadas. Estima-se que 192,2 milhões de pessoas usaram maconha no mundo em 2016 (Graves et al., 2020).

Mais de 100 canabinoides diferentes foram encontrados no cigarro de maconha, derivado da *Cannabis*, sendo o delta-9-tetrahidrocabinol (THC) o principal responsável pelos efeitos psicoativos de euforia e relaxamento (Mechoulam e Parker, 2013).

A fumaça da *Cannabis*, como a do tabaco, contém inúmeros compostos considerados cancerígenos e tóxicos. Por causar maior irritação aos brônquios, a

fumaça da *Cannabis* leva à maior absorção dos componentes químicos contidos na maconha (Wu et al. 1988; Underner et al., 2013).

Na fumaça do cigarro de maconha, encontram-se componentes químicos como: amônia, alcatrão, óxido de nitrogênio (NOx), HCN, PAH, cádmio, chumbo, cromo, níquel e arsênio; podendo a amônia apresentar concentrações cerca de 20 vezes maiores que no tabaco (Moir et al., 2008). O NNK e o PAH são considerados os mais importantes produtos carcinogênicos pulmonares presentes na fumaça do cigarro de tabaco. O NNK ocorre em concentração muito baixa ou está ausente no cigarro de maconha; em contrapartida o PAH encontra-se em concentração semelhante no *mainstream* (entende-se por *mainstream* a fumaça que é inalada diretamente pelo fumante ativo) e apresentou maior concentração na *sidestream* da maconha (entende-se por *sidestream* a fumaça inalada pelo fumante passivo) em comparação com o cigarro de tabaco (Hecht, 2006; Moir et al., 2008).

A composição química da fumaça do tabaco foi amplamente investigada, entretanto, comparativamente, existem poucos relatos da composição química da fumaça da maconha (Graves et al., 2020). Contudo, nestes trabalhos, produtos químicos como óxidos de nitrogênio, cianeto de hidrogênio e aminas aromáticas foram encontrados na fumaça da maconha em concentrações três a cinco vezes maiores que na fumaça do tabaco (Moir et al., 2008; Mura et al., 2020). O material particulado total e o alcatrão, comumente associados à fumaça do tabaco, também são encontrados em concentrações semelhantes ou superiores na fumaça da maconha (Wu et al. 1988; Moir et al. 2008).

4 DISCUSSÃO

Não há dúvidas que o tabagismo é o principal fator de risco evitável para aquele que é o câncer responsável pelo maior número de óbitos em todo o mundo, o câncer pulmonar; e tal resultado era de se esperar, uma vez que na fumaça do cigarro são encontradas inúmeras substâncias tóxicas e/ou carcinogênicas (Moir et al., 2008; Warren & Cummings, 2013; Pappas et al., 2014; Bray, 2018; Murphy, 2021).

Dados da *American Cancer Society* (2019) demonstram que o câncer de pulmão ocorre com maior frequência após a quarta década de vida. Além disso, temos que estar cientes de que o câncer de pulmão não está associado somente com o uso

de cigarros. Outros fatores como predisposição genética, fatores ocupacionais, outras doenças pulmonares, consumo de álcool, poluição do ar ambiental, dentre outros, também estão associados com o surgimento do câncer de pulmão e podem agir de forma sinérgica com o fumo. É importante entender também que o indivíduo, na maioria dos casos, não irá desenvolver o câncer por fumar apenas um ou dois cigarros ou por ser exposto uma ou duas vezes a fatores ambientais e sim por anos de consumo do cigarro e exposição a fatores ambientais adversos (Matakidou et al., 2005; Brenner et al., 2012; Akhtar e Bansal, 2017; Siege et al., 2018).

Desde a década de 1950 o cigarro de tabaco vem sendo colocado como o principal fator de risco de câncer de pulmão, não só no Brasil, como também no mundo. É interessante reparar que, mesmo com as políticas cada vez mais restritivas de controle de propagandas de cigarros (INCA, 2022), de forma indireta o cigarro de tabaco ainda está sendo associado à imagem de popularidade através de alguns filmes e séries onde os personagens principais, geralmente fumam cigarros ou charutos. Essas séries trazem uma falsa impressão de que o cigarro não faz mal, pois em momento algum elas destacam os riscos que o cigarro pode trazer para o indivíduo. Desta forma quem assiste pode pensar que, como não faz mal aos personagens, não traz riscos à saúde.

Assim como o cigarro de tabaco aparece nas telas de cinemas ou séries, a maconha também é apresentada como algo positivo, que aflora sensações boas sem causar danos. É possível encontrar séries em plataformas de *streaming*, que incentivam os jovens a relaxar e curtir a brisa ao fumar um cigarro de maconha. Também nos filmes brasileiros é muito comum a insinuação do uso da maconha como algo totalmente inofensivo, quando não, bom. Tais observações nos fazem levantar a seguinte questão: será que o cigarro de maconha realmente é algo totalmente positivo ou pode ser tão prejudicial à saúde como o cigarro de tabaco?

De acordo com Akopyan e Bonavida (2006) o NNK (*Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*) presente na fumaça do cigarro de tabaco é a principal substância associada à produção de polimorfismos genéticos. Quando ocorre a ativação de NNK nos tecidos, ele atua em diversas vias de sinalização que estão relacionadas com crescimento, diferenciação e proliferação celular levando a tumorigênese no órgão. O NNK, sendo um produto derivado da nicotina, normalmente não é encontrado na maconha, ou quando ocorre é em concentrações muito baixas (Moir et al. 2008). Além do câncer de pulmão, de acordo com Hecht (2006) o NNK também está envolvido com

câncer na cavidade nasal, cavidade oral, fígado, pâncreas e colo do útero. O NNK foi também o único carcinógeno que induziu sistemicamente tumores do pulmão em rato, camundongo e hamster.

Hecht (2006) cita os PAHs (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), assim como o NNK, como um importante fator de risco para o câncer de pulmão. Moorthy e colaboradores (2015) explicitam as vias de atuação metabólicas dos PAHs que levam a formação de carcinógenos através da produção de adutos de DNA e consequente indução de tumores. Os PAHs ocorrem tanto no cigarro de tabaco quanto no de maconha. Pequenas diferenças de concentrações destes produtos na *mainstream* e *sidestream* podem ocorrer em função da temperatura de queima do cigarro, pois a queima lenta dos compostos pode favorecer a produção de PAHs (Moir et al., 2008).

Outra substância presente na fumaça do cigarro de tabaco que demonstrou relação com o câncer de pulmão foi o óxido de nitrogênio. Hamra e colaboradores (2015) realizaram um estudo de meta-análise buscando relações dos níveis de óxido de nitrogênio no ambiente com o câncer de pulmão. A poluição do ar era por consequência dos gases expelidos pelo tráfego e queimadas. Através de suas análises encontraram evidências significativas da relação do óxido de nitrogênio no aumento dos casos de câncer de pulmão. De acordo com Moir e colaboradores (2008) o óxido de nitrogênio está presente na fumaça da maconha numa concentração quase quatro vezes maior que a do cigarro de tabaco. Essa concentração, segundo eles, pode ter relação com o adubo que foi utilizado no cultivo da maconha.

Metais naturalmente tóxicos ou aqueles que em concentrações não fisiológicas tornam-se tóxicos, ocorrem tanto no cigarro comum como no de maconha (Moir et al. 2008; Wei et al. 2020). O cádmio, considerado um potente carcinógeno, foi encontrado numa concentração que chega a ser 20 vezes maior no tabaco. Mercúrio, chumbo e arsênio também estavam mais concentrados no tabaco, embora em proporções menos elevadas; não houve diferença significativa para cromo, níquel e selênio (Moir et al. 2008; Faroon et al. 2012). Portanto, sob este ponto de vista, o uso do cigarro de *Cannabis* apresentaria um risco bem menor na gênese do câncer de pulmão.

O alcatrão, também identificado na fumaça de ambas as drogas, quando inalado através da queima da maconha possui uma retenção pulmonar maior, pois o fumante de maconha normalmente faz uma inalação mais profunda e mantida por mais tempo, o que resulta em deposição de alcatrão quatro vezes maior comparada

ao tabagista (Tashkin e Roth, 2019). O alcatrão apresentou a mesma concentração na *mainstream* em ambas as drogas e o dobro da concentração na *sidestream* da maconha (Moir et al., 2008). Dados de estudo conjunto de câncer de pulmão dos EUA e do Japão, entre os anos de 1993 e 1998, indicaram que a exposição cumulativa ao alcatrão possui associação positiva com o câncer de pulmão (Shimatani et al. 2020).

Em um estudo realizado por Maertens e colaboradores (2009) foram selecionadas 22 substâncias químicas cancerígenas e/ou mutagênicas presentes na fumaça do cigarro de tabaco comparando suas concentrações com a fumaça da maconha. Essas substâncias foram submetidas a testes de citotoxicidade, mutagenicidade para *Salmonella* e habilidade para induzir danos cromossômicos e classificadas de acordo com a carcinogenicidade baseada na IARC - *International Agency of Research on Cancer*: Grupo 1 (carcinogênico para humanos), Grupo 2A (provavelmente carcinogênico para humanos), Grupo 2B (possivelmente carcinogênico para humanos) e Grupo 3 (não classificável quanto à sua carcinogenicidade para humanos). Das 22 substâncias, 7 foram classificadas como grupo 1, 4 substâncias foram classificadas como grupo 2A e as outras 11 substâncias foram classificadas em grupo 2B e grupo 3. Das sete substâncias que foram classificadas como grupo 1, quatro delas estavam presentes na fumaça da maconha, sendo que três apresentaram concentrações menores na fumaça da maconha. Mesmo assim, em conjunto, os constituintes da maconha se mostraram mais citotóxicos e mutagênicos com a metodologia utilizada.

Embora a fumaça da maconha contenha substâncias químicas com capacidades carcinogênicas, ainda não há estudos suficientes que comprovem sua associação direta com o câncer de pulmão, sendo necessário o desenvolvimento de mais estudos que analisem de forma controlada o efeito de seus constituintes sobre o pulmão e outros órgãos (Moir et al., 2008; Graves et al., 2020). Entretanto, não há dúvidas de que a fumaça da maconha causa maior irritação e patologias das vias respiratórias, levando à diminuição da ação dos mecanismos protetores presentes na mucosa, o que pode favorecer a absorção de substâncias indutoras do câncer (Wu et al. 1988; Underner et al. 2013).

Com base no que já foi discutido, fica claro que os produtos que reconhecidamente estão mais vinculados com a gênese do câncer de pulmão estão presentes em maior concentração no tabaco do que na maconha. Contudo, pesquisas realizadas em diferentes regiões do mundo, dentre eles Nova Zelândia e Estados

Unidos, destacam a relação positiva entre o consumo prolongado da maconha e o risco aumentado de câncer de pulmão (Voirin et al., 2006; Aldington, et al., 2008; Berthiller et al., 2008; Han et al, 2010).

Num trabalho clássico, comparando os constituintes do tabaco e da *Cannabis*, Moir e colaboradores (2008) destacaram a necessidade de desenvolvimento de estudos mais controlados sobre os constituintes da *Cannabis*. Por exemplo, eles citam o fato da amônia estar cerca de 20 vezes mais concentrada no cigarro de maconha que no tabaco e relaciona este achado com o método de produção da maconha, afirmando, contudo, que a empresa que forneceu o produto não indicou o tipo de fertilizante utilizado.

Embora com raras exceções, a produção de *Cannabis* é proibida na maioria dos países, conseqüentemente, seus métodos de produção estão fora de qualquer controle oficial, gerando mais um problema que pode interferir diretamente com a saúde dos usuários.

O uso medicinal da maconha abre um leque de possibilidades de sua utilização de forma positiva. O estudo de Hamad e Olsen (2021) mostrou resultados promissores no tratamento de câncer de pulmão utilizando formas medicinais de extratos da *Cannabis*, desde o câncer em estágio inicial, como também em estágios avançados, ressaltando que os tratamentos tradicionalmente utilizados para câncer de pulmão em estágios avançados demonstram pouco efeito.

Embora os estudos que comprovem a relação do uso da maconha com o câncer de pulmão não sejam totalmente conclusivos, seria prematuro descartar em sua totalidade a capacidade da fumaça da maconha na gênese desta patologia, pois por mais que algumas substâncias estejam em concentrações inferiores à da fumaça do tabaco, outras estão em concentrações maiores e a falta de controle em seu cultivo pode aumentar ainda mais a concentração de substâncias tóxicas.

Apesar da atenção que é dada em diversos estudos que tratam da toxicidade dos cigarros de tabaco e *Cannabis* entre os fumantes ativos e passivos (*mainstream* e *sidestream*, respectivamente), no que tange às suas relações com o câncer de pulmão, é importante ter em mente que o fumante ativo também está exposto ao *sidestream* o que, certamente, aumenta seu risco.

Estudos recentes estão relacionando também o uso da maconha com problemas sociais. O programa Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area (RMHIDTA) (2021) demonstra que impactos negativos estão surgindo no Colorado

após a liberação do uso recreativo da maconha. Mortes no trânsito em que os motoristas testaram positivo para a maconha aumentaram em 138% e a taxa geral de mortalidade aumentou em 29%. A porcentagem de suicídios em que testaram positivo para maconha aumentou de 14% em 2013 para 29% em 2020. Além de tudo, overdoses, visitas ao pronto-socorro, hospitalização, violência doméstica e de rua relacionados ao uso da maconha aumentaram significativamente.

5 CONCLUSÕES

O cigarro de tabaco ainda é considerado o principal fator de risco para o câncer de pulmão e seus constituintes químicos já foram exaustivamente identificados. Contudo, é possível afirmar que, a despeito das diferenças na presença de nicotina no tabaco e canabinoides na maconha, a composição química dessas drogas é semelhante.

Derivados da nicotina, como o NNK (*Nicotine derived Nitrosamine Ketone*) e o PAH (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) estão entre os principais produtos reconhecidamente envolvidos na gênese do câncer de pulmão. Destes, o NNK não está presente na *Cannabis*, ao contrário dos PAHs. Contudo, outras substâncias com potencial comprovado ou em estudo, relacionadas com esta patologia, como o alcatrão e óxido nítrico, estão presentes em concentrações superiores nos cigarros de maconha.

Concluir que o consumo de cigarro de maconha está diretamente relacionado ao câncer de pulmão pode ser precipitado, visto que os estudos nesta área não podem ser considerados conclusivos, uma vez que se limitam a pequenas amostragens e principalmente pelo fato que, na maioria das vezes, a maconha é consumida juntamente com o cigarro de tabaco. Por fim, com base nos seus constituintes, pode-se concluir que a maconha tem um grande potencial para, sim, contribuir na gênese de cânceres diversos, inclusive de pulmão, pois possui substâncias químicas das classes I e II.

Apesar de tudo, podemos afirmar que a liberação do uso recreativo da maconha como defendido por alguns grupos sociais não deverá trazer nenhuma vantagem para a saúde pública. Tudo indica que mesmo não havendo um aumento considerável nos casos de câncer de pulmão, outras patologias ligadas ao hábito de

fumar poderão ocorrer com maior frequência, além dos problemas sociais envolvidos com o tema.

6 PERSPECTIVAS

Dentre os trabalhos analisados apenas um (Moir et al., 2008) analisou os constituintes dessas drogas nas mesmas condições de uso. Entretanto, estes autores chamaram a atenção que não possuíam controle sobre a produção da *Cannabis* utilizada e que este fato poderia ter interferido nos resultados.

Sendo assim acreditamos que novos trabalhos com o tabaco e a maconha sendo produzidos e analisados de forma controlada, e que comparem seus constituintes e atuação na gênese do câncer de pulmão sob as mesmas condições, sejam cruciais para dirimir tais questões.

REFERÊNCIAS

AHRENDT, S. A.; HU, Y.; BUTA, M.; MCDERMOTT, M. P.; BENOIT, N.; YANG, S. C.; WU, L.; SIDRANSKY, D. p53 mutations and survival in stage I non-small-cell lung cancer: results of a prospective study. **J Natl Cancer Inst.** 2003, v. 95, n. 13, p. 961-70, doi:10.1093/jnci/95.13.961. PMID: 12837832.

AKHTAR, N.; BANSAL, J. G. **Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker, Current Problems in Cancer.** 2017, v. 41, n. 5, p. 328-339, ISSN 0147-0272, doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002.

AKOPYAN, G.; BONAVIDA, B. Understanding tobacco smoke carcinogen NNK and lung tumorigenesis (Review). **Int J Oncol**, 2006, v. 29, p. 745-752. doi.org/10.3892/ijo.29.4.745.

ALDINGTON, S.; HARWOOD, M.; COX, B.; WEATHERALL, M.; BECKERT, L.; HANSELL, A.; PRITCHARD, A.; ROBINSON, G.; BEASLEY, R. **Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study.** Eur Respir J. 2008, v. 2, p 280-286, doi:10.1183/09031936.00065707.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Lung câncer.** 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>>. Acesso em: 15 Mar. 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Treating non-small cell lung cancer**. 2022. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/treating-non-small-cell/by-stage.html>>. Acesso em: 15 Mar. 2022.

ARAUJO, L. H.; HORN, L.; MERRITT, R. E.; SHILO, K.; XU-WELLIVER, M.; CARBONE, D. P. 69 - Cancer of the Lung: Non–Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. **Abeloff's Clinical Oncology**. 2020, ed. 6, p. 1108-1158. ISBN 9780323476744, doi.org/10.1016/B978-0-323-47674-4.00069-4.

BERTHILLER, J.; STRAIF, K.; BONIOL, M.; VOIRIN, N.; BENHAÏM-LUZON, V.; AYOUB, W. B.; DARI, I.; LAOUAMRI, S.; HAMDY-CHERIF, M.; BARTAL, M.; AYED, F. B.; SASCO, A. J. *Cannabis* smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. **J Thorac Oncol**. 2008, v.12, p. 1398-1403. doi:10.1097/JTO.0b013e31818ddcde.

BRASIL. **Decreto nº 5.658, de 2 de janeiro de 2006**. Brasília, DF, 2006. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5658.htm>. Acesso em: 10 mar. 2022.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer J for Clinicians**, 2018, v. 68, p. 394-424, doi.org/10.3322/caac.21492

BRENNER, D. R.; BOFFETTA, P.; DUELL, E. J.; BICKEBÖLLER, H.; ROSENBERGER, A.; MCCORMACK, V.; MUSCAT, J. E.; YANG, P.; WICHMANN, H. E.; BRUESKE-HOHLFELD, I.; SCHWARTZ, A. G.; COTE, M. L.; TJØNNELAND, A.; FRIIS, S.; LE MARCHAND, L.; ZHANG, Z. F.; MORGENSTERN, H.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; LISSOWSKA, J.; ZARIDZE, D.; RUDNAI, P.; FABIANOVA, E.; FORETOVA, L.; JANOUT, V.; BENCKO, V.; SCHEJBALOVA, M.; BRENNAN, P.; MATES, I. N.; LAZARUS, P.; FIELD, J. K.; RAJI, O.; MCLAUGHLIN, J. R.; LIU, G.; WIENCKE, J.; NERI, M.; UGOLINI, D.; ANDREW, A. S.; LAN, Q.; HU, W.; ORLOW, I.; PARK, B. J.; HUNG, R. J. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. **Am J Epidemiol**. 2012, v. 176, n.7, p. 573-585, doi:10.1093/aje/kws151.

DI, M. E.; KAHKONEN, B.; LIU, C. H.; DI, Y. P. **Lung carcinomas induced by NNK and LPS**. *Methods Cell Biol*. 2021, v. 163, p. 175-185. doi:10.1016/bs.mcb.2021.01.002.

FAROON, O.; ASHIZAWA, A.; WRIGHT, S.; TUCKER, P.; JENKINS, K.; INGERMAN, L.; RUDISILL, C. **Toxicological Profile for Cadmium**. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012, PMID: 24049863.

GRAVES, B. M.; JOHNSON, T. J.; NISHIDA, R. T.; DIAS, R. P.; SAVAREEAR, B.; HARYNUK, J. J.; KAZEMIMANESH, M.; OLFERT, J. S.; BOIES, A. M.

Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Scientific reports*. 2020, v. 10, n. 1, doi:10.1038/s41598-020-63120-6.

GENCHI, G.; SINICROPI, M. S.; LAURIA, G.; CAROCCI, A.; CATALANO, A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020, v. 17, n. 11, doi:10.3390/ijerph17113782.

GUYTON, A.C. e HALL J.E. **Medical Physiology**. Editora Elsevier. 2020, ed. 14, ISBN 978-0323597128.

HAMAD, H.; OLSEN, B. B. Cannabidiol Induces Cell Death in Human Lung Cancer Cells and Cancer Stem Cells. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021, v. 14, n. 11, p. 1169, doi:10.3390/ph14111169.

HAMRA, G. B.; LADEN, F.; COHEN, A. J.; RAASCHOU-NIELSEN, O.; BRAUER, M.; LOOMIS, D. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2015, v. 123, n. 11, p. 1107-1112, doi:10.1289/ehp.1408882.

HAN, B.; GFROERER, J. C.; COLLIVER, J. D. Associations between duration of illicit drug use and health conditions: results from the 2005-2007 national surveys on drug use and health. *Ann Epidemiol*. 2010, v. 20, n. 4, p. 289-297, doi:10.1016/j.annepidem.2010.01.003.

HASHIBE, M.; STRAIF, K.; TASHKIN, D. P.; MORGENSTERN, H.; GREENLAND, S.; ZHANG, Z. F. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol j*. 2005, v. 35, n. 3, p. 265-275, doi:10.1016/j.alcohol.2005.04.008.

HAUSMAN, D. M. What Is Cancer?. *Perspect Biol Med*. 2019, v. 62, n. 4, p. 778-784, doi:10.1353/pbm.2019.0046. PMID: 31761807.

HECHT, S. S. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbecks Arch Surg*. 2006, v. 391, n. 6, p. 603-613, doi:10.1007/s00423-006-0111-z.

HERBST, R. S.; HEYMACH, J. V.; LIPPMAN, S. M. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008, v. 359, n. 13, p.1367-1380, doi:10.1056/NEJMra0802714.

HERBST, R. S.; MORGENSZTERN, D.; BOSHOFF, C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018, v. 553, p. 446–454, doi:10.1038/nature25183.

HOFFMANN, D.; HOFFMANN, I.; EL-BAYOUMY, K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol*. 2001, v. 14, n. 7, p. 767-790, doi:10.1021/tx000260u.

HOFFMAN, R. M.; SANCHEZ, R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017, v. 101, n. 4, p. 769-785, doi:10.1016/j.mcna.2017.03.008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Estatísticas de câncer**. Brasília, DF: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 03 mar. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Tipos de câncer**. Brasília, DF: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao>>. Acesso em: 02 mar. 2022.

JEMAL, A.; CENTER, M. M.; DESANTIS, C.; WARD, E. M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2010, v. 19, n. 8, p. 1893-1907, doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

MAERTENS, R. M.; WHITE, P.A.; RICKERT, W.; LEVASSEUR, G.; DOUGLAS, G. R.; BELLIER, P. V.; MCNAMEE, J. P.; THUPPAL, V.; WALKER, M.; DESJARDINS, S. The genotoxicity of mainstream and sidestream marijuana and tobacco smoke condensates. **Chem Res Toxicol**. 2009, v. 22, n. 8, p. 1406-1414, doi:10.1021/tx9000286.

MATAKIDOU, A.; EISEN, T.; HOULSTON, R. S. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. **Br J Cancer**. 2005, v. 93, n. 7, p. 825-833, doi:10.1038/sj.bjc.6602769.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Psychology**. 2013, v. 64, p. 21-47, doi:10.1146/annurev-psych-113011-143739.

MOIR, D.; RICKERT, W. S.; LEVASSEUR, G.; LAROSE, Y.; MAERTENS, R.; WHITE, P.; DESJARDINS, S. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. **Chem Res Toxicol**. 2008, v. 21, n. 2, p. 494-502, doi:10.1021/tx700275p.

MOORTHY, B.; CHU, C; CARLIN, D. J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. **Toxicol Sci**. 2015, v. 145, n. 1, p. 5-15, doi:10.1093/toxsci/kfv040.

MURA, P.; UNDERNER, M.; BRUNET, B. Le *Cannabis* : similitudes et différences avec le tabac. **Revue des Maladies Respiratoires**. 2020, v. 37, n. 6, p. 479-487, doi.org/10.1016/j.rmr.2020.04.002.

MURPHY, S. E. Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. **J Biol Chem**. 2021, v. 296, 100722, doi: 10.1016/j.jbc.2021.100722.

MURRAY, J. F. The structure and function of the lung. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2010, v. 14, n. 4, p. 391-396. PMID: 20202294.

NASIM, F.; SABATH, B. F.; EAPEN, G. A. Lung Cancer. **Medical Clinics of North America**. 2019, v. 103, n. 3, p. 463-473, doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006.

NAVAS-ACIEN, A.; SELVIN, E.; SHARRETT, A. R.; CALDERON-ARANDA, E.; SILBERGELD, E.; GUALLAR, E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. **Circulation**. 2004, v. 109, n. 25, p. 3196-3201, doi:10.1161/01.CIR.0000130848.18636.B2.

PAPPAS, R. S.; FRESQUEZ, M. R.; MARTONE, N.; WATSON, C. H. Toxic metal concentrations in mainstream smoke from cigarettes available in the USA. **J Anal Toxicol**. 2014, v. 38, n. 4, p. 204-211, doi:10.1093/jat/bku013.

ROBINSON, L. A.; JAING, C. J.; CAMPBELL, C. P.; MAGLIOCCO, A.; XIONG, Y.; MAGLIOCCO, G.; THISSEN, J. B.; ANTONIA, S. Molecular evidence of viral DNA in non-small cell lung cancer and non-neoplastic lung. **Br J Cancer**. 2016, v. 115, n. 4, p. 497-504, doi:10.1038/bjc.2016.213.

ROCKY MOUNTAIN HIGH INTENSITY DRUG TRAFFICKING AREA PROGRAM (RMHIDTA). The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact: Volume 8, September 2021. **Mo Med**, 2021, v. 118, n. 6, p. 534-535, PMID: PMC8672945.

ROMASZKO, A. M.; DOBOSZYŃSKA, A. Multiple primary lung cancer: A literature review. **Adv Clin Exp Med**. 2018, v. 27, n. 5, p. 725-730, doi:10.17219/acem/68631.

SERRAINO, D.; BOSCHINI, A.; CARRIERI, P.; PRADIER, C.; DORRUCCI, M.; DAL MASO, L.; BALLARINI, P.; PEZZOTTI, P.; SMACCHIA, C.; PESCE A.; IPPOLITO, G.; FRANCESCHI, S.; REZZA, G. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. **AIDS journal**. 2000, v. 14, n. 5, p. 553-559, doi:10.1097/00002030-200003310-00011.

SHIMATANI, K.; ITO, H.; MATSUO, K.; TAJIMA, K.; TAKEZAKI, T. Cumulative cigarette tar exposure and lung cancer risk among Japanese smokers. **Jpn J Clin Oncol**. 2020, v. 50, n. 9, p. 1009-1017, doi:10.1093/jjco/hyaa083.

SIDDIQUI, F.; VAQAR, S.; SIDDIQUI, A. H. **Lung Cancer**. StatPearls Publishing, 2021, PMID: 29493979.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **A Cancer Journal for Clinicians**. 2018, v. 68, p. 7-30, doi.org/10.3322/caac.21442

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 7ª Edição, Artmed, 2017. ISBN 9780321981226.

SRKALOVIĆ G. Lung Cancer: Preventable Disease. **Acta Med Acad**. 2018, v. 47, n. 1, p. 39-49, doi:10.5644/ama2006-124.213.

TASHKIN, D. P.; ROTH, M. D. Pulmonary effects of inhaled *Cannabis* smoke. **Am J Drug Alcohol Abuse**. 2019, v. 45, n. 6, p. 596-609, doi:10.1080/00952990.2019.1627366.

- THAI, A. A.; SOLOMON, B. J.; SEQUIST, L. V.; GAINOR, J. F.; HEIST, R. S. (2021). Lung cancer. **The Lancet**, v. 398, n. 10299, p. 535–554, doi:10.1016/s0140-6736(21)00312-3
- UNDERNER M.; URBAN, T.; PERRIOT, J.; PEIFFER, G.; MEURICE J. C. **Usage du Cannabis et retentissement fonctionnel respiratoire**. 2013, v. 4039, n. 4, p. 249-342, ISSN 0761-8425, doi.org/10.1016/j.rmr.2013.01.013.
- VOIRIN, N.; BERTHILLER, J.; BENHAÏM-LUZON, V.; BONIOL, M.; STRAIF, K.; AYOUB, W. B.; AYED, F. B.; SASCO, A. J. Risk of lung cancer and past use of *Cannabis* in Tunisia. **J Thorac Oncol**. 2006, v. 1, n. 6, p. 577-579, PMID: 17409920.
- WANG, J.; PENG, X.; XIE, Y.; HU, L.; LEI, Z.; GE, S. Fast analysis of selected compounds in inhaled and exhaled vapor phase of cigarette smoke to evaluate components retained in the upper respiratory tract. **Rapid Commun Mass Spectrom**. 2021, v. 35, n. 3, doi:10.1002/rcm.8996.
- WARREN, G. W.; CUMMINGS, K. M. **Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer**. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013, p. 359-364. doi:10.14694/EdBook_AM.2013.33.359.
- WEI, B.; SMITH, D.; TRAVERS, M.; O'CONNOR, R.; GONIEWICZ, M.; HYLAND, A. (2020). Secondhand marijuana smoke (SHMS): Exposure occurrence, biological analysis and potential health effects. **Advances in Molecular Toxicology**. 2020, v. 13, 30p. ISSN1872-0854, doi:10.1016/B978-0-444-64293-6.00001-4.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 20 mar. 2022.
- WU, T. C.; TASHKIN, D. P.; DJAHED, B.; ROSE, J. E. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. **N Engl J Med**. 1988, v. 318, n. 6, p. 347-51, doi:10.1056/NEJM198802113180603.
- YANO, T.; HARO, A.; SHIKADA, Y.; MARUYAMA, R.; MAEHARA, Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. **Int J Clin Oncol**. 2011, v. 16, n. 4, p. 287-293, doi:10.1007/s10147-010-0160-8.
- ZUO, H.; FAIZ, A.; VANDENBERGE, M.; MUDIYANSELAGE, S. N. H. R.; BORGHUIS, T.; TIMENS, W.; NIKOLAEV, V. O.; BURGESS, J. K.; SCHMIDT, M. Cigarette smoke exposure alters phosphodiesterases in human structural lung cells. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**. 2020, v. 318, n. 1, p. 59-64, doi:10.1152/ajplung.00319.2019.