

REVISÃO

Alterações epigenéticas e câncer de pulmão associado ao tabagismo: Revisão integrativa *Epigenetic alterations and smoking-associated lung cancer: An integrative review*

Clara Carvalho e Lanna¹, Francisca Gabriella e Carvalho Garavini², Sarah de Souza Pires¹, Luiza Ribeiro de Castro¹

¹Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil

²Médica CRM-MG 76125, RQE 64261 pela Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga (AFYA), Ipatinga, MG, Brasil

Recebido em: 18 de Agosto de 2026; Aceito em: 4 de Setembro de 2026.

Correspondência: Francisca Gabriella e Carvalho Garavini, gabriellacgaravini@gmail.com

Como citar

Lanna CC, Garavini FGC, Pires SS, Castro LR. Alterações epigenéticas e câncer de pulmão associado ao tabagismo: Revisão integrativa. Fisioter Bras. 2026;27(8):5029-5047. doi: [10.62827/fb.v27i8.1271](https://doi.org/10.62827/fb.v27i8.1271).

Resumo

Introdução: O câncer configura-se como uma das principais causas de mortalidade dos últimos 10 anos, correspondendo na maioria dos países, a primeira ou segunda causa de morte prematura, ou seja, antes dos 70 anos. **Objetivo:** Compreender os mecanismos da metilação do DNA e sua influência na formação do câncer de pulmão, bem como analisar o potencial dessas alterações epigenéticas como ferramentas diagnósticas complementares, especialmente em indivíduos tabagistas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura realizada por meio de busca ativa nas bases de dados MEDLINE e LILACS. Foram utilizados descritores relacionados a neoplasia pulmonar, tabagismo, metilação do DNA/RNA, dano ao RNA e epigenética, combinados por operadores booleanos. Aplicaram-se critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, resultando na seleção de sete artigos para análise. **Resultados:** Os estudos analisados demonstraram que alterações na metilação do DNA, sobretudo a hipometilação, estão associadas ao início da oncogênese no câncer de pulmão, contribuindo para a inativação de genes supressores tumorais. Observou-se ainda uma forte relação entre a exposição à fumaça do tabaco e essas modificações epigenéticas. As evidências indicam que a metilação do DNA desempenha papel central nos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer de

pulmão, podendo ser explorada como marcador epigenético no rastreamento da doença em tabagistas. **Conclusão:** A metilação do DNA é um fator relevante na carcinogênese pulmonar e apresenta potencial como ferramenta auxiliar no diagnóstico precoce, favorecendo o aumento da sobrevida dos pacientes. **Palavras-chave:** Câncer de Pulmão; Epigenética; Metilação de DNA; Tabagismo.

Abstract

Introduction: Cancer has been one of the leading causes of mortality over the last decade, ranking as the first or second leading cause of premature death (i.e., before age 70) in most countries. *Objective:* To understand the mechanisms of DNA methylation and their influence on the development of lung cancer, as well as to analyze the potential of these epigenetic alterations as complementary diagnostic tools, particularly in smokers. *Methods:* This is a literature review conducted via active searches in the MEDLINE and LILACS databases. Descriptors related to lung neoplasms, smoking, DNA/RNA methylation, RNA damage, and epigenetics were used, combined with Boolean operators. Pre-defined inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in the selection of seven articles for analysis. *Results:* The studies analyzed demonstrated that DNA methylation alterations—specifically hypomethylation—are associated with the onset of lung cancer oncogenesis, contributing to the inactivation of tumor suppressor genes. A strong relationship was also observed between tobacco smoke exposure and these epigenetic modifications. Evidence indicates that DNA methylation plays a central role in the molecular mechanisms underlying lung cancer development and could be explored as an epigenetic marker for disease screening in smokers. *Conclusion:* DNA methylation is a significant factor in pulmonary carcinogenesis and holds potential as an auxiliary tool for early diagnosis, thereby helping to improve patient survival.

Keywords: Lung Cancer; Epigenetics; DNA Methylation; Tobacco Use Disorder.

Introdução

O câncer configura-se como uma das principais causas de mortalidade do mundo, assim como é compatível com o GLOBOCAN, em que a distribuição apresentada para 2020 estimou-se 19,3 milhões de casos novos, 2,2 milhões de casos de câncer de pulmão e 1,8 milhão de mortes pela doença [1]. Estimativas do Global Cancer Observatory, feitas pela International Agency for Research on Cancer, evidenciam que no ano de 2020, cerca de 19,3 milhões de casos novos de câncer foram notificados no mundo. Mundialmente o câncer de mama feminina é o mais incidente,

tendo 2,3 milhões (11,7%) de casos novos, seguido pelo câncer de pulmão com 2,2 milhões (11,4%), cólon e reto com 1,9 milhões (10%), próstata com 1,4 milhões (7,3%) e por fim, pele não melanoma com 1,2 milhão (6,2%) de novos casos [1].

Dentre os tipos de câncer, o de pulmão possui maior incidência nos homens, enquanto, nas mulheres ocupa a terceira posição [2,3]. Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de pulmão estão relacionados ao tabagismo e exposição passiva ao tabaco, os quais estão associados a 85% dos casos. Além desses fatores, a

exposição a alguns agentes de caráter ocupacional e ambiental também agem como cancerígenos, sendo, os agentes presentes na produção de alumínio, no processo de gaseificação de carvão e do coque, na mineração de hematita, nas fundições de ferro e aço, na exposição a metais (arsênico, cádmio, berílio, níquel) e nas poeiras de amianto, sílica, poeira de couro e madeira. Ademais, a combustão de motores a diesel, poluição do ar e radiações configuram-se como fatores de risco. Dessa maneira, a maioria desses agentes agem em sinergismo com o tabagismo [1].

Fisiologicamente, o câncer desenvolve-se a partir de mecanismos de dano e reparo celular, os quais podem estar relacionados a alterações genéticas e epigenéticas. Diferentemente das alterações genéticas, as epigenéticas são reversíveis [4]. A epigenética é uma área da biologia, que estuda os mecanismos de regulação da expressão gênica que não causam alterações na sequência do DNA, os quais são a metilação do DNA, as modificações das histonas (metilação e acetilação) e os processos mediados pelos ácidos ribonucleicos não codificantes (ncRNAs) [4]. As fibras de DNA encontram-se organizadas no núcleo celular na forma de cromatina, sendo que essa organização permite o controle do acesso das proteínas a diferentes partes do genoma. Nesse sentido, diferentes processos, dentre eles, a metilação do DNA, atuam para controlar a estrutura da cromatina, determinando o estado epigenético da célula [5]. Sendo assim, partes da citosina no DNA são alvos da metilação, a qual corresponde a adição de um grupo -CH₃ na posição 5 da citosina, que geralmente ocorre em regiões de alto conteúdo de dinucleotídeos CG, ou seja, nas “ilhas CpG” (Figura 1). Ademais, a metilação do DNA é controlada por um grupo de proteínas denominadas Dnmts (DNA metiltransferases), as quais são responsáveis pela manutenção da metilação ao decorrer da replicação

do DNA durante o ciclo celular [5]. Neste contexto, alterações no perfil de distribuição da metilação de DNA estão associadas a diversos tipos de câncer e a diferentes estágios da carcinogênese, principalmente nos casos que envolvem a metilação anormal dos genes supressores tumorais [5,6].

As células normais do nosso corpo são capazes de crescer, multiplicar e morrer de forma ordenada, por meio da ação dos genes supressores de tumor, os quais são responsáveis por regular a divisão celular, reparar danos no DNA e indicam quando as células devem morrer a partir do processo de apoptose [7]. Ademais, existem na sequência de DNA, genes especiais, denominados proto-oncogenes, que, normalmente, encontram-se inativos. Entretanto, quando ativados, eles se transformam em oncogenes, os quais se tornam permanentemente ativos estimulando o crescimento desordenado das células, e por consequência o processo de cancerização. Dessa forma, quando as células normais sofrem algum tipo de mutação em seu gene ou em processos que regulam seu funcionamento, como a metilação do DNA, pode ocorrer alterações na expressão dos genes supressores de tumor e nos proto-oncogenes estimulando a oncogênese [7].

Nesse sentido, em condições normais, a maior parte do CpG presente no gene é metilado, e uma pequena parte das áreas que não são metiladas formam as ilhas CpG, as quais são ricas em sequência de nucleotídeos “CG” (citocina e guanina) que contém os genes supressores de tumor. Em contrapartida, os proto-oncogenes estão localizados fora da ilha CpG. Como consequência dessa organização, os proto-oncogenes são pouco ou nenhum expressos, enquanto os genes supressores de tumor são ativados normalmente [8]. Como forma de manter a ilha CpG não metilada, a proteína 45 A de parada do crescimento e dano ao DNA (GADD45

A) presentes nas células, entra no núcleo e se liga ao R-loop. A partir dessa ligação, a proteína de translocação desmetilase dez-onda1 (TET1) é recrutada para realizar o processo de desmetilação da ilha CpG, mantendo seu estado não metilado [8]. Nas células cancerosas, ocorre uma destruição do laço R, de forma que o GADD45 A não consegue se ligar ao laço R e a desmetilase TET1 não entra mais no núcleo, enquanto, ao mesmo tempo, a DNA metiltransferase entra no núcleo e promove a metilação da ilha CpG. Consequentemente, os genes supressores de tumor são silenciados e os proto-oncogenes são superativados, causando ainda mais a tumorigênese [8].

O processo de desregulação dos genes supressores de tumor e dos proto-oncôgenes ocorre, portanto, em razão da metilação de DNA aberrante, ou seja, grupo metil são altamente adicionados (hipermetilação) ou são perdidos (hipometilação). Sendo assim, a hipermetilação contribui para a progressão tumoral, uma vez que interrompe vias celulares essenciais do controle do ciclo celular a partir do silenciamento dos genes supressores de tumor. Em contrapartida, a hipometilação age na iniciação e progressão tumoral, pois quando acontece estimula a ativação dos proto-oncogenes em oncogenes [9].

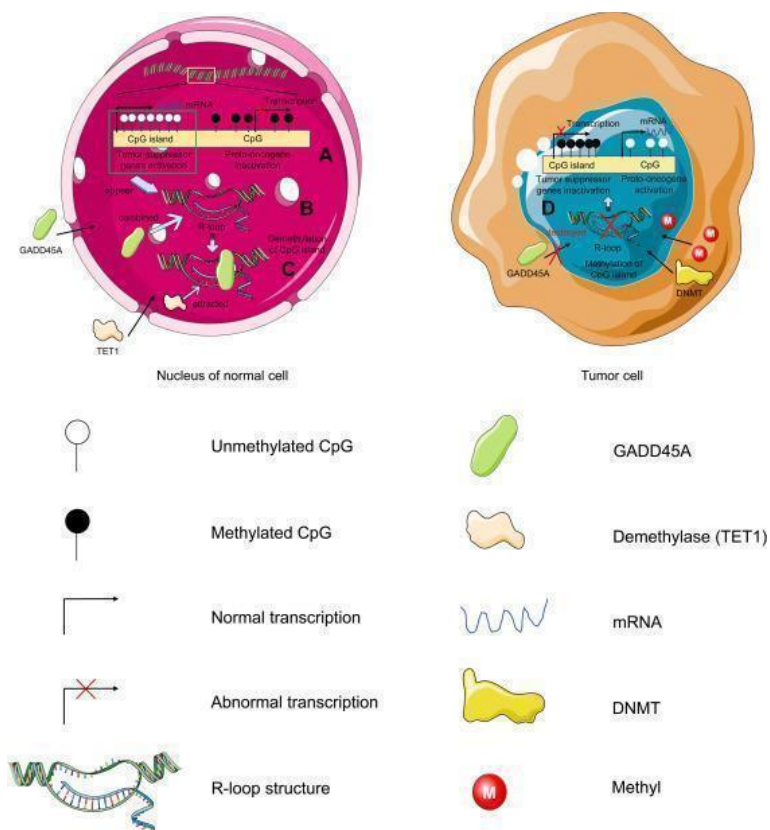


Figura 1 – Comparação dos mecanismos de regulação da metilação entre células normais e tumorais.

Fonte: Liang et al., 2021.

O câncer pulmonar está relacionado em 90% com o consumo do tabaco, entretanto, a suscetibilidade genética e comorbidades também influenciam

no desenvolvimento da doença [10]. Além disso, os aspectos epigenéticos associam-se ao câncer de pulmão, os quais são de grande importância para

determinar o prognóstico, diagnóstico e investigação das suas possíveis etiologias. Sendo assim, alguns estudos apontam que o uso do tabaco, principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer pulmonar, é um fator que possui influência direta na alteração da metilação do DNA, de forma a induzir alterações epigenéticas, por meio da inativação dos genes supressores de tumor ou da ativação dos oncogenes, processos que fazem parte da carcinogênese, e, portanto, formação de células malignas [10].

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese sistemática de evidências provenientes de estudos com diferentes delineamentos acerca de uma questão específica. Para orientar a investigação, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: “Qual é a associação entre o tabagismo e as alterações epigenéticas relacionadas ao desenvolvimento do câncer de pulmão?” A busca bibliográfica foi realizada em março de 2026 por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando as bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram considerados estudos publicados no período de 2015 a 2026.

Para a elaboração da estratégia de busca, foram selecionados descritores controlados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), complementados, quando pertinente, por termos livres e sinônimos relacionados aos principais conceitos da pergunta de pesquisa. Os termos pertencentes ao mesmo eixo conceitual foram agrupados pelo operador booleano OR, enquanto os diferentes eixos temáticos foram combinados pelo operador

Diante do exposto, este artigo busca correlacionar as alterações epigenéticas ao desenvolvimento do câncer de pulmão, considerando a associação entre o tabagismo e ocorrência de metilação no DNA e o uso destas alterações no diagnóstico da doença. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa com intuito de verificar a existência de trabalhos que tenham identificado associação entre o tabagismo e a metilação de DNA e avaliar o processo de metilação do DNA no desenvolvimento do câncer.

AND, com utilização de parênteses para garantir a correta precedência lógica e a reprodutibilidade da estratégia.

Na BVS, a estratégia de busca foi estruturada da seguinte forma: (“Neoplasias Pulmonares” OR “Câncer de Pulmão” OR “Neoplasia Pulmonar”) AND (“Uso de Tabaco” OR “Tabagismo” OR “Fumar”) AND (“Metilação de DNA” OR “Metilação de RNA” OR “Dano ao RNA” OR “Epigenética”). A estratégia foi aplicada às bases MEDLINE e LILACS, respeitando as particularidades de indexação e os recursos disponíveis na interface da BVS. Os resultados recuperados foram posteriormente submetidos aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos para seleção dos estudos incluídos na revisão.

Foram considerados elegíveis estudos publicados entre 2015 a 2026, nos idiomas inglês, português e espanhol, que investigassem a associação entre a exposição ao tabaco e alterações epigenéticas relacionadas ao desenvolvimento do câncer de pulmão. Quanto ao delineamento, foram incluídos estudos originais, observacionais ou experimentais, realizados em seres humanos e/ou em modelos animais, desde que avaliassem

diretamente mecanismos ou alterações epigenéticas associados à exposição ao tabaco e à carcinogênese pulmonar.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos publicados em idiomas diferentes dos previamente estabelecidos, artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, resumos sem disponibilidade do texto completo e publicações que não apresentassem relação direta entre tabagismo, alterações epigenéticas e desenvolvimento de neoplasias pulmonares. Também foram excluídos estudos direcionados exclusivamente a aspectos terapêuticos, prognósticos ou diagnósticos do câncer de pulmão, quando não abordavam os mecanismos epigenéticos relacionados à exposição ao tabaco.

A aplicação desses critérios ocorreu de forma sequencial durante as etapas de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos. O fluxograma de seleção foi elaborado de modo a representar os mesmos critérios descritos metodologicamente, incluindo os idiomas aceitos e os delineamentos dos estudos efetivamente incluídos na revisão.

A avaliação crítica dos estudos incluídos constituiu uma etapa específica da revisão integrativa, em consonância com as recomendações metodológicas propostas por Whittemore e Knafl [11]. Após a seleção definitiva dos artigos, foi realizada a análise sistemática da qualidade metodológica e do risco de viés, considerando-se as particularidades dos diferentes delineamentos incluídos. Para essa finalidade, foram utilizados instrumentos de avaliação crítica adequados ao tipo de estudo, contemplando aspectos relacionados à clareza dos objetivos, adequação do delineamento metodológico, seleção da amostra, procedimentos de coleta e análise dos dados, controle de potenciais vieses, consistência dos resultados e coerência das conclusões apresentadas.

A avaliação foi realizada de forma independente por dois revisores, e eventuais divergências foram solucionadas por consenso entre os avaliadores. Os resultados dessa avaliação não foram utilizados exclusivamente como critério automático de exclusão, mas subsidiaram a interpretação e a ponderação das evidências durante a síntese dos achados, permitindo considerar a robustez metodológica e as limitações individuais dos estudos.

Posteriormente, os dados dos artigos elegíveis foram extraídos de maneira sistematizada por meio de instrumento previamente elaborado, contemplando informações referentes à autoria, ano de publicação, país, delineamento, população ou modelo experimental, características da exposição ao tabaco, alterações epigenéticas investigadas, principais resultados e conclusões. Os achados foram organizados, comparados e agrupados de acordo com suas similaridades temáticas, buscando identificar padrões, convergências e divergências entre os estudos. Por fim, procedeu-se à verificação das conclusões, confrontando os resultados sintetizados com a qualidade metodológica e as limitações das evidências disponíveis, conforme as etapas propostas para revisões integrativas por Whittemore e Knafl.

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de forma sistematizada, mediante a utilização de um instrumento previamente elaborado pelos autores, com o objetivo de padronizar a coleta das informações relevantes e reduzir possíveis inconsistências durante o processo de análise. Para cada estudo, foram extraídas as seguintes variáveis: autoria, ano de publicação, país de realização, objetivo do estudo, delineamento metodológico, características da população ou do modelo experimental, tamanho amostral, tipo e características da exposição ao tabaco, alteração ou mecanismo epigenético investigado, genes ou

vias moleculares envolvidos, método empregado para avaliação das alterações epigenéticas, principais resultados, associação identificada com o desenvolvimento do câncer de pulmão e principais conclusões dos autores.

Após a extração, as informações foram organizadas em uma matriz de síntese elaborada especificamente para esta revisão, permitindo a comparação sistemática entre os estudos. Considerando a heterogeneidade dos delineamentos metodológicos, das populações ou modelos experimentais e das medidas de desfecho, não foi realizada combinação estatística dos resultados. Optou-se por uma síntese narrativa e temática, na qual os achados foram inicialmente analisados individualmente e, posteriormente, agrupados de acordo com a similaridade dos mecanismos epigenéticos investigados e sua relação com a exposição ao tabaco e a carcinogênese pulmonar.

Durante o processo de integração das evidências, foram consideradas as diferenças entre estudos observacionais e experimentais, evitando a comparação direta de resultados provenientes de desenhos metodológicos não equivalentes. Os achados foram confrontados buscando identificar convergências, divergências e padrões recorrentes entre as publicações, bem como possíveis mecanismos biológicos capazes de explicar as associações observadas. A tabela de síntese foi construída a partir dessa matriz de extração, apresentando de maneira sistematizada as principais características metodológicas e os resultados relevantes dos estudos selecionados. Esse procedimento possibilitou integrar evidências provenientes de diferentes delineamentos, preservando suas particularidades metodológicas e permitindo uma interpretação crítica do conjunto das evidências disponíveis.

Resultados

Conforme apresentado no fluxograma de seleção dos estudos, foram inicialmente identificados 177 registros nas bases de dados consultadas. Antes da etapa de triagem, foram removidos 20 registros, sendo 5 duplicados, 10 considerados inelegíveis por ferramentas de automação e 5 excluídos por outros motivos, resultando em 157 registros submetidos à triagem. Nessa etapa, 137

trabalhos foram excluídos, permanecendo 20 artigos para tentativa de recuperação. Destes, 5 não foram recuperados, totalizando 15 estudos avaliados quanto à elegibilidade. Após a leitura na íntegra e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos foram excluídos e 7 estudos atenderam aos critérios estabelecidos, compondo a amostra final desta revisão integrativa (Figura 2).

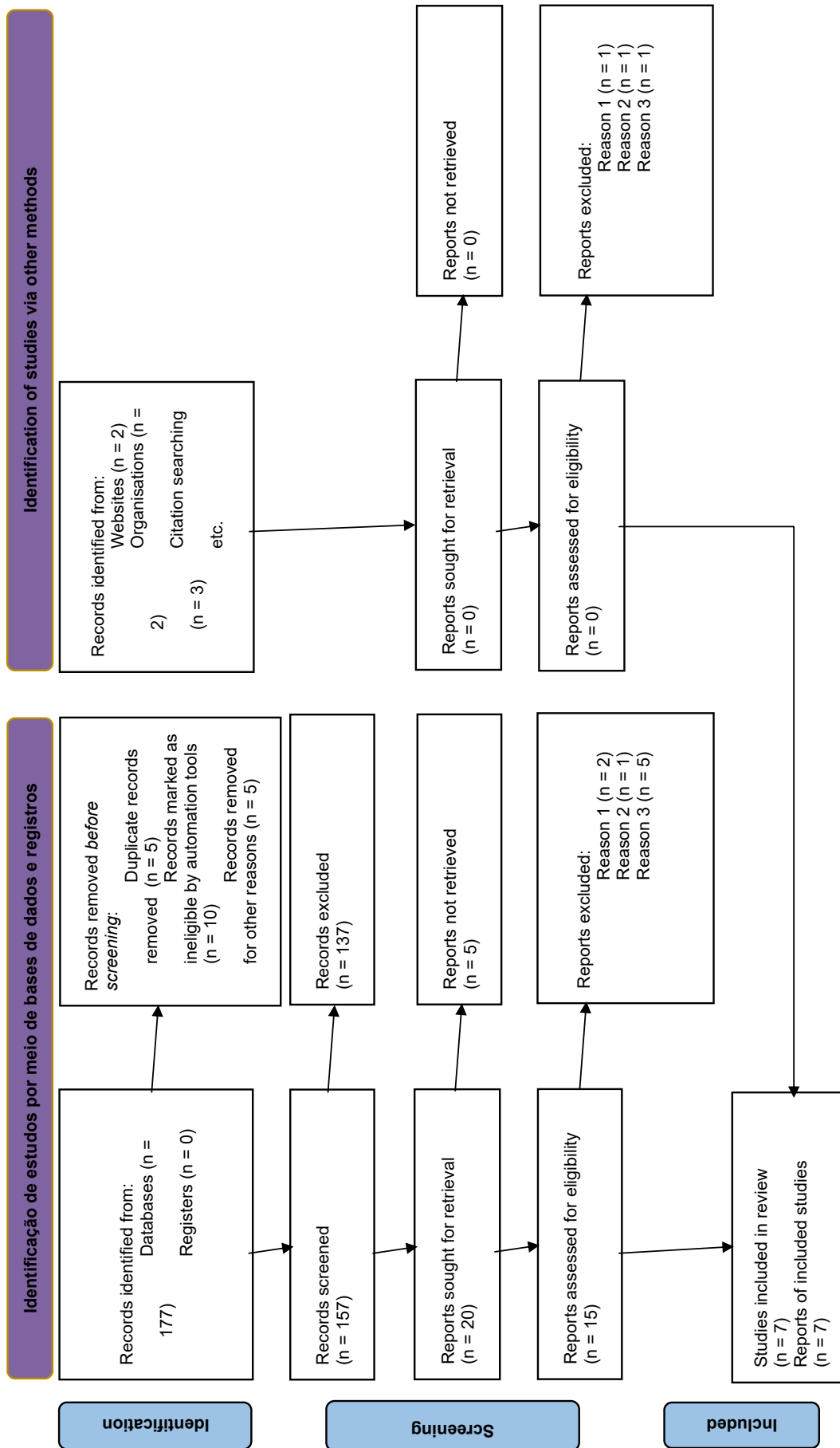


Figura 2 – Fluxograma de busca e seleção de artigos na base de dados da LILACS e Medline.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Os artigos incluídos nesta revisão apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, evidenciando a heterogeneidade das abordagens utilizadas para investigar a relação entre tabagismo, alterações epigenéticas e câncer de pulmão. Entre os estudos selecionados, foram identificados estudos de caso-controle, caso-controle aninhado em coorte prospectiva, coortes prospectivas, estudos moleculares com delineamento caso-controle e estudos experimentais em modelos animais. Dessa forma, a classificação metodológica dos trabalhos foi realizada individualmente, respeitando a denominação e o desenho efetivamente empregados em cada publicação. Essa diversidade metodológica foi considerada durante a análise e a síntese dos resultados, evitando a equiparação direta de evidências provenientes de delineamentos distintos (Quadro 1). Apenas dois dos artigos selecionados abordam temas como, uso do tabaco como fator causador de neoplasias pulmonares, devido à indução de alterações na metilação de DNA. Os demais trabalhos abordaram diferentes aplicações e implicações das alterações epigenéticas no contexto do câncer de pulmão, não devendo seus achados ser interpretados de maneira uniforme como evidências de diagnóstico ou rastreamento. Alguns estudos investigaram a associação entre alterações epigenéticas e o risco futuro de desenvolvimento da neoplasia, enquanto outros avaliaram a capacidade de determinados marcadores epigenéticos de distinguir indivíduos com câncer de pulmão de indivíduos sem a

doença, caracterizando uma possível aplicação diagnóstica. Adicionalmente, estudos de natureza molecular ou experimental exploraram os mecanismos pelos quais a exposição ao tabaco pode induzir modificações epigenéticas relacionadas à carcinogênese pulmonar. Dessa forma, os achados foram classificados e interpretados de acordo com a finalidade efetivamente investigada em cada estudo - risco, potencial diagnóstico ou mecanismo molecular/experimental, evitando atribuir evidência de rastreamento a estudos que avaliaram apenas associações epidemiológicas ou capacidade discriminatória (Quadro 1).

A maioria dos artigos analisados apontam o tabagismo como um fator importante na modificação da metilação do DNA em alguns genes sendo, portanto, fatores que influenciam no desenvolvimento do câncer de pulmão. Ademais, alguns desses estudos explicam que essas mudanças epigenéticas, como a hipermetilação do DNA são provenientes da inflamação pulmonar desencadeada pelos componentes tóxicos do tabaco, e, conseqüentemente, predispõe as células pulmonares ao início da oncogênese.

Foi constatado também que as alterações da metilação do DNA presentes em células tumorais podem servir como método diagnóstico, por meio da identificação da hipometilação ou hipermetilação nos genes das células tumorais, obtidas através de biópsias broncoscópicas, além da dosagem da relação entre a razão neutrófilo-linfócito derivada de metilação.



Quadro 1 – Descrição dos trabalhos incluídos na revisão integrativa com destaque para objetivo, tipo de estudo, resultados principais e assunto (fator de risco ou diagnóstico/rastreio).

Autores/ ano		Título	Objetivo de Estudo	Tipo de Estudo	Resultados	Assunto
Dagninno, et al., 2020		Agnostic Cys34- albumin adductomics and DNA methylation: Implication of N-acetylcysteine in lung carcinogenesis years before diagnosis.	Compreender os mecanismos pelos quais o tabagismo e o estresse oxidativo contribuem para a carcinogênese pulmonar utilizando a abordagem Cys34-adductômica.	Caso-controle	Foi identificado que os pacientes expostos a espécies reativas de oxigênio possuem níveis mais baixos de adutos de N-acetilcisteína (NAC) anos antes dos diagnósticos do CA de pulmão, sendo que essa variação foi associada à hipometilação em alguns CpGs relacionados ao tabagismo.	Fator de risco
		Smoking, blood DNA methylation sites and lung cancer risk.	Investigar a contribuição da metilação alterada do DNA como alternativa para explicar a associação entre tabagismo e a incidência de câncer de pulmão.	Estudo de coorte prospectivo	O estudo evidenciou aumento do risco do desenvolvimento das neoplasias pulmonares, principalmente o câncer de pulmão de células não pequenas, para cada aumento de unidade na mdNLR.	Diagnóstico
Domingo- Relloso et al., 2023						





Freeman <i>et al</i> , 2016.	Epigenome-wide association study of smoking and DNA methylation in non-small cell lung neoplasms.	Examinar os efeitos da exposição à fumaça na metilação do DNA para buscar novos loci de suscetibilidade para o desenvolvimento do câncer de pulmão.	Caso-controle	Nesse estudo foi identificado 5 sítios de alterações na metilação do DNA, as quais estão associados aos anos-maço. Ademais, as alterações da metilação do DNA relacionadas ao tabagismo são mais fortes no câncer de células escamosas de pulmão do que no adenocarcinoma de pulmão.	Fator de risco
Goldman <i>et al</i> , 2021.	DNA methylation profiles of bronchoscopic biopsies for the diagnosis of lung cancer.	Avaliar realização do diagnóstico de câncer de pulmão por meio da determinação do valor da análise de metilação de DNA aplicada a espécimes por biópsia broncoscópica e realizar a comparação de loci CpG aberrantes identificados na biópsia com os identificados na análise de espécimes cirúrgicos.	Caso-controle	Foi identificado presença da metilação de DNA em amostras de espécimes de biópsia broncoscópica do lado do tumor ou do brônquio contralateral livre de tumor em 37 pacientes com diagnóstico definitivo e 18 pacientes com diagnóstico suspeito de CA de pulmão.	Diagnóstico





Grieshaber <i>et al</i> , 2018.	Methylation-derived Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio and Lung Cancer Risk in Heavy Smokers.	Avaliar a relação entre a razão neutrófilo- linfócito (NLR) derivada de metilação (mdNLR), usada como método pré- diagnóstico, com o risco de desenvolvimento do câncer pulmonar em razão de tabagismo pesado ou exposição ocupacional ao amianto	Caso-controle	Identificou que o uso da relação entre razão neutrófilo-linfócito derivada de metilação (mdNLR) pode ser utilizada como ferramenta para fornecer informações sobre fatores de risco para o desenvolvimento de CA de pulmão nos pacientes tabagista com muito anos-maço, já que de acordo com o estudo valores altos de mdNLR foram associados ao risco de CA de pulmão, principalmente, a neoplasia pulmonar de não pequenas células.	Fator de risco
Han Qiyuan <i>et al</i> , 2024.	A Multi-Omics Study of Epigenetic Changes in Type II Alveolar Cells of A/J Mice Exposed to Environmental Tobacco Smoke.	Caracterizar as alterações epigenéticas induzidas pela exposição à fumaça ambiental do cigarro em células pulmonares	Estudo experimental	Foi evidenciado no geral que a exposição inalatória a fumaça do cigarro gera alterações na metilação e hidroximetilação do DNA dos pneumócitos tipo II, o que contribui para o desenvolvimento de CA de pulmão induzido pelo tabagismo.	Fator de risco
Yu <i>et al</i> , 2020	Individual and joint contributions of genetic and methylation risk scores for enhancing lung cancer risk stratification: data from a population- based cohort in Germany.	Avaliar possível adição dos escores de risco genéticos (GRSs) e escores de risco epigenéticos definidos pela metilação do DNA nos critérios de estratificação de risco para o rastreamento do câncer de pulmão.	Caso-controle e Coorte	Foi evidenciado que o GRS e MRS possuem associações de forte a moderado risco com o desenvolvimento do CA de pulmão quando adicionado o fator tabagismo, além de possibilitarem fortemente a previsão do CA de pulmão	Diagnóstico

Fonte: Os autores.



Discussão

Globalmente, o câncer de pulmão ocupa o segundo lugar das neoplasias mais incidentes, sendo que em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 16.009 óbitos em homens e 12.609 em mulheres [1]. A classificação histológica do câncer de pulmão é dividida em dois grupos, sendo os carcinomas de células não pequenas e carcinomas de pequenas células [12].

O sistema respiratório é formado por dois principais componentes, sendo eles a porção condutora e a porção respiratória, os quais possuem função de transportar o ar do meio externo para o local da respiração e facilitar a troca gasosa e oxigenação do sangue, respectivamente. A porção condutora é composta pelo nariz, nasofaringe, laringe, traqueia e uma série de brônquios e bronquíolos que vão se tornando mais estreitos até terminarem no bronquíolo terminal. Já a porção respiratória inicia-se no bronquíolo respiratório, estende-se pelos ductos alveolares e sacos alveolares que culmina nos alvéolos, ou seja, onde ocorre a troca gasosa [13].

A porção condutora é constituída por um conjunto de células especializadas que atuam para aquecer, umidificar e remover partículas que entram nas vias aéreas, sendo que essas células formam o epitélio respiratório. A maior parte do epitélio respiratório é composto por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, o qual contém 5 tipos de células diferentes, como: células ciliadas, caliciformes, basais, em escova e neuroendócrinas [13]. As células ciliadas possuem como função de regular as ações do elevador mucociliar, um mecanismo de defesa primário dos pulmões, o qual remove detritos do sistema respiratório. As células caliciformes produzem o muco e essas células diminuem em número à medida que a árvore respiratória se torna progressivamente menor. As

células basais ficam conectadas a membrana basal, formando a camada de fixação para as células ciliadas e caliciformes. Por fim, as células em escova ou pneumócitos tipo III, estão distribuídas em todas as áreas da mucosa respiratória e possuem função quimiorreceptora, de forma a monitorar a qualidade do ar [13].

Os alvéolos são sacos de ar especializados em realizar a troca de oxigênio e dióxido de carbono, os quais são revestidos por células epiteliais achatadas chamadas pneumócitos, sendo eles os pneumócitos tipo I e pneumócitos tipo II. Os pneumócitos tipo I ou células de revestimento alveolar são células do tipo escamosas simples que cobrem a maior parte da superfície do alvéolo, enquanto, os pneumócitos tipo II ou células septais são do tipo cuboide e se encontram agrupadas e intercalados entre as células do tipo I. A principal função dos pneumócitos tipo II é a produção do surfactante, a qual é uma substância com função de diminuir a tensão superficial, prevenindo o colapso alveolar durante a respiração [13].

O carcinoma de células não pequenas é subdividido em adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e carcinoma de grandes células. O carcinoma epidermoide tem origem principalmente nas partes proximais do pulmão e possui potencial de gerar extensa necrose central, formando cavitações [12]. Já o adenocarcinoma é o tipo histológico mais comum e possui origem na periferia pulmonar. Por fim, o carcinoma de grandes células se apresenta como uma massa periférica com extensas áreas de necrose [12]. Já o câncer de pequenas células é o tipo com pior prognóstico e maior agressividade, isso porque é uma neoplasia de crescimento rápido e com desenvolvimento precoce de metástases [12].

Em ambos os tipos, as manifestações clínicas surgem no momento do diagnóstico, sendo a tosse o sintoma inicial mais comum [12]. Ademais, a dispneia é uma manifestação frequente, enquanto a hemoptise é um sinal de alarme, a qual demanda avaliação radiológica. As Síndromes Paraneoplásicas estão relacionadas com o câncer de pulmão, sendo que nos carcinomas de células não pequenas as mais comuns são a SIADH (secreção inapropriada do hormônio antidiurético), hipercalcemia maligna, osteoartropatia hipertrófica, dermatopolimiosite, manifestações hematológicas e estados de hipercoagulabilidade com manifestações tromboembólicas [12]. Já no câncer de pequenas células as mais recorrentes são a SIADH, Síndrome de Cushing ou Síndrome de Eaton-Lambert. Os locais mais comuns de disseminação metastática são o fígado, adrenais, osso e encéfalo [12].

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão são o tabagismo e a exposição passiva ao tabaco, que são responsáveis por 85% dos casos diagnosticados [1]. Este cenário demonstra a necessidade da detecção precoce do câncer de pulmão, além da identificação dos seus subtipos e estágios [8]. Assim, em termos do diagnóstico molecular, a epigenética pode ser uma ferramenta importante na detecção precoce das neoplasias, já que alterações em um dos seus processos, principalmente, a metilação do DNA, está relacionada à oncogênese [14].

A metilação corresponde a adição de um grupo metil ao 5º átomo de carbono da citosina, presente na sequência do DNA. Esse processo ocorre sob a catálise de DNA metiltransferases (DNMT), produzindo 5-metil-citosina, a qual silencia genes, que possuem grupo metil [8]. De forma fisiológica, a metilação do DNA ocorre em ilhas de dinucleotídeos CpG, que estão presentes em mais de metade de todas as sequências promotoras dos

genes humanos. Nas células cancerosas, ocorre uma redução na metilação da citosina nessas sequências, o que causa aumento da recombinação mitótica com subsequente instabilidade cromossômica. Além disso, as ilhas CpG ligadas aos genes supressores de tumores são altamente metiladas, de forma que esses genes com função de reparo do DNA, apoptose, movimento e invasão celular e metástase são desregulados pela metilação aberrante da citocina [14].

A exposição prolongada à fumaça do cigarro nas células epiteliais brônquicas causa alta metilação de promotores de genes, impulsionando o processo de oncogênese por meio da ativação das vias de sinalização da tumorigênese, principalmente no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) [1,15]. Isso ocorre, pois as nitrosaminas específicas do tabaco aumentam a expressão da DNMT1, o que por consequência gera o processo de hipermetilação nos genes envolvidos na função normal das células [14].

Além disso, o tabagismo causa uma inflamação pulmonar crônica, uma vez que está associado à reação neutrofílica e a diminuição da depuração mucociliar desenvolvidas pela exposição ao LPS e outras endotoxinas presentes no tabaco. Nesse sentido, a inflamação altera o panorama da metilação da citocina, já que a exposição ao LPS causa aumento da metilação dos genes supressores de tumor DAP1, CDH13, Rassf1, Tet1 e AHRR [16]. Além disso, ocorre diminuição da expressão desses genes, o que está associada ao risco de câncer de pulmão, já que esses genes se encontram suprimidos e mutados os processos de migração celular e proliferação celular são potencializados [16].

De acordo com Grieshaber *et al* (2018) é possível a utilização de métodos estimativos da proporção neutrófilo-linfócito (NLR), presentes nos processos inflamatórios, a partir de dados da metilação

dessas células (mdNLR), com o objetivo de examinar suas associações com o risco e resultados de câncer de pulmão. No seu estudo foi observado que o mdNLR pré-diagnóstico quando elevado, associa-se com o risco de câncer de pulmão nos pacientes tabagistas, porque os fumantes possuem o NLR mais altos, o que reflete um alto perfil inflamatório, portanto, favorável ao desenvolvimento, crescimento, iniciação e progressão tumoral [17]. Segundo Freeman *et al* (2016) após análise de tecido neoplásico de pacientes com carcinoma espinocelular de pulmão (LUSC) e adenocarcinoma (LUAD), foi observado alterações epigenéticas relacionadas ao tabagismo de diminuição da metilação em cg25771041, cg16200496, cg22515201 e cg24823993, e ao aumento da metilação em cg11875268 [18].

O câncer de pulmão, infelizmente, na maioria dos casos é detectado na sua forma mais avançada, ocasionando uma sobrevida baixa, já que nessa fase da doença as opções terapêuticas são limitadas [19]. Como forma de aumentar o diagnóstico precoce da doença, a realização da tomografia computadorizada nos fumantes com idade de 55 a 80 anos, com 30 ou mais anos-maço para os tabagistas atuais ou os que pararam de fumar há menos de 15 anos, deve ser realizada como forma rastreio precoce da doença [19]. Contudo, os resultados falso-positivos, o alto custo e a exposição à radiação limitam essa estratégia [19,20].

Assim, é importante o uso de outras ferramentas adicionais que auxiliem no diagnóstico precoce das neoplasias pulmonares. O estudo de Goldmann *et al* (2021) realizado por meio da pesquisa de alterações epigenéticas em amostras de 37 biópsias coletadas durante broncoscopia de tumores primários ressecados cirurgicamente e de espécimes cirúrgicos histologicamente, identificou 1303 loci hipermetilados nas amostras de

células cancerígenas quando comparado aos controles [21]. Já o trabalho de Han *et al* (2024) com camundongos identificou alterações moleculares nos pneumócitos tipo II dos animais expostos à fumaça de cigarro por 3 ou 10 semanas. Entre os genes encontrados, destaca-se o oncogene *OSR2*, que foi desregulado após a exposição ao tabaco, assim como nas amostras de adenocarcinoma. Por consequência, essas sobreposições destacam que os sítios CpG e os genes possuem valor diagnóstico até mesmo terapêutico no estágio inicial do câncer pulmonar induzido pelo tabagismo. Em vista disso, a análise da metilação de DNA pode ser uma potente ferramenta como método de triagem em pacientes tabagistas, assim como para caracterizar espécimes de biópsias que não permitem os diagnósticos baseado apenas nos achados patológicos [22].

O diagnóstico do câncer de pulmão utilizando células endoteliais pulmonares (CEP), tornou-se recentemente um método para detectar possíveis mutações e padrões de metilação do DNA nos pacientes com essa neoplasia [23]. Estudos demonstraram hipermetilação do promotor *CDKN2A* em CEPs em 40% dos pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas células. Dessa forma, a coleta de CEPs pode vir a ser uma nova estratégia para o diagnóstico de doenças pulmonares, como o câncer de pulmão [23,24].

As alterações epigenéticas por serem de caráter reversível podem oferecer opções terapêuticas baseadas na reativação dos genes supressores tumorais, os quais foram silenciados epigeneticamente. Sendo assim, agentes químicos que consigam reverter as alterações conformacionais da cromatina têm o potencial de inibir o crescimento tumoral através da reexpressão dos genes supressores [25]. Dessa maneira, a metilação do DNA é considerada um poderoso alvo terapêutico no

câncer de pulmão, sendo os inibidores da DNA metiltransferase (DNMTi) os agentes mais estudados e possuem como principais representantes a Azacitidina e a Decitabina. Esses medicamentos

são análogos à base citidina e possuem como mecanismo de ação a indução da desmetilação passiva do DNA à medida que incorporam ao DNA durante a replicação [23].

Conclusão

O câncer de pulmão é considerado uma das principais causas de mortalidade dos últimos 10 anos, e, por isso, o objetivo do artigo foi correlacionar as alterações epigenéticas ao desenvolvimento do câncer de pulmão, levando em consideração a associação do tabagismo como indutor de mudanças no processo de metilação do DNA e o uso dessas alterações como diagnóstico da neoplasia. Diante disso, os resultados desta revisão indicam que o tabagismo está associado a alterações epigenéticas envolvidas na carcinogênese pulmonar, incluindo modificações nos padrões de metilação de genes relacionados à regulação tumoral. Entretanto, considerando a heterogeneidade metodológica e a natureza dos estudos incluídos, não é possível estabelecer uma sequência causal uniforme caracterizada pela hipermetilação de genes supressores de tumor e pela hipometilação de proto-oncogenes. Assim, os achados reforçam a relação entre a exposição ao tabaco, as alterações epigenéticas e o desenvolvimento do câncer de pulmão, embora os mecanismos envolvidos

possam variar conforme os genes, as populações e os modelos investigados, contribuindo assim para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Foi evidenciado também, que essas alterações na metilação do DNA podem ser rastreadas. Dessa forma, os achados desta revisão justificam a realização de investigações adicionais acerca do potencial dos marcadores epigenéticos como ferramentas auxiliares para a detecção precoce do câncer de pulmão e para a estratificação de risco, considerando a necessidade de estudos que avaliem sua aplicabilidade e relevância clínica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Não houve financiamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lanna CC; Obtenção de dados: Castro LR; Análise e interpretação dos dados: Pires SS; Redação do manuscrito: Lanna CC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Garavini FGC.

Referências

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em:
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588.
3. SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

4. Wilson TS, Scaffidi P. Compromised epigenetic robustness in cancer: fueling evolution, exposing weakness. *Trends Cancer*. 2025;11(6):575-590. doi:10.1016/j.trecan.2025.02.001.
5. MOREIRA, L.M.; *Ciência genômicas: fundamentos e aplicações*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Gnética, 2015.
6. LEITE, M.L.; COSTA, F.F. Epigenomics, epigenetics, and cancer. *Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua*, v. 8, n. 4, p. 23-25, dez. 2017. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S2176-62232017000400006&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 06 abr. 2025. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000400006>
7. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 6. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
8. LIANG, R.; LI, X.; LI, W.; ZHU, X.; LI, C. DNA Methylation in Lung Cancer Patients: Opening a “Window of Life” under Precision Medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 144, 1 Dec. 2021, p. 112202, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221009860, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112202>. Accessed 13 Dec. 2021.
9. VAN TONGELEN, A.; LORIOT, A.; DE SMET, C. Oncogenic roles of DNA hypomethylation through the activation of cancer-germline genes. *Cancer Letters*, v. 396, p. 130–137, 2017. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.029.
10. RODRIGUES, V.T.C.; ROSSI, E.F.N.; SILVA, P.Q.S.; ESPÍRITO SANTO, A.C.P. Epigenética no Desenvolvimento do Câncer Pulmonar. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, [S. l.], v. 11, n. 25, p. e95, 2024. DOI: 10.21472/bjbs.v11n25-029. Disponível em: <https://bjbs.com.br/index.php/bjbs/article/view/95>. Acesso em: 6 abr. 2025.
11. WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. 2005;52(5):546-553. doi:10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.
12. HOFF, P.M.G.; *Tratado de Oncologia*. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.
13. Khan YS, Carey FJ. Histology, Lung. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan 1. PMID:30521210.
14. ANSARI J, SHACKELFORD, R.E. , EL-OSTA H. Epigenetics in non-small cell lung cancer: from basics to therapeutics. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Apr;5(2):155-71. doi: 10.21037/tlcr.2016.02.02. PMID: 27186511; PMCID: PMC4858572.
15. DAGNINO,S.; BODINIER,B.; GRIGORYAN,H.; RAPPAPORT, S.M.; KARIM, M.; GUIDA,F.; POLIDORO,S.; EDMANDS,W.B.; NACCARATI,A.; FIORIRO, G.; SACERDOTE,C.; KROGH, V.; VERMEULEN,R.; VINEIS, P.; CHADEAU-HYAM, M. Agnostic Cys34-albumin adductomics and DNA methylation: Implication of N-acetylcysteine in lung carcinogenesis years before diagnosis. *Int J Cancer*. 2020 Jun 15;146(12):3294-3303. doi: 10.1002/ijc.32680. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31513294.

16. SEILER, C.L.; SONG, J.M.; KOTANDENIYA, D.; CHEN, J.; KONO, T.J.Y.; HAN, Q.; COLWELL, M.; AUCH, B.; SARVER, A.L.; UPADHYAYA, P.; REN, Y.; FAULK, C.; FLORA, S.; LA MAESTRA, S.; CHEN, Y.; KASSIE, F.; TRETYAKOVA, N.Y. Inhalation Exposure to Cigarette Smoke and Inflammatory Agents Induces Epigenetic Changes in the Lung. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, 9 July 2020, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347915/, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67502-8>.
17. GRIESHOBER, L.; GRAW, S.; BARNETT, M.J.; THORNQUIST, M.D.; GOODMAN, G.E.; CHEN, C.; KOESTLER, D.C.; MARSIT, C.J.; DOHERTY, J.A. Methylation-Derived Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Lung Cancer Risk in Heavy Smokers. *Cancer Prevention Research*, vol. 11, no. 11, 25 Sept. 2018, pp. 727–734, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-18-0111>. Accessed 9 jan. 2022.
18. FREEMAN, J.R.; CHU, S.; HSU, T.; HUANG, Y.T. Epigenome-wide association study of smoking and DNA methylation in non-small cell lung neoplasms. *Oncotarget*. 2016 Oct 25;7(43):69579-69591. doi: 10.18632/oncotarget.11831. PMID: 27602958; PMCID: PMC5342499.
19. YU, H.; RAUT, J.R.; SCHOTTKER, B.; HOLLECZEK, B.; ZHANG, Y.; BRENNER, H. Individual and Joint Contributions of Genetic and Methylation Risk Scores for Enhancing Lung Cancer Risk Stratification: Data from a Population-Based Cohort in Germany. *Clinical Epigenetics*, vol. 12, no. 1, 18 June 2020, p. 89, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552915/, <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00872-y>. Accessed 9 Apr. 2024.
20. DANTAS JUNIOR, F. W. de L.; GONÇALVES, M. R.; MANDELLI, B. F.; SILVA, C. P. da; LACERDA, R. A.; BESERRA, G. R. ; ALMEIDA, A. de S. ; ALEXANDRIA JUNIOR, P. C. de .; SANTOS, A. O.; ABRANTES-COUTINHO, V. E. The influence of epigenetics in cancer prevention. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 15, p. e439111537346, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i15.37346. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/37346>. Acesso em: 6 apr.2025.
21. GOLDMAN, T.; SCHMITT, B.; MULLER, J.; KROGER, M.; SCHEUFELE, S.; MARWITZ, S.; NITSCHKOWSKI, D.; SCHNEIDER, M.A.; MEISTER, M.; MULEY, T.; THOMAS, M.; KUGLER, C.; RABE, K.F.; SIEBERT, R.; RECK, M.; AMMERPOHL, O. DNA Methylation Profiles of Bronchoscopic Biopsies for the Diagnosis of Lung Cancer. *Clinical Epigenetics*, vol. 13, no. 1, 17 Feb. 2021, <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01024-6>. Accessed 20 May 2025.
22. HAN, Q.; FERNANDEZ, J.; RAJCZEWSKI, A.T.; KONO, T.J.Y.; WEIRATH, N.A.; RAHIM, A.; LEE, S.A.; SEABLOOM, D.; TRETYAKOVA, N.Y. A Multi-Omics Study of Epigenetic Changes in Type II Alveolar Cells of A/J Mice Exposed to Environmental Tobacco Smoke. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 17, 29 Aug. 2024, p. 9365, www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9365, <https://doi.org/10.3390/ijms25179365>. Accessed 4 Apr. 2025.
23. MEHTA, A.; DOBERSCH, S.; ROMERO-OLMEDO, A.J.; BARRETO, G. Epigenetics in lung cancer diagnosis and therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2015 Jun;34(2):229-41. doi: 10.1007/s10555-015-9563-3. PMID: 25939322.
24. DOMINGO-RELLOSO, A.; JOEHANES, R.; RODRIGUEZ-HERNANDEZ, Z.; LAHOUSSE, L.; HAACK, K.; FALLIN, M.D.; HERREROS-MARTINEZ, M.; UMANS, J.G.; BEST, L.G.; HUAN, T.; LIU, C.; MA, J.; YAO, C.; JEROLON, A.; BERMUDEZ, J.D.; COLE, S.A.; RHOADES, D.A.; LEVY, D.; NAVAS-ACIEN, A.; TELLEZ-PLAZA, M. Smoking, blood DNA methylation sites and lung cancer risk. *Environ Pollut*.

2023 Oct 1;334:122153. doi: 10.1016/j.envpol.2023.122153. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37442331; PMCID: PMC10528956.

25. TOMASETTI, M.; AMATI, M.; NEUZIL, J.; SANTARELLI, L. Circulating epigenetic biomarkers in lung malignancies: From early diagnosis to therapy. Lung Cancer. 2017 May;107:65-72. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.023. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27312601.



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.