



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL  
CAMPUS CHAPECÓ  
CURSO DE MEDICINA**

**MARCELO TEDESCO VIDAL PINTO  
ROBERTO NAKASATO DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTIOXIDANTES NÃO ENZIMÁTICOS EM  
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL ESPORÁDICO**

**CHAPECÓ  
2020**

**MARCELO TEDESCO VIDAL PINTO**  
**ROBERTO NAKASATO DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTIOXIDANTES NÃO ENZIMÁTICOS EM  
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL ESPORÁDICO**

Trabalho de Curso de Graduação apresentado como requisito  
para a obtenção de grau de Médico da Universidade Federal da  
Fronteira Sul.  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Zanini

Chapecó-SC, Setembro, 2020.

MARCELO TEDESCO VIDAL PINTO  
ROBERTO NAKASATO DE ALMEIDA

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTIOXIDANTES NÃO ENZIMÁTICOS EM  
PACIENTES COM ADENOCARCINOMA COLORRETAL ESPORÁDICO

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação  
no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da  
Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientadora: **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Zanini**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 22/10/2020

BANCA EXAMINADORA



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Zanini (UFFS/Chapecó)  
Presidente e Orientadora



---

Prof.<sup>o</sup> Asdrubal Cesar da Cunha Russo (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gabriela Gonçalves de Oliveira (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora

## RESUMO

O câncer colorretal (CCR) tornou-se uma das doenças neoplásicas mais comumente diagnosticadas no Brasil e no mundo. As estimativas mostram que no Brasil, em 2020, sejam diagnosticados cerca de 40 mil novos casos de CCR, dados que caracterizam essa neoplasia como um problema de saúde pública. Estima-se que em 80% dos diagnósticos o CCR seja esporádico e está elevada incidência está fortemente correlacionada aos hábitos alimentares, especialmente a fatores como o consumo de bebidas alcoólicas, carne vermelha e alimentos embutidos. Estudos têm revelado que o estresse oxidativo está intimamente associado ao desenvolvimento e à progressão de neoplasias, razão pela qual é extremamente relevante a avaliação desses aspectos das funções celulares em um grupo de pacientes com CCR esporádico. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil antioxidante não enzimático, através da dosagem do conteúdo de tióis totais (T-SH) e tióis não-protéicos (NPSH) no soro, além dos níveis de vitamina C (VIT C) no plasma de um grupo de pacientes diagnosticados com CCR do subtipo histológico adenocarcinoma. Para a realização da pesquisa, foram coletados 12 mL de sangue, por punção venosa, em 19 pacientes com diagnóstico de CCR. A coleta do material biológico ocorreu previamente à remoção cirúrgica do tumor, ou qualquer outro tratamento, sendo que os pacientes envolvidos no estudo não apresentavam história familiar da doença. O grupo controle foi composto por 10 indivíduos saudáveis, do mesmo gênero e na mesma faixa etária do grupo de pacientes. Para a determinação dos grupamentos T-SH e NPSH no soro, foi utilizado o método descrito por Elmann (1959) e para a dosagem de VIT C, no plasma, foi utilizada a metodologia descrita por Jacques-Silva et al. (2001). Para a análise estatística, primeiramente os dados foram testados quanto a sua normalidade, sendo submetidos ao tratamento estatístico através da utilização do Teste *t* de *Student*. O nível de significância utilizado foi de  $P < 0,05$ . Dos três marcadores analisados, apenas os valores dos T-SH foram significativamente diferentes entre o grupo de pacientes ( $4,73 \pm 0,27$ ) e o grupo controle ( $3,84 \pm 0,26$ ) ( $P < 0,05$ ). A depleção dos níveis séricos de T-SH, nos pacientes com CCR, está fortemente associada ao consumo desses componentes para a neutralização das EROs, a fim de que o estresse oxidativo seja controlado e o processo carcinogênico não progrida ainda mais. Além disso, os níveis reduzidos de T-SH e os níveis de NPSH dentro da normalidade podem ser fundamentais para o êxito do protocolo terapêutico antineoplásico, tendo em vista que elevados níveis de T-SH, assim como de NPSH, estão atrelados à resistência aos fármacos da quimioterapia antineoplásica. Ademais, a manutenção dos níveis de VIT C semelhantes ao do grupo controle deixa evidente a atuação preventiva desse antioxidante sobre as ações deletérias do excesso de EROS na circulação dos pacientes com câncer. Por tudo isso, a avaliação dos níveis séricos dessas moléculas antioxidantes é de fundamental relevância para a melhor compreensão da fisiopatologia do CCR e para a proposição de intervenções que possam ser benéficas para esses pacientes.

**Palavras-chave:** Antioxidantes; Neoplasia Colorretal; Compostos de Sulfidrila; Vitamina C.

## ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) has become one of the most commonly diagnosed neoplastic diseases in Brazil and worldwide. Estimates show that in Brazil, in 2020, about 40 thousand new cases of CRC will be diagnosed, data that characterize this neoplasm as a public health problem. It is estimated that in 80% of diagnoses, CRC is sporadic and this high incidence is strongly correlated with eating habits, especially factors such as the consumption of red meat and embedded foods, and alcoholic beverages. Studies have revealed that oxidative stress is closely associated with the development and progression of neoplasms, being extremely relevant to evaluate these aspects of cellular functions in a group of patients with sporadic CRC. The objective of this study was to evaluate the non-enzymatic antioxidant profile, by measuring the content of total thiols (T-SH) and non-protein thiols (NPSH) in the serum, in addition to the levels of vitamin C (VIT C) in the plasma of a group of patients diagnosed with CRC of the histological subtype adenocarcinoma. To carry out the research, 12 mL of blood were collected by venipuncture in 19 patients diagnosed with CRC. The collection of biological material occurred prior to surgical removal of the tumor, or any other treatment, and the patients involved in the study did not have a family history of the disease. The control group was composed of 10 healthy individuals, of the same gender and equivalent age as the patient group. To determine the T-SH and NPSH groups in serum, the method described by Elmann (1959) was used and for the measurement of VIT C in plasma, the methodology described by Jacques-Silva et al. (2001). For statistical analysis, the data were first tested for normality, and subjected to statistical treatment using the Student's t-test. The level of significance used was  $P < 0.05$ . Of the three markers analyzed, only the values of T-SH were significantly different between the group of patients ( $4.73 \pm 0.27$ ) and the control group ( $3.84 \pm 0.26$ ) ( $P < 0.05$ ). The depletion of serum T-SH levels in patients with CRC is strongly associated with the consumption of these components to neutralize oxygen reactive species (ROS), so that oxidative stress is controlled and the carcinogenic process does not progress further. In addition, the reduced levels of T-SH and the levels of NPSH within the normal range may be fundamental for the success of the antineoplastic therapeutic protocol, considering that high levels of T-SH, as well as NPSH, are linked to resistance to antineoplastic chemotherapy drugs. Furthermore, the maintenance of VIT C levels similar to that of the control group makes evident the preventive action of this antioxidant on the deleterious actions of excess ROS in the circulation of patients with cancer. For all these reasons, the assessment of serum levels of these antioxidant molecules is of fundamental relevance for a better understanding of the pathophysiology of CRC and for proposing interventions that may be beneficial for these patients.

**Keywords:** Antioxidants; Colorectal Neoplasms; Sulfhydryl Compounds; Vitamin C.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Concentração de tióis totais no soro de pacientes com CCR .....	10
Figura 2 - Concentração de tióis não protéicos no soro de pacientes com CCR .....	11
Figura 3 - Concentração da vitamina C no soro de pacientes com CCR .....	11

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes.....	10
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCR - câncer colorretal

EROs - espécies reativas de oxigênio

GSH - glutationa

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - peróxido de hidrogênio

NPSH - tióis não-protéicos

O<sup>2•-</sup> - ânion superóxido

O<sub>2</sub> - oxigênio

OH• - radical hidroxila

SH - grupos sulfidrila

T-SH - tióis totais

VIT C - vitamina C

## **LISTA DE SIGLAS**

HRO	Hospital Regional do Oeste
SC	Santa Catarina
UFFS	Universidade Federal da Fronteira Sul

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
2.1	SELEÇÃO DE PARTICIPANTES.....	13
2.2	COLETA DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	13
2.3	ANÁLISES LABORATORIAIS.....	13
<b>2.3.1</b>	<b>Determinação dos grupamentos T-SH e NPSH no soro.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Dosagem de Vitamina C no plasma.....</b>	<b>14</b>
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>19</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Etiologicamente as doenças neoplásicas são complexas e heterogêneas, tendo origem multifatorial e apresentando como característica o crescimento desordenado de células anormais. O câncer colorretal (CCR) é um dos tumores mais frequentemente diagnosticados, de modo que as estimativas indicam que, globalmente, no ano de 2018 o CCR afetou quase 2 milhões de pessoas e no Brasil, em 2020, mais de 40 mil novos casos serão confirmados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Nesse contexto, o CCR esporádico tornou-se o segundo tipo tumoral mais incidente em homens e mulheres brasileiras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019), caracterizando-se, portanto, como um problema de saúde pública.

Estima-se que em 80% dos casos, o CCR seja esporádico, onde a ação de agentes cancerígenos atuando cronicamente sobre a mucosa intestinal aumenta o risco da doença. A história natural do CCR baseia-se principalmente na sequência adenoma - câncer, pois a maioria dos casos tem origem em pólipos adenomatosos (lesões benignas) que podem sofrer transformação maligna num período longo (ØINES et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Diversos fatores de risco estão relacionados com o desenvolvimento e a progressão do CCR como, por exemplo, sedentarismo, tabagismo, idade avançada, alcoolismo, obesidade, má alimentação (dieta rica em carne vermelha, gorduras saturadas, comidas processadas, e pobres em fibras e vegetais), histórico familiar de câncer de colorretal, doenças inflamatórias intestinais e a ocorrência de estresse oxidativo (BRENNER; KLOOR; PETER PAX, 2014; CARINI et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A patogênese do CCR parece estar relacionada diretamente com a presença e a ação das espécies reativas de oxigênio (EROs) no intestino. As EROs, como o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o radical hidroxila ( $OH^{\cdot}$ ) e outros oxidantes, formam-se fisiologicamente em proporções controladas por mecanismos de defesa celular. Porém, em algumas condições patológicas, como nos processos inflamatórios crônicos, essa produção de EROs pode aumentar substancialmente, resultando em estresse oxidativo (SCHMATZ, 2011).

O estresse oxidativo é um estado de desequilíbrio entre a produção de radicais livres, em particular as EROs, e a capacidade de defesa do organismo contra essas espécies. Quando há um favorecimento à produção de EROs e um quadro de estresse oxidativo é instalado, a transformação progressiva de células para a sua forma maligna ocorre mais facilmente, proporcionando um aumento na frequência de mutações pelo danos ao DNA e,

consequentemente, um aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias (DASH et al., 2015). A quantidade excessiva de EROs pode promover a formação de células malignas por diversos mecanismos de dano celular, podendo ser através de: i) ações diretas sobre o material genético facilitando a ocorrência de mutações; ii) mecanismos ativadores de proto-oncogenes ou inativação de genes supressores tumorais; iii) exacerbação dos processos inflamatórios e a ocorrência de hipóxia; iv) processos oxidativos de biomoléculas como lipídios e carboidratos e; v) atuação insuficiente dos antioxidantes endógenos. Tudo isso conjuntamente favorece a superprodução de EROs e facilita os eventos de lesão celulares através do estresse oxidativo instalado (MARIANI; SENA; RONCUCCI, 2014; ZANINI, 2014).

Os efeitos nocivos das EROs são equilibrados pela ação dos sistemas antioxidantes. Por definição, uma substância antioxidante é aquela capaz de inibir a oxidação ou, então, é qualquer substância que, mesmo presente em baixa concentração se comparada ao seu substrato oxidável, diminui ou inibe a oxidação daquele substrato. Nesse momento, é fundamental destacarmos a relevância que as moléculas antioxidantes não enzimáticas possuem no controle dos processos oxidativos. Sabe-se que o organismo tem a capacidade de produzir compostos que apresentam grande capacidade de defesa antioxidante, direta ou indireta, atuando a fim de manter o estado de equilíbrio celular (GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2000).

É especialmente importante destacar, entre os antioxidantes não enzimáticos, os compostos contendo grupos sulfidrila (SH), chamados tióis (tióis totais - T-SH e tióis não protéicos - NPSH), cuja capacidade para evitar a oxidação se deve, geralmente, ao átomo de enxofre que pode facilmente acomodar a perda de elétron (MASELLA et al., 2005). Para a avaliação dos T-SH, faz-se a dosagem tanto os tióis intracelulares como extracelulares, nas formas protéica (unido a proteínas, principalmente albumina) e não-protéica (glutationa, majoritariamente) (CHIANEH; PRABHU, 2014; DIRICAN et al., 2016), enquanto a dosagem dos NPSH concentra-se somente na segunda forma, tendo como composição principal a glutationa (GSH) (CHIANEH; PRABHU, 2014; DIRICAN et al., 2016).

Além dos tióis, outra molécula antioxidante fundamental para a manutenção da homeostase do organismo é a Vitamina C (VIT C). A VIT C é um composto hidrossolúvel, presente em grande parte dos vegetais e frutos, e desempenha papel fundamental nas reações de oxi-redução nas células, agindo como um transportador de hidrogênio ou como um captador de moléculas isoladas de oxigênio (O<sub>2</sub>). A vitamina C é amplamente utilizada na clínica médica, sendo importante no tratamento de patologias como o câncer.

Desta maneira, considerando-se: a) a alta incidência de CCR na população; b) o envolvimento das EROs na patogênese dessa neoplasia e; c) o envolvimento dos processos oxidativos celulares no desenvolvimento e na progressão das doenças neoplásicas, torna-se de fundamental importância a avaliação dos níveis de antioxidantes não enzimáticos em um grupo de pacientes com CCR esporádico.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Seleção de participantes**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS, sob parecer número 87508918.4.0000.5564. No momento do convite aos participantes, todos foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa, sendo que os indivíduos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para o estudo, foram selecionados 19 pacientes com diagnóstico de CCR do subtipo adenocarcinoma que não tivessem realizado intervenção farmacológica ou cirúrgica, sem história familiar da doença, hipertensão, diabetes e doença inflamatória intestinal. Idades entre 37 e 74 anos. Os pacientes foram selecionados a partir de contato prévio dos pesquisadores com o serviço de quimioterapia da Associação Hospitalar Lenoir Vargas Ferreira - Hospital Regional do Oeste (HRO), no município de Chapecó (Santa Catarina - SC). Para o grupo controle, 10 indivíduos foram selecionados e os critérios de inclusão foram: idade superior a 18 e ausência de qualquer patologia de caráter agudo ou crônico no momento da coleta, e/ou possuir história familiar de CCR esporádico do subtipo histológico adenocarcinoma.

### **2.2 Coleta das amostras biológicas**

Após a seleção, pacientes e controles realizaram coleta de sangue única, 12 mL, por punção venosa. O material foi coletado em tubos *vacutainer* com EDTA (para separação do plasma) e em tubos sem anticoagulante (para separação do soro). As amostras separadas de soro e plasma foram congeladas em freezer a -80 °C para posterior realização dos protocolos experimentais. As análises bioquímicas e moleculares foram realizadas nos laboratórios de pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) campus Chapecó (SC).

## **2.3 Análises laboratoriais**

### **2.3.1 Determinação dos grupamentos T-SH e NPSH no soro**

Foi realizada em amostras de soro segundo o método descrito por ELLMAN (1959).

### **2.3.2 Dosagem de Vitamina C no plasma**

Foi realizada de acordo com a metodologia descrita por JACQUES-SILVA et al. (2001).

## **2.4 Análise estatística**

Os dados primeiramente foram testados quanto a sua normalidade. Seguindo distribuição normal, sendo submetidos a tratamento estatístico através da utilização do Teste t. O nível de significância utilizado foi de  $P < 0,05$ .

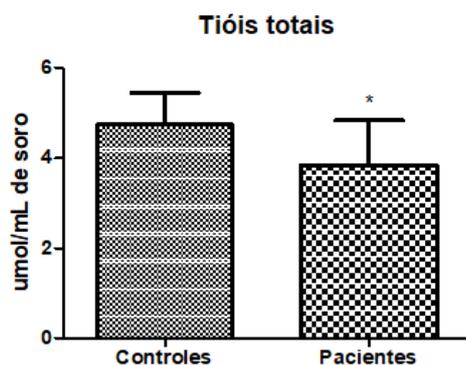
## **3 RESULTADOS**

Neste estudo, dos 19 pacientes com CCR que foram analisados, 57,9% (n=11) eram homens e 42,1% (n=8) eram mulheres e a idade média dos pacientes foi de 58 anos ( $58,3 \pm 9,7$ ). No grupo controle, dos 10 indivíduos participantes, 50% (n=5) eram homens e 50% (n=5) eram mulheres, com idade média de 55 anos ( $55,8 \pm 11,1$ ). Em relação ao tabagismo, no grupo de pacientes 42% são tabagistas ou ex-tabagistas, ou seja, 8 pacientes que participaram do estudo fizeram ou fazem uso de tabaco diariamente. No que diz respeito ao estadiamento do tumor, baseado na classificação TNM, 15 pacientes possuíam esse dado descrito nos prontuários médicos e desses, o estadiamento I correspondeu a 5,2% (n=1); o II a 31,6% (n=6); o III a 26,3% (n=5) e o IV a 5,2% (n=1). As características gerais dos indivíduos participantes do estudo estão representadas abaixo, na Tabela 1.

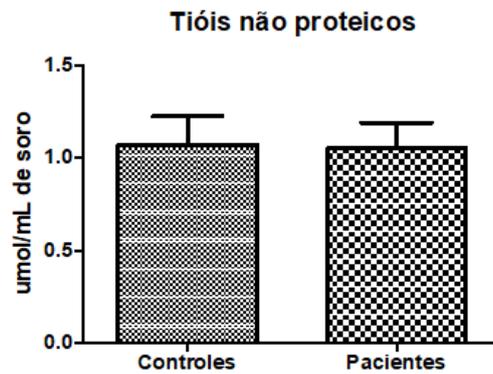
**TABELA 1 – Características gerais dos pacientes**

	Pacientes		Controles	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
<b>Número de participantes</b>	11	8	5	5
<b>Idade média</b>	59	57	61	51
<b>Tabagismo</b>	5	3	1	
<b>Estadiamento</b>				
I	1	-	-	-
II	5	1	-	-
III	1	4	-	-
IV	-	1	-	-
Não classificados	4	2	-	-

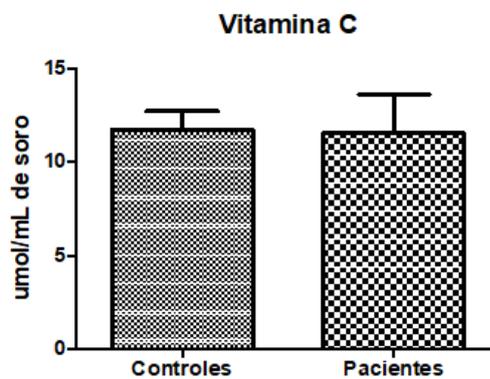
Os níveis de T-SH dos indivíduos estudados nesse trabalho estão representados na Figura 1. Foi observada uma redução de, aproximadamente, 19% na concentração sérica de T-SH no grupo de pacientes com CCR ( $4,73 \pm 0,27$ ) em relação ao grupo controle ( $3,84 \pm 0,26$ ) ( $P < 0,05$ ). Em relação aos NPSH, não houve diferença significativa nos níveis séricos desse antioxidante entre o grupo de pacientes ( $1,05 \pm 0,03$ ) e o grupo controle ( $1,07 \pm 0,05$ ) ( $P > 0,05$ ), como pode ser observado na Figura 2. Na Figura 3, está a representação gráfica da concentração plasmática de VIT C. Não houve diferença significativa nos níveis plasmáticos de VIT C entre o grupo de pacientes ( $11,53 \pm 0,49$ ) e o grupo controle ( $11,72 \pm 0,33$ ) ( $P > 0,05$ ).



**FIGURA 1** - Concentração de tióis totais no soro de pacientes com CCR e controles. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão ( $n=19$ ). \*Indica diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de pacientes com CCR ( $P < 0,05$ ).



**FIGURA 2** - Concentração de tióis não proteicos em soro de pacientes com CCR e controles. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão (n=19). Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de pacientes com CCR ( $P>0,05$ ).



**FIGURA 3** - Concentração da vitamina C em soro de pacientes com CCR e controles. Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão (n=19). Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de pacientes com CCR ( $P>0,05$ ).

#### 4 DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados três importantes componentes antioxidantes não enzimáticos endógenos envolvidos no controle do estresse oxidativo, sendo eles T-SH, NPSH e VIT C. As EROs estão intimamente relacionadas com a carcinogênese do CCR, especialmente pelo fato de serem produzidas e liberadas excessivamente na circulação, condição que potencializa a ocorrência de processos inflamatórios e provoca danos aos componentes celulares. Esses eventos, tomados em conjunto, favorecem o desenvolvimento e a progressão de neoplasias (GUPTA et al., 2014).

Os pacientes abordados neste estudo têm diagnóstico de CCR e as características

gerais dos indivíduos estudados são semelhantes às aquelas observadas em pesquisas similares. Em relação ao gênero dos pacientes, em espectro mundial o CCR é mais incidente em mulheres, contudo, em âmbito nacional o sexo masculino será o mais acometido por essa neoplasia no ano de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019) e, semelhantemente às previsões para o Brasil, em nosso estudo a maioria dos pacientes eram homens.

A idade média dos nossos pacientes foi de 58 anos e esse dado corrobora com os encontrados na literatura, a qual mostra que indivíduos com mais de 50 anos são os mais acometidos pelo CCR, visto que o desenvolvimento dessa patologia está relacionado com o aumento da idade dos indivíduos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; GAYA-BOVER et al., 2020). Ademais, diversos fatores de risco para o CCR como, por exemplo, a idade está diretamente relacionada com o aumento do estresse oxidativo, o que torna ainda mais relevante este processo na carcinogênese. Ao longo do tempo surgem mais indícios a respeito da correlação entre idade avançada e o aumento da produção de radicais livres dentro das mitocôndrias, gerando assim um ciclo vicioso entre essa produção e o envelhecimento, pois da mesma maneira que envelhecimento gera um maior acúmulo de radicais livres, o acúmulo dos danos oxidativos, causados por esses radicais, possui um grande papel no processo de envelhecimento (MANDAL, 2017).

Muitas evidências defendem o fato que moléculas antioxidantes, como tióis (T-SH e NPSH) e VIT C agem como “supressores tumorais”, neutralizando o excesso de EROs (ZANINI, 2014). Graus moderados e elevados de espécies reativas agem como promotoras de malignidade e os antioxidantes podem impedir a promoção e a progressão tumoral (LIU et al., 2017). Com base na literatura, níveis séricos desses antioxidantes podem se apresentar variáveis, dependendo de fatores, como: estadiamento da doença, possibilidade de resposta tumoral aos quimioterápicos e fatores alimentares.

O potencial antioxidante dos compostos sulfidrílicos pode ocorrer direta ou indiretamente. De forma direta, a atividade antioxidante dessas moléculas está relacionada à presença do próprio grupamento -SH, que denomina esse grupo de substâncias e que tem a capacidade de acomodar elétrons desemparelhados, diminuindo a reatividade de inúmeras moléculas potencialmente perigosas ao organismo. Por outro lado, de modo indireto, os compostos tiólicos atuam como substratos de importantes enzimas antioxidantes como, por exemplo, da Glutathione S-Transferase (GST), sendo fundamentais, portanto, para o controle dos eventos oxidativos (MASELLA et al., 2005). Desse modo, é inegável a importância

biológica que os compostos sulfidrílicos apresentam no controle da produção excessiva de EROs que é observada durante a carcinogênese.

Ante o exposto, nossos estudos demonstraram uma diminuição significativa dos níveis séricos de T-SH em pacientes com CCR. Corroborando com os nossos resultados, pesquisas têm relatado que, de forma geral, os níveis de T-SH estão reduzidos em pacientes com CCR em comparação aos níveis de tióis em indivíduos saudáveis, refletindo um maior consumo de antioxidantes causado pelo excesso de EROs (BULBULLER et al., 2013). Ademais, estudo recente conduzido por Bilgin e colaboradores (2019), constatou que os níveis séricos de T-SH em pacientes com CCR também foram inferiores aos de indivíduos saudáveis. Os autores ponderam que esse achado é possível devido à perda da homeostase, ocasionada em decorrência da neoplasia, que favorece o aumento na produção de EROs e, conseqüentemente, o maior consumo dos compostos antioxidantes não enzimáticos (BILGIN et al., 2019).

Além disso, a literatura reforça que quando os T-SH são encontrados em níveis elevados em pacientes oncológicos, esse achado pode estar correlacionado com um maior grau de estadiamento tumoral e com um pior prognóstico, (BULBULLER et al., 2013; ZANINI, 2014). Assim, como apenas um dos pacientes investigados em nosso estudo apresenta estadiamento IV de desenvolvimento tumoral, os níveis séricos diminuídos de T-SH podem estar associados a uma boa resposta dos pacientes ao protocolo terapêutico.

Mesmo ainda sendo contraditória a associação dos níveis séricos de tióis no prognóstico do CCR, a teoria mais difundida, atualmente, correlaciona altos níveis de T-SH a tumores com menor resposta a quimioterápicos, sendo tal ocorrência relacionada com o aumento dos níveis de NPSH, principalmente a GSH (ESTRELA; ORTEGA; OBRADOR, 2006; ZANINI, 2014).

Em relação aos NPSH, nosso estudo não evidenciou diferenças significativas nos níveis séricos de NPSH entre o grupo de pacientes com CCR e indivíduos saudáveis. Nesse sentido, estudos indicam que menores níveis de GSH induzem melhores respostas aos fármacos antineoplásicos, pois o efeito antitumoral dessas drogas depende, amplamente, da depleção dos níveis de glutathiona, que em altos títulos pode atuar como protetora tumoral (ESTRELA; ORTEGA; OBRADOR, 2006; ZANINI, 2014). Por isso, considerando que os níveis de glutathiona dos pacientes envolvidos nesta pesquisa são semelhantes aos níveis dos indivíduos saudáveis, esses pacientes oncológicos podem exibir uma melhora com a instituição do tratamento quimioterápico, exibindo melhor resposta ao protocolo terapêutico.

Em contraponto, uma outra hipótese viável que pode ser investigada para a ocorrência de níveis séricos de NPSH em consonância com os do grupo controle, é a não depleção da GSH pela maior expressão da família genica Bcl-2, algo já observado em experimentos realizados em modelos animais, de forma induzida, e que poderia estar interferindo positivamente no desfecho clínico desses pacientes. Contudo, vale destacar que essa via de regulação ainda não foi analisada com profundidade em humanos (VAHRMEIJER, 2000).

Além da ação dos compostos tiólicos no combate do estresse oxidativo em pacientes oncológicos, o potencial antioxidante da VIT C também precisa ser destacado. Quando um radical livre libera ou furta elétrons, um segundo radical é formado, gerando reações em cadeia que favorecem a superprodução de espécies reativas. A VIT C, por sua vez, age por meio da chamada ação *chain-breaking*, interrompendo essa sequência de eventos, através da estabilização de radicais livres (GUPTA et al., 2014; GILLBERG et al., 2017).

Os indivíduos com diagnóstico de CCR, investigados em nosso estudo, apresentaram níveis de VIT C semelhantes aos dos indivíduos saudáveis, fato que pode ter correlação com a dieta dos pacientes, visto que o consumo de frutas cítricas é comum em nossa região. Um estudo recente, desenvolvido por Nesi e colaboradores (2019), mostrou que 70% das famílias do oeste catarinense possuía uma plantação de pelo menos uma fruta cítrica para consumo doméstico e esse hábito pode atuar como fator preventivo à depleção de VIT C.

O aumento da ingestão de VIT C pode prevenir a diminuição dos níveis séricos desse antioxidante pela ação das EROs, sendo importante para uma potencial redução da mortalidade, por diversos tipos de cânceres, incluindo o CCR, além de apresentar fatores protetivos contra sua gênese e desenvolvimento (CHAMBIAL et al., 2013). Em meta-análise feita por HARRIS, ORSINI e WOLK, no ano de 2014, foi observado que o aumento do consumo de VIT C após o diagnóstico de câncer de mama diminuiu o risco de mortalidade entre as pacientes, mostrando o valor de sua suplementação.

Além disso, segundo Gillberg e colaboradores (2017), a deficiência de VIT C é um achado comum em pacientes portadores de qualquer tipo de neoplasia, podendo ser ainda maior em pacientes com cânceres agressivos. Uma das explicações para essa constatação é o fato de que células cancerígenas induzem o estresse oxidativo e a formação de EROs, e a liberação de radicais livres aumenta o consumo de vitamina C, já que esse composto possui importante ação antioxidante.

Ante o exposto, é possível evidenciar que os resultados obtidos através das análises realizadas endossam os argumentos literários em relação aos níveis séricos dessas moléculas

antioxidantes em pacientes com diagnóstico de CCR. A importância dos compostos tiólicos e da VIT C no controle das inúmeras etapas do processo carcinogênico e, inclusive, na proposição de protocolos terapêuticos exitosos revelam a necessidade de aprofundar os conhecimentos acerca desses parâmetros bioquímicos, a fim de que condutas clínicas precisas e satisfatórias sejam adotadas no que se refere aos pacientes oncológicos.

## **5 CONCLUSÃO**

Pela primeira vez foi descrito na literatura os níveis séricos de T-SH, NPSH e VIT C em pacientes com diagnóstico de CCR na região oeste de Santa Catarina. A ação desses importantes antioxidantes pode estar sendo benéfica para os pacientes investigados, tendo em vista o fator protetivo que esses elementos têm no processo carcinogênico. É fundamental que os estudos nessa área sejam complementados para melhor compreensão da importância das moléculas antioxidantes no combate ao estresse oxidativo associado aos processos neoplásicos, a fim de que, futuramente, novas possibilidades terapêuticas possam ser atreladas ao consumo desses compostos e que a avaliação sérica dos mesmos esteja alinhada ao acompanhamento clínico desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

BILGIN, Burak et al. Evaluation of dynamic serum thiol-disulphide homeostasis in colorectal cancer. **Journal of Oncological Sciences**, v. 5, n. 2, p. 60-64, 2019.

BRENNER, Hermann; KLOOR, Matthias; PETER PAX, Christian. Colorectal cancer. **Lancet**; 383: 1490–502, 2014.

BULBULLER, N. et al. Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human. **Neoplasma**, v. 60, n. 4, p. 419-424, 2013.

CARINI, Francesco et al. Colorectal carcinogenesis: Role of oxidative stress and antioxidants. **Anticancer research**, v. 37, n. 9, p. 4759-4766, 2017.

CHAMBIAL, Shailja et al. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 4, p. 314-328, 2013.

CHIANEH, Yousef Rezaei; PRABHU, Krishnananda. Protein thiols as an indicator of oxidative stress. **Archives Medical Review Journal**, v. 23, n. 3, p. 443-456, 2014.

DASH, C. et al. Oxidative balance scores and risk of incident colorectal cancer in a US prospective cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 181, n. 8, p. 584–594, 2015.

DIRICAN, Nigar et al. Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer?. **Redox Report**, v. 21, n. 5, p. 197-203, 2016.

ELLMAN, G.D. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 82:70-72, 1959.

ESTRELA, José M.; ORTEGA, Angel; OBRADOR, Elena. Glutathione in cancer biology and therapy. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 43, n. 2, p. 143-181, 2006.

GAYA-BOVER, Auba et al. Antioxidant enzymes change in different non-metastatic stages in tumoral and peritumoral tissues of colorectal cancer. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 120, p. 105698, 2020.

GILLBERG, Linn et al. Vitamin C—A new player in regulation of the cancer epigenome. In: *Seminars in cancer biology*. **Academic Press**, 2018. p. 59-67.

GUPTA, Rakesh Kumar et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 11, p. 4405-4409, 2014.

GUTTERIDGE, John MC; HALLIWELL, Barry. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 899, n. 1, p. 136-147, 2000.

HARRIS, Holly R.; ORSINI, Nicola; WOLK, Alicja. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 7, p. 1223-1231, 2014.

JACQUES-SILVA, Maria Caroline et al. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. **Pharmacology & Toxicology**, v. 88, n. 3, p. 119-125, 2001.

LIU, Hao et al. Redox imbalance in the development of colorectal cancer. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 9, p. 1586, 2017.

MANDAL, Paramita. Potential biomarkers associated with oxidative stress for risk assessment of colorectal cancer. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 390, n. 6, p. 557-565.

MASELLA, Roberta et al. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 16, n. 10, p. 577-586, 2005.

MARIANI, F.; SENA, P.; RONCUCCI, L. Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 29, p. 9716-9731, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2019.

NESI, C. N., DORIGON, C., & PIEREZAN, S. (2019). Produção de frutas para autoconsumo na região Oeste Catarinense. In Anais do **Simpósio de Fruticultura da Região Sul – FRUSUL** (Vol. 2, No. 1). Chapecó: UFFS. Recuperado em 20 de julho de 2020, de <https://portaleventos.uffs.edu.br/index.php/FRUSUL/article/view/10692>

ØINES, M. et al. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 31, n. 4, p. 419-424, 2017.

SCHMATZ, R. Efeitos do resveratrol, do suco de uva e do vinho tinto nos biomarcadores de estresse oxidativo e na atividade de ectoenzimas em ratos diabéticos. 2011. 144f. **Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica)** – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2011.

VAHRMEIJER, Alexander L. et al. Development of resistance to glutathione depletion-induced cell death in CC531 colon carcinoma cells: association with increased expression of bcl-2. **Biochemical pharmacology**, v. 59, n. 12, p. 1557-1562, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. IARC. Globocan 2018. 2019.

ZANINI, D. Atividade de ectoenzimas do sistema purinérgico e análise de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com câncer de pulmão. 2014. **Tese (Doutorado em Bioquímica Toxicológica)** – Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria.