

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**JÉSSICA MARIA DA SILVA E SOUZA**  
**JOSÉ PAULO DOS SANTOS**  
**LUCAS BORBA QUINTINO DE LIMA**

**USO DE COMPOSTOS OXIDANTES E ANTIOXIDANTES NA TERAPIA DO  
CÂNCER**

RECIFE/2021

**JÉSSICA MARIA DA SILVA E SOUZA**  
**JOSÉ PAULO DOS SANTOS**  
**LUCAS BORBA QUINTINO DE LIMA**

**USO DE COMPOSTOS OXIDANTES E ANTIOXIDANTES NA TERAPIA DO  
CÂNCER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro  
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos  
requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Ma. Andressa Amanda Silva Lins

RECIFE/2021

S232u

Santos, José Paulo dos

Uso de compostos oxidantes e antioxidantes na terapia do câncer. / Jose Paulo dos Santos; Jessica Maria da Silva e Souza; Lucas Borba Quintino de Lima - Recife: O Autor, 2021  
47 p.

Orientador: Me. Andrezza Amanda Silva Lins

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro  
Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia,  
2021

1. Estresse Oxidativo. 2. Eros. 3. Redox. I. Centro  
Universitário Brasileiro - UNIBRA. II. Título.

CDU: 615

Dedicamos esse trabalho a nossos pais.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, que fez que todos os nossos objetivos fossem alcançados durante esses anos de estudos. As nossas famílias que nos apoiaram e incentivaram para que estivéssemos aqui hoje.

A nossa orientadora pelo apoio e dedicação durante esse tempo, assim como também a todos os nossos professores e mestres.

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.  
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos  
nós ignoramos alguma coisa. Por isso  
aprendemos sempre.”  
(Paulo Freire)*

# USO DE COMPOSTOS OXIDANTES E ANTIOXIDANTES NA TERAPIA DO CÂNCER

Jessica Maria da Silva e Souza  
José Paulo dos Santos  
Lucas Borba Quintino de Lima  
Andrezza Amanda Silva Lins<sup>1</sup>

## Resumo

O câncer faz parte de um conjunto de doenças que despontam entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo considerado um dos maiores problemas de saúde na sociedade contemporânea. Dentre os fatores reguladores do processo tumoral, as reações biológicas de oxirredução (REDOX), exercem um papel importante, através da produção dos níveis de substâncias pré-oxidantes e antioxidantes. Dessa forma o uso de substâncias antioxidantes pode ser uma alternativa de tratamento em combinação com outros quimioterápicos já utilizados na clínica, havendo exemplos na literatura como a vitamina C e  $\beta$ -caroteno que são utilizados com essa finalidade. Neste sentido, o objetivo dessa revisão é relatar sobre o uso de compostos antioxidantes como terapia combinatória do câncer. De acordo com os resultados obtidos em nosso levantamento fica claro que o uso de compostos pré ou antioxidantes tem como objetivo uma regulação dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs), que são os moduladores endógenos mais abundantes produzidos pelo organismo. Seu papel como reguladores de respostas fisiológicas e patológicas são fundamentais, sendo um componente integrante para diversas finalidades como na resposta imune, modulação dos níveis de proteínas relacionadas ao crescimento e proliferação celular bem como na expressão ou repressão de transcritos relacionados aos mais diversos processos. A partir dos dados compilados aqui percebe-se que o uso de substâncias moduladoras do processo REDOX no câncer depende de uma variedade de fatores como fase da doença, níveis de concentração dos compostos administrados bem como a própria

---

1

Professor(a) Andrezza Amanda Silva Lins, e-mail: profandrezzalins@gmail.com

via de administração, que está diretamente relacionada a biodisponibilidade dessas substâncias, bem como o tipo de tumor no qual essas substâncias serão utilizadas.

**Palavras-chave: Estresse Oxidativo; EROs; Redox.**



# USO DE COMPOSTOS OXIDANTES E ANTIOXIDANTES NA TERAPIA DO CÂNCER

Jessica Maria da Silva e Souza

José Paulo dos Santos

Lucas Borba Quintino de Lima

Andrezza Amanda Silva Lins<sup>2</sup>

## RESUME

Cancer is a set of disease that stand out among the main causes of mortality worldwide, being considered one of the largest health problems in contemporary society. Among the regulatory factors of the tumor process, the biological redox reactions (REDOX) exert an important role, through the production of levels of oxidizing substances and antioxidants. In this sense, the purpose of this review is to report on the use of antioxidant compounds as combination therapy for cancer. According to results obtained in our survey it is clear that the use of pro-compounds or antioxidants aim to regulate the levels of species reactive, mainly from ROS, which are the most abundant acquisition by the body. Your role as response regulator physiological and pathological is fundamental, being na integral component for various purposes such as immune response, modulation of protein levels. Related to cell growth and proliferation as well as expression or repression of transcripts related to the most diverse processes. Starting from data compiled here, it is clear that the use of substances that modulate the REDOX process in cancer depends on a variety of factores such as stage of disease, concentration levels of the compounds administered as well as the own route of administration, which is directly related to bioavailability of these substances, as well as substances used.

**Keywords: Stress Oxidative**

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
2 OBJETIVO GERAL .....	14
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO .....	14
3.1 CÂNCER E O EQUILÍBRIO REDOX.....	14
3.2 EQUILÍBRIO REDOX E ESTRESSE OXIDATIVO .....	18
3.3 IMPORTÂNCIA DO EQUILÍBRIO REDOX NA REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO E PROLIFERAÇÃO CELULAR .....	20
3.4 USO DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES PARA TRATAMENTO DO CÂNCER .....	21
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO .....	23
5 RESULTADOS .....	24
6 DISCUSSÃO .....	32
6.1 FONTES DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS .....	32
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
REFERÊNCIAS .....	39

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer faz parte de um conjunto de doenças que despontam entre as principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo considerado um dos maiores problemas de saúde na sociedade contemporânea. De acordo com os dados epidemiológicos pesquisados recentemente cerca de mais de 19 milhões foram diagnosticadas com câncer apenas em 2020. Além disso, as estimativas feitas até o ano de 2040 são bastante preocupantes, sendo possível que nesse período ocorra um aumento de quase 50% no número de pessoas diagnosticadas com câncer de baixo até alto risco (2020) (SIEGEL et al., 2021).

Ainda que o número de casos esteja em crescente evolução, as mortes por câncer apresentam uma queda na comparação feita entre séculos 20 e 21, sendo esse fato atribuído a medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento, no qual estas variáveis contribuíram para uma redução de cerca de 31%. Entretanto, número de pessoas acometidas continua elevado, ainda mais quando se considera dados de incidência a nível mundial. De acordo com os dados divulgados por pesquisadores de estatística global do câncer (GLOBOCAN), assim como foi relatado no ano de 2020, estão previstos para os próximos anos que, mais de dezenove milhões de pessoas no mundo seriam diagnosticadas com a doença, havendo cerca de quase dez milhões de óbitos (SUNG et al., 2021).

Esses números, deixam claro que o câncer é nitidamente um problema de saúde que transcende os níveis socioeconômicos de um país, visto que grande parte das pessoas diagnosticadas residem em países desenvolvidos, que, em tese, possuem recursos suficientes para promoção e recuperação da saúde destes indivíduos. O problema maior, é que sim, os países desenvolvidos como o próprio Estados Unidos, investem arduamente no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer, entretanto, nem sempre o investimento irá ser diretamente proporcional a descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco antitumoral (MAEDA; KHATAMI, 2018; DALLAVALLE et al., 2020).

Isso acontece, devido à complexidade desta doença, que possuem uma variedade de fatores extrínsecos e intrínsecos ao indivíduo, que em conjunto, são responsáveis inicialmente pelo processo de tumorigênese e conseqüentemente carcinogênese. Dessa forma, grande parte da terapia para o tratamento de um câncer, seja ele de qual tipo for, faz-se necessário levar em consideração o macro e o microambiente tumoral, de forma a permitir uma abordagem racional que seja capaz de atingir alvos estratégicos que são responsáveis pela iniciação, promoção e propagação da doença (MONTEIRO et al., 2019).

Ainda que existam uma variedade de fatores extrínsecos ou intrínsecos ao indivíduo, o câncer tem como princípio etiológico, mutações que ocorrem a nível do material genético. Ainda assim, para que um câncer possa surgir, uma série de fatores muito além da mutação precisa ocorrer, dessa forma, o próprio organismo do indivíduo possui mecanismos reguladores que são capazes de reprimir o número de mutações que possam ocorrer de maneira suficiente para que uma possível neoplasia não venha acontecer (CHIBA et al., 2017; JIANG et al., 2020; LORBEER; HOCKMEYER, 2020).

Dentre os fatores reguladores do processo tumoral, as reações biológicas de oxirredução (REDOX), exercem um papel importante, através da produção dos níveis de substâncias pré-oxidantes e antioxidantes. Estas substâncias são fundamentais para que as proteínas relacionadas com a regulação do crescimento, proliferação e comunicação possam atuar, no qual estas estruturas protéicas possuem resíduos de aminoácidos que podem ser reduzidos ou oxidados, sendo essas reações necessárias para ativarem os desativarem atividades moduladoras e catalíticas (DUST et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

Além disso, a atividade REDOX exerce um papel muito importante no processo de morte celular bem como no desenvolvimento das mutações no DNA e também no seu reparo. Dessa forma o uso de substâncias com propriedades oxidantes e antioxidantes pode auxiliar em diversas fases do processo tumoral, sendo essa hipótese validada terapeuticamente através de substâncias antioxidantes como a vitamina C e  $\beta$ -caroteno, que são compostos juntamente

com quimioterápicos através da terapia combinatória, com o intuito de aumentar a eficiência terapêutica desses fármacos (DASTMALCHI et al., 2020; ROA et al., 2020). Havendo também relatos de aumento na eficiência de quimioterápicos quando combinados com substâncias pré-oxidantes (i.e., substâncias capazes de aumentarem o estresse oxidativo induzindo apoptose das células tumorais) (OTSUBO et al., 2017; MYAMOTO et al., 2020).

## 2 OBJETIVO GERAL

Abordar o uso de compostos pré-oxidantes e antioxidantes na terapia combinatória dos mais diversos tipos de câncer.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Destacar o papel dos compostos na modulação de processos tumorais; Citando o uso de substâncias que vem sendo estudadas quanto as suas propriedades pré-oxidantes e antioxidantes no tratamento do câncer em combinação com outras terapias farmacológicas ou de forma isolada;
- Descrever sobre qual a principal fonte de compostos utilizados pelas suas propriedades REDOX;
- Relatar as fases de estudo em que cada substância se encontra, destacando os compostos presentes em fases mais avançadas.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 CÂNCER E O EQUILÍBRIO REDOX

O câncer é um conjunto de diversas doenças resultantes de uma proliferação celular desordenada e contínua, devido ao surgimento de alterações genéticas em genes reguladores de crescimento e divisão celular. Além dessas alterações iniciais, diversas outras proteínas podem ser afetadas durante o processo de desenvolvimento tumoral, no qual essas alterações fenotípicas tardias são fundamentais para a completa maturação de neoplasias que culminam em processos metastáticos (FOUAD; AANEI, 2017).

Idade, estilo de vida, fatores genéticos e determinados agentes etiológicos podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias, visto que estes fatores aumentam a exposição do homem a diferentes agentes mutagênicos e/ou carcinogênicos, o que explica os inúmeros relatos de pessoas com câncer em todo o mundo. Somado a isso, os fenômenos que ocorrem na maioria dos cânceres são detectados principalmente em estágios avançados, devido à dificuldade na realização de diagnósticos prévios que possam sinalizar a situação de cada paciente (MUNKLEY; ELLIOTT, 2016; LEWANDOWSKA et al, 2018).

Existem uma variedade de fenômenos que podem ocorrer durante um processo tumorigênico e posteriormente carcinogênico, nos qual a ocorrência desses processos tem uma relação com as fases do tumor. Sendo assim o câncer pode ser sistematicamente dividido em características gerais, de forma que a ocorrência dessas fases, permite determinar o grau de severidade da doença. A figura abaixo mostra esquematicamente as características do câncer (MOSES et al., 2018).

**Figura 1.** Características gerais do câncer.



Fonte: Adaptada de MOSES et al., 2018.

Dentre outras diversas características descritas na imagem acima, as espécies reativas apresentam um papel determinante em diversos processos associados ao principalmente ao microambiente tumoral, tendo uma ação direta sobre quase todas as fases de desenvolvimento, principalmente no que diz respeito aos danos causados ao DNA durante a fase de mutação e instabilidade genômica bem como na desregulação do metabolismo energético, no qual atuação de espécies reativas sobre estes processos depende dos níveis de produção dessas substâncias que são produzidas conforme a exposição do organismo a fatores que desequilibram o equilíbrio REDOX (FOUAD; AANEI, 2017; SRINIVAS et al., 2019).

A partir da análise de que as espécies reativas podem apresentar efeitos benéficos dependentes de sua concentração, o estresse oxidativo deletério resulta-se então na verdade, de uma produção exacerbada de agentes oxidantes em relação às substâncias antioxidantes. Esse desequilíbrio pode resultar na modulação de proteínas relacionadas com o surgimento de tumores, seja reprimindo a atividade proteica de supressores tumorais, como as proteínas p53 e fosfatases, ou aumentando a expressão e/ou atividade de proteínas envolvidas com a formação de tumores, como as proteínas quinases (RAMALINGAM; RAJARAM, 2021).

Muitas dessas alterações são provocadas inicialmente por enzimas fundamentais para regulação do equilíbrio REDOX, que podem estar presente no citoplasma como é caso da glicose-6-desidrogenase desidrogenase (G6PD), ou em organelas celulares, como é o caso das enzimas Superóxido desmutase (SOD) na mitocôndria e catalase que está presente em peroxissomos. No caso da G6PD, está bem definido que esta enzima quando superexpressa, devido a danos ocasionados por fatores epigenéticos, promove o desenvolvimento de câncer de mama, leucemias, pulmão, ovário, rim, gliomas entre outros (YANG et al., 2019; TODISCO et al., 2020).

Embora esta enzima não seja responsável diretamente pela produção de espécies reativas como EROs, ERNs e espécies reativas de enxofre (ERSs), sua atividade exerce um papel fundamental para produção dessas substâncias,

pois o principal produto gerado não só pela G6PD, mas por uma grande variedade de enzimas NADP ou NAD<sup>+</sup> dependentes, é a produção de dessas espécies orgânicas reduzidas (i.e., NADPH ou NADH). Esses compostos orgânicos são substratos de todas as principais enzimas responsáveis pela produção de EROs, ERNs e ERSs, isso mostra que compostos orgânicos também podem ser tratados como espécies reativas dependendo, é claro dos níveis de sua produção (YANG et al., 2019; RATHER et al., 2021).

Um outro bom exemplo que demonstra a associação entre os efeitos proliferativos do desequilíbrio REDOX com o desenvolvimento de tumores está na regulação das proteínas tirosinas fosfatases (PTPs). Essas enzimas são fundamentais na regulação de cascatas de sinalização downstream, sendo classificadas como supressores tumorais, pois realizam a hidrólise de grupos de fosfotirosinas presentes na cauda citoplasmática de proteínas quinases (GRIFTHS; GAO; PARARASA, 2017).

Esse fragmento é fundamental para atrair outras proteínas quinases, que ao entrarem em contato com esse resíduo, promovem uma cascata de fosforilações que culminam na sinalização nuclear, com o objetivo de expressar proteínas relacionadas com a sustentação proliferativa bem como divisão celular. Dessa forma, a desregulação da atividade catalítica de PTPs (hidrólise do fosfotirosinas) acaba promovendo uma cascata de fosforilações descontroladas (TANNER et al., 2010; JIANG et al., 2017; DUSTIN et al., 2020).

Diversos estudos na literatura, demonstram que repressão da atividade de PTPs acontecem justamente na modificação dos resíduos de cisteína presentes nessa proteína, devido ao excesso de peróxido de hidrogênio, principal EROs produzida no citoplasma. Esta espécie estando presente em níveis elevados é capaz de competir com os resíduos de fosfotirosina presentes em proteínas quinases, de forma que o resíduo de cisteína das PTPs ao ser ativado formando sua base conjugada (ânion tiolato) ataca o peróxido de hidrogênio, oxidando a fosfatase que fica incapaz de promover a hidrólise das proteínas fosforiladas em resíduos de tirosina (KUBAN-JANKOWSKA et al., 2015; RUDDRARAJU; ZHANG, 2017).



Além disso, os níveis de oxidação também podem ocorrer diretamente em resíduos de cisteína presentes nas tirosinas quinases, aumentando ou inativando sua atividade, e até mesmo em proteínas de ancoragem com domínios semelhantes a Src tipo 2 (SH2), regulando todo processo de sinalização (figura 3).

### 3.2 EQUILÍBRIO REDOX E ESTRESSE OXIDATIVO

Para que diversos processos celulares possam acontecer se faz necessário que o organismo seja capaz de realizar trabalho, e nesse caso um trabalho biológico. Uma das principais formas de trabalho são os processos de metabolização dos alimentos, que são “quebrados” durante a digestão, passando por uma variedade de reações enzimáticas que culminam na produção de elétrons, que serão utilizados para construção de diversas biomacromoléculas. (AGUILAR; NAVARRO; PÉREZ, 2016; DI MEO et al., 2016; ASADI-SHAMANI et al., 2019; TACHE et al., 2021).

Além da produção de compostos ricos em elétrons, o organismo também realiza na mesma proporção a produção de substâncias deficientes eletronicamente, com o intuito de manter um equilíbrio dinâmico entre as espécies, sendo essa produção balanceada de espécies ricas e deficientes em elétrons, justamente, o que permite o fluxo de carga ao longo do organismo (MOUSSA; JUDEH; AHMED, 2019; SANCHO-SÁNCHEZ et al., 2019).

**Tabela 1.** Principais Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e Nitrogênio (ERNs).

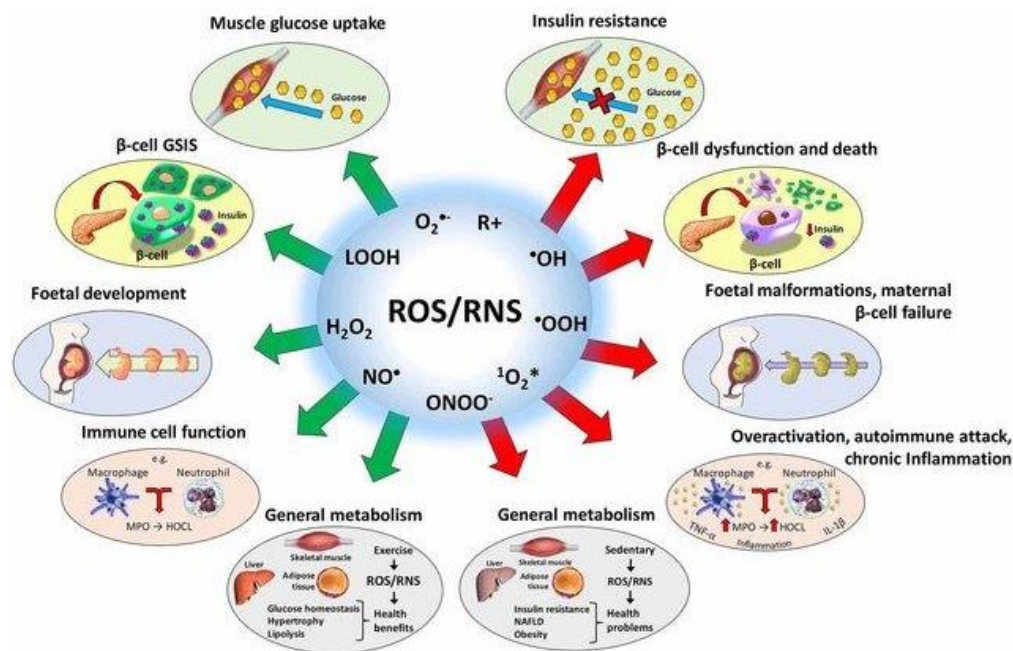
Espécies reativas	Estrutura molecular	Localização celular
EROs		
Ânion superóxido	$O_2^{\cdot-}$	Membrana mitocondrial, retículo endoplasmático e peroxissomos
Peróxido de hidrogênio	HOOH	Membrana mitocondrial, retículo endoplasmático e peroxissomos
Ácido hipocloroso	HOCl	Grânulos citoplasmáticos/mieloperoxidase (MPO)
Radical hidroxila	HO $\cdot$	Membrana mitocondrial, retículo

ERNs		endoplasmático e peroxissomos
Peroxinitrito	$\cdot\text{OONO}$	Citoplasma
Radical óxido nítrico	$\text{NO}\cdot$	Citoplasma
Radical dióxido nítrico	$\text{NO}_2\cdot$	Citoplasma

Fonte: Autores, 2021

As espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs), são os principais produtos gerados a partir das reações REDOX, sendo seu papel vital para todas as células do organismo. A produção dessas espécies reativas é feita através de organelas como mitocôndria, retículo endoplasmático e peroxissomos, bem como em enzimas oxidases ancoradas na membrana (NADPH oxidases (NOX)) ou livres no citoplasma (isoformas de óxido nítrico sintase (NOS)). A produção dessas espécies tem um papel fundamental para diversas atividades fisiológicas bem como no desenvolvimento de doenças como mostra a figura abaixo (SINGH et al., 2018; SHARIF-RAD et al., 2020).

**Figura 2.** Papel fisiológico e fisiopatológico das EROs e ERNs

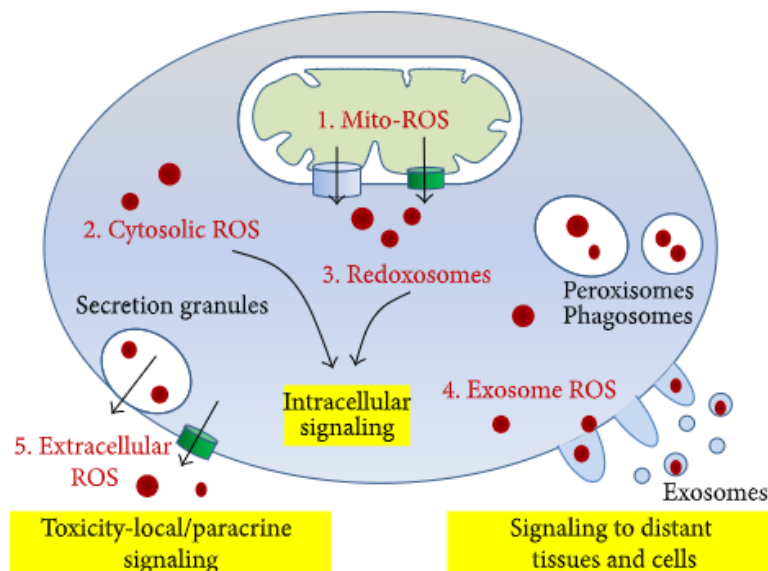


Fonte: NEWSHOLME et al. (2016).

### 3.3 IMPORTÂNCIA DO EQUILÍBRIO REDOX NA REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO E PROLIFERAÇÃO

A sinalização REDOX – dentre suas diversas funções – atua diretamente na regulação de proteínas diretamente relacionadas com as fases de crescimento e proliferação celular através da modificação dos resíduos presentes em proteínas regulatórias chave. Dentre os resíduos existentes em uma proteína, a cisteína é sem dúvida, um dos fragmentos mais suscetíveis a serem modificados no processo de regulação de proteínas, sendo esse resíduo presente em diversos alvos distribuídos ao longo da célula, seja no meio extracelular, transmembranar ou intracelular (Figura 2). A mitocôndria, principal fonte de EROs e ERNs, tem uma relação direta nesse processo regulatório, produzindo estas espécies que são direcionadas para os alvos proteicos, que ao serem oxidados ou reduzidos, modificam as atividades de sinalização que são responsáveis por indução de novas proteínas associadas ao crescimento e proliferação celular **(FOYER; WILSON; WRIGHT, 2018)**.

**Figura 3.** Papel da sinalização das espécies reativas nos processos de crescimento e proliferação celular.



Fonte: TAFANI et al. (2016).

Como mostra a figura acima, as espécies reativas são direcionadas aos alvos proteicos presentes na própria célula, exercendo uma função autócrina, ou

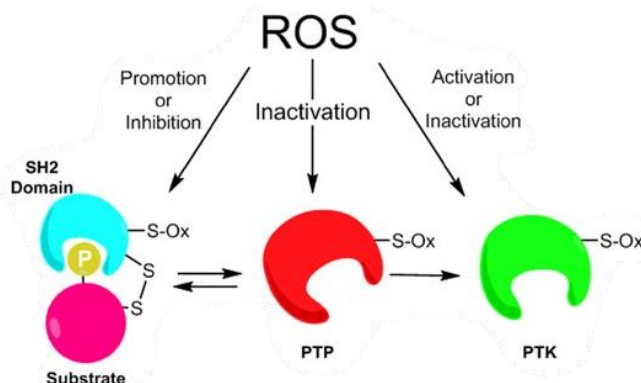
até mesmo estas substâncias são direcionadas para o interstício bem como para outras células adjacentes e mais distantes do tecido de origem no qual foram produzidas. Entretanto, vale destacar que a regulação promovida pelas espécies reativas tem uma dependência direta dos níveis de concentração dessas substâncias com propriedades antioxidantes ou oxidantes (TAFANI et al., 2016).

Por exemplo, o peróxido de hidrogênio é uma das principais espécies utilizadas para oxidação de grupos tióis presentes nas proteínas contendo resíduos de cisteína, ancoradas na membrana que estão diretamente relacionadas com o processo de angiogênese, diferenciação, proliferação e migração celular. Essa substância só é capaz de atuar dessa maneira numa concentração no interior da célula de aproximadamente 0,01  $\mu\text{M}$ , no qual uma maior produção dessa espécie, pode resultar em níveis de concentração relacionados com outros processos bioquímicos, como resposta ao estresse provocado por uma inflamação. Dessa maneira, diversos estudos apontam o papel benéfico que as espécies oxidantes apresentam, classificando o estresse oxidativo como um fator fundamental para manutenção dos processos fisiológicos e não apenas patológicos (SIES; JONES, 2020).

### 3.4 USO DE COMPOSTOS ANTIOXIDANTES PARA TRATAMENTO DE CÂNCER

Uma das características principais do câncer é uma elevada atividade metabólica necessária para que as células neoplásicas sejam capazes de se reproduzir, manter-se indiferenciadas, “lutar” contra as respostas de defesa do organismo, aumentar seu número de ciclos de divisão celular, competir com as células vizinhas normais, se adaptar ao um ambiente desprovido de oxigênio, entre diversas outras características. Como consequência disso, um estresse oxidativo deletério é inevitável, visto que sua produção está diretamente relacionada com o metabolismo energético necessário para obtenção de nutrientes. Além disso, o próprio estresse em si acaba gerando mais danos ao material genético, propiciando no desenvolvimento de possíveis novas mutações (AKANJI et al., 2020).

**Figura 4.** Papel da EROs (ou ROS) na regulação de PTPs, Tirosinas quinases (PTK) e proteínas de ancoragem com domínio SH2.



Fonte: DUSTIN et al., 2020.

Dessa forma, especulou-se que o uso de antioxidantes seria uma estratégia interessante de tratamento, pois sua função é justamente ser capaz de impedir que alvos biológicos sejam oxidados, captando então as espécies reativas geradas em excesso, sejam elas radicalares ou não radicalares. A busca por compostos com propriedades antioxidantes foi e ainda vem sendo um dos principais objetivos de diversos setores de pesquisa com câncer, no qual substâncias já há bastante tempo avaliadas demonstram bons resultados no tratamento nas diversas fases de estudo (ASADI-SAMANI et al., 2019).

Os compostos de origem natural como o ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol, tocotrienóis, carotenoides e diversos compostos da classe dos flavonóides e cumarinas são os maiores exemplos até o momento, dos benefícios que os antioxidantes podem trazer para a terapia do câncer, que nos muitos tipos de neoplasias malignas dependem de uma combinação de substâncias que atuem em diferentes alvos relacionados com a doença. Baseados nesses resultados diversas substâncias de origem sintética também vêm sendo desenvolvidas, sendo avaliadas no tratamento não apenas do câncer, mas também em diversas doenças relacionadas com o aumento de espécies reativas (GRIÑAN-LISON et al., 2021).

Ainda assim os resultados são ambíguos, havendo casos em que o uso de antioxidantes naturais ou sintéticos acabou prejudicando o quadro dos

pacientes com câncer de próstata ou de pulmão por exemplo. Estes estudos mostram que o consumo dessas substâncias de forma indiscriminada ou não planejada acaba também causando danos ao DNA ou interferindo no balanço REDOX. Isso acontece devido ao fato de que o próprio organismo apresenta um sistema antioxidante, regulado principalmente pelo fator de transcrição Nrf2, que é responsável por induzir a transcrição de antioxidantes endógenos podendo também reprimir a transcrição de substâncias oxidantes (DASTIMALCHI et al., 2020; KOHAN et al., 2020).

Além disso, substâncias antioxidantes podem apresentar interações medicamentosas com outros medicamentos administrados, gerando compostos derivados mais reativos frente ao metabolismo. Outro fato altamente relevante, é que em alguns tipos de câncer de pele, cabeça, pescoço, pâncreas, ovário, pulmão entre outros, podem apresentar utilizar o próprio sistema antioxidantes promovido pelo Nrf2 para sua sobrevivência, de modo que o uso de antioxidantes não seria a melhor escolha para estes casos (KUMARI; BADANA; MALLA, 2018; GHOSH et al., 2021).

Ainda assim, uma combinação na maioria dos casos mostra-se como uma estratégia válida de tratamento, mas que precisa ser realizado com o devido cuidado, considerado fatores associados com cada tipo de câncer bem como as características micro e macroambientais que os pacientes apresentam. Dessa forma, se faz necessário abordagens avaliadas nas mais diversas fases de estudo experimentais para determinar os benefícios e prejuízos da quimioterapia, radioterapia possam apresentar quando se é feito o uso de substâncias antioxidantes (FOYER; WILSON; WRIGHT, 2018).

#### 4 DELINIAMENTO METODOLÓGICO

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica feita com artigos publicados entre os anos de 2017 a 2021 nos idiomas inglês e português, foram excluídos artigos que não pertenciam ao período acima citado, os mesmos foram indexados nas principais bases de dados acadêmicas como Google Acadêmico, Scientific Library Online (SciELO), Science Direct, PubMed, entre

outros. Para construção dos resultados, serão selecionados artigos publicados entre os anos de 2020 à 2021 que tenham uma relação direta com o tema proposto, relatando sobre novos compostos com propriedades antioxidantes, seja nas fases pré-clínicas, clínicas, em fase de aprovação ou já utilizadas. A pesquisa será realizada entre os meses de agosto a novembro de 2021.

## 5 RESULTADOS

De acordo com o nosso levantamento foram encontrados cerca de 43 compostos descritos pelas suas propriedades pró-oxidantes e antioxidantes, sendo essas substâncias avaliadas nos mais diversos tipos de ensaios pré-clínicos ou clínicos. A tabela abaixo descreve todos os compostos encontrados, as fases de estudo e também qual tipo de câncer investigado.

Tabela 2. Lista de compostos pró e antioxidantes avaliados na terapia antitumoral.

Nome do composto	Propriedade REDOX	Fármaco combinado	Fase de estudo	Tipo de câncer	Referência
1,4-naftoquinonas	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Pulmão, cervical, mama	Estolano-Cobian et al., 2020
2-deoxi-D-glicose	Pró-oxidante	Norcantaridina	Pré-clínico	Fígado	Singh et al., 2021
Ácido bórico	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Ovário	Cabus et al., 2021
Ácido lipóico	Antioxidante	Doxorrubicina	Pré-clínico	Cervical, mama	Attia et al., 2020
Ácido protocatecuico	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Colon	Acquaviva et al., 2021
BaTiO <sub>3</sub>	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Pulmão	Ahamed et al., 2020
β-caroteno	Antioxidante	Doxorrubicina	Pré-clínico	Fígado, mama	Shin et al., 2020; Zare et al., 2021



CADD522	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Mama	Kim et al., 2020
Catequinas obtida de <i>Camelliasinesis</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Figado	Vyn et al., 2020
Crocetina	Antioxidante	NR	Clínico	Câncer cervical, mama	Zare et al., 2021
Epigalocatequina	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Cervical	Kuba-Jankowska et al., 2020; Sundaram et al., 2020
Extratos de <i>Melaleuca leucadendra</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Figado	Vyn et al., 2020
Extratos de <i>Nymphaea alba</i>	Antioxidante	Cisplatina	Pré-clínico	Ovário, próstata, mama	Culdabeanu et al., 2020
Extrato de <i>Myrtus communis</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Glândulas adrenais	Yangui et al., 2021
Extratos da casca de <i>Pinus halepensis</i>	Antioxidante	m-tetrahidroxifenilclorina (m-THPC)	Pré-clínico	Próstata	Petri; Alexandratou; Yova, 2021

Extratos de <i>Terminaliacatappa</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Figado	Vyn et al., 2020
Extrato etanólico de <i>Ziziphusnummularia</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Pâncreas	Mesmar et al., 2021
Extrato metanólico de <i>Tamarindus indica</i>	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Colorectal	Mahmoud; Kanthimathi; Aziz, 2020
<i>Inula viscosa</i> , <i>Raphanussativus</i> , <i>Viscumalbum</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Mama	Tepe; Uğurlu; Yazgan, 2021
Fucoxantina	Pró-oxidante	Doxorrubicina,	Pré-clínico	Glioma, mama, leucemia	Shin et al., 2020; Sui et al., 2021; Zare et al., 2021
Genisteína	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Cervical	Sundaram et al., 2020
Luteonina	Pró-oxidante,	Doxorrubicina, paclitaxel, docetaxel	Pré-clínico	Câncer cervical, mama	Shin et al., 2020; Owumi et

	antioxidante				al., 2021; Zare et al., 2021
Melatonina	Pró-oxidante	IL-2, tamoxifeno, cisplatina, etoposídeo, ciclofosfamida, nanopartículas de paládio	Pré-clínico, Clínico	Mama, pulmão, colorretal, adenocarcinoma	Gurunathan et al, 2020; Petronek et al., 2021
Metabólitos de <i>Lactobacillus</i>	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Colorectal	Peng et al., 2020
Nanopartículas de PDA-MB	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Mama	Jiang et al., 2021
Nanopartículas de piceatannol	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Mama	Algandaby; Al-Sawahli, 2021
Nanopartículas de polidopamina com glico-oxidase	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Melanoma	Getachew et al., 2021
NCTD 1-4	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Colon	Kiliçsüloğlu et al., 2020
Nitroglicerina	Antioxidante	Disulfiram,		Fibrossarcoma	Popović et al.,

		metformina			2021
Óxido de cério	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Colorectal	Datta et al., 2020
Picoplatina	Pró-oxidante	5-fluorouracil	Clínico (Fase ½)	Coloretalmetastásico	Sorolla et al., 2021
<i>Picrasmaquassioides</i>	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Cervical	Gong et al., 2020
Plasma atmosférico frio	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Pancreático	Verloy et al., 2020
Quercetina	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Cervical	Sundaram et al., 2020
Resveratrol	Antioxidante	1,2-dimetilhidrazina (DMH), adjuvante	Pré-clínico	Colorectal, glioblastoma	Mortezae et al., 2020; Rytsyk et al., 2020; Costa et al., 2021; Tagde et al., 2021
Secoiridoides	Antioxidante	NR	Pré-clínico	Vários tipos de câncer	Emma et al., 2021

Selênio	Pró-oxidante	Axitinib	Pré-clínico, Clínico ( Fase ½)	Carcinoma renal	Petronek et al., 2021; Sharifiangdam et al., 20212
Sulforafano	Pró-oxidante	NR	Pré-clínico	Cervical	Sundaram et al., 2020
Sulfasalazina	Pró-oxidante	Vorinostat	Pré-clínico		Petronek et al., 2021
Vitamina C	Antioxidante, pró-oxidante	Paclitaxel, docetaxel, derivados da platina, bortezomib, Trióxido de arsênio, temozolamida, epirrubicina, mitoxantrona, doxiciclina	Pré-clínico, clínico (fase 1, 2)	Bexiga, glioblastoma, pulmão, mieloma, melanoma, mama, células-tronco	Attia et al., 2020; Satheesh; Samuel; Büsselberg, 2020; Mehdi et al., 2021; Nakanishi et al., 2021; Petronek et al., 2021

Vitamina E	Antioxidante, pró-oxidante	Quimioterápicos padrões	Clínico (NE)	Ovário, pulmão	Petronnek et al., 2021
Trióxido de arsênio	Pró-oxidante	5-fluorouracil	Clínico (fase 1)	Colorectal	Sorolla et al., 2021
Zidovudina O- glicosilada	Pró-oxidante	NR	Pré- clínico	Melanoma	Arruda et al., 2020

Legendas: NR – Não realizado. NE – Não específica

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 FONTES DE OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

A partir dos resultados encontrados na tabela 2, pode-se perceber que há uma variedade de fontes (naturais e sintéticas) de foram utilizadas para o desenvolvimento de compostos com propriedades pró-oxidantes e antioxidantes, avaliadas como moduladoras do sistema REDOX em células tumorais. Ao analisarmos essas fontes vemos que cerca que grande parte dos compostos avaliados foram obtidos através de fontes naturais (26 dos 43 compostos), sendo o restante obtido a partir de fontes sintéticas (17 dos 43 compostos).

Estes dados mostram que a busca de substâncias dotadas de atividade biológica a partir de fontes naturais, principalmente através de plantas medicinais (principal fonte natural encontrada neste levantamento) permanece ainda como uma das principais alternativas para a descoberta de novas moléculas bioativas ou investigação de novas propriedades para moléculas já conhecidas (CRAGG et al., 2016; SHARIFI-RAD et al., 2019; NEWMAN; CRAGG, 2020). Não por acaso, que grande parte dos compostos de origem natural descritos na forma de compostos isolados (ácido lipóico, ácido protocatecuico,  $\beta$ -caroteno, catequinas, fucoxantina, genisteína, luteonina, quercetina, resveratrol, secoiridoides, vitamina C e vitamina E) tiveram o maior número de citações.

É notório que as plantas medicinais, são, sem sombra de dúvida, uma das matérias prima rica em substâncias com propriedades pró e antioxidantes. Os compostos fenólicos, por exemplo, constituem uma ampla classe de fitoquímicos que podem ser subdivididos em flavonoides, ácidos fenólicos, lignanas, estilbenos e taninos, no qual diversas espécies pertencentes a essas classes são descritas na literatura pelas suas propriedades antioxidantes (BABICH et al., 2011; ZHANG et al., 2015; DE GIFFONI DE CARVALHO et al., 2019; SALEHI et al., 2020; ZIEMLEWSKA; ZAGÓRSKA-DZIOK; NIZIOŁ-ŁUKASZEWSKA, 2021).

Dentre as subclasses mais representativas, temos os flavonoides, que se destacam devido ao fato que grande parte de moléculas pertencente a esta subclasse apresenta geralmente uma pronunciada propriedade antioxidante. Isso se deve devido a estrutura básica dos flavonoides, que apresentam um esqueleto químico comum a todos os flavonoides, caracterizado pela presença do núcleo flavânico, uma estrutura privilegiada, presente em diversos compostos com propriedades antioxidantes derivadas direta ou indiretamente desse esqueleto (BONIFACE; ELIZABETH, 2019; BONIFACE; ELIZABETH, 2019). Esse fato possivelmente justifica o grande número de trabalhos descrevendo o uso de flavonoides e derivados como catequinas, quercetina e resveratrol que foram encontrados em nosso levantamento (KUBA-JANKOWSKA et al., 2020; MORTEZAE ET AL., 2020; RYTSYK et al., 2020; SUNDARAM et al., 2020; VYN et al., 2020; COSTA et al., 2021; TAGDE et al., 2021).

Os outros compostos descritos em nosso levantamento, foram obtidos a através de rotas sintéticas construídas a partir de reagentes disponíveis comercialmente, que apresentam uma elevada pureza e estabilidade química quando comparado com os compostos obtidos a partir de fontes naturais. Além disso, a obtenção de compostos por via sintética tem como vantagem a geração de produtos com maior rendimento, enquanto que as etapas de obtenção de compostos naturais seja a partir de plantas ou microrganismos precisa passar por uma variedade etapas de purificação e isolamento, prejudicando o rendimento desses compostos (LAHLOU, 2013; MATHUR; HOSKINS, 2017; SILVA; EMERY, 2018; SHARIF-RAD et al., 2019; ATANASOV et al., 2021).

Dentre os compostos sintéticos que foram encontrados para o tratamento de processos tumorais, através de suas propriedades pró ou antioxidantes, houve uma distribuição no que diz respeito aos tipos de compostos sintéticos, que foram tanto de origem orgânica (12 compostos) quanto inorgânica (5 compostos). Grande parte dos compostos de origem inorgânica estão relacionados com sua capacidade de desencadear a morte celular das células cancerosas devido a sua capacidade de aumentar o estresse oxidativo, sendo consequentemente classificados em sua grande maioria como compostos com



propriedades pró-oxidantes (HIKITA et al., 2011; PEDROSA et al., 2018; MU et al., 2019).

Já os compostos antioxidantes tem em sua grande maioria a presença de ligações duplas alternadas que fazem parte de fragmentos aromáticos, oleifinas e compostos carbonílicos com insaturações vizinhas, no qual essas ligações alternadas tem uma relação direta com promoção de propriedades antioxidantes em uma molécula (WOJTUNIK-KULESZA et al., 2018; CHEN et al., 2020).

Diferentemente de compostos pró-oxidantes, as moléculas com propriedades antioxidantes são capazes reduzir o estresse oxidativo promovido durante o tumor, sendo essa ação fundamental quando os níveis de estresse estão elevados o suficiente para gerar danos ao DNA das células normais ou até mesmo das células mutadas, havendo um aumento da instabilidade genômica, levando ao aumento de probabilidade de novas mutações em células saudáveis bem como um aumento agressividade das células tumorais (FUCHS-TARLOVSKY, 2013; BONNER; ARBISER, 2014).

## 6.2 TIPOS DE TERAPIA

Um outro resultado bastante relevante encontrado nesta revisão diz respeito tipo da terapia em que estes compostos possivelmente possam ser empregados. De acordo com a tabela cerca de 17 dos 43 compostos encontrados foram utilizados na terapia combinatória, enquanto que a maioria deles foram utilizados individualmente. Embora o número de compostos que foram descritos para terapia combinatória seja baixo, o número de citações associados a esses compostos é bem elevado (27 citações) quando comparado aos compostos que foram investigados de forma individual (22 citações).

Esse resultado é esperado, visto que diversos estudos na literatura mostram que a principal finalidade do uso de substâncias moduladoras do processo REDOX é justamente potencializar o efeito dos fármacos antitumorais já utilizados na terapia, através da regulação dos níveis de espécies reativas produzidas como peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e ânion superóxido, que são EROs conhecidas por causarem danos ao DNA, resultando em novas

mutações em genes supressores do tumor como TP53, ou aumentando a expressão de genes relacionados diretamente com a expressão de proteínas associadas a proliferação celular, como é o caso do gene MYC, no qual sua superexpressão tem uma correlação direta com a formação de tumores (VAFA et al., 2002; MANTOVANI; COLLAVIN; DEL SAL, 2019; YU; YOUNG, 2019; CORDANI et al., 2020).

Outro resultado bastante interessante encontrado em nosso levantamento, diz respeito ao tipo de propriedade REDOX descritas para os compostos estudados, sendo classificados como pró ou antioxidantes. Nitidamente houve um certo equilíbrio entre os tipos de compostos encontrados, sendo 17 substâncias classificadas como antioxidantes, 22 como pró-oxidantes e 3 descritas tanto como antioxidante quanto pró-oxidante. Esses resultados embora pareçam demonstrar uma não conformidade de hipóteses de tratamento, podem sim ser considerados como evidências da versatilidade que a terapia REDOX pode exercer sobre o câncer. Nos períodos iniciais de estudos sobre o papel REDOX em tecidos tumorais, pensava-se que o fato de grande parte dos tumores malignos estarem associados a altos níveis de estresse oxidativo era uma característica de mau prognóstico (STONE, 2014; STONE et al., 2014; GURER-ORHAN et al., 2018; PETRONEK et al., 2021).

Dessa forma, especulou-se que apenas o uso de compostos antioxidantes seria uma alternativa eficaz, devido a sua capacidade de sequestrar radicais livres, o que reduziria a possibilidade de geração de mais instabilidade genômica. Entretanto, para que as células tumorais possam sobreviver e continuar crescendo e se espelhando para outros tecidos, se faz necessário que o próprio ambiente tumoral o exacerbado estresse oxidativo, pois se os níveis de EROS, ERNs entre outras espécies permanecerem elevados por muito tempo, as próprias células tumorais podem ser destruídas pelo mecanismo de morte celular, que é ativado geralmente por danos oxidativos a nível de organelas como a mitocôndria (NOURAZARIAN; KANGARI; SALMANINEJAD, 2014; ARFIN et al., 2021).

A partir da compreensão de que um aumento do estresse oxidativo é prejudicial tanto para as células normais quanto para as células tumorais, o uso de substâncias que possam induzir um aumento do estresse oxidativo de forma seletiva poderia, em tese, gerar danos em células tumorais ativando a morte celular destas células por apoptose (REUTER et al., 2010; LEONE et al., 2017; SILVA et al., 2018).

Dessa forma, o uso de compostos pró-oxidantes vem sendo cada vez mais avaliados nos estudos modulação REDOX atuais, no qual os resultados gerados a partir dessa análise tem sido cada vez mais promissores. Não por acaso, que o levantamento feito em nosso estudo demonstra um número maior de compostos descritos como pró-oxidantes nos mais diversos tipos de câncer. Além disso, substâncias já a bastante tempo conhecidas pelas suas propriedades antioxidantes como a vitamina C, vitamina E – descritas em nosso estudo – foram descritas também estudos de fase clínica, atuando também como pró-oxidantes.

Sendo assim, uma justificativa para uso de espécies com efeitos opostos sobre um mesmo tipo de câncer ou câncer em cânceres diferentes, é uma das questões que ainda precisam ser bem definidas no cenário da terapia REDOX (SOROLLA et al., 2021). Sabe-se no que no caso dessas espécies mencionadas, os efeitos pró-oxidantes descritos, se devem a concentração das substâncias que foram utilizadas (ATTIA et al., 2020). Dessa forma, baixas concentrações de vitamina C ou E estão relacionadas com as propriedades de sequestro de radicais livres, enquanto que o uso de altas concentrações desses compostos acabam promovendo um efeito contrário, sendo essas espécies capazes de estimular a formação de mais radicais livres, seja pela geração de metabólitos dessas estrutura, produzindo espécies novas espécies reativas *in situ*, seja pela desregulação dos níveis de compostos oxidantes endógenos, levando a um deslocamento do equilíbrio REDOX de forma a produzir mais espécies reativas (PETRONEK et al., 2021).

Além da concentração dos compostos utilizados, outro fator relevante diz respeito a fase de proliferação do tumor, no qual o uso de compostos pró ou

antioxidante deve ser feito considerando esse estágio, pois a fase na qual o tumor esteja, seja ele benigno ou maligno, tem uma relação direta com os níveis de espécies reativas produzidas pelo microambiente tumoral. A partir dessa consideração, os estudos relacionados com a modulação do equilíbrio REDOX, sugerem que o uso de compostos antioxidantes seja empregado principalmente nas fases iniciais da doença, devido ao fato de que o uso de sequestradores de radicais ou substâncias que inibam a produção de espécies reativas reduz a possibilidade que mutações potencialmente oncogênicas venham a acontecer, o que aumentaria o grau de malignidade do tumor. Esse fato também justifica a razão pela qual muitos compostos com propriedades antioxidantes podem ser recomendados como uma estratégia de não apenas de tratamento, mas também de prevenção de doenças associadas com o aumento do estresse oxidativo como o câncer (PETRONEK et al., 2021).

Já o uso de substâncias pró-oxidantes ficam restritas as fases mais avançadas da doença, no qual as etapas de instabilidade genômica bem como um alto metabolismo energético já foram alcançadas, onde objetivo principal agora, passa ser a indução de morte seletiva das células cancerosas através do aumento do estresse oxidativo, que gera danos irreversíveis para as células tumorais. Ainda assim o uso desta estratégia é algo que vem sendo feito com extrema cautela, no qual grande parte dos compostos avaliados ainda estão nas fases pré-clínicas de estudo, devido a baixa seletividade desses compostos, no qual tanto as células tumorais quanto as células tumorais acabam sendo afetadas pelo uso dessas substâncias pró-oxidantes (BONNER; ARBISER, 2014).

Ainda assim, como mostra a tabela 1, o uso dessa estratégia mostra-se mais promissora quando comparado com o uso de substâncias descritas como antioxidantes, no qual 5 dos compostos classificados como pró-oxidantes foram descritos em ensaio de fase clínica (picoplatina, selênio, vitamina C, vitamina E, trióxido de arsênio) enquanto que para os compostos classificados como antioxidantes, apenas 1 foi descrito em ensaio de fase clínica (Crocetina).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com os resultados obtidos em nosso levantamento fica claro que o uso de compostos pró ou antioxidantes tem como objetivo uma regulação dos níveis de espécies reativas, principalmente das EROs, que são os moduladores endógenos mais abundantes produzidos pelo organismo. Seu papel como regulador de respostas fisiológicas e patológicas é fundamental, sendo um componente integrante para diversas finalidades como na resposta imune, modulação dos níveis de proteínas relacionadas ao crescimento e proliferação celular bem como na expressão ou repressão de transcritos relacionados aos mais diversos processos. A partir dos dados compilados aqui percebe-se que o uso de substâncias moduladoras do processo REDOX no câncer depende de uma variedade de fatores como fase da doença, níveis de concentração dos compostos administrados bem como a própria via de administração, que está diretamente relacionada a biodisponibilidade dessas substâncias, bem como o tipo de tumor no qual essas substâncias serão utilizadas.

Os achados mostram que esses compostos com propriedades antioxidantes têm como finalidade minimizar os efeitos gerados pelo estresse oxidativo, reduzindo a possibilidade de mutações potencialmente oncogênicas, como é o caso das mutações em TP53, um regulador mestre do crescimento e divisão celular. Já para os compostos com propriedades pró-oxidantes, o objetivo é promover um aumento do estresse oxidativo de forma seletiva para as células tumorais, induzindo a morte dessas células por apoptose.

Outro ponto de grande relevância, diz respeito a origem dos compostos obtidos, que em sua grande maioria foram descobertos a partir de fontes naturais, justificando a busca por tratamentos baseados em plantas medicinais, pois essas fontes como já descrito, são ricas em substâncias dotadas de atividade biológica. Não por acaso que dois dos compostos encontrados em fases clínicas (vitamina C e E) são substâncias que foram descobertas através das plantas medicinais. Por fim, os resultados encontrados aqui mostram uma tendência de crescimento para buscas de compostos com propriedades REDOX de origem inorgânica, algo que não é tão comum na área de descoberta de

fármacos, que são em sua maioria de origem orgânica. Entretanto, no caso de doenças como o câncer, o uso de compostos inorgânicos não é uma abordagem nova, havendo substâncias já há bastante tempo utilizadas como é o caso da cisplatina e seus derivados. Ainda assim o uso desses tipos de compostos como o trióxido de arsênio e selênio são feitos de forma cautelosa e restrita certos tipos de tumores, pois as propriedades associadas a esses compostos podem gerar efeitos colaterais tóxicos. Portanto, diversos estudos precisam ser realizados para compreender os efeitos promovidos pela terapia pró-oxidante, de forma a entender os riscos e benefícios promovidos por essa abordagem.

## REFERÊNCIAS

- ACQUAVIVA, Rosaria et al. Protocatechuic Acid, a Simple Plant Secondary Metabolite, Induced Apoptosis by Promoting Oxidative Stress through HO-1 Downregulation and p21 Upregulation in Colon Cancer Cells. **Biomolecules**, v. 11, n. 10, p. 1485, 2021.
- ALGANDABY, Mardi M.; AL-SAWAHLI, Majid M. Augmentation of anti-proliferative, pro-apoptotic and oxidant profiles induced by piceatannol in human breast carcinoma MCF-7 cells using zein nanostructures. **Biomedicine&Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111409, 2021.
- AGUILAR, Tomás Alejandro Fregoso; NAVARRO, Brenda Carolina Hernández; PÉREZ, Jorge Alberto Mendoza. Endogenous antioxidants: a review of their role in oxidative stress. **A master regulator of oxidative stress-the transcription factor nrf2**, p. 3-20, 2016.
- AHAMED, Maqsood et al. Barium Titanate (BaTiO<sub>3</sub>) Nanoparticles Exert Cytotoxicity through Oxidative Stress in Human Lung Carcinoma (A549) Cells. **Nanomaterials**, v. 10, n. 11, p. 2309, 2020.
- AKANJI, MusbauAdewumi et al. The Two Sides of Dietary Antioxidants in Cancer Therapy. In: **Antioxidants**. IntechOpen, 2020.
- ARFIN, Saniya et al. Oxidative stress in cancer cell metabolism. **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 642, 2021.
- ARRUDA, Evilanna L. et al. Zidovudine glycosylation by filamentous fungi leads to a better redox stability and improved cytotoxicity in b16f10 murine melanoma cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 20, n. 14, p. 1688-1694, 2020.

- ASADI-SAMANI, Majid et al. Antioxidants as a double-edged sword in the treatment of cancer. In: **Antioxidants**. IntechOpen, 2019.
- ATANASOV, Atanas G. et al. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200-216, 2021.
- ATTIA, Mohamed et al. An overview of the antioxidant effects of ascorbic acid and alpha lipoic acid (in liposomal forms) as adjuvant in cancer treatment. **Antioxidants**, v. 9, n. 5, p. 359, 2020.
- BABICH, Harvey et al. Research strategies in the study of the pro-oxidant nature of polyphenol nutraceuticals. **Journal of toxicology**, v. 2011, 2011.
- BONNER, Michael Y.; ARBISER, Jack L. The antioxidant paradox: what are antioxidants and how should they be used in a therapeutic context for cancer. **Future medicinal chemistry**, v. 6, n. 12, p. 1413-1422, 2014.
- BONIFACE, Pone K.; ELIZABETH, Ferreira Igne. Flavonoid-derived privileged scaffolds in anti-trypanosoma brucei drug discovery. **Current drug targets**, v. 20, n. 12, p. 1295-1314, 2019.
- BONIFACE, Pone K.; ELIZABETH, Ferreira I. Flavones as a privileged scaffold in drug discovery: current Developments. **Current organic synthesis**, v. 16, n. 7, p. 968-1001, 2019.
- CABUS, Umit et al. Boric acid as a promising agent in the treatment of ovarian cancer: Molecular mechanisms. **Gene**, v. 796, p. 145799, 2021.
- CHEN, Jinxiang et al. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.
- CHIBA, Kunitoshi et al. Mutations in the promoter of the telomerase gene TERT contribute to tumorigenesis by a two-step mechanism. **Science**, v. 357, n. 6358, p. 1416-1420, 2017.
- CORDANI, Marco et al. Mutant p53-associated molecular mechanisms of ROS regulation in cancer cells. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 361, 2020.
- COSTA, Paula Seixas da et al. Pro-Oxidant Effect of Resveratrol on Human Breast Cancer MCF-7 Cells is Associated with CK2 Inhibition. **Nutrition and Cancer**, p. 1-10, 2021.
- CRAGG, Gordon M.; PEZZUTO, John M. Natural products as a vital source for the discovery of cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents. **Medical Principles and Practice**, v. 25, n. Suppl. 2, p. 41-59, 2016.
- CUDALBEANU, Mihaela et al. Antifungal, antitumoral and antioxidant potential of the danube delta nymphaea alba extracts. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 7, 2020.

DALLAVALLE, Sabrina et al. Improvement of conventional anti-cancer drugs as new tools against multidrug resistant tumors. **Drug Resistance Updates**, v. 50, p. 100682, 2020.

DASTMALCHI, Narges et al. Antioxidants with two faces toward cancer. **Life Sciences**, p. 118186, 2020.

DATTA, Aparna et al. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells. **ACS omega**, v. 5, n. 17, p. 9714-9723, 2020.

DE GIFFONI DE CARVALHO, Jose Tarcisio et al. Medicinal plants from Brazilian Cerrado: antioxidant and anticancer potential and protection against chemotherapy toxicity. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019.

DI MEO, Sergio et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

DUSTIN, Christopher M. et al. Redox regulation of tyrosine kinase signalling: more than meets the eye. **The Journal of Biochemistry**, v. 167, n. 2, p. 151-163, 2020.

EMMA, Maria Rita et al. Potential Uses of Olive Oil Secoiridoids for the Prevention and Treatment of Cancer: A Narrative Review of Preclinical Studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1234, 2021.

ESTOLANO-COBIÁN, Arturo et al. Antioxidant, antiproliferative, and acetylcholinesterase inhibition activity of amino alcohol derivatives from 1, 4-naphthoquinone. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 11, p. 1986-1999, 2020.

FOUAD, Yousef Ahmed; AANEI, Carmen. Revisiting the hallmarks of cancer. **American journal of cancer research**, v. 7, n. 5, p. 1016, 2017.

FOYER, Christine H.; WILSON, Michael H.; WRIGHT, Megan H. Redox regulation of cell proliferation: Bioinformatics and redox proteomics approaches to identify redox-sensitive cell cycle regulators. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 122, p. 137-149, 2018.

FUCHS-TARLOVSKY, Vanessa. Role of antioxidants in cancer therapy. **Nutrition**, v. 29, n. 1, p. 15-21, 2013.

GETACHEW, Girum et al. ROS generation/scavenging modulation of carbon dots as phototherapeutic candidates and peroxidase mimetics to integrate with polydopamine nanoparticles/GOx towards cooperative cancer therapy. **Composites Part B: Engineering**, p. 109364, 2021.



GHOSH, Suvranil et al. Induction of monoamine oxidase A-mediated oxidative stress and impairment of NRF2-antioxidant defence response by polyphenol-rich fraction of *Bergenia ligulata* sensitizes prostate cancer cells in vitro and in vivo. **Free Radical Biology and Medicine**, 2021.

GONG, Yi-Xi et al. Picrasmaquassioides extract elevates the cervical cancer cell apoptosis through ROS-mitochondrial axis activated p38 MAPK signaling pathway. **in vivo**, v. 34, n. 4, p. 1823-1833, 2020.

GRIFFITHS, Helen R.; GAO, Dan; PARARASA, Chathyan. Redox regulation in metabolic programming and inflammation. **Redox biology**, v. 12, p. 50-57, 2017.

GRIÑAN-LISON, Carmen et al. Antioxidants for the Treatment of Breast Cancer: Are We There Yet?. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 205, 2021.

GURER-ORHAN, Hande et al. The role of oxidative stress modulators in breast cancer. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 33, p. 4084-4101, 2018.

GURUNATHAN, Sangiliyandi et al. Melatonin enhances palladium-nanoparticle-induced cytotoxicity and apoptosis in human lung epithelial adenocarcinoma cells A549 and H1229. **Antioxidants**, v. 9, n. 4, p. 357, 2020.

HIKITA, Eri et al. Effects of inorganic and organic arsenic compounds on growth and apoptosis of human T-lymphoblastoid leukemia cells. **Anticancer research**, v. 31, n. 12, p. 4169-4178, 2011.

JIANG, Shan et al. Protein phase separation and its role in tumorigenesis. **Elife**, v. 9, p. e60264, 2020.

JIANG, Qunying et al. Regulation of redox balance using a biocompatible nanoplatform enhances phototherapy efficacy and suppresses tumor metastasis. **Chemical Science**, v. 12, n. 1, p. 148-157, 2021.

KILIÇ SÜLOĞLU, Aysun et al. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer cells. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 11, p. 2000065, 2020.

KIM, Myoung Sook et al. Targeting breast cancer metabolism with a novel inhibitor of mitochondrial ATP synthesis. **Oncotarget**, v. 11, n. 43, p. 3863, 2020.

KOHAN, Romina et al. Reactive oxygen species in cancer: a paradox between pro-and anti-tumour activities. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 86, n. 1, p. 1-13, 2020.

KUBAN-JANKOWSKA, Alicja et al. Protein tyrosine phosphatases in pathological process. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 20, p. 377-388, 2015.

KUBAN-JANKOWSKA, Alicja et al. Green tea catechins induce inhibition of ptp1b phosphatase in breast cancer cells with potent anti-cancer properties: in vitro

assay, molecular docking, and dynamics studies. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1208, 2020.

KUMARI, Seema; BADANA, Anil Kumar; MALLA, RamaRao. Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival. **Biomarker insights**, v. 13, p. 1177271918755391, 2018.

LAHLOU, Mouhssen. The success of natural products in drug discovery. 2013.

LEONE, Alessandra et al. Oxidative stress gene expression profile correlates with cancer patient poor prognosis: identification of crucial pathways might select novel therapeutic approaches. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

LORBEER, Franziska K.; HOCKEMEYER, Dirk. TERT promoter mutations and telomeres during tumorigenesis. **Current opinion in genetics & development**, v. 60, p. 56-62, 2020.

MAEDA, Hiroshi; KHATAMI, Mahin. Analyses of repeated failures in cancer therapy for solid tumors: poor tumor-selective drug delivery, low therapeutic efficacy and unsustainable costs. **Clinical and translational medicine**, v. 7, n. p. 1-20, 2018.

MAHMOUD, Iman Fahmi; KANTHIMATHI, M. S.; AZIZ, Azlina Abdul. ROS/RNS-mediated apoptosis in HT-29 colorectal cancer cells by methanolic extract of Tamarindus indica seeds. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 40, p. 101244, 2020.

MANTOVANI, Fiamma; COLLAVIN, Licio; DEL SAL, Giannino. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. **Cell Death & Differentiation**, v. 26, n. 2, p. 199-212, 2019.

MATHUR, Sunil; HOSKINS, Clare. Drug development: Lessons from nature. **Biomedical reports**, v. 6, n. 6, p. 612-614, 2017.

MEHDI, Zain et al. Utilization of Pharmacological Ascorbate to Enhance Hydrogen Peroxide-Mediated Radiosensitivity in Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10880, 2021.

MESMAR, Joelle et al. Ziziphus nummularia Attenuates the Malignant Phenotype of Human Pancreatic Cancer Cells: Role of ROS. **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4295, 2021.

MIYAMOTO, Keiko et al. xCT Inhibition increases sensitivity to vorinostat in a ROS-dependent manner. **Cancers**, v. 12, n. 4, p. 827, 2020.

MONTEIRO, Hugo P. et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: A redox signaling perspective. **Nitric Oxide**, v. 89, p. 1-13, 2019.

- MORTEZAEI, Keywan et al. Resveratrol as an adjuvant for normal tissues protection and tumor sensitization. **Current cancer drug targets**, v. 20, n. 2, p. 130-145, 2020.
- MOSES, Colette et al. Hallmarks of cancer: The CRISPR generation. **European Journal of Cancer**, v. 93, p. 10-18, 2018.
- MOUSSA, Ziad; JUDEH, Zaher MA; AHMED, Saleh A. Nonenzymatic exogenous and endogenous antioxidants. **Free Radical Medicine and Biology**, 2019.
- MUNKLEY, Jennifer; ELLIOTT, David J. Hallmarks of glycosylation in cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 23, p. 35478, 2016.
- MU, Yi-Fen et al. Arsenic compounds induce apoptosis through caspase pathway activation in MA-10 Leydig tumor cells. **Oncology letters**, v. 18, n. 1, p. 944-954, 2019.
- NAKANISHI, Kentaro et al. High-dose vitamin C administration inhibits the invasion and proliferation of melanoma cells in mice ovary. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 44, n. 1, p. 75-81, 2021.
- NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.
- NEWSHOLME, Philip et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. **Biochemical Journal**, v. 473, n. 24, p. 4527-4550, 2016.
- NOURAZARIAN, Ali Reza; KANGARI, Parisa; SALMANINEJAD, Arash. Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 12, p. 4745-4751, 2014.
- OTSUBO, Kohei et al. Phase I study of salazosulfapyridine in combination with cisplatin and pemetrexed for advanced non-small-cell lung cancer. **Cancer science**, v. 108, n. 9, p. 1843-1849, 2017.
- OWUMI, S. E. et al. Luteolin attenuates doxorubicin-induced derangements of liver and kidney by reducing oxidative and inflammatory stress to suppress apoptosis. **Human & Experimental Toxicology**, p. 09603271211006171, 2021.
- PEDROSA, Pedro et al. Inorganic Coordination Chemistry: Where We Stand in Cancer Treatment?. **Basic Concepts Viewed from Frontier in Inorganic Coordination Chemistry**, 2018.
- PENG, Mengfei et al. Dietary probiotic and metabolites improve intestinal homeostasis and prevent colorectal cancer. **Food & Function**, v. 11, n. 12, p. 10724-10735, 2020.

PETRI, Aspasia; ALEXANDRATOU, Eleni; YOVA, Dido. Assessment of natural antioxidants' effect on PDT cytotoxicity through fluorescence microscopy image analysis. **Lasers in Surgery and Medicine**, 2021.

PETRONEK, M. S. et al. Utilization of redox modulating small molecules that selectively act as pro-oxidants in cancer cells to open a therapeutic window for improving cancer therapy. **Redox Biology**, p. 101864, 2021.

POPOVIĆ, Kosta J. et al. Disulfiram and metformin combination anticancer effect reversible partly by antioxidant nitroglycerin and completely by NF- $\kappa$ B activator mebendazole in hamster fibrosarcoma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 143, p. 112168, 2021.

RAMALINGAM, Vaikundamoorthy; RAJARAM, Rajendran. A paradoxical role of reactive oxygen species in cancer signaling pathway: Physiology and pathology. **ProcessBiochemistry**, v. 100, p. 69-81, 2021.

RATHER, Gulam M. et al. No câncer, todos os caminhos levam ao NADPH. **Pharmacology & Therapeutics**, p. 107864, 2021.

REUTER, Simone et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. **Free radical biology and medicine**, v. 49, n. 11, p. 1603-1616, 2010.

ROA, Francisco J. et al. Therapeutic use of vitamin C in cancer: Physiological considerations. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 211, 2020.

RUDDRARAJU, Kasi Viswanatharaju; ZHANG, Zhong-Yin. Covalent inhibition of protein tyrosine phosphatases. **Molecular BioSystems**, v. 13, n. 7, p. 1257-1279, 2017.

RYTSYK, Olha et al. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention. **Natural Product Communications**, v. 15, n. 6, p. 1934578X20932742, 2020.

SADDAWI-KONEFKA, Robert et al. Nrf2 induces IL-17D to mediate tumor and virus surveillance. **Cell reports**, v. 16, n. 9, p. 2348-2358, 2016.

SALEHI, Bahare et al. Plant-derived bioactives and oxidative stress-related disorders: A key trend towards healthy aging and longevity promotion. **Applied Sciences**, v. 10, n. 3, p. 947, 2020.

SANTOS-SÁNCHEZ, Norma Francenia et al. **Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism**. London, UK: IntechOpen, 2019.

SATHEESH, Noothan Jyothi; SAMUEL, Samson Mathews; BÜSSELBERG, Dietrich. Combination therapy with vitamin c could eradicate cancer stem cells. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, p. 79, 2020.

SHARIFI-RAD, Javad et al. Natural products and synthetic analogs as a source of antitumor drugs. **Biomolecules**, v. 9, n. 11, p. 679, 2019.

SHARIFI-RAD, Mehdi et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 694, 2020.

SHARIFIAGHDAM, Maryam et al. Enhanced siRNA Delivery and Selective Apoptosis Induction in H1299 Cancer Cells by Layer-by-Layer-Assembled Se Nanocomplexes: Toward More Efficient Cancer Therapy. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 8, 2021.

SHIN, Juhyun et al. Pro-oxidant actions of carotenoids in triggering apoptosis of cancer cells: A review of emerging evidence. **Antioxidants**, v. 9, n. 6, p. 532, 2020.

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular cell biology**, v. 21, n. 7, p. 363-383, 2020.

SIEGEL, Rebecca L. et al. Cancer statistics, 2021. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7-33, 2021.

SILVA, Gabriela Ávila Fernandes et al. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment. **Clinics**, v. 73, 2018.

SILVA, Daniel Gedder; EMERY, Flavio da Silva. Strategies towards expansion of chemical space of natural product-based compounds to enable drug discovery. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, 2018.

SINGH, Kanchanlata et al. Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity—Exploring the armoury of obscurity. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 2, p. 177-190, 2018.

SINGH, Ragini et al. Norcantharidin combined with 2-deoxy-d-glucose suppresses the hepatocellular carcinoma cells proliferation and migration. **3 Biotech**, v. 11, n. 3, p. 1-13, 2021.

SOROLLA, Maria Alba et al. Microenvironmental Reactive Oxygen Species in Colorectal Cancer: Involved Processes and Therapeutic Opportunities. **Cancers**, v. 13, n. 20, p. 5037, 2021.

SRINIVAS, Upadhyayula Sai et al. ROS and the DNA damage response in cancer. **Redox biology**, v. 25, p. 101084, 2019.

SUI, Yue et al. Nanopartículas de Fucoxantina @ Polivinilpirrolidona Promoveu Morte Celular Induzida por Estresse Oxidativo em Células de Câncer de Cólon Humano Caco-2. **Marine Drugs**, v. 19, n. 2, pág. 92, 2021.

SUNDARAM, M. K. et al. Phytochemicals induce apoptosis by modulation of nitric oxide signaling pathway in cervical cancer cells. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci**, v. 24, p. 11827-11844, 2020.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

STONE, Bill. **Free radicals: the role of antioxidants and pro-oxidants in cancer development**. Nova Science Publishers, Incorporated, 2014.

STONE, William L. et al. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 6, n. 3, p. 55, 2014.

TACHE, Simona et al. Redox homeostasis and physical activity. **Palestrica of the Third Millennium Civilization & Sport**, v. 22, n. 2, 2021.

TAGDE, Priti et al. Natural bioactive molecules: An alternative approach to the treatment and control of glioblastoma multiforme. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 141, p. 111928, 2021.

TAFANI, Marco et al. The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

TANNER, John J. et al. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases: structural and chemical aspects. **Antioxidants & redox signaling**, v. 15, n. 1, p. 77-97, 2011.

TEPE, Hafize DİLEK; UĞURLU, Aslı; YAZGAN, İdris. Determination of Phenolic Compounds, Organic Volatile Molecules and Anti-Cancer Properties in Inula Viscosa L., Viscum Album L. and Raphanus Sativus L. **Sakarya University Journal of Science**, v. 25, n. 3, p. 647-662, 2021.

TODISCO, Simona et al. TCA cycle rewiring as emerging metabolic signature of hepatocellular carcinoma. **Cancers**, v. 12, n. 1, p. 68, 2020.

VAVA, Omid et al. c-Myc can induce DNA damage, increase reactive oxygen species, and mitigate p53 function: a mechanism for oncogene-induced genetic instability. **Molecular cell**, v. 9, n. 5, p. 1031-1044, 2002.

VERLOY, Ruben et al. Cold atmospheric plasma treatment for pancreatic cancer—The importance of pancreatic stellate cells. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 2782, 2020.

VYN, Leong Kai et al. Antioxidant activity and cytotoxicity property of extracts from various coastal plants against HepG2 cell lines. **Current Research on Biosciences and Biotechnology**, v. 1, n. 2, p. 45-52, 2020.

WOJTUNIK-KULESZA, Karolina A. et al. Approach to determination a structure-antioxidant activity relationship of selected common terpenoids evaluated by ABTS.+ radical cation assay. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 3, p. 295-298, 2018.

YANG, Hung-Chi et al. The redox role of G6PD in cell growth, cell death, and cancer. **Cells**, v. 8, n. 9, p. 1055, 2019.

YANGUI, Islem et al. Phytochemicals, antioxidant and anti-proliferative activities of *Myrtus communis* L. genotypes from Tunisia. **South African Journal of Botany**, v. 137, p. 35-45, 2021.

YU, Li; YU, Tian-Tian; YOUNG, Ken H. Cross-talk between Myc and p53 in B-cell lymphomas. **Chronic diseases and translational medicine**, v. 5, n. 3, p. 139-154, 2019.

ZARE, Mahboobeh et al. Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 61, n. 3, p. 522-534, 2021.

ZHANG, Yu-Jie et al. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 21138-21156, 2015.

ZHANG, Ying et al. Role of selenoproteins in redox regulation of signaling and the antioxidant system: a review. **Antioxidants**, v. 9, n. 5, p. 383, 2020.

ZIEMLEWSKA, Aleksandra; ZAGÓRSKA-DZIOK, Martyna; NIZIOŁ-ŁUKASZEWSKA, Zofia. Assessment of cytotoxicity and antioxidant properties of berry leaves as by-products with potential application in cosmetic and pharmaceutical products. **ScientificReports**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2021.