

RELAÇÃO ENTRE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E A PROMOÇÃO CARCINOGENICA

INSERT RELATIONSHIP BETWEEN REACTIVE SPECIES OF OXYGEN AND CARCINOGENIC PROMOTION

SILAS DA SILVA GOUVEIA¹, ADEÂNIO ALMEIDA LIMA^{2*}

1.Professor Especialista, Disciplina Bioquímica do curso de Biomedicina da Faculdade Santo Antônio da Bahia; 2. Enfermeiro, Professor Titular da Universidade Regional da Bahia - UNIRB, Mestre em Saúde Coletiva

* Rua Cândido Figueiredo, 95, Centro, Inhambupe, Bahia, Brasil. CEP: 48490-000. adeaniolima@gmail.com

Recebido em 16/09/2017/201x. Aceito para publicação em 26/09/2017

RESUMO

As Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) são subprodutos metabólicos tóxicos que podem desencadear diversas patologias como o câncer. No entanto, as EROs são importantes em baixas concentrações - ou em níveis ótimos - na manutenção do equilíbrio celular. Para tanto, existem substâncias com potencial antioxidante de origem natural ou sintética que possuem a função de estabilizar ou desativar as EROs, antes que estas causem danos às células. Além disso, os antioxidantes protegem os seres humanos do estresse oxidativo provocado pelas EROs. Desta forma, este trabalho tem como objetivo fornecer informações sobre as EROs e sua relação com a promoção do câncer. Trata-se de estudo de revisão de literatura realizado a partir de artigos publicados nas bases de dados *Google Acadêmico*, *Portal Capes*, *ScieloPubmed* e *Science Direct*. Foram utilizados artigos em língua portuguesa e inglesa que estivessem disponíveis em texto completo, relevante para o tema discutido e que se adequassem aos seguintes descritores: radicais livres, estresse oxidativo, câncer e antioxidantes. É importante haver equilíbrio entre as EROs e os níveis de antioxidantes, ambos em níveis elevados, são prejudiciais ao organismo. As EROs têm fundamental importância na manutenção do equilíbrio metabólico celular, pois em baixas concentração ou em níveis ótimos, estas moléculas são funcionais e atuam na defesa do organismo.

PALAVRAS-CHAVE: Espécies reativas de oxigênio, câncer, antioxidantes, promoção carcinogênica.

ABSTRACT

Reactive Oxygen Species (ROS) are toxic metabolic byproducts that can trigger many pathologies such as cancer. However, ROS are important in low concentrations - or at optimal levels - in maintaining cellular balance. To do so, there are substances with antioxidant potential of natural or synthetic origin that have the function of stabilizing or deactivating the ROS before they cause damage to the cells. In addition, antioxidants protect humans from the oxidative stress caused by ROS. In this way, this work aims to provide information about ROS and its relation with the promotion of cancer. This is a literature review study conducted from articles published in the databases Academic, Portal Capes,

Scielo, Pubmed and Science Direct. We used articles in Portuguese and English that were available in full text, relevant to the topic discussed and that fit the following descriptors: free radicals, oxidative stress, cancer and antioxidants.

KEYWORDS: Oxygen-reactive species, cancer, antioxidants, carcinogenic promotion

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA¹, o câncer caracteriza-se pelo crescimento descontrolado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Estas células dividem-se rapidamente e são muito agressivas e incontroláveis, estimulando, desta forma, o desenvolvimento de tumores a partir de células cancerosas.

O surgimento carcinogênico se dá, basicamente, por alterações sofridas em nível celular, especificamente no DNA, por meio de mutações genéticas. As células cujo DNA foi alterado passam a receber instruções errôneas, alterando as suas funções. Essas alterações podem ocorrer em genes especiais, os protooncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativos, os protooncogenes sofrem transformação em oncogenes, que são responsáveis por tornar malignas às células normais, transformando-as em células cancerosas².

O câncer pode ser causado por fatores internos, como mutações hereditárias, hormônios e condições imunológicas, e por fatores ambientais, com tabaco, a dieta, a radiação e exposição a organismos infecciosos³. Nos países em desenvolvimento, os três cânceres mais frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; mama, colo do útero e pulmão nas mulheres².

A alteração no equilíbrio entre os níveis de oxidantes e antioxidantes, com favorecimento no aumento da quantidade de oxidantes, denomina-se estresse oxidativo. Esta alteração pode surgir a partir do excesso na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por reações metabólicas que usam

oxigênio, alterando o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes⁴.

EROs são moléculas altamente reativas devido a elétrons desemparelhados em sua estrutura e que reagem com várias macromoléculas nas células⁴. Segundo Hamanaka e Chandel (2010), as EROs, ao longo da história, têm sido vistas como subprodutos metabólicos tóxicos e agentes causais de uma infinidade de patologias, entre elas, o câncer.

Em células cancerosas foram identificados níveis elevados de EROs, quando comparados com as células normais. Os altos níveis de EROs presente nas células cancerosas, distinguindo-as das normais, podem ser pró-tumorigênicas. No entanto, também podem ser seu ponto “fraco”, pois o alto teor de EROs nas células cancerosas podem induzir à morte celular⁵. Entretanto, algumas EROs ocorrem naturalmente em nosso corpo, através do metabolismo celular. Contudo, fatores ambientais como a poluição, radiação, cigarro, herbicidas, entre outros, podem provocar alterações na quantidade desses radicais⁶.

Para Cominettiet *al.* (2011)⁷ o efeito das EROs e do estresse oxidativo pode ser minimizado pela ação de antioxidantes enzimáticos ou não. Geralmente, estas moléculas estão envolvidas diretamente com a conversão das EROs a espécies menos reativas, mas a ação benéfica destes antioxidantes deve ser considerada com cautela.

Existem diversos antioxidantes naturais que podem agir tanto como antioxidantes primários ou sequestradores de radicais livres, quanto como secundários ou de prevenção⁸. Novaes *et al.* (2014)⁹ enfatizam que dentre as substâncias com maior atividade antioxidante estão os compostos fenólicos, que são capazes de absorver e neutralizar radicais livres, podendo ser de origem natural ou sintético. Dentre os naturais, destacam-se as vitaminas A, E e C, amplamente encontradas em frutas e vegetais e que possuem a capacidade de dificultar as reações em cadeia, evitando os danos causados por radicais livres, além dos carotenoides, flavonoides, entre outros, que são moléculas que também atuam no processo de sequestro de radicais livres, sendo, portanto, antioxidantes indispensáveis aos organismos vivos.

Para Teixeira (2013)¹⁰, a compreensão de como o estresse oxidativo pode levar a determinadas alterações genéticas e como estas conduzem as lesões celulares displásicas, poderá “abrir portas” para que em curto prazo, a abordagem histológica seja complementada por uma abordagem molecular, aumentando a eficácia no tratamento destas neoplasias e de várias outras relacionadas com processos inflamatórios crônicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado a partir de artigos publicados nas bases de dados: *Google Acadêmico, Portal Capes, Scielo Pubmed e Science Direct*. A seleção dos artigos utilizados na pesquisa envolveu os seguintes critérios de inclusão: artigos em língua

portuguesa e inglesa que estivessem disponíveis em texto completo, relevante para o tema discutido e que se adequassem aos seguintes descritores: radicais livres, estresse oxidativo, câncer e antioxidantes. Foram encontrados cerca de 70 artigos que abordavam o tema em questão. A análise dos dados foi realizada mediante a leitura sistemática e posterior seleção de informações obtidas nos periódicos, incorporados ao estudo de acordo com o tema e objetivos da pesquisa, o critério de exclusão se utilizou da mesma didática, onde foram excluídos os artigos que abordavam de forma superficial, ou não tratavam de fato do tema em questão. Assim, este trabalho utilizou 35 dos 70 artigos inicialmente encontrados para discorrer sobre o tema.

3. DESENVOLVIMENTO

O que são espécies reativas de oxigênio (EROs)?

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são radicais livres, termo este que se refere a um átomo ou molécula altamente reativa, que contém um número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica, tornando-o livre⁶. Esta configuração torna as EROs moléculas/íons altamente instáveis, tendo meia-vida pequena e quimicamente muito reativas¹¹. As espécies reativas podem ainda ser classificadas em dois grupos: os radicais livres e os compostos não radiculares. No grupo dos radicais livres estão os superóxidos (O_2^-), radical hidroxila (OH^*), óxido nítrico (NO), radicais orgânicos (R^*), radicais peróxil (ROO^*) e alcóxil (RO), radical tiol (RS), radical sulfonil (ROS^*), radical peróxido tiol (RSOO) e dissulfetos (RSSR). As EROs não radicais incluem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio singlete (O_2), ozônio trioxigênio (O_3), hidróxidos orgânicos (ROOH), hipoclorito (HOCl), peroxinitrito (ONO^-), ânion carbonato peroxinitroso ($O=NOOCO_2$), ânion nitrocarbonato ($O_2NOCO_2^-$), dióxido de nitrogênio (NO_2) e a carbonila derivada de hidratos de carbono ou lipídios altamente reativos^{12,13}.

Dentre os compostos citados acima, os superóxidos, o peróxido de hidrogênio, o oxigênio singlete e os radicais hidroxila são conhecidos por seu potencial citotóxico e destacam-se em estudos envolvendo EROs e o câncer^{12,13}. Diversos agentes cancerígenos exercem seu efeito através da geração de EROs durante o seu metabolismo¹⁴.

Em níveis elevados ou superiores às quantidades de antioxidantes, as EROs podem promover danos a diversas moléculas, dentre as quais o DNA, proteínas, carboidratos e lipídios, desencadeando alterações nas funções celulares normais⁷. No DNA, lesões oxidativas podem ocasionar mutações e contribuir para a iniciação e progressão da carcinogênese em vários estágios¹⁴. No entanto, EROs em níveis normais têm funções importantes em nível celular, pois participam de diversos processos fisiológicos⁷.

A produção de EROs, em muitos estágios celulares, é de suma importância em processos biológicos, como no sistema de defesa imune, na sinalização celular e

contração muscular. No sistema imune, por exemplo, as EROs combatem os agentes agressores que se encontram na célula. A problemática existente, é que os níveis gerados de EROs podem transpassar os limites necessários para o combate ao agente agressor, ocasionando assim, danos celulares significativos^{15,16}.

Segundo Liou e Storz (2010)¹², em condições normais, os níveis intracelulares de EROs são firmemente mantidos para evitar a ocorrência de danos celulares. A desintoxicação por EROs é facilitada por meio de moléculas não enzimáticas (glutathiona, flavonoides e vitaminas A,C e E) ou por meio de enzimas antioxidantes que destroem EROs específicos.

Fontes de EROs

As fontes geradoras das espécies reativas de oxigênio são divididas em duas vertentes: as fontes endógenas e as exógenas. A principal fonte endógena geradora de EROs são as mitocôndrias, que é resultante da ineficiência da cadeia transportadora de elétrons, que tem um papel importante na propagação de vias de sinalização celular. Embora ocorra esta ineficiência, a produção de EROs pela mitocôndria tem função importante na manutenção da homeostase celular oxidativa^{17,18,19}. Teixeira e Guarineto (2010)²⁰ mencionam a presença de um *déficit* mitocondrial que desregula a geração de espécies reativas de oxigênio, provocando danos nesta organela. Estes danos, decorrentes do *déficit* mitocondrial, aumentam a produção de oxidantes, induzindo o surgimento de alterações subsequentes.

Para Lee *et al.* (2013)²¹, os principais fatores exógenos que viabilizam o aumento endógeno de EROs estão relacionados ao ambiente e padrões dietéticos, pois estes funcionam como pró-oxidantes que provocam o surgimento de EROs por meio de reações químicas ou inibindo as defesas antioxidantes celulares, ou, ainda, ativando enzimas produtoras de EROs. Os fatores ambientais que provocam a formação de EROs incluem a luz ultravioleta, radiações ionizantes, poluentes presentes no ar, fumaça de cigarros, pesticidas e os solventes industriais ou poluentes químicos. Já os fatores dietéticos são compostos por alimentos contendo lipídios peroxidados (presentes em óleos estragados), hidrôcarbonetos policíclicos aromáticos (PHA) (contidos em alimentos processados a altas temperaturas) e aditivos alimentares (como por exemplo, os conservantes).

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é resultante do desequilíbrio entre as moléculas oxidantes (EROs) e os seus equivalentes antioxidantes, causados por distúrbios na produção, distribuição ou por superabundância de EROs decorrentes de agentes endógenos ou fatores ambientais, ocorrendo a predominância de ações danosas das EROs sobre as células. Devido a este quadro, o estresse oxidativo provocado por espécies reativas tem sido relacionado com diversas patologias crônicas degenerativas^{9,18,22}.

Barbosa *et al.* (2010)²³ reafirmam que o desequilíbrio de EROs nas células é decorrente de geração excessiva de radicais ou detrimento da velocidade de remoção destes, conduzindo, assim, a oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas ações biológicas e/ou o desequilíbrio homeostático, cuja manifestação se dá a partir do dano oxidativo potencial contra as células e tecidos. Segundo Teixeira (2013)¹⁰, o estresse oxidativo pode causar danos cumulativos no DNA, de forma direta ou indireta, através da peroxidação de lipídios. Além disso, também pode comprometer a resposta antioxidante e os mecanismos de reparo no DNA. Em conjunto, estes fenômenos contribuem para a mutagênese e, consequentemente, para o processo carcinogênico.

EROs e o câncer

Segundo Cerchiaro e Honório (2011)²² os componentes celulares estão sujeitos à ação das EROs. No entanto, a membrana celular é uma das mais atacadas pelas espécies reativas de oxigênio devido à peroxidação lipídica, ocasionando modificações tanto na permeabilidade seletiva das membranas celulares, quanto na estrutura da membrana. Este processo está intimamente ligado aos mecanismos promotores à formação carcinogênica.

Gupta *et al.* (2012)²⁴ afirmam que os fatores de risco relacionados ao câncer têm interação com as células através da formação de EROs, pois estas ativam fatores de transcrição NF- β , proteínas (AP-1), HIF-1 α , transdutores de sinais e ativadores de transcrição 3 (STAT3), dentre outros, que são fundamentais para o desenvolvimento da célula mutante. Oncogenes envolvidos no processo inflamatório, nas transformações malignas de células, na morte destas ou sobrevida, proliferação, invasão, angiogênese e metástase são mediadas por EROs.

Além disso, alterações na molécula de DNA, tais como modificação de bases nitrogenadas, rearranjo de sequências nucleotídicas, deficiência na codificação e duplicação de genes ativadores de oncogênese, estão envolvidos na iniciação de vários cânceres^{14,25}. Segundo Liou e Storz (2010)¹² em quase todos os tipos de câncer foram detectadas altas taxas de EROs, onde estas promovem muitos aspectos relacionados ao desenvolvimento do tumor. No entanto, as células cancerígenas também mantêm a expressão de níveis elevados de proteínas antioxidantes que desintoxicam o excesso de EROs, sugerindo assim, que haja um equilíbrio necessário dos níveis intracelular de EROs para a célula cancerígena.

O tipo de radical gerado, o local de produção, e a concentração destes são importantes para que as EROs atuem como promotores de câncer. EROs são prótumorigênicos, mas também tóxicos acima de um certo limiar para a célula cancerígena. Este limite é facilmente alcançado em células cancerosas, pois o nível tóxico para que as células normais sejam agredidas é próximo ao limite para que as EROs sejam

tóxicas às células cancerosas⁵.

As EROs promovem expressão de proteínas envolvidas no controle da inflamação, transformação celular, sobrevivência das células tumorais, proliferação, invasão, angiogênese e metástase. Desempenham, ainda, um papel importante na transformação de células normais em cancerosas. Foram identificados níveis maiores de EROs em células cancerosas do que em células normais. As espécies reativas possuem também um papel duplo: podem matar as células cancerosas ou promover a sobrevivência do tumor^{24,26}. Lee *et al.* (2013)²¹ destacam a ação das espécies reativas de oxigênio na oxidação de ácidos nucleicos como indutores na progressão do câncer. No entanto, as células possuem mecanismos próprios capazes de reparar lesões provocadas por EROs no DNA, mas as células que tiveram seus mecanismos de reparo comprometidos (por enzimas de reparo DNA específicas estarem comprometidas) estão sujeitas à apoptose, para garantir que essas mutações não sejam repassadas para a progênie celular. No entanto, devido a certas circunstâncias, as células contendo as mutações no DNA provocadas por EROs, conseguem burlar o mecanismo apoptótico, aumentando assim, a probabilidade de desenvolvimento das células cancerosas^{12,27}.

Antioxidantes

Para Cominetti *et al.* (2011)⁷ o efeito das EROs e do estresse oxidativo pode ser minimizado pela ação de antioxidantes enzimáticos ou não. Geralmente, estas moléculas estão envolvidas diretamente com a conversão das EROs a espécies menos reativas, mas a ação benéfica destes antioxidantes deve ser considerada com cautela.

O termo antioxidante diz respeito a qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada à do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz, podendo ser encontrados naturalmente em nosso organismo e em alimentos. Desta forma, estas substâncias são responsáveis pela proteção do organismo contra a ação oxidativa dos radicais livres²⁸.

De acordo com seu modo de ação, os antioxidantes podem ser classificados em primários e secundários. Os primários atuam interrompendo a cadeia da reação através da doação de elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, convertendo-os em produtos termodinamicamente estáveis e/ou reagindo com os radicais livres, formando o complexo lipídio-antioxidante que pode reagir com outro radical livre. Os antioxidantes secundários, por sua vez, atuam retardando as etapas de iniciação da autooxidação, por diferentes mecanismos que incluem a complexação de metais, sequestro de oxigênio, decomposição de hidroperóxidos para formar espécie não radical, absorção da radiação ultravioleta ou desativação de oxigênio singletes²⁹.

O sistema de defesa antioxidante é constituído por

compostos enzimáticos e não-enzimáticos, estando presente tanto no organismo (localizados dentro das células ou na circulação sanguínea), como nos alimentos ingeridos³⁰. No sistema enzimático estão presentes as enzimas superóxido-dismutase, glutathionaperoxidase e catalases³¹. Em relação aos componentes não-enzimáticos da defesa antioxidante destacam-se alguns minerais, como o cobre, manganês, zinco, selênio e ferro; vitaminas, tais como ácido ascórbico, vitamina E, vitamina A; carotenoides, como o beta-caroteno, licopeno e a luteína; bioflavonoides, como a genisteína e a quercetina; e os taninos, como as catequinas³².

A partir dos anos 1980, a busca por antioxidantes naturais aumentou consideravelmente, visto que os antioxidantes sintéticos têm sido restringidos por causarem outros males, como o aumento do peso do fígado e a proliferação do retículo endoplasmático³³. Assim, um grande número de antioxidantes naturais foi isolado de diferentes tipos de materiais vegetais, tais como sementes oleaginosas, cereais, legumes, frutas, folhas, raízes, temperos, ervas aromáticas, entre outras³⁴. Os produtos naturais contêm grande parte dos fitoquímicos e compostos fenólicos que estão associados a baixa ocorrência de câncer em humanos, e diversos estudos mostram que o consumo de alimentos com ação antioxidante é capaz de produzir uma ação efetiva contra processos oxidativos³⁵.

Existem diversos antioxidantes naturais que podem agir tanto como antioxidantes primários ou sequestradores de radicais livres, quanto como secundários ou de prevenção⁸. Novaes *et al.* (2014)⁹ enfatizam que dentre as substâncias com maior atividade antioxidante estão os compostos fenólicos, que são capazes de absorver e neutralizar radicais livres, podendo ser de origem natural ou sintético. Dentre os naturais, destacam-se as vitaminas antioxidantes, como as vitaminas A, E e C que são substâncias amplamente encontradas em frutas e vegetais e que possuem a capacidade de dificultar as reações em cadeia, evitando os danos causados por radicais livres, além dos carotenoides, flavonoides, entre outros, que são moléculas que também atuam no processo de sequestro de radicais livres, sendo, portanto, antioxidantes indispensáveis aos organismos vivos.

4. DESENVOLVIMENTO

Os achados bibliográficos atestam a contribuição significativa das EROs à promoção da injúria celular, conseqüentemente desenvolvimento da carcinogênese. A geração das espécies reativas através de fontes endógenas relaciona-se em prover a manutenção da homeostática celular, também as EROs contribuem para a defesa celular contra agentes agressores.

O estresse oxidativo decorrente do desequilíbrio entre as espécies reativas e os antioxidantes promove o desarranjo celular, agredindo as membranas e constituintes moleculares, decorre

também à ativação de pró-oncogênese e fatores de transcrição relacionados à carcinogênese.

Os meios mais efetivos de combate ao ambiente oxidativo estão relacionados ao uso de oxidantes de origem naturais, estes, tem poder em neutralizar o estresse oxidativo, e promover a normalidade celular.

Os antioxidantes que possuem maior contribuição ao combate oxidativo são as vitaminas C, E e os beta carotenos.

Na literatura não está claro quanto as quantidades para o uso destes componentes para fins terapêuticos antioxidantes. Os estudos atestam sua eficiência ao combate dos agentes agressores.

5. CONCLUSÃO

As espécies reativas de oxigênio (EROs) têm grande importância na manutenção do equilíbrio metabólico celular, pois em baixas concentrações ou em níveis ótimos, estas moléculas são funcionais e atuam na defesa do organismo, como por exemplo, na sinalização celular e regulação redox. Caso ocorra um desequilíbrio no nível de EROs, provocado por fatores endógenos e/ou exógenos, elas podem causar danos ao organismo, devido ao seu grande potencial tóxico. Esta toxicidade pode lesionar biomoléculas, degradando proteínas, lipídios, carboidratos, membrana celular e ácidos nucleicos, podendo transformar células ditas normais em células cancerígenas, promovendo assim, a carcinogênese.

Existem moléculas com potencial antioxidante que são capazes de estabilizar ou desativar as EROs antes que elas ataquem as células. Estes antioxidantes podem atuar em diversos mecanismos, como na captura ou regeneração de radicais livres, decomposição de peróxidos, eliminação de O₂, inibição de enzimas envolvidas no processo de formação de radicais livres, inibição de cascata de reações envolvendo radicais livres, entre outros.

Diversos estudos indicam que frutas e verduras ricas em antioxidantes e compostos bioativos podem proteger os seres humanos do estresse oxidativo provocado pelas EROs. Dentre as fontes naturais com elevado potencial antioxidante, destacam-se a acerola, o caju, o mamão formosa, o mamão Havaí, a goiaba, a laranja pera e a pinha.

No entanto, é importante haver um equilíbrio entre as EROs e os níveis de antioxidantes, já que ambos, em níveis elevados, são prejudiciais ao organismo. Portanto, faz-se necessário determinar o nível exato de estresse oxidativo do indivíduo antes da prescrição de substâncias antioxidantes para o combate de EROs no organismo.

6. AGRADECIMENTOS ou FINANCIAMENTO

Este trabalho foi realizado com fontes próprias dos autores, não havendo financiamentos de quaisquer partes que pudessem interferir nos resultados da

pesquisa apresentada. Especiais agradecimentos às contribuições realizadas pela colega Daniela Souza Reis na construção deste artigo.

7. REFERÊNCIAS

- [01] Brasil, INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é o Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 10 jan 2017
- [02] Brasil, INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 10 jan 2017
- [03] Anand P, Kunnunmakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan TS, Lai SO, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, v. 25, n. 9, p. 1007-1095, 2008.
- [04] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, v. 5, p. 9-19, 2012.
- [05] Nogueira V, Hay N. Molecular Pathways: Reactive Oxygen Species Homeostasis in Cancer Cells and Implications for Cancer Therapy. *Clinic Cancer Research*, v. 19, n. 16, p. 4309-4314, 2013.
- [06] Cotinguiba GG, Silva JR N, Azevedo RRS, Rocha TJM, Santos AF. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. *UNOPAR Científica Ciência Biológica Saúde*, v. 15, n. 3, p. 231-237, 2013.
- [07] Cominetti C, Bortoli MC, Abdalla DSP, Cozzolino SM F. Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. *Nutrire: Revista Sociedade Brasileira Alimentos Nutrição*, v. 36, n. 3, p. 131-153, 2011.
- [08] Giada MLR. Uma abordagem sobre a capacidade antioxidante *in vitro* de alimentos vegetais e bebidas. *Demetria: Alimentação, nutrição e saúde*, v. 9, n. 1, p. 137-146, 2014
- [09] Novaes GM, Silva MJD, Achkar MT, Vilegas W. Compostos antioxidantes e sua importância nos organismos. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 11, n. 2, p. 535-539, 2014.
- [10] Teixeira MSSR. Stress Oxidativo e Dano no DNA na Doença Inflamatória Intestinal. *Arquivos de Medicina*, v. 27, n. 6, p. 248-255, 2013.
- [11] Araújo MB, Mello MAR. Exercício, estresse oxidativo e suplementação com creatina. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*, v. 3, n. 15, p. 264-272, 2009.
- [12] Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radicals Response*, v. 44, n. 5, p. 109, 2010.
- [13] Xu Y, Qi J, Yang X, Wu E, Qian SY. Free radical derivatives formed from cyclooxygenase-catalyzed dihomogamma-linolenic acid peroxidation can attenuate colon cancer cell growth and enhance 5-fluorouracil's cytotoxicity. *Redox Biology*, v. 2, p. 610-618, 2014.
- [14] Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, v. 5, n. 14, p. 1-8, 2006.
- [15] Pereira BC, Pereira AKFTC. Radicais livres: uma nova

- abordagem. Revista Saúde Quântica, v. 1, n. 1, p. 35-42, 2012.
- [16] Martelli F, Nunes FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. Ciência Cultura, v. 66, n. 3, p. 54-57, 2014.
- [17] Hamanaka RB,Chandel NS. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signaling and dictate biological outcomes. Trends in Biochemical Sciences, v. 35, n. 9, p. 505-513, 2010.
- [18] Silva WJM, Ferrari CKB. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.
- [19] Bagchi D,Swaroop A, Preuss HG,Bagchi M. Free radical scavenging, antioxidant and cancer chemoprevention by grape seed proanthocyanidin: An overview. Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 14, p. 1016, 2014.
- [20] Teixeira INDO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, n. 6, p. 2845-2857, 2010.
- [21] Lee WL, Huang JY,Shyur LF. Phytoagents for Cancer Management: Regulation of Nucleic Acid Oxidation, ROS, and Related Mechanisms. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2013, p. 22, 2012.
- [22] Cerchiaro DCSG, Honório KM. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. Química Nova, v. 34, n. 2, p. 300-305, 2011.
- [23] Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO,Minim VPR,Bressan F.Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Revista Nutrição, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- [24] Gupta SC,Hevia D,Patchva S, Park B,Koh W, Aggarwal BB. Upsides and Downsides of Reactive Oxygen Species for Cancer: The Roles of Reactive Oxygen Species in Tumorigenesis, Prevention, and Therapy. ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING, v. 16, n. 11, p. 1089-2011, 2012.
- [25] Pinho RA, Araújo MC,Ghisi GLM, Benetti M. Doença Arterial Coronariana, Exercício Físico e Estresse Oxidativo. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, v. 94, n. 4, p. 549-555, 2010.
- [26] Krystona TB, Georgieva AB,Pissis P,Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. Mutation Research, v.711, p. 193-201, 2011.
- [27] Ramirez LV,Rovira PS,TortosaMCR,Tortosa CLR, Granados S,Lorente JA,Quiles JL. Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 80, n. 3, p. 347-368, 2011.
- [28] Diplock AT,Charleux JL, Crozier-Willi G,Kok FJ, Rice-Evans C,Roberfroid M, Stahl W,Viña-Ribes J. Functional food science and defence against reactive oxidative. British Journal of Nutrition, v. 80, n. 1, p. 77112, 1998.
- [29] Sousa CMM, Silva HR, Vieira-Junior GM, Ayres MCC, Costa CLC, Araújo DS. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. Química Nova, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.
- [30] Montero M. Los radicales libres y las defensas antioxidantes: revisión. Anales de laFacultad de Medicina, v. 57, n. 4, p. 278-81, 1996.
- [31] Halliwell B,Gutteridge JMC. Free radical, other reactive species and disease.In: Free radicals in biology and medicine. 3rd Oxford: Clarenton Press, 1999. p. 617-783.
- [32] Papas AM. Diet and antioxidant status. Food and Chemical Toxicology, v. 37, n. 9-10, p. 999-1007, 1999.
- [33] Melo EA, Guerra NB. Ação antioxidante de compostos fenólicos naturalmente presentes em alimentos. In: Boletim da Sociedade Brasileira de Ciências e Tecnologia de Alimentos – Campinas, v. 36, n. 1, p. 1-11, 2002.
- [34] Jayakumar T, Thomas PA, Geraldine P. *In vitro* antioxidant activities of an ethanolic extract of the oyster mushroom, *Pleurotostreatus*. Innovative Food Science & Emerging Technologies, v. 10, n. 2, p. 228-234, 2009.
- [35] Yildrin A,Mavi A, Kara AA. Determination of antioxidant and antimicrobial activities of *Rumex crispus*L. extracts. Journal of Agricultural and FoodChemistry, v. 49, p. 4083-4089, 2001.