



UNESP - Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Ciências Farmacêuticas



ARIANE MESSIAS GUERRA

A Capacidade Quimiopreventiva de Antioxidantes

Araraquara

2015



UNESP - Universidade Estadual Paulista

Faculdade de Ciências Farmacêuticas



ARIANE MESSIAS GUERRA

A Capacidade Quimiopreventiva de Antioxidantes

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientador: Prof^o. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

Araraquara

2015

Dedicatória

Aos meus pais, Valdir e Silmara, por todo o apoio, amor e dedicação que me foram dados. Aos meus irmãos Rafael e Valquíria, os quais sempre me serviram como exemplo de determinação e lealdade.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as oportunidades que me foram dadas, por todos os obstáculos vencidos com sabedoria e por todo aprendizado.

Agradeço infinitamente aos meus pais, Valdir e Silmara, sem os quais eu jamais estaria onde estou. Obrigada por sempre abdicarem suas vontades pelas minhas, por me apoiarem em quaisquer decisões e situações. Por estarem ao meu lado nos momentos em que eu mais precisei e, acima de tudo, por sempre torcerem pela minha felicidade. Amo vocês!

Aos meus amados irmãos, Rafael e Valquíria, por me mostrarem que a união é base de qualquer vitória. Por todo o apoio, conselhos e até mesmo pelas discussões, os quais sempre me fizeram repensar sobre certas atitudes. Obrigada por serem um exemplo positivo para mim. Amo vocês!

A todos meus familiares que estiveram presentes em minha jornada, que torceram por mim, que sofreram comigo ou que festejaram minhas conquistas. Em especial minhas tias Selma e Silvana, minha avó Leonides e meus tios Silvio e Silvana. Obrigada a todos por todo carinho e cuidado que sempre tiveram por mim.

Ao meu namorado, Vinicius por ter acompanhado com muita paciência a realização desse trabalho, principalmente nos momentos de stress e confusão. Por ter me apoiado nos momentos em que mais precisei.

Ao meu professor e orientador Cleverton Roberto, o qual sempre muito paciente e atencioso fez possível a realização desse trabalho. A sua confiança em mim sempre me motivou a querer fazer o melhor.

Aos meus colegas de sala, os quais me proporcionaram sempre muita diversão e aprendizado. À algumas amizades em especial que levarei pro resto da vida.

Aos professores da UNESP – Araraquara, muito obrigada por todo ensinamento durante esses anos que me fizeram amar a profissão que escolhi, por me ajudarem a me tornar uma pessoa melhor e por sua dedicação.

Aos funcionários da UNESP – Araraquara que tornam possível o funcionamento da faculdade.

Enfim, obrigada a todos que colaboraram para minha formação pessoal e profissional. A todos que me apoiaram e cruzaram meu caminho durante essa linda jornada!

Lista de abreviaturas e siglas

$^1\text{O}_2$ = Oxigênio singlete

ATP = Adenosina trifosfato

CAT = Catalase

CCl_3 = Clorofórmio

CCl_4 = Tetracloreto de carbono

CuZn SOD = Superóxido dismutase dependente de cobre e zinco

DNA = Ácido desoxirribonucléico

ERDO = Espécies reativas derivadas de oxigênio

ERO = Espécies reativas de oxigênio

Fe^{2+} = Ferro no estado ferroso

Fe^{3+} = Ferro no estado férrico

GPO = Glutaciona oxidase

GPR = Glutaciona redutase

GPx = Glutaciona peroxidase

GSH = Glutaciona reduzida

GSSG = Glutaciona oxidada

H_2O = Molécula de água

H_2O_2 = Peróxido de hidrogênio

HPV = Papiloma vírus humano

NADP = Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma reduzida

NADPH = Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, forma oxidada

NO = Óxido nítrico

NO^\bullet = Óxido nítrico

NO_2 = Dióxido de nitrogênio

NO_3 = Nitrato

$\text{O}_2^{\cdot -}$ = Radical superóxido

O_2 = Oxigênio molecular

OH = Hidroxila

OH^{\cdot} = Radical hidroxila

OMS = Organização Mundial da Saúde

ONOO^{\cdot} = Peróxinitrito

p53 = Gene de supressão tumoral

PUFAs = Ácidos graxos insaturados

RE = Retículo endoplasmático

RL = Radicais livres

RNS = Espécies reativas de nitrogênio

RO^{\cdot} = Radical alcoxil

ROO^{\cdot} = Radical peroxil

ROOH = Hidroperóxido orgânico

ROS = Espécies reativas de oxigênio

SOD = Superóxido dismutase

UV = Ultra violeta

XD = Xantina desidrogenase

XO = Xantina oxidase

Sumário

1. Introdução.....	10
2. Espécies Reativas.....	14
2.1 Definição	14
2.2 Como são formados.....	15
2.3 Lesões ou efeitos patológicos produzidos por espécies reativas	23
2.4 Remoção das espécies reativas do organismo	25
3. Antioxidantes	26
3.1 Aspectos Gerais.....	26
3.2 Efeitos adversos do excesso de antioxidantes no organismo	35
3.3 Antioxidantes na prevenção do câncer	36
4. Conclusão	46
5. Referências Bibliográficas	48

Resumo

O câncer tem sido, há muitos anos, a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, alcançando a casa de milhões de mortes todo ano. Dentre os tipos de câncer, os que mais matam são: pulmão, fígado, estômago, colorretal, mama e esofaríngeal. Todos os fatores externos aos quais estamos expostos e até mesmo o nosso metabolismo normal, contribuem para a geração de espécies reativas de oxigênio que podem causar danos à macromoléculas, lipídios e proteínas, sendo, hoje, entendido como o responsável pelo desenvolvimento de diversos processos patológicos no ser humano, dentre eles, o câncer. Pode-se prevenir o desenvolvimento de tumores através da diminuição da exposição aos fatores de risco, como tabagismo, obesidade e sobrepeso, hábitos alimentares não saudáveis e sedentarismo, exposição a radiações e poluição do ar. O sucesso no tratamento e até mesmo a cura de determinado câncer é possível através da detecção precoce, possível através de exames de rotina. Sabe-se também que substâncias antioxidantes, presentes em muitos alimentos, atuam de forma a neutralizar o efeito danoso de radicais livres, evitando dessa forma, o estresse oxidativo. Por isso, o papel dessas substâncias tem sido alvo de muitos estudos, principalmente no que diz respeito à prevenção do câncer.

Palavras-chave: radicais livres, antioxidantes, câncer.

Material e métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, ScienceDirect sem período específico. Os descritores utilizados foram “radicais livres”, “antioxidantes”, “câncer”.

1. Introdução

O corpo humano é formado por células que se organizam em tecidos e órgãos. As células normais se dividem, amadurecem e morrem, renovando-se a cada ciclo. O câncer se desenvolve quando células normais deixam de seguir esse processo natural, sofrendo mutações que podem provocar danos em um ou mais genes de uma única célula. Quando danificada, a célula se divide descontroladamente e produz novas células anormais. Se falham os sistemas de reparo de lesão e imunológico a tarefa de destruir e limitar essas células anormais, as novas vão se tornando cada vez mais anormais, eventualmente produzindo células cancerosas (INCA).

Ainda de acordo com o INCA, o processo de carcinogênese, em geral, se dá de forma lenta, podendo levar vários anos para que uma célula neoplásica prolifere e dê origem a um tumor visível. Esse processo passa por vários estágios antes de chegar ao tumor. São eles:

- Estágio de Iniciação: é o primeiro estágio. Nele as células sofrem o efeito dos agentes carcinógenos que provocam modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células se encontram, geneticamente

alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Encontram-se iniciadas para a ação de um segundo grupo de agentes, que atuará no próximo estágio.

- Estágio de promoção: é o segundo estágio da carcinogênese. Nele, as células geneticamente alteradas, ou seja, iniciadas, sofrem o efeitos dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas.
- Estágio de progressão: é o terceiro e último estágio e se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.

As células neoplásicas se dividem mais rapidamente do que as normais e são bem desorganizadas, tanto no sentido estrutural quanto no metabolismo. Com o tempo, podem ou não se acumular umas sobre as outras, formando uma massa de tecido chamada tumor. Todo esse processo, em que uma célula normal se torna um tumor maligno (câncer), pode levar muitos anos (INCA).

A neoplasia maligna ou câncer, afeta uma parcela expressiva da população mundial, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento e, tem sido uma das principais causas de mortalidade e morbidade nas últimas décadas.

Muitos tipos de câncer podem ser tratados com variáveis graus de sucesso utilizando cirurgias, quimioterápicos e radioterapia e mais recentemente imunoterapia alvo específica, dentre outros métodos. Uma vez que a maioria dos tratamentos iniciam-se com a determinação do estadiamento do tumor, e que tumores que permanecem sem tratamento ou aqueles resistentes aos tratamentos evoluem progressivamente no estadiamento, piorando seu prognóstico preditivo, a detecção precoce de um câncer estabelece-se como situação “ouro” para o tratamento e cura do paciente. O diagnóstico precoce pode ser feito por meio de exames clínicos periódicos, exames laboratoriais, exames imunológicos ou até mesmo pelo treinamento do indivíduo para percepção de sinais e sintomas específicos da doença.

De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, 8,2 milhões de pessoas no mundo morreram em decorrência do câncer; 60% do total de novos casos no mundo ocorrem na África, Ásia e Américas do Sul e Central; espera-se que o número de novos casos cresça em 70% nas próximas duas décadas. Dentre as 8,2 milhões de mortes em 2012, causadas pelo câncer, 1,59 milhões foram em decorrência de câncer no pulmão, 745 mil no fígado, 723 mil no estômago, 694 mil colorretais, 521 mil nas mamas e 400 mil na orofaringe (OMS, 2015). Entre os homens, os 5 tipos de câncer mais frequentes foram: pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado; e, entre as mulheres, os 5 tipos de câncer com maior prevalência foram: mama, colorretal, pulmão, cérvix e estômago.

Ainda segundo a OMS, as mudanças que ocorrem numa célula dando origem a um tumor são resultado de uma interação entre os fatores genéticos do indivíduo e agentes externos físicos (radiação ionizante e UV), químicos (asbesto, componentes da fumaça do cigarro, aflatoxina e arsênico) e biológicos (infecções por certos vírus, bactérias ou parasitas). Sendo assim, o câncer pode ser prevenido, evitando-se os fatores de risco como: consumo de tabaco, sobrepeso ou obesidade, dietas não saudáveis com baixo consumo de frutas e vegetais, falta da prática de atividade física, uso de álcool, infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV), radiação ionizante e não ionizante, poluição urbana do ar (OMS, 2015). O tabagismo é o fator de risco mais importante para o câncer, causando em torno de 20% das mortes por câncer e 70% das mortes por câncer de pulmão no mundo; 30% dos casos de câncer poderiam ser prevenidos.

Neste tocante, atualmente sabe-se que algumas centenas de genes humanos, quando mutados, propiciam descontrole do crescimento celular e/ou do processo de reparo, apoptose, parada do ciclo ou na expressão de telomerase. Estas novas mutações, quando não identificadas pelos sistema de reparo do indivíduo, podem levar ao desenvolvimento de neoplasias benignas ou malignas.

A vida humana não existe sem oxigênio, ao mesmo tempo esta substância é capaz de produzir efeitos tóxicos importantes no nosso organismo, na verdade, o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e os níveis de processo antioxidante estão envolvidos na patofisiologia de todos os cânceres humanos (PRAMANIK & PANDEY, 2013). Sendo assim, a melhora do equilíbrio entre a produção de processos antioxidantes contribui para reduzir ou eliminar esta fonte

patogênica de formação de tumores, o que pode ser obtido por meio do estímulo à produção endógena de antioxidantes ou mesmo por meio da ingestão de dieta rica em alimentos com esta característica.

Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi realizar revisão literária levantando dados que possam elucidar o possível comportamento quimiopreventivo de antioxidantes frente ao desenvolvimento de processos patológicos, notadamente em relação a neoplasias malignas.

2. Espécies Reativas

2.1 Definição:

Espécie reativa pode ser definida como “qualquer espécie capaz de existir de forma independente contendo um ou mais elétrons desemparelhados” ocupando um orbital atômico. Essa situação é energeticamente instável, fazendo com que essas espécies sejam altamente reativas e tenham um tempo de meia-vida curto. A estabilidade é alcançada com a remoção dos elétrons de moléculas próximas aos radicais, formando um par de elétrons emparelhados. Os eventos subsequentes dependem da reatividade da espécies reativa alvo. Se alta, outras moléculas alvo serão atacadas e levarão à propagação de uma reação em cadeia de radicais livres

As espécies reativas podem modificar sistemas biológicos através de danos em uma variedade de constituintes moleculares. Lipídeos, proteínas, carboidratos e DNA são os principais alvos ao ataque oxidativo caótico de radicais livres produzidos em suas proximidades. Resíduos de ácidos graxos poliinsaturados em lipoproteínas e

membranas, possuem uma estrutura química que os tornam um alvo vulnerável à oxidação causada por radicais (lipoperoxidação) (MAXWELL & GREGORY, 1997).

Para Gostner *et al.* (2013), Wink *et al.* (2011) e Winterbourn (2008) citados por Gostner *et al.* (2015), grandes quantidades de espécies reativas são essenciais durante a resposta antimicrobiana mas, em baixas quantidades, pequenas moléculas redutoras como ERO e ERN, também são importantes moléculas sinalizadoras.

Embora certo nível de ERO e ERN esteja envolvido na regulação de processos fisiológicos, o desequilíbrio na produção destes compostos leva à superestimulação de algumas vias intracelulares, o que geralmente está associado ao aparecimento de várias doenças (CERQUEIRA *et al.*, 2007).

Entre as principais formas reativas de oxigênio o $O_2^{\cdot -}$ apresenta uma baixa capacidade de perfusão, o OH^{\cdot} mostra uma baixa capacidade de difusão e é o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. O H_2O_2 não é considerada uma espécie reativa verdadeira, mas é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos à molécula de DNA por meio de reações enzimáticas (ANDERSON, 1996).

2.2 Como são formados

Reações de redução-oxidação em processos metabólicos normais

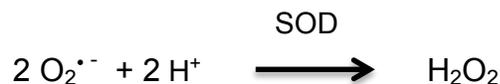
Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, o O_2 sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de H_2O . Durante esse processo são formados intermediários reativos, como as espécies ânion superóxido ($O_2^{\cdot -}$), hidroperoxila (HO_2^{\cdot}) e hidroxila (OH), e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (FERREIRA *et al.*, 1997).

De acordo Pal (1994) citado por Schneider & Oliveira (2004), por causa de sua configuração eletrônica, o oxigênio tem forte tendência a receber um elétron de cada vez. A conversão univalente do oxigênio à água processa-se da seguinte maneira:

- (a) A adição de um elétron a uma molécula de oxigênio no estado fundamental gera a formação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot -}$)



- (b) O ânion superóxido ao receber mais um elétron e dois íons hidrogênio forma peróxido de hidrogênio (H_2O_2), através do processo chamado dismutação. Essa reação é catalisada pela enzima superóxido dismutase (SOD) que é encontrada em quantidade elevadas nas células de mamíferos e que acelera a reação a 10^4 vezes a frequência para dismutação espontânea num pH fisiológico (SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004).



- (c) Para Jenkins (1988) citado por Schneider & Oliveira (2004), quando o H_2O_2 recebe mais um elétron e um íon hidrogênio, forma-se hidroxil (OH^{\cdot}), que é o mais reativo dos intermediários, pois pode reagir e alterar qualquer estrutura celular que esteja próxima e assim influenciar enzimas, membranas ou ácidos nucléicos.

A espécie hidroxil pode ser formada quando H_2O_2 reage com íons ferro ou cobre, na reação conhecida como Reação de Fenton.



Os íons de metais de transição podem também catalisar a reação entre H_2O_2 e

superóxido, conduzindo à produção de hidroxil, a chamada Reação de Haber-Weiss.



As espécies superóxido e hidroxil têm elétrons desemparelhados em sua órbita mais externa e são, portanto, chamados de radicais livres. O peróxido de hidrogênio não é uma espécie reativa; no entanto, representa um metabólito de oxigênio parcialmente reduzido (FISCHER, 1987).

O ânion superóxido pode também reagir diretamente com o óxido nítrico (NO), uma espécie reativa centrada no nitrogênio, gerando peroxinitrito. Este pode levar à formação de um oxidante com características da espécie hidroxil.

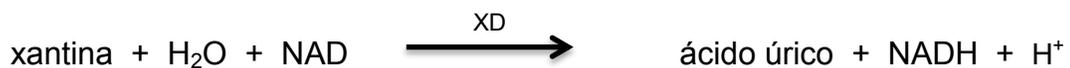


(SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004).

A enzima xantina oxidase (XO) também pode ser considerada uma fonte de $\text{O}_2^{\cdot -}$, através da seguinte reação :



Essa enzima é inicialmente apresentada como xantina desidrogenase (XD) no miocárdio:



A conversão de XD em XO ocorre rapidamente na proteólise. Durante isquemia, a degradação de adenosina trifosfato (ATP) forma hipoxantina e assim, XO é alimentada com um substrato durante o processo de reperfusão. Mas ainda assim, tem sido questionada essa hipótese (BAST *et al.*, 1991).

Ainda, para Bast *et al.* (1991), o citocromo p450, por exemplo, pode gerar uma extensa quantidade de radicais de oxigênio sob certas condições. Indução com álcool ou acetona forma a isoenzima p450, que mostra uma formação massiva de $O_2^{\cdot -}$.

Absorção de energia ionizante

Estamos expostos à radiação eletromagnética do ambiente, tanto natural quanto aquela induzida pelo homem. Radiações eletromagnéticas com comprimento de onda baixo (ex: raios gama), podem quebrar a molécula de água no organismo originando a espécie hidroxila, OH^{\cdot} . Essa espécie, extremamente reativa, quando formada é capaz de atacar qualquer molécula que estiver nos arredores. Seu tempo de meia vida *in vivo* é muito pequeno porque essa espécie reage no próprio sítio onde foi formado, normalmente deixando um legado para trás na forma de propagação de reações de espécies reativas em cadeia (HALLIWELL, 1994).

Os danos genéticos provocados pela radiação UV envolvem absorção de energia direta pelo DNA e reação dessa molécula com HO^{\cdot} , podendo gerar modificações mutagênicas. Os efeitos deletérios da radiação na pele são cada vez mais evidentes. Além disso, os mecanismos descritos, como transduções de sinais, mutações em genes específicos, alterações na proliferação celular e no mecanismo de apoptose, podem exemplificar os passos do complexo processo carcinogênico, que é a principal preocupação quanto à exposição à radiação UV e seus metabólitos (GUARATINI *et*

al., 2007).

De acordo com Jurkiewicz *et al.* (1996), Masaki *et al.* (1995), Thiele *et al.* (1998), Yamamoto (2001) e Yasui *et al.* (2000), citados por Guaratini *et al.* (2007), as radiações UVA e UVB são responsáveis pela diminuição de sistemas antioxidantes cutâneos, bem como pelo aumento de sistemas oxidantes, alterando assim o balanço redox celular e, conseqüentemente, a homeostasia cutânea. Para Einspahr *et al.* (1999) e Renzing *et al.* (1996), também citados por Guaratini *et al.*, (2007), há evidências de que em peles com exposição crônica ao sol há maior incidência de mutações no gene supressor de tumor, p53, pelo estresse oxidativo ocasionado. E, de acordo com Hofseth *et al.* (2004), citados por Valko *et al.* (2007), mutações no gene p53 levando à sua inativação foram encontradas em mais da metade dos cânceres humanos.

Surtos rápidos de ERO (leucócitos)

De acordo com Halliwell & Gutteridge (1990), citados por Ferreira *et al.* (1997), o ânion superóxido ocorre em quase todas as células aeróbicas e é produzido em excesso durante a ativação máxima de fagócitos, como neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos. H_2O_2 , ClO^- e $O_2^{\cdot-}$, atuam como mediadores da transferência de elétrons e em vários processos bioquímicos (HALLIWELL, 1995), como a fagocitose, fenômeno em que espécies reativas de oxigênio são produzidas para eliminar o agente agressor por oxidação (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009).

A ativação de leucócitos estimula a produção de espécies reativas para melhorar os mecanismos de defesa do organismo hospedeiro. Processos similares tem sido observados em monócitos e eosinófilos (SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004).

Metabolismo enzimático de substâncias exógenas ou drogas

De acordo com Harman (1982), Ames (1992), Kherer (1993) e Stohs & Bagchi (1995) citados por Bagchi *et al.* (2000), a exposição ocupacional a poluentes químicos de diversas estruturas incluindo pesticidas, resíduos químicos tóxicos, fumaça de cigarro, gás carbônico, liberado na combustão da gasolina, poluentes urbanos presentes no ar e radiação, e estresse físico, produzem efeitos tóxicos em comum à saúde do ser humano, uma vez que esses poluentes ambientais são capazes de produzir quantidades enormes de espécies reativas. A fumaça do cigarro, por exemplo, é uma substância exógena que estimula a produção de espécies reativas de oxigênio que causam dano oxidativo no DNA, levando a processos cancerosos.

Várias outras substâncias como drogas, haloteno, paracetamol, bleomicina, doxorubicina, metronidazol, etanol, pesticidas, radiação, podem ser metabolizadas e gerar radicais livres tóxicos. O metabolismo do paracetamol pelo complexo enzimático citocromo p450 no fígado gera um produto que reage com a glutatona, promovendo sua eliminação. A perda de glutatona causa dano oxidativo secundário, o qual contribui com falha hepática, observada na overdose de paracetamol. (HALLIWELL, 1994).

Metais como ferro e cobre e seus papéis na produção de espécies reativas no organismo

Por suas características químicas, o $O_2^{\cdot-}$ pode induzir desprotonações ou transferências de elétrons, além de atuar como um potente nucleófilo. Porém, sua velocidade de reação com DNA, lipídeos e aminoácidos em solução aquosa (pH=7,4), é muito baixa, sendo que os danos biológicos pelos quais é responsável,

frequentemente, envolvem sua reação com outras espécies, como grupamentos ferro-enxofre de proteínas, bem como sua indução indireta na formação da espécie HO[•] pela redução de metais de transição como ferro ou cobre (GUARATINI *et al.*, 2007), (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1998).

De acordo com Bast *et al.* (1991), a disponibilidade de ferro para formação de [•]OH catalisada por esse metal é influenciada, por exemplo, por ácido úrico que se liga ao ferro e elimina os radicais livres. A glicoproteína ceruloplasmina possui atividade ferroxidase, catalisando então a transformação de Fe²⁺ em Fe³⁺, prevenindo a reação de Fenton.

O ferro ligado a transferrina não pode estimular a lipoperoxidação ou a formação de radicais OH[•] (HALLIWELL, 1991).

O cobre, elemento essencial para a manutenção de vários processos biológicos, tais como metabolismo energético, homeostase de ferro e mecanismos de proteção antioxidante através da atividade cobre-zinco superóxido-dismutase (Cu-Zn SOD), da ceruloplasmina e da metalotioneína, também participa de reações oxidativas que promovem a liberação de radicais livres, podendo prejudicar a integridade e a funcionalidade celular. A atividade física afeta a homeostase do cobre e promove maior utilização de oxigênio, favorecendo a instalação do estresse oxidativo quando mecanismos naturais de proteção antioxidante, incluindo os dependentes de cobre, não atuam adequadamente (KOURY *et al.*, 2007).

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma espécie reativa, gasoso, inorgânico, incolor, que

possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron desemparelhado. Até meados da década de 1980, o NO era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais. Atualmente, o NO constitui um dos mais importantes mediadores de processos intra e extracelulares (DUSSE *et al.*, 2003).

Ainda para Dusse *et al.*,(2003), o NO derivado das células endoteliais é, atualmente, considerado essencial para a homeostase vascular e tem sido alvo para a prevenção de doenças cardiovasculares. É o principal mediador citotóxico de células imunes efectoras ativadas e constitui a mais importante molécula reguladora do sistema imune. Tem um papel como mensageiro/modulador em diversos processos biológicos essenciais. No entanto, o NO é potencialmente tóxico. A toxicidade se faz presente, particularmente, em situações de estresse oxidativo, geração de intermediários do oxigênio e deficiência do sistema antioxidante.

De acordo com Carr *et al.* (2000) citado por Valko *et al.* (2007), células do sistema imune produzem tanto ânion superóxido quanto óxido nítrico durante o surto oxidativo, em processos inflamatórios. Sob essas condições, óxido nítrico e o ânion superóxido podem reagir entre si e produzir quantidades significativas de uma molécula muito mais oxidantemente ativa, ânion peroxinitrito (ONOO⁻), que é um agente oxidante potente podendo causar fragmentação do DNA e oxidação lipídica.



Superprodução de espécies reativas de nitrogênio é chamada de estresse nitrosativo (Klatt & Lamas, 2000; Ridnour *et al.*, 2004) citados por Valko *et al.*, (2007). Isso pode ocorrer quando a geração de espécies reativas de nitrogênio num sistema excedem a habilidade desse sistema de neutralizá-los e eliminá-los. O estresse

nitrosativo pode levar à reações de nitrosilação que podem alterar a estrutura de proteínas, e assim, inibir suas funções normais (VALKO *et al.*, 2007).

2.3 Lesões ou efeitos patológicos produzidos por espécies reativas

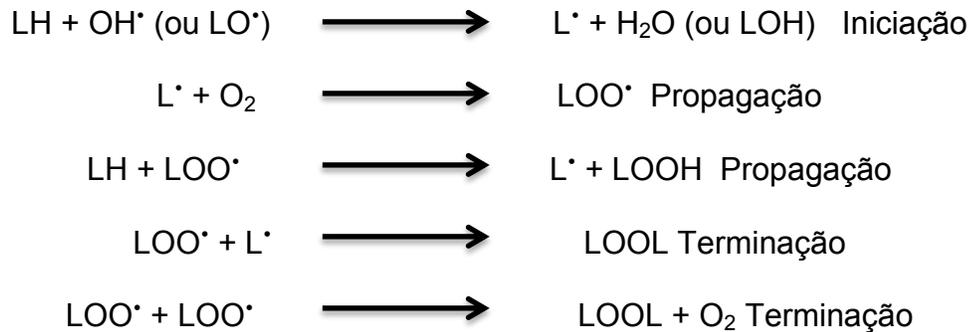
Talvez um dos efeitos mais conhecidos de radicais livres no organismo seja o processo de envelhecimento (“aging”), cujo mecanismo é atribuído a danos no DNA ou acúmulo de dano celular e funcional. A redução de radicais livres ou o declínio de sua produção retarda o processo de envelhecimento e ajuda na prevenção de doenças (LOBO *et al.*, 2010).

Quando em concentração excedente ao normal, essas espécies podem causar efeitos importantes no organismo como: danos celulares, ao atacar membranas, proteínas, polissacarídeos e ácidos nucleicos, com conseqüente alteração funcional e prejuízo das funções vitais em diversos tecidos e órgãos, ocasionando algumas doenças; e ativação de caminhos de sinalização específicos (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Para Harman (1982), Ames (1992), Kherer (1993) e Stohs and Bagchi (1995) citados por Bagchi *et al.* (2000), a superprodução de radicais livres resulta em ativação de procarcinogênese, inibição de sistemas de defesa antioxidante e celular, depleção de sulfidril, alteração na homeostase do cálcio, mudanças na expressão genética e indução da formação de proteínas anormais, contribuindo significativamente para a patofisiologia de doenças no ser humano.

Um dos principais mecanismos de lesão relacionado a espécies reativas é a lipoperoxidação, ou seja, a oxidação da camada lipídica da membrana celular (SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004). O estudo de Gardès-Albert *et al.* (1991) citados por

Ferreira *et al.* (1997), mostra que a lipoperoxidação é uma reação em cadeia, representada pelas etapas de iniciação, propagação e terminação. Estas etapas estão apresentadas nas reações seguintes, onde L representa o lipídio:



A reação acima inicia-se com o sequestro do elétron do hidrogênio do ácido graxo polinsaturado (LH) da membrana celular. Tal sequestro pode ser realizado por OH^{\bullet} ou pelo LO^{\bullet} (espécie alcoxila), com conseqüente formação do L^{\bullet} (espécie lipídico). Na primeira equação da propagação, o L^{\bullet} reage rapidamente com O_2 , resultando em LOO^{\bullet} (espécie peroxila), que, por sua vez, sequestra novo hidrogênio do ácido graxo polinsaturado, formando novamente o L^{\bullet} na segunda equação da propagação. O término da lipoperoxidação ocorre quando os radicais (L^{\bullet} e LOO^{\bullet}) produzidos nas etapas anteriores propagam-se até destruírem-se a si próprios (FERREIRA *et al.*, 1997).

Estudos como o de Schneider & Oliveira (2004) comprovam que, no exercício físico intenso e contínuo, devido ao grande consumo e metabolismo de oxigênio, a produção de espécies reativas é aumentada, causando alterações de membranas celulares (peroxidação lipídica) e lesões musculares.

De acordo com Kovacic & Jacintho (2001); Ridnour *et al.* (2005); Valko *et al.*

(2001) citados por Valko *et al.* (2006), o efeito prejudicial de espécies reativas, causando dano biológico potencial, é denominado estresse oxidativo ou estresse nitrosativo. Isto ocorre em sistemas biológicos quando há, por um lado, uma superprodução de ERO/ERN e, por outro lado, uma deficiência enzimática ou não-enzimática.

O estresse oxidativo tanto agudo quanto crônico tem sido relacionado a um grande número de doenças degenerativas. Os efeitos crônicos de ROS/RNS são considerados agentes importantes no processo de envelhecimento (CERQUEIRA *et al.*, 2007).

2.4 Remoção das espécies reativas do organismo

De acordo com Sies (1993), citado por Bianchi & Antunes (1999), a produção contínua de espécies reativas durante os processos metabólicos leva ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos.

Mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo induzido por radicais livres envolvem: mecanismos de prevenção, de reparo, defesas físicas e antioxidantes. As defesas antioxidantes enzimáticas incluem superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Antioxidantes não enzimáticos são representados por ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), glutathione (GSH), carotenóides, flavonoides e outros antioxidantes (VALKO *et al.*, 2007).

3. Antioxidantes

3.1 Aspectos Gerais

Um antioxidante é qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações comparadas com as dos substratos oxidáveis, significativamente atrasa ou previne a oxidação daquele substrato. O termo “substrato oxidável” inclui quase tudo que é encontrado em células vivas, incluindo proteínas, lipídios, carboidratos e DNA (HALLIWELL, 1991). Algumas substâncias são consideradas antioxidantes apenas por auxiliar a manter os níveis de enzimas antioxidantes em níveis ideais.

De acordo com Bianchi & Antunes (1999), os antioxidantes atuam em diferentes níveis na proteção dos organismos:

- O primeiro mecanismo de defesa contra as espécies reativas é impedir sua formação, principalmente pela inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre.
- Os antioxidantes são capazes de interceptar as espécies reativas geradas pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre lipídios, aminoácidos, proteínas, dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases nitrogenadas do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na intercepção das espécies reativas.
- Outro mecanismo de proteção é o reparo das lesões causadas pelas espécies. Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas.
- Em algumas situações pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta à

geração de espécies reativas com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes.

Mais especificamente, antioxidantes agem nos organismos vivos por meio de diferentes mecanismos. Dentre estes, podem ser citados, de acordo com Vasconcelos *et al.* (2006) citado por De Oliveira *et al.* (2009), : a complexação de íons metálicos, a captura de radicais livres, a decomposição de peróxidos, a inibição de enzimas responsáveis pela geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e a modulação de vias sinalizadoras celulares.

O sistema de defesa antioxidante está dividido em enzimático e não enzimático. O primeiro inclui as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) (SCHNEIDER & OLIVEIRA, 2004).

De acordo com Roos (1991) e Acharya (1991), citados por Ferreira *et al.* (1997), a superóxido dismutase (SOD) corresponde a uma família de enzimas com diferentes grupos prostéticos em sua composição. Nos sistemas eucariontes existem duas formas de SOD. A forma SOD-cobre-zinco está presente principalmente no citosol, enquanto que SOD-manganês está localizada primariamente na mitocôndria. Esta enzima também tem papel antioxidante, já que catalisa a dismutação do ânion superóxido em H_2O_2 e O_2 , na presença de próton H^+ .



A catalase é uma hemoproteína citoplasmática que catalisa a redução do H_2O_2 a H_2O . É encontrada no sangue, medula óssea, rins e fígado (Mayes, 1990). Sua atividade é dependente de NADPH e H^+ (Scott, 1991) citado por Ferreira *et al.*, 1997).



Para Pal (1994) citado por Schneider e Oliveira (2004), a GPx também funciona como mecanismo de proteção contra o estresse oxidativo, convertendo a glutathiona reduzida (GSH) à glutathiona oxidada (GSSG), removendo H_2O_2 e formando água.



Dessa forma, tanto a CAT quanto a GPx evitam o acúmulo de ânion superóxido e de peróxido de hidrogênio para que não haja produção de hidroxil, contra o qual não existe sistema enzimático de defesa.

Halliwell e Gutteridge (1985) citados por Kuss (2005), mostraram que a glutathiona (GSH) é um marcador da saúde celular e sua queda é indicativa de lesão oxidante. Seu déficit acarreta diminuição da resistência às drogas e radiações, da capacidade de reversão de tumores e da síntese do ascorbato em animais. Ainda, de acordo com Ketterer & Meyer (1989), citados por Anderson (1996), a glutathiona peroxidase que remove peróxido de hidrogênio contém selênio, o qual é essencial para sua função catalítica no sítio de ação. A GSH peroxidase não dependente de selênio não detoxifica o H_2O_2 , mas tem uma alta atividade no que diz respeito ao hidroperóxido no DNA.

Ainda, como um mecanismo de defesa antioxidante, organismos mantêm tanto quanto for possível de ferro e cobre seguramente ligados a moléculas de armazenamento e transporte (HALLIWELL, 1991).

Os antioxidantes não enzimáticos, em sua maioria são exógenos, ou seja, necessitam ser absorvidos através de alimentação apropriada. Os principais podem ser divididos em: Vitaminas Lipossolúveis (vitamina A, vitamina E, β -caroteno), Vitaminas Hidrossolúveis (vitamina C, vitaminas do complexo B), e os oligoelementos (zinco, cobre, selênio, magnésio, etc) e os flavonóides (derivados de plantas) (KUSS, 2005).

Diferentes componentes do sistema de defesa contra as espécies reativas aumentam nos tecidos através da realização de exercícios físicos regulares. O treinamento induz a produção de enzimas como a glutathiona-peroxidase, superóxido-dismutase e catalase. Também, depois do exercício foi observado um aumento plasmático de tocoferol, ácido úrico e ácido ascórbico. O exercício regular de intensidade moderada é necessário para manter o sistema de defesa antioxidante (CÓRDOVA, A., NAVAS, F. J., 2000).

Vitamina E

A vitamina E é um nome genérico para todos os elementos que apresentam atividade biológica do isomero α -tocoferol (DOSSIÊ ANTIOXIDANTES, 2009).

As membranas celulares e lipoproteínas plasmáticas contém α -tocoferol, uma molécula lipossolúvel que funciona como um antioxidante interruptor de cadeia. Ligado à estrutura hidrofóbica do α -tocoferol há um grupamento $-OH$ do qual o átomo de hidrogênio é facilmente removido. Então, radicais peroxil e alcóxil gerados durante a peroxidação lipídica vão se combinar, preferencialmente, com o antioxidante, por exemplo, ao invés de uma cadeia lateral de ácido graxo adjacente. Isso, portanto, termina a reação em cadeia, por isso o termo antioxidante interruptor de cadeia”.

Também há conversão de α -tocoferol em uma nova espécie reativa, tocoferol-O \cdot , que é muito pouco reativo e incapaz de atacar cadeias laterais de ácidos graxos adjacentes, consequentemente parando a reação em cadeia (HALLIWELL, 1991).



Evidências sugerem que essa vitamina impede ou minimiza os danos provocados pelas espécies reativas associados com doenças específicas, incluindo o câncer, artrite, catarata e a processos como o envelhecimento (MORRISSEY *et al.*, 1994; HEINONEN *et al.*, 1998).

Vitamina C

Também conhecida como ácido ascórbico, é solúvel em água. Sendo assim, procura por radicais livres que estão em um meio aquoso (líquido), como o que está dentro das células. A vitamina C funciona sinergicamente com a vitamina E para eliminar os radicais livres e regenera a forma reduzida (estável) da vitamina E (DOSSIÊ ANTIOXIDANTES, 2009).

Ácido ascórbico tem propriedades redutoras (antioxidante) marcantes que muitos acham contribuir para seu possível potencial na prevenção de câncer (HANCK, 1988). Agindo como um varredor de radicais livres, considera-se que a vitamina C tenha um efeito protetor em biopolímeros celulares, incluindo material genético e estágios

promocionais da carcinogênese. A prevenção da formação de nitrosamina carcinogênica no estômago é outro mecanismo protetor da vitamina C. (TANNENBAUM, 1991). O ácido ascorbico reage com nitrito e o converte a óxido nitroso. Dessa forma, a formação de nitrosaminas mutagênicas que podem danificar o material genético é prevenida. Estudos mostraram efeitos da vitamina C nas enzimas do fígado, as quais são responsáveis pela detoxificação e transformação da carcinogênese (VAN POPPEL *et al*,1997).

O estudo de Amara-Mokrane *et al.* (1996) citado por Bianchi & Antunes (1999), mostra os benefícios obtidos na utilização terapêutica da vitamina C em ensaios biológicos com animais incluem o efeito protetor contra os danos causados pela exposição às radiações e medicamentos . Os estudos epidemiológicos de Lupulescu, (1993) e Duthie *et al.* (1996) citados por Bianchi & Antunes (1999), também atribuem a essa vitamina um possível papel de proteção no desenvolvimento de tumores nos seres humanos. Contudo, a recomendação de suplementação dessa vitamina deve ser avaliada especificamente para cada caso, pois existem muitos componentes orgânicos e inorgânicos nas células que podem modular a atividade da vitamina C, afetando sua ação antioxidante. (BIANCHI & ANTUNES, 1999). Em combinação com Fe^{3+} ou Fe^{2+} , por exemplo, a vitamina C causa intensa oxidação de PUFA's (HALLIWELL, 1991).

Folato

O folato constitui uma parte das vitaminas do complexo B e ocorre em muitos vegetais, fígado e cereais. Um possível mecanismo de prevenção ao câncer está no fato de que o folato é essencial para reações de metilação no corpo humano. A

metilação do DNA é um aspecto característico de DNA de mamíferos, o qual tem efeito forte de silenciamento nos genes. Folato pode então influenciar na expressão genética durante os estágios de promoção da carcinogênese (VAN POPPEL *et al.*, 1997).

De acordo com Glynn & Albanes (1994) citados por van Poppel *et al.* (1997), a deficiência de folato tem sido hipotetizada como sendo facilitadora do processo de iniciação, diminuindo a síntese de timidilato. Níveis baixos de timidilato poderiam resultar em uma elevada incorporação de uracil no DNA, o que poderia resultar em anomalias cromossômicas e na iniciação de transformação neoplásica.

Vitamina A

É uma vitamina lipossolúvel que é essencial para crescimento, manutenção da função visual, reprodução e diferenciação de tecido epitelial. As vitaminas pré-formadoras que ocorrem naturalmente incluem os compostos retinol e seus ésteres, retinaldeído e ácido retinóico. Alguns carotenóides podem ser convertidos a vitamina A, sendo o mais importante o β -caroteno. Pelo fato de o câncer ser uma doença que envolve perturbações no crescimento normal de tecidos e na diferenciação, a vitamina A foi uma das primeiras vitaminas a ser estudada em relação à carcinogênese. Experimentos laboratoriais em animais sugerem que a deficiência de vitamina A pode aumentar a susceptibilidade a certas formas de carcinogênese química (VAN POPPEL *et al.*, 1997).

Essa vitamina tem mostrado ação preventiva no desenvolvimento de tumores da bexiga, mama, estômago e pele, em estudos realizados com animais. Estudos epidemiológicos também mostraram que o consumo regular de alimentos ricos em

vitaminas A e C pode diminuir a incidência de câncer retal e de cólon. O β -caroteno, o mais importante precursor da vitamina A, está amplamente distribuído nos alimentos e possui ação antioxidante (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

β -caroteno

Também é uma vitamina solúvel em água e é encarada como a melhor eliminadora do oxigênio singlete. O β -caroteno é excelente para procurar por radicais livres em uma concentração de oxigênio muito baixa (DOSSIÊ ANTIOXIDANTES, 2009).

Selênio

É uma substância que precisamos consumir em pequenas quantidades e sem o qual não poderíamos sobreviver. Ele forma o centro ativo de várias enzimas antioxidantes, incluindo a glutatona peroxidase. Similar ao selênio, os minerais manganês e zinco são microelementos que formam uma parte essencial das várias enzimas antioxidantes (DOSSIÊ ANTIOXIDANTES, 2009).

Ácidos fenólicos

Antioxidantes fenólicos funcionam como sequestradores de radicais e algumas vezes como quelantes de metais (SHAHIDI *et al.*, 1992), agindo tanto na etapa de iniciação como na propagação do processo oxidativo (SOARES, 2002).

Diversos estudos foram realizados para verificar o potencial antioxidante dos ácidos fenólicos, com o objetivo de substituí-los por antioxidantes sintéticos, largamente utilizados na conservação de alimentos lipídicos por aumentarem a vida útil de muitos produtos (DOSSIÊ ANTIOXIDANTES, 2009). De acordo com Dorko (1994) citado por De Oliveira *et al.* (2009), os antioxidantes sintéticos mais utilizados para preservar alimentos, constam o hidroxianisol butilado (BHA), o hidroxitolueno butilado (BHT), o galato de propila, a *terc*-butil-hidroquinona e os sorbatos (2,4-hexadienoatos), os quais seriam facilmente substituídos por compostos fenólicos. Os fenóis como quercetina, carnosol, timol, ácido carnósico, hidroxitirosol, ácido gálico e derivados, taninos, catequinas, rutina, morina, ácido elágico, eugenol e ácidos rosemarínicos, são de interesse considerável do ponto de vista não só de suplementação dietética antioxidante, mas também de preservação alimentícia (HALLIWELL, 1995).

Os polifenóis da dieta foram considerados como de atividade antioxidante, podendo exercer um papel na saúde humana, particularmente em doenças que envolve, em parte, oxidação, como doenças cardíacas coronárias, inflamação e, mutagênese levando à carcinogênese (LÓPEZ-VÉLEZ *et al.*, 2003).

Enfim, uma grande variedade de compostos tem sido sugeridos como tendo ação antioxidante *in vivo*, tais como: β -caroteno e metalotioneína a dipeptídeos de histidina (carnosina, homocarnosina, anserina), muco, ácido fítico, taurina, bilirrubina, estrogênio, creatinina, ácido dihidrolipóico, poliaminas e melatonina.

As fontes naturais de antioxidantes envolvem frutas e derivados, verduras, hortaliças e temperos, bebidas e sementes, principalmente. Dentre eles podemos citar como principais exemplos: morango, uva, goiaba, ameixa, laranja, acerola, cereja, maçã, abacaxi, açaí, manga, maracujá, brócolis, couve, espinafre, cenoura, cebola,

alface, vinhos tinto e branco, cerveja, chá preto e chá verde, própolis, grão de pimenta, orégano, noz-moscada e sementes de uva, tamarindo, abacate, manga, jaca, nozes, cacau e castanha de cajú.

3.2 Efeitos adversos do excesso de antioxidantes no organismo

É perfeitamente possível para um antioxidante proteger um sistema mas falhar na proteção, ou até mesmo causar danos, em outros (HALLIWELL *et al.*, 1995).

A vitamina C sozinha não possui um efeito deletério no organismo porém, quando combinada com Fe^{3+} ou Fe^{2+} causa intensa oxidação das PUFA's (ácidos graxos insaturados). A redução de Fe^{3+} parece ser a provável explicação para a ação pró-oxidante da vitamina C (BAST *et al.*, 1991).



Pelo fato de serem moduladores de processos como a degranulação de mastócitos e expressão de genes de citocinas, os antioxidantes podem estar relacionados com reações alérgicas específicas em alguns indivíduos.

Em relação ao excesso de antioxidantes no organismo, tem-se discutido o desenvolvimento de asma e obesidade (Gostner *et al.*, 2015) e, como mostrado nos estudos de Naves & Moreno (1998) e Palozza (1998) citados por Silva & Naves (2001), o efeito tóxico do β -caroteno, quando administrado em quantidades bem acima daquelas normalmente ingeridas, pode potencializar o estado oxidativo crônico presente nos pulmões de tabagistas inveterados.

3.3 Antioxidantes na prevenção do Câncer

Como mostrado em muitos estudos, como os de Herman (1982); Ames (1992); Kehrer (1993); Stohs & Bagchi (1995) citados por Bagchi *et al.* (2000), a exposição ocupacional a poluentes ambientais de diferentes naturezas químicas e estruturais incluindo pesticidas, resíduos químicos tóxicos, fumaça de cigarro, poluentes urbanos do ar, radiação e estresse físico, produzem efeitos similares na saúde humana. Esses poluentes ambientais mostraram ser produtores de uma quantidade enorme de radicais livres, resultando em deterioração oxidativa de lipídios, proteínas e DNA, ativação de procarcinogênese, inibição de sistemas de defesa celular e antioxidante, depleção de sulfidrilas, alteração da homeostase do cálcio, mudança na expressão genética e indução de proteínas anormais, e contribui significativamente para patologias humanas.

No caso do câncer, a iniciação do tumor é o processo primário e irreversível que se inicia com o dano ao DNA após exposição a carcinógenos genotóxicos. Os carcinógenos metabolicamente ativos podem causar dano no DNA, iniciando o desenvolvimento de tumor através da ativação de oncogenes e inativação de genes supressores de tumor (CHUN *et al.*, 2014).

Muitos estudos como os de Ames (1989), Cerutti (1994) e Gey (1995), citados por Wiseman (1995), afirmam existir evidências consideráveis de que espécies reativas de oxigênio (ROS) contribuem para a tumorigênese em humanos e que antioxidantes podem prevenir ou retardar o começo do câncer.

Wei *et al.* (2009), Akaike *et al.* (2001), Georgakilas *et al.* (2010), Halazonetis *et al.* (2008) citados por De Luca *et al.* (2015), observaram que infecções virais persistentes contribuem para o desenvolvimento de estado neoplásico através de

muitos mecanismos descritos, incluindo a inativação de genes supressores de tumor, aumento de transcrição celular proto-oncogênica, interferência viral na transcrição celular e transdução de sinais, nitrosilação e carbonilação de proteínas do hospedeiro, indução de instabilidade genômica com aumento de formação de adutos de DNA e diminuição do reparo do DNA e de vias apoptóticas. O estado de estresse oxidativo persistente nos tecidos infectados é mantido por espécies reativas e outros mediadores reativos capazes de interferir com todos esses mecanismos principais.

Ainda, para Halliwell & Gutteridge (1984), os efeitos mutagênicos dos radicais de O_2 produzidos durante a queima respiratória (*respiratory burst*, em inglês) podem promover o desenvolvimento de câncer em tecidos com inflamação crônica.

Foi comprovado, também, por Grigolo *et al.* (1998) citado por Bianchi & Antunes (1999), que o estresse oxidativo tem sido frequentemente relacionado às fases de iniciação e promoção do processo de carcinogênese. As enzimas antioxidantes, dependentes de selênio e zinco, que antagoizam esse processo estão em níveis baixos nas células tumorais. E, de acordo com Valko *et al.* (2007), o estresse oxidativo induz um desequilíbrio redox a nível celular, que tem sido encontrado em várias células cancerosas, quando comparadas com células normais; o que pode estar relacionado com a estimulação oncogênica. A modificação permanente do material genético, resultante de danos oxidativos, representa o primeiro passo da mutagênese, carcinogênese e envelhecimento. Sendo assim, a mutação do DNA é um passo crítico na carcinogênese e elevados níveis de lesões oxidativas no DNA foram observadas em vários tumores, o que nos leva a concluir, então, que esse dano está fortemente relacionado com a etiologia do câncer.

De uma maneira mais resumida, podemos concluir que os radicais livres são

responsáveis por danos no DNA, causando mudanças químicas nas bases e mudança na conformação do DNA, o que ocasiona replicação inacurada, bloqueio na replicação, modificação nas ligações de H e aumento de locais susceptíveis para mutação. Esse dano inicial causado por ERO/ERN leva a mutações e, conseqüentemente, ao início do câncer.

Tem sido demonstrado que os tumores apresentam menores concentrações da enzima superóxido dismutase dependente de zinco e cobre, em comparação aos tecidos normais (GRIGOLO *et al.*, 1998). Além do selênio, o zinco é frequentemente mencionado na literatura como um mineral antioxidante envolvido nos mecanismos celulares de defesa contra os radicais livres (ALFIERI *et al.*, 1998; YIIN & LIN, 1998). Existem dados os quais julgam a deficiência de selênio um fator importante de predisposição no desenvolvimento de tumores. Os estudos epidemiológicos mostram a relação inversa entre os níveis de selênio no plasma e a incidência de câncer (FIALA *et al.*, 1998). Dados epidemiológicos também mostraram que o selênio pode interagir com as vitaminas A e E na prevenção do desenvolvimento de tumores e na terapia da AIDS (DELMAS-BEAUVIEUX *et al.*, 1996).

Por causa de todas essas evidências citadas acima, há algum tempo, pesquisadores têm dedicado seu tempo a trabalhos que envolvem investigar a capacidade dos antioxidantes na prevenção de muitos processos patofisiológicos causados por espécies reativas, principalmente no câncer.

O impacto de dietas e grupos alimentares específicos na modulação de espécies reativas e portanto, em envelhecimento e doenças degenerativas associadas com o envelhecimento foi reconhecido por Meydani em 1998 (MEYDANI *et al.*, 1998). Os efeitos benéficos de frutas e vegetais na prevenção de doenças degenerativas

associadas ao envelhecimento também foram postulados como potenciais melhoradores do estado de saúde.

O efeito positivo de frutas e vegetais é baseado no sinergismo de vários compostos de alimentos orgânicos, cada um deles presente em baixa concentração e a atividade deles combinada é responsável pelo efeito antioxidante e anticâncer de uma dieta diversificada (LINNEWIEL-HERMONI *et al.*, 2015). Em estudos como os de Block *et al.* (1992) e Riboli *et al.* (2003) citados por Linnewiel-Hermoni *et al.* (2015), o estilo de vida e, especialmente, hábitos alimentares tem sido relacionados ao risco de desenvolvimento de várias doenças crônicas. Consideráveis evidências epidemiológicas indicam uma associação entre o consumo de frutas e vegetais com a redução da incidência de vários tipos de câncer.

Os resultados de estudos epidemiológicos indicam que a ingestão de quantidades fisiológicas de antioxidantes, tais como as vitaminas C e E, e os carotenóides, pode retardar ou prevenir o aparecimento de câncer. Assim, o consumo de uma dieta rica em frutas e hortaliças, contendo quantidades dessas substâncias próximas às recomendadas nutricionalmente, contribui com a defesa antioxidante do organismo, inibindo danos oxidativos em macromoléculas (SILVA & NAVES, 2001).

É importante, conforme Cerutti & Trump (1991) citados por Anderson (1996), entender como as defesas antioxidantes são úteis para a proteção contra doenças. Por exemplo, a carcinogênese é um evento de muitos estágios e antioxidantes poderiam agir em qualquer estágio. A capacidade antioxidante elevada, blinda o DNA de danos oxidativos e mutagênese, mas ao mesmo tempo antioxidantes podem proteger células na iniciação da toxicidade oxidativa excessiva e apoptose, favorecendo sua expressão clonal na promoção do tumor. Iqbal *et al.* (2014), acreditam que os antioxidantes

podem agir de modo a inibir o desenvolvimento de câncer através de muitos mecanismos como a estimulação de p53 selvagem, regulação para diminuir p53 mutantes, ativação de proteínas de choque térmico e efeito antioangiogênico mediado pelo bloqueio de transformação do fator-alfa de crescimento.

Para Aggarwall *et al.* (2006) e Sharoni *et al.* (2012) citados por Linnewiel-Hermoni *et al.* (2015), a regulação da transcrição é um mecanismo comum para a atividade quimiopreventiva de vários fitonutrientes e, a regulação de expressão de genes demonstrou ter um papel significativo no efeito desses nutrientes em vários processos celulares, incluindo o mecanismo de defesa antioxidante, proliferação celular, apoptose, sinalização hormonal e metabolismo.

Lotan (1996) citado por Silva & Naves (2001), concluiu que a atividade quimiopreventiva dos retinóides observada tanto em modelos experimentais de carcinogênese quanto em alguns tipos de câncer em humanos, tem sido atribuída à ação do ácido retinóico sobre a expressão de genes envolvidos com a diferenciação e proliferação celulares. No estudo de Lauhgton *et al.* (1991) citado por Anderson (1996), foi mostrado que as plantas contém muitos compostos fenólicos, como os flavonóides, que atuam impedindo a peroxidação lipídica e lipoxigenases.

A seguir, discutiremos o resultado de alguns estudos que comprovaram a capacidade quimiopreventiva de algumas substâncias antioxidantes.

Estudos epidemiológicos sobre antioxidantes séricos e dieta, realizados por Menkes *et al.* (1986) e Blot *et al.* (1993) citados por Anderson (1996), sugeriram que um nível aumentado de vitamina E e β -caroteno reduz a mortalidade por câncer de pulmão e cólon.

Knekt *et al.* (1997) citados por Bianchi & Antunes (1999), encontraram uma

relação inversa entre o consumo de flavonóides na dieta e o desenvolvimento de tumores em indivíduos na faixa etária de 50 anos e não-fumantes. Os autores observaram que entre as muitas fontes de flavonóides da dieta, o consumo de maçãs, que possuem alta concentração de vitamina C, apresentou os melhores resultados na prevenção do desenvolvimento de tumores no pulmão.

Chun *et al.* (2014), por exemplo, estudou a capacidade quimiopreventiva de uma substância chamada carnosol, presente no alecrim, a qual mostrou-se eficiente na prevenção dos cânceres de pulmão, papilloma cutâneo e de mama.

O fruto da *Euterpe oleracea* Mart., conhecido como açaí, contém quantidades significativas de uma classe distinta de flavonoides – as antocianinas, o que atribui propriedades antioxidantes a esse fruto (BERNAUD & FUNCHAL, 2011). De acordo com Schauss *et al.* (2006) citado por Bernaud & Funchal (2011), a ação antioxidante da polpa do açaí liofilizada demonstrou-se importante contra o ânion superóxido em ensaio com SOD e contra a espécie reativa peroxil em ensaios baseados na capacidade de absorbância de espécies reativas através de reações de fluorescência. Além da atividade antioxidante, a polpa do açaí liofilizada demonstrou importante papel como inibidor das enzimas mediadoras de processos inflamatórios COX-1 e COX-2.

O chá verde, nome popular dado para a infusão obtida a partir da planta *Camellia sinensis*, é rico em catequinas, que são poderosos antioxidantes. Dentre os efeitos observados, podem-se citar a inibição da lipoperoxidação e dos danos causados ao DNA pelas ERO, a inibição da imunossupressão e da inflamação cutânea induzida pela radiação UV, a indução da apoptose nas células tumorais e inibição do crescimento do tumor induzido pela radiação UV (VALKO *et al.*, 2007). Já para Khan & Mukhtar (2015), muitos dos efeitos do chá verde estão relacionados com as várias atividades de (-)

epigalocatequina galato (EGCG), o componente principal do chá verde. Vários mecanismos incluindo a modulação de enzimas metabolizadoras de carcinógenos, indução da apoptose e interrupção do ciclo celular, modulação das vias de sinalização celular e supressão da ativação de fatores de transcrição, resultando na inibição do desenvolvimento ou progressão de câncer, tem sido sugeridas como ações preventivas/terapêuticas do chá verde e seus constituintes, especialmente EGCG.

No estudo de Linnewiel-Hermoni *et al.* (2015), foram examinados os efeitos de diferentes fitonutrientes sozinhos e em combinação na proliferação de células neoplásicas de mama e próstata, e em duas vias de sinalização que tem um papel determinante na iniciação e progressão de câncer de próstata: (i) a sinalização androgênica medida pela atividade transcripcional do receptor de androgênio, bem como pela secreção de PSA, um marcador da atividade androgênica que é de importância clínica na identificação e monitoramento da progressão do câncer de próstata e (ii) o mecanismo de defesa antioxidante medido pela ativação do sistema de transcrição EpRE/ARE. Esse sistema de transcrição “Electrophile/ Antioxidant Response Element “ pode ser ativado por fitonutrientes e é muito importante na prevenção do câncer. Linnewiel-Hermoni *et al.* (2015), comprovaram que, de fato, a combinação de fitonutrientes é benéfica ao organismo, ajudando na prevenção do câncer, através da ativação desse sistema de transcrição.

Blessy *et al.* (2009), mostrou que o gengibre possui potente capacidade quimiopreventiva em carcinogênese oral induzida por DMBA (7,12-dimethylbenz(a)anthracene). Foi muito útil na prevenção da formação de tumores na cavidade bucal de hamsters. Já Mouli *et al.* (2012) citados por Iqbal *et al.* (2014), recomendaram o uso de vitamina E como antioxidante em lesões orais. Essa vitamina

pode inibir reações das nitrosaminas específicas do tabaco (carcinógenas) através de ativação específica e processo de detoxificação. Acredita-se que antioxidantes como β -caroteno, pró vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco, selênio e espirulina também possuem um papel preventivo contra o câncer oral. De acordo com Srinivasan *et al.* (2008) citado por Mehta (2014), a melatonina é considerada um agente efetivo contra protetor contra o câncer e isso dá-se principalmente pela sua capacidade de varrer radicais livres e através de suas ações antioxidantes indiretas. Cutando *et al.* (2007) também citado por Mehta (2014) concluiu que quando a melatonina é liberada na cavidade oral através da saliva possui ações protetoras contra muitas condições orais, como doenças periodontais, infecções por herpes vírus e cândida, processo inflamatório local, xerostomia, úlceras orais e câncer oral.

O estudo de Lim *et al.*, 2013 investigou a capacidade do β -caroteno, um precursor da vitamina A, de inibir a proliferação celular, que leva à metástase, em neuroblastoma (NB), um tipo de câncer muito comum em crianças. Eles observaram que o β -caroteno inibe a proliferação celular no tecido normal que envolve o tumor, fornecendo então um ambiente desfavorável para a metástase do tumor. Ou seja, o β -caroteno pode mediar efeitos antioxidantes importantes no microambiente no qual o tumor está situado, auxiliando também no aumento dos níveis das enzimas antioxidantes como a SOD, catalase e glutathione. Birben *et al.* (2012), encontrou que o β -caroteno inibe a ativação de NF- κ B induzido por oxidante e interleucina (IL)-6 e a produção do fator de necrose α . Donato *et al.* (2005) e Niizuma *et al.* (2006) citados por Birben *et al.* (2012), chegaram à conclusão de que em células de carcinoma da mama, o receptor de ácido retinóico mostrou iniciar a inibição do crescimento induzindo a parada do ciclo celular, apoptose ou ambos.

Nos últimos anos, uma grande quantidade de estudos, como de Yang *et al.* (2001) e Soleas *et al.* (2001) citados por Sancho & Mach (2015), têm se dedicado à pesquisas que descrevem as possíveis atividades quimiopreventivas dos polifenóis do vinho frente ao câncer, nos quais tem-se observado a capacidade de bloquear a carcinogênese e inibir o crescimento de tumores em animais ou em cultivos celulares. Em muitos casos, esses efeitos podem ser atribuídos a mecanismos bioquímicos como a apoptose, a inibição do crescimento em uma ou mais fases do ciclo celular, inibição da síntese de DNA e a modulação das vias de transdução de sinais pela expressão alterada de enzimas, como a ciclooxigenase e as proteínas quinases.

Castonguay *et al.* (1990), estudaram o ácido elágico, encontrado principalmente na uva, morango e nozes, o qual tem sido efetivo na prevenção do desenvolvimento do câncer induzido pelas substâncias do cigarro.

Efeitos anticarcinogênicos de morangos são mediados através da detoxificação da carcinogênese, varredura de radicais livres, diminuição do dano oxidativo no DNA (Xue *et al.*, 2001; Stoner *et al.*, 2008;) redução da proliferação de células neoplásicas através da apoptose (Seeram *et al.* 2006), interrupção do ciclo celular (Stoner *et al.*, 2007), regulação visando diminuir a ativação da proteína-1 e NF- κ B (Zhang *et al.*, 2008) e angiogênese (GIAMPIERI *et al.*, 2015).

A quercetina possui atividades antioxidantes e, portanto, pode ter um papel importante na prevenção do câncer. Alguns pesquisadores reportaram que a quercetina atua como varredor de ROS, inibidor de xantina oxidase e da lipoperoxidação *in vitro* (ALI *et al.*, 2015). Conforme Buer *et al.* (2010) citado por Ali *et al.* (2015), estudos anteriores investigaram a quercetina em modelos animais e em linhagens de células neoplásicas, incluindo câncer de mama, cólon e de ovário, e

reportaram a atividade antiproliferativa dessa substância.

Apigenina, uma substância presente na salsa, aipo e camomila foi estudada por Johannot *et al.* (2006) citado Shukla & Gupta (2010). Os efeitos anti-carcinogênicos da apigenina foram demonstrados num modelo de carcinogênese cutânea. Aplicação tópica da apigenina inibiu tumores de pele induzidos por dimetil benzantraceno.

Tabela 1. Resumo dos estudos e suas evidências.

ALIMENTO/ SUBSTÂNCIA	MECANISMO/ EVIDÊNCIAS	TIPO DE CÂNCER	AUTORES
Vitamina E	Inibe reações das nitrosaminas específicas do tabaco	Oral	Mouli et al. (2012) citados por Iqbal et al. (2014)
Melatonina	Varre RL e ações antioxidantes indiretas	Oral	Srinivasan et al. (2008) e Cutando et al. (2007) citados por Mehta (2014)
β-caroteno	Inibe a proliferação celular no tecido normal que envolve o tumor	Neuroblastoma	Lim et al., 2013
Vinho (polifenóis)	Apoptose, inibição do crescimento em uma ou mais fases do ciclo celular	-	Yang et al. (2001) e Soleas et al. (2001) citados por Sancho & Mach (2015)
Uva, morango e nozes (ácido elágico)	Efetivo na prevenção de tumores induzidos pelas substâncias do cigarro	-	Castonguay et al., 1990
Quercetina	Varredor de ROS, inibidor da XO e lipoperoxidação in vitro	Mama, Cólon e Ovário	Buer et al. (2010) citados por Ali et al. (2015) Ali et al., 2015

Salsa, aipo e camomila (apigenina)	Aplicação tópica de apigenina inibiu tumores de pele induzidos por dimetil benzantraceno	Cutâneo	Johannot et al. (2006) citados por Shukla & Gupta (2010)
Vitamina E e β-caroteno	Redução da mortalidade	Pulmão e Cólon	Menkes et al. (1986) e Blot et al. (1993) citados por Anderson (1996)
Maçã (flavonoides)	Consumo de flavonoides e desenvolvimento de tumores	Pulmão	Knekt et al. (1997) citados por Bianchi & Antunes (1999)
Alecrim (carnosol)	Eficiente capacidade quimiopreventiva	Pulmão, Mama e Papiloma cutâneo	Chun et al., 2014
Açaí (antocianinas)	Importante contra radical superóxido e peróxido	-	Schauss et al. (2006) citados por Bernaud & Funchal (2011)
Chá Verde (catequinas e EGCG)	Inibe lipoperoxidação e danos ao DNA, indução da apoptose de células tumorais, inibição do desenvolvimento ou progressão do câncer	-	Valko et al., 2007 Khan & Mukhtar, 2015
Fitonutrientes	Ativação do sistema de transcrição EpRE/ARE	Mama e Próstata	Linnewiel-Hermoni et al., 2015
Gengibre	Potente capacidade quimiopreventiva	Carcinogênese oral induzida por DMBA	Blessy et al., 2009

apresentou algumas conclusões a respeito da prevenção de câncer envolvendo alimentos e nutrição:

- entre 30% e 40% de todos os casos de câncer são possíveis de ser prevenidos por dietas praticáveis e apropriadas e por atividade física e manutenção apropriada do peso corpóreo;
- em um contexto global e com os dados recentes, dietas apropriadas podem prevenir de 3 a 4 milhões de casos de câncer todo ano;
- dietas que contenham substanciais e variadas quantidades de frutas e vegetais poderão prevenir 20% ou mais de todos os casos de câncer;
- manter o consumo de álcool dentro dos limites recomendados prevenirá até 20% de casos de câncer do trato aerodigestivo, cólon, reto e mama.
- câncer no estômago é o que mais pode se prevenir com dietas apropriadas; câncer de cólon e reto são mais prevenidos com dieta apropriada e mantendo ou aumentando a prática de atividade física e manutenção do peso corporal;
- Um alvo viável para a prevenção do câncer através da dieta, é a redução da incidência global de 10% a 20% em 10-25 anos;
- A prevenção do câncer através de dietas e meios associados, prevenção ou fim do hábito de fumar, são as abordagens mais efetivas;
- A prevenção beneficia não somente indivíduos, mas também famílias, comunidades e a economia nacional;
- A prevenção é a abordagem mais sensata para o câncer no mundo desenvolvido; numa base populacional, tratamento e paliativos para o câncer não são viáveis.

4. Conclusão

Depois de todos esses estudos e fatos, é possível concluir que as espécies reativas exercem vários papéis importantes em nosso organismo, sejam eles benéficos ajudando na regulação do metabolismo, ou prejudiciais, sendo apontados como os principais responsáveis pelo desenvolvimento de diversos processos patológicos, como envelhecimento, doenças coronarianas e, principalmente, o câncer.

O Brasil, pela sua diversidade de solos e climas, é um país que favorece o plantio de muitas frutas e vegetais. Sendo que muitos deles são exclusivos de solo/clima brasileiro. O açaí, por exemplo, como citado no texto, é um fruto característico da região Amazônica e vem ganhando maior atenção em relação às suas propriedades antioxidantes e sua capacidade de prevenir doenças. Concluímos então que o Brasil pode ser um grande aliado às pesquisas inovadoras para a prevenção e combate de muitas patologias.

Apesar de requerer ainda muito estudo, está claro que antioxidantes, quando em quantidades adequadas em nosso organismo, sejam endógenos ou exógenos, contribuem positivamente com o estado de saúde, ajudando na prevenção de muitas doenças. Ainda, para prevenirmos muitas patologias, principalmente o câncer, é ideal aliarmos uma dieta balanceada, rica em frutas e vegetais, a hábitos de vida mais saudáveis, através da prática de atividades físicas e redução de fatores risco como tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas.

Assim, o uso de vitaminas e outros antioxidantes na prevenção e modulação das consequências patológicas de espécies reativas precisa da definição de doses e de

protocolo de tratamento, sendo necessários mais estudos sobre o mecanismo de ação desses agentes antes da sua prescrição em larga escala (BIANCHI & ANTUNES, 1999).

5. Referencias Bibliográficas

AGGARWAL, B.; SHISHODIA, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 71, p. 1397-1421, 2006.

AKAIKE, T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation. **Rev. Med. Virol.**, v. 11, n. 2, p. 87-101, 2001.

ALFIERI, M. A.; LEUNG, F. Y.; GRACE, D. M. Selenium and zinc levels in surgical patients receiving total parenteral nutrition. **Biological Trace Element Research**, v. 61, n. 1, p. 33-39, 1998.

ALI, H.; DIXIT, S. Quercetin attenuates the development of 7, 12-dimethyl bez(a)anthracene (DMBA) and croton oil-induced skin cancer in mice. **The Journal of**

Biomedical Research, v. 29, n. 2, p. 139-144, 2015.

AMARA-MOKRANE, Y. A.; LEHUCHER-MICHEL, M. P. ; BALANSARD, G.; DUMÉNIL, G.; BOTTA, A. Protective effects of alpha-hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. **Mutagenesis**, v. 11, n. 2, p. 161-167, 1996.

AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH/ WORLD CANCER RESEARCH FUND Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. **Nutrition**, v. 15, n. 6, 1999.

AMES, B. N. Dietary Carcinogens and Anticarcinogens. **Science**, v. 221, p. 1256-1264, 1983.

AMES, B. N. Endogenous oxidative DNA damage, aging and cancer. **Free Radic. Res. Commun.**, v. 7, p. 121-128, 1989.

AMES, B. N. Pollution, pesticides and cancer. **J. AOAC Int.**, v. 75, p. 1-5, 1992.

ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. **Mutation Research**, v. 350, , 1996.

ARMSTRONG, D. **Free Radical and Antioxidant Protocols**. Estados Unidos: SPRINGER PUB CO, 2010. Vol. 108.

ARORA, A.; NAIR, M. G.; STRASBURG, G. M. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1355-1363, 1998.

ARUOMA, O. I.; HALLIWELL, B.; HOEY, B. M.; BUTLER, J. The antioxidant action of n-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 6, 1989.

BAGCHI, D.; BAGCHI, M.; STOHS, S. J.; DAS, D. K.; RAY, S. D.; KUSZYNSKI, C. H.; JOSHI, S. S.; PRUESS, H. G. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. **Toxicology**, v. 148, p. 187-197, 2000.

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BAST, A.; HAENEN, G.; DOELMAN, C. Oxidants and Antioxidants: State of the Art. **The American Journal of Medicine**, v. 91, , 1991.

BERNAUD, F. S. R.; FUNCHAL, C. Atividade antioxidante do açaí. **Nutrição Brasil**, v. 10, n. 5, p. 310-316, 2011.

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. RADICAIS LIVRES E OS PRINCIPAIS ANTIOXIDANTES DA DIETA. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.

BIRBEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S.; KALAYCI, O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **WAO Journal**, v. 5, p. 9-19, 2012.

BLESSY, D.; SURESH, K.; MANOHARAN, S.; VIJAYAANAND, M. A.; SUGUNADEVI, G. Evaluation of Chemopreventive Potential of *Zingiber Officinale Roscoe* Ethanolic Root Extract on 7, 12-dimethyl Benz[a]anthracene Induced Oral Carcinogenesis. **Research Journal of Agriculture and Biological Sciences**, v. 5, n. 5, p. 775-781, 2009.

BLOCK, G.; PATTERSON, B.; SUBAR, A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a BREIMER, L. H. Ionizing radiation-induced mutagenesis. **Br. J. Cancer**, v. 57, p. 6-18, 1988.

CALABRESE, V.; CORNELIUS, C.; MANCUSO, C.; PENNISI, G.; CALAFATO, S.; BELLIA, F.; BATES, T. E.; STELLA, A. M. G.; SCHAPIRA, T.; KOSTOVA, A. T. D.; RIZZANELLI, E. Cellular Stress Response: A Novel Target for Chemoprevention and Nutritional Neuroprotection in Aging, Neurodegenerative Disorders and Longevity. **Neurochem Res**, v. 33, p. 2444-2471, 2008.

CARR, A.; MCCALL, M. R. ; FREI, B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species-reaction pathways and antioxidant protection. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 20, p. 1716-1723, 2000.

CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quim. Nova**, v. 30 , n. 2, p. 441-449, 2007.

CERUTTI, P. Oxy-radicals and cancer. **Lancet**, v. 344, p. 862-863, 1994.

CERUTTI, P.; GHOSH, R.; OYA, Y.; AMISTAD, P. The Role of the Cellular Antioxidant Defense in Oxidant Carcinogenesis. **Environmental Health Perspectives**, p. 123-129, 1993.

CHEN, S.; GONG, J.; LIU, F.; MOHAMMED, U. Naturally occurring polyphenolic antioxidants modulate IgE-mediated mast cell activation. **Immunology**, v. 100, p. 471-480, 2000.

CHUN, K.; KUNDU, J.; CHAE, I. G.; KUNDU, J. K. Carnosol: A Phenolic Diterpene With Cancer Chemopreventive Potential. **Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 2, p. 103-110, 2014.

- COCHRANE, S.; BEYER, K.; CLAUSEN, M.; WJST, M.; HILLER, R.; NICOLETTI, C. et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. **Allergy**, v. 64, p. 1246-1255, 2009.
- CÓRDOVA, A.; NAVAS, F. J. Os radicais livres e o dano muscular produzido pelo exercício: papel dos antioxidantes. **Revista Brasileira de Medicina Esporte**, v. 6, n. 5, p. 204-208, 2000.
- CUTANDO, A. et al. Melatonin: Potential Functions in the Oral Cavity. **Journal Periodontol.**, v. 78, p. 1094-102, 2007.
- DA SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. **REV. BRAS. GERIATR. GERONTOL.**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011.
- DE LUCA, C.; KHARAEVA, Z.; KORKINA, L. Is There a Role for Antioxidants in the Prevention of Infection-Associated Carcinogenesis and in the Treatment of Infection-Driven Tumors?. **Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 120-135, 2015.
- DE OLIVEIRA, A. C.; VALENTIM, I. B.; GOULART, M. O. F.; SILVA, C. A.; BECHARA, E. J. H.; TREVISAN, M. T. S. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. **Quim. Nova**, v. 32, n. 3, p. 689-702, 2009.
- DE PINHO, R. A.; DE ARAÚJO, M. C.; GHISI, G. L. M.; BENETTI, M. Coronary Heart Disease, Physical Exercise and Oxidative Stress. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 4, p. 515-521, 2010.
- DELAUNAY-MOISAN, A.; APPENZELLER-HERZOG, C. The antioxidant machinery of the endoplasmatic reticulum: Protection and signaling. **Free Radical Biology & Medicine**, 39 p. , 2015.
- DELMAS-BEAUVIEUX, M. C.; PEUCHANT, E.; COUCHOURON, A.; CONSTANS, J.; SERGEANT, C.; SIMONOFF, M.; PELLEGRIN, J. L.; LENG, B.; CONRY, C.; CLERC, M. The enzymatic antioxidant system in blood and glutathione status in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: effects of supplementation with selenium or B-carotene.. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 101-107, 1996.
- DONATO, L. J.; NOY, N. Suppression of mammary carcinoma growth by retinoic acid: proapoptotic genes are targets for retinoic acid receptor and cellular retinoic acid-binding protein II signaling. **Cancer Research**, v. 65, p. 8193-8199, 2005.
- DOSSIÊ ANTIOXIDANTES: OS ANTIOXIDANTES. **FOOD INGREDIENTS BRASIL**, n. 6, p. 16-30, 2009.
- DUNFORD, H. B. FREE RADICALS IN IRON-CONTAINING SYSTEMS. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 3, , 1987.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

DUTHIE, S. J.; MA, A.; ROSS, M. A.; COLLINS, A. R. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. **Cancer Research**, v. 56, n. 6, p. 1291-1295, 1996.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev Ass Med Brasil**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FIALA, E. S. ; STARETZ, M. E.; PANDYA, G. A.; ELBAOUMY, K.; HAMILTON, S. R. FILHO, G. B. **Bogliolo- Patologia Geral**. 5. ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN, 2013. cap. 1.

FLOYD, R. A. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. **The FASEB Journal**, v. 4, p. 2587-2597, 1990.

FUSCO, D.; COLLOCA, G.; LO MONACO, M. R.; CESARI, M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. **Clinical Intervention in Aging**, v. 2, n. 3, p. 377-387, 2007.

GARDÈS-ALBERT, M.; JORE, D.; FERRADINI, C. Membrane lipid peroxidation: pulse and gama-radiolysis in oxyradical research. **Vigo-Pelfrey C : Membrane lipid oxidation**, p. 2-30, 1991.

GEORGAKILAS, A. G. et al. Viral-induced human carcinogenesis: an oxidative stress perspective. **Mol. Biosyst.**, v. 6, n. 7, p. 1162-1172, 2010.

GEY, K. F. Ten year retrospective on the antioxidant hypothesis of atherosclerosis: threshold plasma levels of antioxidant micronutrients. **J. Nutr. Biochem.**, , 1995.

GIAMPIERI, F.; FORBES-HERNANDEZ, T. Y.; GASPARRINI, M.; ALVAREZ-SUAREZ, J. M.; AFRIN, S.; BOMPADRE, S.; QUILES, J. L.; MEZZETI, B.; BATTINO, M. Strawberry as a health promoter: an evidence based review. **The Royal Society of Chemistry**, 13 p. , 2015.

GILLMAN, A.; DOUGLASS, J. A. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? **Clin. Exp. Allergy**, v. 40, p. 1295-1302, 2010.

GLYNN, S. A.; ALBANES, D. Folate and cancer: A review of the literature. **Nutr. Cancer**, v. 22, p. 101-119, 1994.

GONZALEZ, M. J. Lipid Peroxidation and Tumor Growth: an Inverse Relationship. **Medical Hypotheses**, v. 38, , 1992.

GORRINI, C.; HARRIS, I. S.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 12, n. 12, p. 931-947, 2013.

GOSTNER, J. M. et al. Redox regulation of the immune response. **Redox Rep.**, v. 18, p. 88-94, 2013.

GOSTNER, J. M.; BECKER, K.; UEBERALL, F.; FUCHS, D. The good and bad of antioxidant foods: An immunological perspective. **Food and Chemical Toxicology**, , 2015.

GRIGOLO, B.; LISIGNOLI, G.; TONEGUZI, S.; MAZZETTI, I.; FACCHINI, A. Copper/zinc superoxide dismutase expression by different human osteosarcoma cell lines. **Anticancer Research**, v. 18, n. 2, p. 1175-1180, 1998.

GUARANTINI, T.; MEDEIROS, M. H. G.; COLEPICOLO, P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. **Quim. Nova**, v. 30, n. 1, p. 206-213, 2007.

HALAZONETIS, T. D. et al. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. **Science**, v. 319, n. 5868, p. 1352-1355, 2008.

HALLIWELL, B. Antioxidants and Human Disease: A General Introduction. **Nutrition Reviews**, v. 55, n. 1, p. 44-52, 1997.

HALLIWELL, B. Biochemistry of oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v. 35, n. 5, p. 1147-1150, 2007.

HALLIWELL, B. Free Radicals and other reactive species in Disease. **Encyclopedia of Life Sciences**, p. 1-7, 2001.

HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. **THE LANCET**, v. 344, 1994.

HALLIWELL, B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. **The American Journal of Medicine**, v. 91, , 1991.

HALLIWELL, B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. **Plant Physiology**, v. 141, p. 312-322, 2006.

HALLIWELL, B.; AESCHBACH, R.; LÖLIGER, J.; ARUOMA, O. I. The Characterization of Antioxidants. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 7, 1995.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. **Biochem. J.**, v. 219, p. 1-14, 1984.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview. **METHODS IN ENZYMOLOGY**, v. 186, 85 p. , 1990.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. The Antioxidants of Human Extracellular Fluids. **ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS**, v. 280, n. 1, p. 1-8, 1990.

HANCK, A. B. Vitamin C and cancer. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 259, p. 307-327, 1988.

HARMAN, D. Free radical theory of aging. **Mutation Research**, v. 275, n. 3, p. 257-266, 1992.

HEINONEN, O. P.; ALBANES, D.; VIRTAMO, J.; TAYLOR, P. R.; HUTTUNEN, J. K.; HARTMAN, A. M.; HAAPAKOSKI, J.; MALILA, N.; RAUTALAHTI, M.; RIPATTI, S.; MAENPAA, H.; TEERENHOVI, L.; KOSS, L.; VIROLAINEN, M.; EDWARDS, B. K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 6, p. 440-446, 1998.

HERMAN, D. The free radical theory of aging.. **Free Radical Biology** , p. 255-275, 1982.

HIGGINS, J. A.; ZAINOL, M.; BROWN, K.; JONES, G. D. D. Anthocyanins as tertiary chemopreventive agents in bladder cancer: anti-oxidant mechanisms and interaction with mitomycin C. **Mutagenesis**, v. 29, n. 4, p. 227-235, 2014.

HOFSETH, L. J.; HUSSAIN, S. P.; HARRIS, C. C. p53: 25 years after its discovery. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 25, p. 177-181, 2004.

HONG, G.; WHITE, J.; ZHONG, L.; CARLSON, L. E. Survey of Policies and Guidelines on Antioxidant Use for Cancer Prevention Treatment, and Survivorship in North American Cancer Centers: What Do Institutions Perceive as Evidence?. **Integrative Cancer Therapies**, p. 1-13, 2015.

Inhibition of DNA cytosine methyltransferase by chemopreventive selenium compounds, determined by an improved assay for DNA cytosine methyltransferase and DNA cytosinemethylation.. **Carcinogenesis**, v. 15, n. 4, p. 597-604, 1998.

IQUIBAL, A.; KHAN, M.; KUMAR, P.; AJAI, K. Role of Vitamin E in Prevention of Oral Cancer: - A Review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 10, p. 5-7, 2014.

JÄRVINEN, R.; KNEKT, P.; SEPPÄNEN, R.; REUNANEN, A.; HELIÖVAARA, M.; MAATELA, J.; AROMAA, A. Antioxidant vitamins in the diet: relationships with other personal characteristics in Finland. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 48, p. 549-554, 1994.

JENKINS, R. R. Free radical chemistry relationship to exercise. **Sports Med.**, v. 5, p. 156-170, 1988.

JOHANNOT, L.; SOMERSET, S. M. Age-related variations in flavonoid intake and sources in the Australian population. **Public Health Nutr.**, v. 9, p. 1045-1054, 2006.

KEHRER, J. P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. **Crit. Rev. Toxicol.**, v. 23, p. 21-48, 1993.

KETTERER, B.; MEYER, D. J. Glutathione transferases: A possible role in the detoxication and repair of DNA and lipid hydroperoxides. **Mutation Research**, v. 214, p. 33-40, 1989.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Dietary agents for prevention and treatment of lung cancer. **Cancer Letters**, v. 359, , 2015.

KLATT, P. ; LAMAS, S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. **Eur. J. Biochem.**, v. 267, p. 4928-4944, 2000.

KLEIN-SZANTO, A. J. P.; SLAGA, T. J. Effects of Peroxides on Rodent Skin: Epidermal Hyperplasia and Tumor Promotion. *The Journal of Investigative Dermatology*, v. 79, n. 1, p. 30-34, 1982.

KNEKT, P. et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 3, p. 223-230, 1997.

KOURY, J. C.; DE OLIVEIRA, C. F.; DONANGELO, C. M. Associação da concentração plasmática de cobre com metaloproteínas cobre-dependentes em atletas de elite. **Revista Brasileira de Medicina Esporte**, v. 13, n. 4, p. 259-262, 2007.

KOVACIC, P.; JACINTHO, J. D. Mechanisms of carcinogenesis: Focus on oxidative stress and electron transfer. **Curr. Med. Chem.**, v. 8, p. 773-796, 2001.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran:Patologia -Bases Patológicas das Doenças**. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap 21.

KUNDU, J.; CHUN, K.; ARUOMA, O. I.; KUNDU, J. K. Mechanistic perspectives on cancer chemoprevention/chemotherapeutic effects of thymoquinone. **Mutation Research**, v. 768, , 2014.

KUSS, F. **AGENTES OXIDANTES E ANTIOXIDANTES**. 2005. 10f. Seminário apresentado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2005.

LAUGHTON, M. J. et al. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: relationship to antioxidant activity and to iron ion-inducing ability. **Biochemical Pharmacology**, v. 42, p. 1673-1681, 1991.

LIM, J. Y.; KIM, Y. S.; KIM, Y. Beta-carotene Regulates the Murine Liver Microenvironment of a Metastatic Neuroblastoma. **Journal of Cancer Prevention**, v.

18, n. 4, p. 337-345, 2013.

LIN, Y.; YNGVE, A.; LAGERGREN, J.; LU, Y. A dietary pattern rich in lignans, quercetin and resveratrol decreases the risk of oesophageal cancer. **British Journal of Nutrition**, v. 112, p. 2002-2009, 2014.

LINNEWIEL-HERMONI, K.; KHANIN, M.; DANILENKO, M.; ZANGO, G.; AMOSI, Y.; LEVY, J.; SHARONI, Y. The anti-cancer effects of carotenoids and other phytonutrients resides in their combined activity. **Archives of Biochemistry and Biophysics** , v. 572, , 2015.

LOBO, V.; PATIL, A.; PHATAK, A; CHANDRA, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacogn. Rev.** , v. 4, n. 8, p. 118-126, 2010.

LÓPEZ-VÉLEZ, M.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, F.; VALLE-RIBES, C. The Study of Phenolic Compounds as Natural Antioxidants in Wine. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 43, n. 3, p. 233-244, 2003.

LOTAN, R. Retnoid cancer chemoprevention. **FASEB Journal**, v. 10, n. 9, p. 1031-1039, 1996.

LUPULESCU, A. The role of vitamins A, B-carotene, E and C in cancer cell biology. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 63, n. 3, p. 3-14, 1993.

MATSUBARA, K.; HIGAKI, T.; MATSTUBARA, Y.; NAWA, A. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, p. 4600-4614, 2015.

MAXWELL, S. R. J.; LIP, G. Y. H. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. **Br Journal Clin Pharmacol.**, v. 44, p. 307-317, 1997.

MEHTA, A. ; KAUR, G. Potential role of melatonin in prevention and treatment of oral carcinoma. **Indian Journal of Dentistry**, v. 5, n. 2, p. 86-91, 2014.

MENKES, M. G. et al. Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium and the risk of lung cancer. **N. Engl. J. Med.**, p. 1250-1254, 1986.

MEYDANI, M.; LIPMAN, R. D. ; HAN, S. N.; WU, D.; BEHARKA, A.; MARTIN, K. R.; BRONSON, R.; CAO, G.; SMITH, D.; MEYDANI, S. N. The Effect of Long-term Dietary Supplementation with Antioxidants. **ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES**, v. 854, p. 352-360, 1998.

MIYANISHI, K.; HOKI, T.; TANAKA, S.; KATO, J. Prevention of hepatocellular carcinoma: Focusing on antioxidant therapy. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 3, , 2014.

MORRISSEY, P. A.; SHEEHY, P. J. A.; GAYNOR, P. Vitamin E. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, p. 260-264, 1994.

MOULI, C. et al. Antioxidants and its role in Oral Cancer - a review. **Indian Journal of Science**, v. 1, p. 113-115, 2012.

NAVES, M. M. V.; MORENO, F. S. B-Carotene and cancer chemoprevention: from epidemiological associations to cellular mechanisms of action. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1807-1824, 1998.

NETO, A. F.; SILVA, J. C. C. B.; FAGUNDES, D. J.; PERCÁRIO, S.; NOVO, N. F.; JULIANO, Y.; NETO, A. A. M. Estudo das alterações oxidativas, da capacidade antioxidante total e do óxido nítrico, em ratos submetidos à isquemia e reperfusão de membros posteriores. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 134-139, 2005.

NETO, J. M. F. A.; RIVERA, R. J. B.; CALVI, R. G.; RAFFA, M. F.; DONADON, C. C.; PEREIRA, A. G.; MELO, P. S. Níveis Comparativos de Estresse Oxidativo em Camundongos em Duas Situações do Limite Orgânico: Overreaching Induzido por Treinamento de Natação e Câncer. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 6, p. 548-552, 2008.

NIIZUMA, H. et al. Bcl-2 is a key regulator for the retinoic acid-induced apoptotic cell death in neuroblastoma. **Oncogene**, v. 25, p. 5046-5055, 2006.

ODIN, A. P. Vitamins as antimutagens: Advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. **Mutation Research**, v. 386, , 1997.

OZOL, D.; METE, E. Asthma and food allergy. **Curr. Opinion Pulm. Med.**, v. 14, p. 9-12, 2008.

PAL YU, B. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiol. Rev**, v. 74, p. 139-162, 1994.

PALOZZA, P. Prooxidant actions of carotenoids in biologic systems. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 9, p. 257-265, 1998.

PRAMANIK, K.C.; PANDEY, A. Critical Role of Oxidant and Anti-oxidant in Cancer. **Mol. Biol. 2: e110**, 2013.

RIBOLI, E.; NORAT, T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 78, p. 559-569, 2003.

RIDNOUR, L. A. et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. **Putting perspective on stressful biological situations**, v. 385, p. 1-10, 2004.

RIDNOUR, L. A.; ISENBERG, J. S.; ESPEY, M. G.; THOMAS, D. D.; ROBERTS, D. D.; WINK, D. A. Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 102, p. 13147-13152, 2005.

RODRIGUES, H. G.; DINIZ, Y. S.; FAINE, L. A.; ALMEIDA, J. A.; FERNANDES, A. A. H.; NOVELLI, E. L. B. Suplementação nutricional com antioxidantes naturais: efeito da rotina na concentração de colesterol-HDL. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 16, n. 3, p. 315-320, 2003.

ROSSI, T.; GALLO, C.; BASSANI, B.; CANALI, S.; ALBINI, A.; BRUNO, A. Drink your prevention: beverages with cancer preventive phytochemicals. **POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNETRZNEJ**, v. 124, n. 2, p. 713-722, 2014.

ROUSSAKI, M.; KONTOGIORGIS, C. A.; HADJIPAVLOU-LITINA, D.; HAMILAKIS, S.; DETSI, A. A novel synthesis of 3-aryl coumarins and evaluation of their antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 3889-3892, 2010.

ROVER, J. L.; HOEHR, N. F.; VELASCO, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Quim. Nova**, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

SANCHO, M.; MACH, N. Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer. **Nutr Hosp.**, v. 31, n. 2, p. 535-551, 2015.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308-313, 2004.

SEERAM, N. P. et al. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, and raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. **J. Agric. Food Chem.**, v. 54, p. 9329-9339, 2006.

SHAHIDI, F.; JANITHA, P. K.; WANASUNDARA, P.D. Phenolic antioxidants. **CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 67-103, 1992.

SHARONI, Y. et al. The role of lycopene and its derivatives in the regulation of transcription systems: implications for cancer prevention. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 5, p. 1173S-1178S, 2012.

SHI, M.; SHIAO, C.; LEE, Y.; SHIH, W. Apigenin, a dietary flavonoid, inhibits proliferation of human bladder cancer T-24 cells via blocking cell cycle progression and inducing apoptosis. **Cancer Cell International**, v. 15, n. 33, 12 p., 2015.

SHUKLA, S.; GUPTA, S. Apigenin: A Promising Molecule for Cancer Prevention. **Pharm Res**, v. 27, p. 962-978, 2010.

- SIES, H. Oxidative Stress: an Introduction. **Free Radical School**, 53 p. , 2009.
- SIES, H. OXIDATIVE STRESS: OXIDANTS AND ANTIOXIDANTS. **Experimental Physiology**, v. 82, p. 291-295, 1997.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **Eur. J. Biochem.**, v. 215, p. 213-219, 1993.
- SIES, H.; STAHL, W. Oxidative Stress. . Disponível em: <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/biochemie-und-molekularbiologieeins.> , 2010.
- SILVA, C. R. M.; NAVES, M. M. V. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS NA PREVENÇÃO DE CÂNCER. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 14, n. 2, p. 135-143, 2001.
- SOARES, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Rev. Nutr., Campinas**, v. 15, n. 1, p. 71-81, 2002.
- SOLEAS, G. J.; LANDAU, J. M.; HUANG, M. T. The world of resveratrol. In Nutrition and cancer prevention: new insights into the role of phytochemicals. **American Institute for Cancer Research**, , 2001.
- SRINIVASAN, V. et al. Therapeutic Actions of Melatonin in Cancer: Possible Mechanisms.. **Integrative Cancer Therapies**, v. 7, p. 189-203, 2008.
- STEINMETZ, K. A.; POTTER, J. D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: A review. **JOURNAL OF THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION**, v. 96, n. 10, p. 1027-1039, 1996.
- STOHS, S. J.; BAGCHI, D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 18, p. 321-336, 1995.
- STONER, G. D. et al. Cancer prevention with freeze-dried berries and berry components. **Semin. Cancer Biol.**, v. 17, p. 403-410, 2007.
- STONER, G. D.; WANG, L. S.; CASTO, B. C. Laboratory and clinical studies of cancer chemoprevention by antioxidants in berries. **Carcinogenesis**, v. 29, p. 1665-1674, 2008.
- TANDON, V.; GUPTA, B. M.; TANDON, R. Free radicals/ Reactive Oxygen Species. **JK-PRACTITIONER**, v. 12, n. 3, p. 143-148, 2005.
- TANG, E. L.; RAJARAJESWARAN, J.; FUNG, S.; KANTHIMATHI, MS. Petroselinum crispum has antioxidant properties, protects against DNA damage and inhibits proliferation and migration of cancer cells. **Journal of the Science of Food and Agriculture** , 9 p. , 2015.
- TANNENBAUM, S. R.; WISHNOK, J. S.; LEAF, C. D. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 53, p. 247-250, 1991.

TERMINI, L.; FREGNANI, J.; BOCCARDO, E.; DA COSTA, W. H.; LONGATTO-FILHO, A.; ANDREOLI, M. A.; COSTA, M. C.; LOPES, A.; DA CUNHA, I. W.; SOARES, F. A.; VILLA, L. L.; GUIMARÃES, G. C. SOD2 immunoexpression predicts lymph node metastasis in penile cancer. **BMC Clinical Pathology**, v. 15, n. 3, 8 p. , 2015.

TOTTER, J. R. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 77, n. 4, p. 1763-1767, 1980.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T. D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VALKO, M.; MORRIS, H.; MAZUR, M.; RAPTA, M.; BILTON, R. F. Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: Do the semiquinones of Vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer?. **Biochem. Biophys. Acta**, v. 1527, p. 161-166, 2001.

VALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006.

VAN POPPEL, G.; VAN DEN BERG, H. Vitamins and cancer. **Cancer Letters**, v. 114, , 1997.

VIVEKANANTHAN, D. P.; PENN, M. S.; SAPP, S. K.; TOPOL, E. J. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. **THE LANCET**, v. 361, p. 2017-2023, 2003.

WEI, L.; GRAVITT, P. E.; SONG, H.; MALDONADO, A. M.; OZBUN, M. A. Nitric oxide induces early viral transcription coincident with decreased DNA damage and mutation rates in human Papillomavirus-infected cells. **Cancer Research**, v. 69, n. 11, p. 4878-4884, 2009.

WINK, D. A. et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. **J. Leukoc. Biol.**, v. 89, p. 873-891, 2011.

WINTERBOURN, C. C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species . **Nat. Chem. Biol.**, v. 4, p. 278-286, 2008.

WINTERBOURN, C. Pro-oxidants or antioxidants. **Sunrise Free Radical School Free Radical Biology: Back to the Basics**, 33 p. , 2009.

WISEMAN, H.; HALLIWELL, B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. **Biochem. J.**, v. 313, p. 17-29, 1996.

WISEMAN, H.; KAUR, H.; HALLIWELL, B. DNA damage and cancer: measurement and mechanism. **Cancer Letters**, v. 93, , 1995.

XUE, H. et al. Inhibition of cellular transformation by berry extracts. **Carcinogenesis**, v. 22, p. 351-356, 2001.

YANG, C. S. et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annu. Rev. Nutr**, v. 21, p. 381-406, 2001.

YIIN, S. J.; LIN, T. H. Effects of metallic antioxidants on cadmium-catalyzed peroxidation of arachdonic acid. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 28, n. 1, p. 43-50, 1998.

YOU, B. R.; KIM, S. H.; PARK, W. H. Reactive oxygen species, glutathione, and thioredoxin influence suberoyl bishydroxamic acid-induced apoptosis in A549 lung cancer cells. **Tumor Biol.**, 11 p. , 2014.

ZHANG, Y. et al. Isolation and identification of strawberry phenolics with antioxidant and human cancer cell antiproliferative properties. **J. Agric. Food Chem.**, v. 56, p. 670-675, 2008.

Araraquara, 10 de janeiro de 2016



Ariane Messias Guerra

“De acordo”.



Prof.Dr.Cleverton Roberto de Andrade