



## ESTRESSE OXIDATIVO E SUA INFLUÊNCIA NO DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS GÁSTRICAS

Lara Emanuele de Azevedo e Mendonça<sup>1</sup>

Evelyn Garcia Camargos<sup>2</sup>

Geovana Pina Vilela<sup>3</sup>

Nayara Oliveira Rosa<sup>4</sup>

**Resumo:** Torna-se necessário estabelecer uma relação entre o estresse oxidativo e a formação de câncer, tendo em vista o aumento no número de diagnósticos de neoplasias gástricas. A neoplasia resulta do crescimento celular exacerbado e descontrolado, sendo o estresse oxidativo capaz de impulsionar tal crescimento ao causar alterações celulares gerando danos ao DNA mitocondrial e contribuindo para expressão gênica celular anormal. Portanto, foi possível constatar a ligação direta entre os temas salientados a partir de estudos de artigos encontrados em pesquisas bibliográficas de caráter exploratório realizadas nas plataformas PUBMED e SciELO.

**Palavras-chave:** Câncer gástrico. Estresse oxidativo. Saúde pública. Bem-estar. Carcinogênese.

### INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer gástrico é uma das neoplasias mais incidentes. O desenvolvimento e progressão deste carcinoma envolve uma combinação de fatores genéticos, ambientais e microbiológicos. Compreender o cenário molecular e os eventos que culminam no desenvolvimento do mesmo é crucial para a criação de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES. E-mail: lara.emanuele.81@academico.unifimes.edu.br

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES.

<sup>3</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES.

<sup>4</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros - UNIFIMES.



A priori, é importante discutir o conceito de neoplasia maligna, que é definido como o crescimento exagerado e desordenado de células de um determinado tecido, que sofre alterações morfológicas e ou funcionais. Existem diversas causas relacionadas a esta patologia, incluindo a lesão e o reparo frequente, causado por inflamações crônicas, tabagismo, alcoolismo, radiação, entre outros.

Ademais, atualmente, o estresse oxidativo caracterizado por ser um estado fisiopatológico que reflete um desequilíbrio entre a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo de neutralizá-las através de mecanismos antioxidantes, tem sido muito relacionado ao desenvolvimento desta neoplasia. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores associados ao estresse oxidativo pode funcionar como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce.

Ao explorar a conexão entre câncer e oxidação, torna-se evidente o potencial lesivo do estresse oxidativo, capaz de gerar danos celulares significativos. A recorrência dessas lesões celularmente agressivas amplia substancialmente a probabilidade de malignização, estabelecendo uma ponte entre o estresse oxidativo e a progressão do câncer gástrico. Nesse contexto, a presente revisão visa aprofundar a compreensão dessa interação complexa, lançando luz sobre possíveis alvos terapêuticos e estratégias de prevenção que possam ser explorados para mitigar o impacto do câncer gástrico na população brasileira.

## METODOLOGIA

Este documento é fruto de uma revisão bibliográfica com caráter narrativo. Para a coleta de dados, utilizou-se as seguintes bases: Pubmed e SciELO. Não houve delimitação de tempo para a realização da busca, entretanto trabalhos mais recentes foram priorizados. Pesquisou-se pelos descritores: “Stomach Neoplasm” e seus sinônimos em associação com “Oxidative Stress”, e seus sinônimos, sendo selecionados 6 artigos com a melhor abordagem dessa associação. Esta pesquisa teve o objetivo de entender a conexão entre estresse oxidativo e o desenvolvimento de neoplasia gástrica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO



Nos últimos anos foi observado uma quantidade expressiva de diagnósticos de câncer. De acordo com a World Health Organization, esta patologia foi responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes em 2020, sendo os tipos mais comuns: o de mama, de pulmão, câncer colorretal, de próstata, de pele e de estômago. Diversos fatores para o desenvolvimento da doença são evidenciados por profissionais da saúde, como: tabagismo, alcoolismo, exposição solar desprotegida, dentre outros, demonstrando uma etiologia diversificada e complexa. Entretanto, estudos demonstram que pelo menos 20% das neoplasias estão relacionadas com algum nível de inflamação crônica no corpo do indivíduo. Durante a inflamação, macrófagos, mastócitos e leucócitos são recrutados para o sítio onde ocorreu a lesão, levando ao desenvolvimento da “explosão respiratória”, um fenômeno onde são produzidas, principalmente por macrófagos, as espécies reativas de oxigênio (ROS).

Sabe-se que um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes leva à instalação do processo de estresse oxidativo, seja este pela geração excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção deles. As mitocôndrias, organelas cuja principal função é a produção energética, também são responsáveis pela produção de espécies reativas de oxigênio. Entretanto, em condições fisiológicas elas são capazes de limitar sua fabricação, permitindo um equilíbrio e, somente quando expostas a alguma perturbação, como no caso de uma inflamação crônica, ocorre o desequilíbrio, conduzindo ao estresse oxidativo. O DNA mitocondrial é vulnerável ao estresse oxidativo, de modo que uma lesão pode resultar em disfunção da cadeia respiratória, prejudicando a produção de ATP para beneficiar a síntese de ROS. Desse modo, cria-se um ciclo vicioso onde o estresse oxidativo danifica estas organelas, amplificando o estado inicial. O resultado deste processo é o mesmo, redução do mecanismo de morte programada e proliferação celular exagerada. Portanto, a produção de ROS por células imunes em associação com o “ciclo do estresse” mitocondrial, reforça o estado de estresse oxidativo.

O câncer é um processo definido por pelo menos três estágios: iniciação, promoção e progressão. O estresse oxidativo é capaz de interagir com todos os estágios desse processo, sendo capaz de: a) produzir dano ao DNA por induzir mutações gênicas e alterações estruturais do material genético no estágio de iniciação, b) contribuir para expressão gênica anormal na promoção, com aumento de proliferação celular e diminuição da apoptose, e c) contribuir para potencializar alterações ao DNA na população de células tumorais no estágio



de progressão. Portanto, torna-se perceptível que as espécies reativas de oxigênio podem causar danos ao DNA, levando a lesões que iniciam a oncogênese e contribuem para a consequente progressão tumoral.

Há diversos estudos que demonstram que o aumento das ROS ativa vias de sinalização mediadoras da oncogênese. Uma delas é a via de sinalização P13K/Akt/mTOR, onde o aumento na quantidade de ROS realiza a ativação dessa via, inativando o gene supressor de tumor PTEN, sendo a inativação do gene PTEN frequentemente observada no câncer de estômago. Além disso, há evidências que demonstram que uma quantidade elevada de ROS pode induzir a metástase do câncer de estômago. A transição epitélio-mesenquimal (EMT) é a causa predominante de metástase tumoral, envolvendo a transição de células epiteliais para células mesenquimais. As espécies reativas de oxigênio induzem a expressão de metaloproteinases, mediando a degradação de matriz extracelular, induzindo à EMT e, assim, contribuindo para a metástase do câncer gástrico.

Logo, é perceptível a relação entre um estado de estresse oxidativo e o surgimento e propagação da neoplasia gástrica, tornando essencial a produção de estudos sobre regulação da homeostase redox. Hoje, há evidências de que alimentação saudável com a ingestão equilibrada de antioxidantes, presentes em alimentos naturais como vitamina E, beta-caroteno e selênio, e a prática de atividade física é capaz de reduzir a quantidade de ROS presente no corpo, estimulando a homeostase. Desse modo, é possível entender essa relação e prevenir o surgimento da patologia ao adotar medidas que previnam este estado de estresse metabólico.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, é possível afirmar a associação entre o estado de estresse oxidativo e o surgimento de neoplasia gástrica. O estresse seria consequência de algum distúrbio, como a presença de uma inflamação crônica, levando à produção exagerada de espécies reativas de oxigênio. Desse modo, o aumento excessivo na quantidade de ROS configura o estresse, sendo capaz de alterar o DNA mitocondrial, o que resulta em um processo de redução do mecanismo de morte programada e induz à proliferação celular exagerada, além de suprimir a atividade do gene supressor de tumor PTEN, atuando como mediador para a oncogênese. Sendo assim, é imprescindível a compreensão do mecanismo de oncogênese e sua associação



com este estado de estresse de modo a compreender profundamente a fisiopatologia do câncer gástrico e ter um maior direcionamento quanto à sua prevenção e seu tratamento.

## REFERÊNCIAS

FIGUEIREDO, Cláudia Roberta L. V. *et al.* The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 1-6, fev. 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20190029>.

MAIA, Fernanda Maria Machado *et al.* Oxidative stress and plasma lipoproteins in cancer patients. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 480-484, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082014rc3110>

MAJUMDER, Debabrata *et al.* Understanding the complicated relationship between antioxidants and carcinogenesis. **Journal Of Biochemical And Molecular Toxicology**, [S.L.], v. 35, n. 2, p. 1-6, 29 set. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbt.22643>.

PICCA, Anna *et al.* Cell Death and Inflammation: the role of mitochondria in health and disease. **Cells**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 537, 3 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells10030537>.

LIU, Yingying *et al.* Signaling Pathways of Oxidative Stress Responde: The Potential Therapeutic Targets in Gastric Cancer. **Journal Frontiers in Immunology**, [S.L.], v. 14, Apr. 2023. Front. Immunol. <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2023.1139589>.

MURATA, Mariko. Inflammation and Cancer. **Environmental Health and Preventive Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 50, Oct. 2018. BCM. <https://doi.org/10.1186%2Fs12199-018-0740-1>.

YU, Yu *et al.* Oxidative Stress in the Tumor Microenvironment in Gastric Cancer and Its Potential Role in Immunotherapy. **FEBS Openbio** [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1238-1252, 12 mar. 2023. FEBS PRESS. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13630>.

LI, Guangxing *et al.* Flavonoids Regulate Inflammation and Oxidative Stress in Cancer. **Molecules** [S.L.], v. 25, n. 23, 30 Nov. 2020. MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules25235628>.