



ISSN: 2230-9926

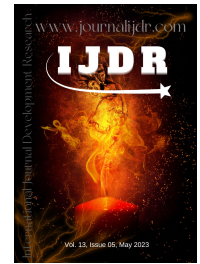
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 05, pp. 62844-62850, May, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.26701.05.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

ANÁLISE E CORRELAÇÃO DA AÇÃO DE GASOTRANSMISORES FRENTE AO CÂNCER COLORRETAL: A IMPORTÂNCIA DA INTERAÇÃO MÚTUA ENTRE OS MEDIADORES H₂S, NO E CO

*Emanuelle Gomes da Silva Bastiane, Francisca Gabrielly Area Gonçalves, Guilherme Sousa Batista and and Luan Kelves Miranda de Souza

Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 17th March, 2023

Received in revised form

05th April, 2023

Accepted 20th April, 2023

Published online 30th May, 2023

KeyWords:

Carbon Monoxid; Colorectal Neoplasm; Nitric Oxid, Gasotransmitters, Hydrogen Sulfide.

*Corresponding author:

Luan Kelves Miranda de Souza

ABSTRACT

Introdução: O Câncer Colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado e o segundo lugar quanto ao número de mortes por câncer no mundo. Por outro lado, nas últimas décadas, os gasotransmissores óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e sulfeto de hidrogênio (H₂S) demonstraram evidências nas suas interações conjuntas quanto a suas condições farmacológicas bondosas no câncer, contribuindo no impedimento da sua biossíntese e no aumento da sua concentração até um limiar, de modo que desempenhe efeitos anticancerígenos. Este estudo discute, analisa e correlaciona a ação desses gasotransmissores endógenos (H₂S, CO e NO) frente ao câncer colorretal e a importância da interação desses mediadores entre si. **Objetivos:** Analisar e correlacionar a ação dos gasotransmissores (H₂S, NO e CO) frente ao câncer colorretal. Conhecer o mecanismo de ação e interação desses gasotransmissores; estabelecer o papel destes na regulação do câncer colorretal (proliferação, angiogênese, apoptose celular e metástase); determinar os efeitos do H₂S no apoptose mediado por isotiocianato de B- feniletila (PEITC); identificar os riscos e benefícios do uso de gasotransmissores na regulação do câncer colorretal. **Metodologia:** O referido estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática explicativa de caráter qualitativo com a finalidade de analisar e correlacionar a ação dos gasotransmissores H₂S, NO e CO frente ao câncer colorretal, bem como a importância mútua entre esses mediadores. Foram consultadas para a pesquisa, as bases de dados PubMed e Scielo, com recorte temporal de 2017 a 2022. **Resultados e Discussão:** Observou-se a escassez de trabalhos sobre as novas formas de se obter informações acerca da relação dos gases; CO, H₂S e NO com o câncer colorretal, bem como uma escassez de artigos que relatassem como a Medicina pode atuar para diminuir a falta de conhecimento acerca dos benefícios e malefícios dos gases no organismo humano. Entretanto, os estudos analisados apontam que o câncer colorretal é um dos tipos mais frequentes de câncer no mundo, e o terceiro mais comum no Brasil. Embora o diagnóstico e o tratamento tenham avançado, a mortalidade causada por esses tumores permanece alta. Fatores étnicos, psicológicos, dieta, idade, uso de álcool e tabaco, e algumas condições médicas são considerados importantes para o desenvolvimento do câncer colorretal. Os gases NO, CO e H₂S, conhecidos como gasotransmissores, têm ações que podem atenuar os efeitos patológicos da doença, diminuindo seus efeitos danosos nos tecidos afetados. Esses gases são moléculas gasosas pequenas, facilmente permeáveis entre as membranas plasmáticas das células, e sua produção ocorre sob regulação.

Copyright©2023, Emanuelle Gomes da Silva Bastiane et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Emanuelle Gomes da Silva Bastiane, Francisca Gabrielly Area Gonçalves, Guilherme Sousa Batista and and Luan Kelves Miranda de Souza. 2023. "Análise e correlação da ação de gasotransmissores frente ao câncer colorretal: a importância da interação mútua entre os mediadores h₂s, no e co". *International Journal of Development Research*, 13, (05), 62844-62850.

INTRODUCTION

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o Câncer de Colorretal (CCR), também conhecido como adenocarcinoma colorretal, é o terceiro tipo de câncer mais diagnosticado e o segundo lugar quanto ao número de mortes por câncer no mundo (GLOBOCAN, 2020).

Nesse cenário, consiste em uma patologia que apresenta altas taxas de incidência e de mortalidade. De acordo com Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, para cada triênio de 2020 a 2022, é estimado 20.540 casos de CCR no sexo masculino e 20.470 casos no sexo feminino. Esse cálculo baseia-se em um risco considerado de 19,64 casos novos para cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres (Macrae, 2022). Por outro lado, nas últimas décadas

foram identificadas três moléculas como gasotransmissoras, é o caso do óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e do sulfeto de hidrogênio (H₂S) (Oláh *et al.*, 2018). Essas moléculas, têm diversas funções fisiológicas e regulatórias em eventos cancerígenos, como atividades anti-proliferativas, angiogênicas, apoptóticas celulares e metastáticas (Housein *et al.*, 2021). Dessa forma, esses transmissores gasosos endógenos demonstram evidências quanto a sua condição farmacológica bimodal no câncer, contribuindo no impedimento da sua biossíntese e no aumento da sua concentração até um limiar, de modo que desempenhe efeitos anticancerígenos (Szabo, 2015). Assim, a biossíntese endógena desses gasotransmissores são responsáveis pela função de controlar a ação da via cGMP/VASP em células do CCR (Oláh *et al.*, 2018). Logo, exercem funções semelhantes e em forma desino na manutenção da proliferação celular HCT116, em que, inibindo sua produção, ocorrerá a diminuição dos níveis de gasotransmissores abaixo das concentrações ideais, de mesmo modo que a entrega exógena dessas moléculas gasotransmissoras resultará na elevação dos seus níveis acima das concentrações ideais, ocasionando a supressão da proliferação de células de CCR (Oláh *et al.*, 2018). Outrossim, os gasotransmissores NO, CO e H₂S não atuam de maneira individual, mas em conjunto, reagindo entre si e formando uma triade endógena, podendo ou não fazer uso de vias de sinalização sobrepostas (Gyowacka *et al.*, 2020). Diante disso, considera-se a importância de uma compreensão mais clara acerca das particularidades de cada gasotransmissor citado, assim como a análise da interação mútua desses mediadores gasosos. Portanto, este estudo de revisão bibliográfica discute, analisa e correlaciona a ação dos gasotransmissores H₂S, NO e CO frente ao câncer colorretal e a importância da interação desses mediadores entre si.

METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica sistemática explicativa de caráter qualitativo com a finalidade de analisar e correlacionar a ação dos gasotransmissores H₂S, NO e CO frente ao câncer colorretal, bem como a importância da interação mútua entre esses mediadores. Para construção da pesquisa foram utilizadas as bases de Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed da National Library of Medicine, tendo como critério de inclusão os artigos baseados em estudos clínicos, no recorte temporal de 1990 a 2022, nos idiomas inglês e português. Para a coleta de dados, utilizou-se as seguintes palavras-chaves: “Colorectal Neoplasms”, “Gasotransmitters”, “Hydrogen Sulfide”, “Carbon Monoxide”, “Nitric Oxide”. Ainda, adicionou-se o operador booleano “and” com intuito de combinar os termos de pesquisa e proporcionar uma busca mais detalhada (Figura 1).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

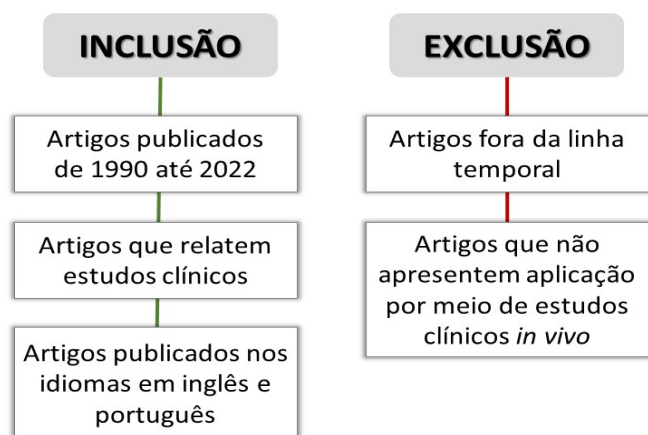


Figura 1. Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos analisados

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Propriedades fisiológicas dos gasotransmissores: Os estudos analisados evidenciam que o carcinoma colorretal é uma das neoplasias malignas mais frequentes em homens e a segunda mais frequente em mulheres no mundo. No Brasil, esse é o terceiro tipo mais comum de câncer (Cipriano, 2022). Nesse viés, apesar dos avanços em diagnóstico e tratamento, a mortalidade causada por esses tumores continua alta e mantém-se praticamente no mesmo nível nos últimos 40 anos, de tal forma que sua sobrevida média global em cinco anos tem sido descrita como em torno de 55% nos países desenvolvidos e de 40% para países em desenvolvimento. Diante disso, fatores étnicos, psicológicos, dieta, idade, uso de álcool e tabaco, micro-organismos, e condições como retocolite ulcerativa, doença de crohn e polipose familiar são relacionados como importantes na etiopatogenia do câncer colorretal (Azevedo, 2011). Sendo assim, surge a necessidade de medidas que atenuem as manifestações patológicas desse empecilho insalubre, o que dá espaço aos gasotransmissores, os quais são tidos como gases de grande toxicidade embora apresentem fatores fisiológicos quando provindos de via endógena, sendo eles: o monóxido de carbono (CO), óxido nítrico (NO) e o sulfeto de hidrogênio (H₂S), esses gases atuam de forma conjunta e promovem aos tecidos atingidos pela neoplasia ações que diminuem os efeitos patológicos da doença vigente (Ferreira, 2016). Por conseguinte, além de atuarem como gasotransmissores, o NO, CO e o H₂S possuem outras propriedades em comum, como o fato de serem moléculas gasosas pequenas, sendo facilmente permeáveis entre as membranas plasmáticas das células, não atuam sobre receptores específicos de membrana, são sintetizados enzimaticamente sob demanda, e sua produção ocorre sob regulação, além de possuírem efeitos fisiológicos importantes. Devido a sua reatividade, essas moléculas não são armazenadas em vesículas pré-sinápticas nas células, mas são sintetizadas e liberadas sob demanda. Também são rapidamente degradadas, com uma meia-vida na ordem de segundos (Garcia, 2022) e (Rodrigues, 2018).

Não obstante, de forma que se correlacione a ação dos gasotransmissores com a diminuição dos sinais e sintomas do câncer colorretal, vale ressaltar que a motilidade excessiva do trato gastro intestinal própria o desenvolvimento de prostaglandinas e mediadores inflamatórios provocando a proliferação de novos vasos, criação de novas células e a continuidade na consolidação da neoplasia, fato que logo pode ser alterado visto que a ação desses gasotransmissores competem meios anti-inflamatórios, vasodilatadores e funcionam como neurotransmissores, dos quais ocasionam na diminuição da inflamação na região cancerígena, o impedimento da angiogênese (função atrelada principalmente do monóxido de carbono), ação oxidativa seletiva para células neoplásicas em função do estresse oxidativo (causado pelo óxido nítrico) e diminuição da motilidade do TGI (função principal do sulfeto de hidrogênio), o que, em síntese, preconiza uma atividade integrada dos 3 gasomediadores (Da Silva, 2014). De maneira concomitante, isoladamente, esses gases têm sua produção e mecanismo de ação distintos, alguns trabalhando de forma conjunta com seu adjacente, mas desempenhando funções endógenas e, de certa forma, benignas ao organismo. Nessa vertente, a maioria do CO produzido no organismo humano deriva da reação catalisada pela enzima oxigênase do heme (HO), nas células reticuloendoteliais do fígado e baço (Duarte, 2020). Ademais, o estudo discute que a produção endógena independente do heme representa uma fonte menor de CO, sendo justificável menor chance de toxicidade e maior chance de vantagens ao organismo humano, o CO é um vasodilatador independente do endotélio, funcionando de tal maneira que o aumento da HO-1 nos monócitos aumenta a produção de CO, que atua como antiinflamatório. Analogamente, autores citam que o Óxido Nítrico, sintetizado sobre demanda por células endoteliais, modula várias funções fisiológicas no trato gastrointestinal, incluindo o fluxo sanguíneo gástrico, a manutenção da integridade da mucosa e manutenção do tônus vascular, além de no estômago o NO possuir um importante papel na prevenção e reparo de injúrias, participando no controle da produção de muco e secreção de bicarbonato no TGI, na regulação do fluxo sanguíneo capilar da parede gastrintestinal,

Tabela 1. Relação das propriedades fisiológicas dos gasotransmissores no organismo

	CO (MONÓXIDO DE CARBONO)	H ₂ S (SULFETO DE HIDROGÊNIO)	NO (ÓXIDO NÍTRICO)
PROPRIEDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS	Exerce efeitos anti-inflamatórios, os quais inibem a síntese de citocinas pró-inflamatórias sob circunstâncias indutoras, tal qual a hiperóxia. Além de retardar a apoptose celular e dificultar a proliferação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), fator determinante em neoplasias.	Possui propriedades anti-inflamatórias como a diminuição da ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B), o que reduz a produção de mediadores inflamatórios como IL-1 α e TNF- α , e na inibição da adesão e migração de leucócitos.	É um inibidor potente da adesão de leucócitos ao endotélio vascular, fator primordial na manutenção da inflamação, além de atuar como agente citoprotetor, antiinflamatório e como complemento aos efeitos protetores das prostaglandinas principalmente nos tecidos estomacais.
PROPRIEDADE ANTIOXIDANTE	Caracteriza-se como um gás de propriedade antioxidante, o qual reage com radicais livres liberados pelas células e acaba por retardar as substâncias que promovem o estresse oxidativo. Dessa forma, o CO auxilia no controle do estresse oxidativo das células, o que está diretamente ligado com a manutenção da microbiota.	É capaz de promover ação e proteção antioxidante das células teciduais, o que favorece a inibição e controle do estresse oxidativo, fator predisponente do envelhecimento celular.	Apresenta ação oxidante, o que, pautando fisiologicamente, acaba por desencadear o estresse oxidativo em radicais livres de oxigênio e promover essa degradação em células malignas, o que acaba por resultar, quando aplicado localmente e modulado, em benefícios nos processos inflamatórios teciduais causados por células malignas.
PROPRIEDADE VASODILATADORA	Apresenta-se como um fator de ação vasodilatadora, principalmente nos brônquios, vasos sanguíneos e trato gastro intestinal, o que acarreta na broncodilatação e relaxamento da musculatura lisa gatro intestinal.	Conduz uma ação vasodilatadora, diretamente atrelada à condição de mediador na inflamação, sendo o relaxamento um fator crucial na motilidade um colorretal neoplásico, um fator consequente e causal do processo de inflamação.	Apresenta-se como um vasodilatador mais potente em relação ao CO na musculatura lisa dos vasos e trato intestinal, o que preconiza uma ação análoga ao CO, no relaxamento da musculatura.
IMPACTO NA MICROBIOTA	O estresse oxidativo das células, ligado à interação de substâncias endógenas com radicais livres das células, acaba por promover a modificação de bactérias, principalmente do trato gastro intestinal, muito notado em casos de obesidade, os quais ocorrem a permuta de bactérias boas por bactérias que promovem e intensificam essa patologia. Dessa forma, o CO por apresentar ação antioxidante, reduz esse estresse e acaba por influenciar indiretamente na manutenção da microbiota vigente.	Como consequência da ação antioxidante, a microbiota não sofre mudanças drásticas em seus microrganismos. Nesse viés, sendo considerada a ação relaxante que é promovida pelo h ₂ s na musculatura lisa do cólon, as modificações que podem alterar a homeostasia e a microbiota são retardadas.	Pelo fato de promover controle de injúrias no TGI, produção de muco e consequente proteção da parede gastrointestinal, acaba por manter a homeostasia da microbiota que lá está presente, sem mudanças drásticas e patológicas.
BENEFÍCIOS	Compreende efeitos protetores, os quais são evidenciados na transplante de órgãos; na doença pulmonar inflamatória; na hepatite; na lesão de órgãos por isquemia/reperfusão, e na lesão vascular. citoproteção em modelos in vitro. Além de estar envolvido na regulação da inflamação das vias aéreas.	Em concentrações moduladas, o sulfeto de hidrogênio promove a manutenção homeostática do organismo humano, juntamente com os mediadores endógenos gasosos adjacentes, principalmente no sistema cardiovascular e neurológico. Além de promover, juntamente ao óxido nítrico a ação inibitória da musculatura lisa do cólon, diminuindo as contrações e ocasionando o relaxamento.	No que se refere à musculatura lisa do trato gastro intestinal, em especial o cólon, o NO atrelado ao H ₂ S, funciona como neurotransmissor inibitório, o qual diminui a contratilidade do músculo, fator diretamente ligado com a síntese de prostaglandinas e mediadores inflamatórios, o qual é primordial nas patologias de cólon, auxilia atenuação do problema, tem sua produção elevada em processos inflamatórios e apresenta caráter oxidativo o que promove o estresse oxidativo das células patogênicas.
MALEFÍCIOS	Tem teor potencialmente tóxico para os seres humanos pelo fato de ligar-se fortemente as moléculas de hemoglobina, o que reduz a disponibilidade dessas moléculas para fazerem o transporte do oxigênio até os demais tecidos do organismo humano, além disso, representa um fator determinante nas situações de intoxicação.	Promove grandes fatores de poluição ambiental, apresentando-se popularmente com o odor de ovos pútridos, apesar de ter sua ação endógena fisiológica, acaba por ter sua utilização comprometida, visto que não há grandes estudos longitudinais.	Conhecido como um poluente e destruidor da camada de ozônio, além de apresentar toxicidade exógena para com o organismo humano.

atuando como agente citoprotetor, antiinflamatório e como complemento aos efeitos protetores das prostaglandinas no estômago (Azevedo, 2011) (Pereira, 2018). Em seguida, apesar do conhecido efeito tóxico, o autor demonstra que o entendimento sobre o H₂S ganhou uma nova perspectiva após a descoberta de sua síntese endógena em mamíferos, a produção de H₂S pode ocorrer por duas vias, sendo as vias enzimáticas e não enzimáticas. A síntese enzimática de H₂S ocorre por meio de três enzimas que são cistationina γ -liase (CGL também abreviado como CSE), cistationina β -sintase (CBS) e sulfotransferase 3-mercaptopiruvato (3-MST), H₂S é também produzido pela mucosa gástrica, e como o gás NO,

contribuindo para a capacidade do presente tecido em resistir ao dano induzido por substâncias luminiais. A mucosa gástrica expressa as enzimas (CSE e CBS) que produzem o H₂S. Similarmente a outros tecidos não neuronais, a CSE é a principal enzima envolvida na produção de H₂S no trato gastrointestinal. Também foi demonstrado que o H₂S aumenta o fluxo sanguíneo da mucosa gástrica. Em adição a esse efeito benéfico, foi demonstrado por Pereira (2018), que o H₂S está envolvido na manutenção da integridade da mucosa gástrica. Infere-se portanto, que pelo fato da neoplasia maligna do câncer colorretal compreender uma série de processos inflamatórios no TGI, angiogênese, células apresentando dismorfismo, risco de formação de

metástases e células apoptóticas, a ação do CO, NO e H₂S em conjunto produz um efeito anticancerígeno em cadeia, o que pode ser notado na tabela supracitada, a qual abrange de forma isolada as funções de cada substância, de forma que, quando maior pautado e estimulado para a produção endógena e fisiológica desses gases, maior será a chance de recuperação e prevenção de mais lesões dos tecidos atingidos pelo câncer (Santos, 2019).

Busca sistemática nas bases de dados: Inicialmente foram identificados vinte produções científicas que correlatarem os gasotransmissores frente ao Cancer colorretal, sendo dez na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), quatro na Pubmed e três na Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, leitura do título, resumo e do artigo completo, apenas sete artigos forma identificados como pertinentes aos critérios de inclusão e, conseqüentemente, ao escopo da presente revisão (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos indexados utilizados como base para revisão

TÍTULO	REFERÊNCIA	OBJETIVO
L-arginine reduces cell proliferation and ornithine decarboxylase activity in patients with colorectal adenoma and adenocarcinoma	Ma et al. (2007)	Investigar os efeitos da L-arginina na formação e desenvolvimento de tumores colorretais correlacionando ao efeito do aumento de óxido nítrico e diminuição de ornitina descarboxilase.
Influence of pre-operational medicated dachengqi granule on inflammatory mediator in tumor patients	Wang & Qi (1999)	Encontrar um método simples, eficaz e com poucos efeitos colaterais de pré-limpeza do intestino para operação cirúrgica de malignidade abdominal, avaliando o Níveis séricos NO
Phase I and pharmacokinetic study of KW-2149 given by 24 hours continuous infusion	Drix et al. (1995)	investigar a toxicidade e os efeitos de KW-2149, um novo análogo de mitomicina C, em pacientes com câncer, avaliando a capacidade de difusão de CO
The vasodilatory mechanism of nitric oxide and hydrogen sulfide in the human mesenteric artery in patients with colorectal cancer	Hassan et al. (2021)	investigar a atividade vasodilatadora do óxido nítrico (NO) e sulfeto de hidrogênio (H ₂ S) em artérias mesentéricas humanas de pacientes com câncer colorretal (CRC), avaliando a ativação de canais de potássio
ROCKET: Phase II Randomized, Active-controlled, Multicenter Trial to Assess the Safety and Efficacy of RRx-001 + Irinotecan vs. Single-agent Regorafenib in Third/Fourth Line Colorectal Cancer	Reid et al. (2023)	comparar a segurança e a eficácia da terapia combinada RRx-001 + irinotecano vs. regorafenibe em câncer colorretal de terceira/quarta linha que recebeu tratamento anterior com irinotecano
Effects of taurocholic acid metabolism by gut bacteria: A controlled feeding trial in adult African American subjects at elevated risk for colorectal cancer	Wolf et al. (2020)	testar se uma dieta rica em proteína animal e gordura saturada aumenta a abundância de bactérias que geram H ₂ S e ácidos biliares secundários pró-inflamatórios em afro-americanos (AAs) com alto risco de CRC
Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer	Yazici et al. (2017)	investigar se a abundância de bactérias sulfidogênicas na mucosa do cólon é um fator de risco ambiental para o câncer colorretal (CRC) em afro-americanos (AA) em comparação com brancos não hispânicos (NHW).

Tabela 2. Correlação dos gases transmissores e o câncer colorretal

GÁS	PRINCIPAL CORRELAÇÃO COM A FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER COLORRETAL	REFERÊNCIA
CO (MONÓXIDO DE CARBONO)	Promove ação anti-inflamatória nas paredes do tgi, ação vasodilatadora, apresenta propriedades apoptóticas, modula a angiogênese, fatores que repercutem contra a evolução de qualquer neoplasia.	Drix et al. (1995)
NO (ÓXIDO NÍTRICO)	Ratifica a ação anti-inflamatória, por ser um vasodilatador mais potente consegue diminuir o peristaltismo, o qual é responsável por estimular a formação celular, no caso do colorretal cancerígeno, células neoplásicas, além disso, é um agente oxidante o que causa o estresse oxidativo nas células no trato gastro intestinal, o que ocasiona a oxidação e apoptose da célula.	Ma et al. (2007); Wang & Qi (1999); Hassan et al. (2021); Reid et al. (2023)
H2S (SULFETO DE HIDROGENIO)	Promove ação anti-inflamatória, vasodilatadora, antioxidante e, junto com o no, o fator inibitório das contrações excessivas e peristaltismo da musculatura lisa das paredes do cólon. Além disso retarda o estresse oxidativo generalizado.	Wolf et al. (2020); Yazici et al. (2017)

Os gasotransmissores são essenciais na inibição e ativação de células tumorais, além disso, tais moléculas gasosas são imprescindíveis no processo de vasodilatação em pacientes com câncer, sendo fundamental para garantir que os tecidos do corpo recebam oxigênio e nutrientes em quantidade adequada. Além disso, a vasodilatação é essencial para possibilitar a chegada de medicamentos e agentes terapêuticos ao local do tumor. Ainda, o processo impede a propagação do câncer para outros tecidos, reduzindo a pressão nos vasos sanguíneos, evitando danos aos vasos. Portanto, é crucial compreender os mecanismos envolvidos na vasodilatação em pacientes com câncer para o desenvolvimento de novas abordagens e terapias no tratamento da doença. Diante da importância da vasodilatação, Hassan *et al.* (2021), avaliaram a atividade vasodilatadora de NO e H₂S em artérias mesentéricas de pacientes com câncer colorretal, investigando o papel dos canais potássio (K⁺) no processo. Os autores realizaram experimentos em anéis arteriais pré-contraídos, indicando que a vasodilatação foi dependente de tempo e de canais K⁺. Os níveis de endocan sérico, que é uma

proteína presente no sangue sendo associada ao câncer, foram menores em pacientes com câncer colorretal, enquanto os níveis de malondialdeído (MDA), que consiste em um biomarcador que contribui aos níveis de carcinogênese, permaneceram inalterados. Diante disso, o estudo concluiu que baixos níveis de endocan e níveis normais de MDA em pacientes com CRC sugeriram que a disfunção endotelial e o estresse oxidativo não estavam envolvidos na patogênese do CRC. Verificou-se que a vasodilatação na artéria mesentérica induzida por NO e H₂S é dependente do tempo e do canal de K⁺, com o NO ativando os canais KATP, KCa, KIR e KV e o H₂S modulando os canais KATP e KV. Adicionalmente, a atividade da enzima CSE inibiu a capacidade de vasodilatação do NO exógeno através da interação enzimática entre NO e H₂S. Ainda no contexto de inibição de células cancerígenas, Ma *et al.* (2007) analisaram os efeitos do aminoácido L-arginina na alteração do nível de óxido nítrico (NO) em pacientes com tumores colorretais.

Os resultados indicaram que a L-arginina aumentou significativamente os níveis de NO no soro em pacientes com câncer colorretal e adenoma colorretal. Além disso, a expressão da sintase de óxido nítrico induzível no tumor também aumentou após o tratamento com L-arginina. Isso sugere que o aumento do NO pode estar relacionado à capacidade da L-arginina de inibir a formação e desenvolvimento de tumores colorretais, pois o NO é conhecido por desempenhar um papel importante na prevenção do câncer, inibindo o crescimento de células cancerosas. A Tabela 2 apresenta a caracterização das produções incluídas, e descreveu-se acerca das propriedades anti-inflamatórias, propriedade antioxidante, propriedade vasodilatadora, impacto na microbiota, benefícios e malefícios dos gases CO (monóxido de carbono), H₂S (sulfeto de hidrogênio) e NO (óxido nítrico). A análise crítica dos achados demonstrou que as pesquisas clínicas desenvolvidas acerca do tema, voltam-se para a descrição e estudo dos benefícios dos gases quando correlacionado com o câncer colorretal.

Segundo Facin (2019), o cólon é o local mais frequente de ocorrência de neoplasias primárias como adenomas e adenocarcinomas. O câncer colorretal acomete o segmento distal do reto e sigmóide, seguidos pelo ceco, cólon ascendente e transversal. Os adenocarcinomas representam a quase totalidade dos cânceres colorretais. O câncer colorretal surge a partir de alteração genética de células da mucosa colônica normal que evoluem para pólipos adenomatosos. As paredes gástricas são musculosas e contam com diferentes camadas de fibras, dispostas no sentido oblíquo, circular e longitudinal. Ainda, Facin (2019) evidenciou que entre os mediadores importantes para manutenção da integridade da mucosa gástrica se destacam os mediadores gasosos, como o óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e sulfeto de hidrogênio (H₂S). Ademais, esses gases estão entre os mais importantes mediadores biológicos no corpo humano, participando de inúmeros processos fisiológicos e patológicos. Por fim, Santos (2005) sugere que os "gasotransmissores" interagem uns com os outros em condições fisiopatológicas, ampliando seus efeitos ou estimulando a síntese simultânea de cada um deles.

Monóxido de carbono: Para (GARCIA, 2022) a maioria do CO produzido no organismo humano deriva da reação catalisada pela enzima oxigenase do heme (HO), nas células reticuloendoteliais do fígado e baço. A HO catalisa a conversão do heme em ferro ferroso (Fe²⁺), biliverdina e CO. Estão descritas três isoformas da HO: HO-1, forma induzida; HO-2, forma constitutiva; HO-3, identificada em tecido de rato. A produção endógena independente do heme representa uma fonte menor de CO. A HO-1 é uma enzima microsômica abundante no baço, que é talvez o único órgão onde a quantidade desta isoforma é superior à de HO-2. A sua expressão aumenta perante ameaças à homeostasia e sobrevivência celulares. Exemplos incluem estímulos endógenos como a hipóxia, o stress oxidativo, as citocinas, o óxido nítrico (NO) e a hipoglicemia e exógenos como os lipopolissacarídeos e a radiação ultravioleta. O autor afirma que a HO-2 está ancorada ao retículo endoplasmático ou à membrana celular e abunda, constitutivamente, no cérebro e nos testículos. Está presente noutros tecidos, em níveis inferiores. A sua expressão e actividade são estimuladas pelos glicocorticóides suprarrenais, pelos opiáceos e estrogénios. Segundo (FERREIRA, 2016) CO activa diversas vias de sinalização intracelulares. A via principal é a que resulta na produção de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), catalisada pela guanilciclase (GC). Tal como o NO, o CO liga-se directamente à GC, mas a activação da enzima pelo CO é 30 a 100 vezes menor do que pelo NO. A relação entre CO e NO depende da expressão de NO no tecido considerado: onde essa expressão é baixa, o CO assume um papel importante, enquanto que se a expressão de NO for elevada, o CO poderá ser antagonista parcial do NO, competindo pela ligação à GC. O CO também ativa de canais de potássio dependentes de cálcio e estimula a via da cinase das proteínas ativada por mitógenos (MAPK).

Segundo (AZEVEDO, 2011) a HO-2 é constitutivamente expressa nos plexos submucoso e mioentérico e a expressão da HO-1 é induzida no músculo liso gastrointestinal perante stress ou lesão. O CO atua como um neurotransmissor inibitório não-adrenérgico não-colinérgico no músculo liso circular, favorecendo a neurotransmissão inibitória pelo NO. O aumento da expressão da HO-1 reduziu a lesão de isquemia/reperfusão em fígado de rato, apontando um papel funcional da diáde HO/CO. A dupla HO/CO atua na circulação portal: o CO reduz o tônus sinusoidal e aumenta a perfusão portal (8). O CO derivado da HO-2 estimula a libertação de insulina e o principal desencadeante da atividade HO/CO é a hiperglicemia. Segundo (PINA RZ, 2022) o CO exerce efeitos anti-inflamatórios inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias sob circunstâncias indutoras, como hiperóxia. Outros autores citam que a apoptose é inibida pela ação do CO. A aplicação exógena de HO-1 ou de CO inibiu a proliferação do músculo liso vascular in vitro. Em modelo de tumor crescente de rato exposto ao CO, os resultados foram mediados em parte pela inibição da angiogênese. Dessa forma, evidencia-se, por meio dos estudos levantados, que o monóxido apresenta função retardante na evolução do câncer colorretal, não de maneira

inteiramente direta, mas atenuando fatores isoladamente (RICKEN, 2021).

Óxido nítrico: Segundo dados encontrados nos estudos de (CHANG ESPINOZA, 2019) viu-se que o óxido nítrico (NO) é considerado um mensageiro biológico que está envolvido em diversos processos fisiológicos, como na regulação do tônus vascular, neurotransmissão, inibição da adesão de monócitos ao endotélio vascular, respostas inflamatórias e imunológicas e na inibição da agregação plaquetária. Em suma, o estudo cita ainda que, o NO é uma molécula sinalizadora importante para diferentes sistemas. É um radical livre que atravessa a membrana celular livremente e, dependendo da sua quantidade e local onde é produzido, pode ter efeitos benéficos ou maléficos sobre o organismo. Autores comentam que o óxido nítrico contém um elétron desemparelhado e é, portanto, um radical livre. Apesar da importante função na sinalização celular, o NO pode conduzir a efeitos deletérios aos tecidos por formar rapidamente peroxinitrito, através da reação com superóxido (PEREIRA, 2018). Atualmente, após leitura dos artigos, observou-se que a formação do NO se dá pela conversão do aminoácido L-arginina em L-citrulina pela sintase de óxido nítrico (NOS). Uma vez formado, o NO atua principalmente através da ativação da guanilil ciclase solúvel (GCs). Existem três isoformas de NOS, sendo duas isoformas constitutivas: a sintase de óxido nítrico neuronal (nNOS) (NOS1) e a sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS) (NOS3), que são dependentes da concentração de cálcio (Ca²⁺) calmodulina e importantes na regulação de processos fisiológicos; e uma isoforma induzível, a NOS induzível (iNOS ou NOS2) que é sintetizada, por exemplo, após indução por endotoxinas bacterianas ou citocinas e, por isso, pode ser denominada como uma isoforma do processo inflamatório (LÓPEZ, 2015).

Nos tempos de hoje, sabe-se que o NO é fundamental nos mecanismos de sinalização celular do sistema gastrointestinal, entre outros, além de, desempenhar funções de defesa do hospedeiro e muitas das funções fisiológicas do NO são mediadas através da ativação do seu receptor guanilil ciclase solúvel. O NO é liberado em altas concentrações por células imunocompetentes e é importante para a destruição de bactérias patogênicas (MARTINS FILHO, 2017). Segundo o mesmo estudo, a sua ação na imuno-regulação está presente na inflamação, nos mecanismos de autoimunidade, e na apoptose. O NO é associado a uma infinidade de funções fisiológicas; no trato gastrointestinal, regula a integridade da barreira epitelial, através da modulação do fluxo sanguíneo, da inibição da agregação plaquetária e da adesão leucocitária. Estudos demonstram que o NO pode exercer tanto efeito pró como antitumorgênico, dependendo de fatores relacionados ao microambiente tumoral. Foi demonstrado que o óxido nítrico é capaz de sensibilizar células tumorais à apoptose mediado por ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF (TRAIL) através do aumento da expressão de Proteína inibitória de NF-κB (IκBα), um inibidor específico de NF-κB. Em suma, trabalha de forma contínua e dinâmica para atenuar fatores predisponentes que evoluem o câncer colorretal (SANTOS, 2016).

Sulfeto de hidrogênio: Conforme relata (FUINI, 2018) endogenamente a metabolização do H₂S ocorre de diversas maneiras. Na mitocôndria, via oxidação para tiosulfato sendo convertido em sulfato e posteriormente em sulfato por ação do sulfito oxidase. No citosol o H₂S pode sofrer metilação pela tiol-S-metiltransferase, originando metanotiol e dimetilsulfeto. Além disso, H₂S reagindo com a meta-hemoglobina gera sulfemoglobina. Os metabólitos do H₂S são principalmente excretados pelo rim na forma livre ou conjugados. Semelhante a outros gasotransmissores, o H₂S também possui a capacidade de atravessar membranas celulares sem a utilização de transportadores específicos. O autor demonstra que sendo o H₂S um ácido fraco com pKa de 6,76 a 37 °C, em solução aquosa pode encontrar-se em dois estados de dissociação: o ânion hidrosulfeto (HS⁻, pKa 7,04) e o ânion sulfeto (S²⁻, pKa 11,96). Em pH fisiológico (7,4) a 37 °C, cerca de 20 % do H₂S encontra-se na forma não dissociada e o restante nas formas dissociadas (HSe S²⁻). Atualmente não é totalmente compreendido se os efeitos biológicos produzidos pelo H₂S são decorrentes apenas da ação da forma não dissociada, ou pela combinação de espécies dissociadas e não

dissociadas. Nesse viés, analisando a ação fisiológica do sulfeto de hidrogênio, seus níveis endógenos são produzidos por meio de inúmeras vias. O H₂S pode relaxar o músculo liso vascular, possivelmente através da ativação de canais K⁺ ATP- sensíveis. Ainda, baixas concentrações de H₂S aumentam o relaxamento vascular induzido por doadores de NO, como nitroprussiato de sódio (CARDOSO, 2019). Outros estudos paralelo ao referido pelo autor anteriormente, apontam que o mecanismo desse efeito permanece desconhecido, mas foi subsequentemente mostrado que o H₂S promove a liberação de óxido nítrico no endotélio vascular, que o nitroprussiato de sódio aumenta a conversão da L-cisteína em H₂S e que os doadores de NO aumentam a expressão de CSE nas células musculares lisas. De fato, a ideia de que o H₂S possui papéis fisiológicos relevantes, tornou-se inegável após diversos estudos demonstrarem sua ação moduladora em fenômenos biológicos, aliado a descoberta da expressão constitutiva de enzimas geradoras e a presença de H₂S em diversos compartimentos corporais (NOGUEIRA, 2019). Infere-se, portanto, que a ação fisiológica do sulfeto de hidrogênio conduz uma resposta positiva para com as alterações patológicas provindas das manifestações neoplásicas, sendo assim um amenizador dos sinais inflamatórios, apoptóticos, de estresse oxidativo, entre outros, o que atenua a agressão excessiva ao trato gastro intestinal diante de um câncer colorretal (FERREIRA, 2012).

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos nos 20 artigos abordados nessa discussão, pode-se perceber que existe uma necessidade de estabelecer prioridades para as ações promoção de conhecimento e de prevenção do câncer de colorretal em todo o mundo, e em preservar a descrição e autonomia dos pacientes, além das novas formas de tratamento. No decorrer do estudo, observou-se a escassez de trabalhos sobre as novas formas de se obter informações acerca da relação dos gases; CO, H₂S e NO com o câncer colorretal, bem como uma escassez de artigos que relatassem como a Medicina pode atuar para diminuir a falta de conhecimento acerca dos benefícios e malefícios dos gases no organismo humano. Entretanto, os estudos analisados apontam que o câncer colorretal é um dos tipos mais frequentes de câncer no mundo, e o terceiro mais comum no Brasil. Embora o diagnóstico e o tratamento tenham avançado, a mortalidade causada por esses tumores permanece alta. Fatores étnicos, psicológicos, dieta, idade, uso de álcool e tabaco, e algumas condições médicas são considerados importantes para o desenvolvimento do câncer colorretal. Os gases NO, CO e H₂S, conhecidos como gasotransmissores, têm ações que podem atenuar os efeitos patológicos da doença, diminuindo seus efeitos danosos nos tecidos afetados. Esses gases são moléculas gasosas pequenas, facilmente permeáveis entre as membranas plasmáticas das células, e sua produção ocorre sob regulação. Eles têm efeitos fisiológicos importantes e não são armazenados em vesículas pré-sinápticas, sendo rapidamente degradados. Cada gás tem seu próprio mecanismo de produção e ação, com o CO funcionando como um vasodilatador e antiinflamatório, o NO participando na prevenção e reparo de lesões e o H₂S tendo um papel importante na proteção celular e na regulação da inflamação. Embora sejam gases tóxicos em altas concentrações, sua produção endógena no organismo humano é considerada benéfica.

REFERÊNCIAS

- Amorim, A. L. 2016. *Novos compostos organometálicos de manganês (I): potenciais agentes de liberação fotoinduzida de monóxido de carbono* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
- Azevedo, A. I. P. A. 2010. *Monóxido de Carbono: do papel fisiológico ao potencial terapêutico* (Dissertação de mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de Porto, Porto, Portugal.
- Barrachina, M. D., Panes, J. & Esplugues, J. V. 2001. Role of nitric oxide in gastrointestinal inflammatory and ulcerative diseases: perspective for drugs development. *Current pharmaceutical design*, 7(1), 31-48. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612013>.
- Brazil, Ministry of Health. (2019). 2020 Estimate: Cancer Incidence in Brazil. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA). INCA Portal (<http://www.inca.gov.br>).
- Cardoso, V.M.O. & Gremião, M. P. D. 2019. *Sistemas mucoadesivos de gelana/amido retrogradado destinados à liberação colônica do bevacizumabe para o tratamento do câncer colorretal* (Tese de doutorado). Universidade Estadual Paulista, São Paulo, Brasil.
- Cerqueira, N. F., & Yoshida, W. B. 2002. Nitric oxide. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 17, 417-423. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502002000600011>.
- CHANG, E. I. P. *Efecto del Extracto Acuoso de Stevia Rebaudiana (Estevia) sobre la Producción de Óxido Nítrico y la Expresión del Gen iNOS en Macrófagos Murinos* (Tese de doutorado). Universidade Católica de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.
- Chen, S., Yue, T., Huang, Z., Zhu, J., Bu, D., Wang, X., ... & Wang, P. 2019. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis reverses acquired resistance to 5-FU through miR-215-5p-EREG/TYMS axis in colon cancer cells. *Cancer letters*, 466, 49-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.09.006>
- Cipriano, P. F. C. 2022. *Papel do monóxido de carbono (CO) no equilíbrio entre biogênese mitocondrial e mitofagia* (Tese de doutorado). Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT), Goiânia, Goiás, Brasil.
- da Silva, C. P., de Oliveira, O. D., de Araújo, F. F. B., & da Silva, R. P. 2014. A importância da alimentação na prevenção do câncer colorretal. *Revista de Trabalhos Acadêmicos Universo Recife*.
- Dirix, L., Catimel, G., Verdonk, R., De Bruijn, E., Tranchand, B., Ardiet, C., & Van Oosterom, A. 1995. Phase I and pharmacokinetic study of KW-2149 given by 24 hours continuous infusion. *Investigational new drugs*, 13, 133-136. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00872861>.
- Duarte, A. X. 2020. *Sintomas do trato gastrointestinal e modificações alimentares pós-estomia em indivíduos com câncer colorretal* (Trabalho de conclusão de residência). Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.
- Facin, D. B. 2019. *Atividade física e ocorrência de câncer colorretal: um estudo de caso-controle no município de Pelotas* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.
- Ferreira, C. L. L. 2012. *Prébióticos e Probióticos—Atualização e Prospecção*, 1, 1–226. *Rio de Janeiro: Editora Rubio*.
- Ferreira, G. F. M. 2016. *Butirato e radioterapia no cancro colorretal* (Tese de Doutorado), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Flora Filho, R., & Zilberstein, B. 2000. Nitric oxide: the simple messenger passing through complexity. *Metabolism, synthesis and functions. Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 46(3), 265-271. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302000000300012>
- Fuini, B. A. C., Nepomuceno, G. L. M., Paulino, G. M., Santos, I. A., Viana, I. M., Calazans, M. H. M., & Junior, F. V. B. 2018. Mudanças nos paradigmas do câncer colorretal: as razões para o aumento da incidência e ocorrência em faixas etárias mais jovens. *CIPEEX*, 2, 1053-1061.
- Garcia, V. D. 2022. *Fotoliberação de monóxido de carbono por composto quinolínico de manganês (I)* (Trabalho de conclusão de curso). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
- Głowacka, U., Brzozowski, T., & Magierowski, M. 2020. Synergisms, discrepancies and interactions between hydrogen sulfide and carbon monoxide in the gastrointestinal and digestive system physiology, pathophysiology and pharmacology. *Biomolecules*, 10(3), 445. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82244-x>
- Hassan, A. Y., Maulood, I. M., & Salihi, A. 2021. The vasodilatory mechanism of nitric oxide and hydrogen sulfide in the human mesenteric artery in patients with colorectal cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 1-1.

- Housein, Z., Kareem, T. S., & Salihi, A. 2021. In vitro anticancer activity of hydrogen sulfide and nitric oxide alongside nickel nanoparticle and novel mutations in their genes in CRC patients. *Scientific reports*, 11(1), 2536. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82244-x>
- Kiechle, F. L., & Malinski, T. 1993. Nitric oxide. *Biochemistry, pathophysiology, and detection. American journal of clinical pathology*, 100(5), 567–575. <https://doi.org/10.1093/ajcp/100.5.567>
- López, M. D. C. M., Segura, P. M., & Maldonado, C. 2015. Protagonismo de la hormona del crecimiento en el proceso de envejecimiento. *Calidad de vida, cuidadores e intervención para la mejora de la salud en el envejecimiento Volumen III*, 53.
- Lv, C., Su, Q., Fang, J., & Yin, H. 2019. Styrene-maleic acid copolymer-encapsulated carbon monoxide releasing molecule-2 (SMA/CORM-2) suppresses proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells in vitro and in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*, 520(2), 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.112>
- Ma, Q., Wang, Y., Gao, X., Ma, Z., & Song, Z. 2007. L-arginine reduces cell proliferation and ornithine decarboxylase activity in patients with colorectal adenoma and adenocarcinoma. *Clinical Cancer Research*, 13(24), 7407-7412. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0751>
- Macrae, F. A. 2016. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. *Uptodate com azulirano* 9. lipnja 2017.
- Nogueira, J. E. 2019. *Efeito do exercício físico na sinalização febril é modulado pela produção de sulfeto de hidrogênio pré-óptico* (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- Oláh, G., Módis, K., Törö, G., Hellmich, M. R., Szczeny, B., & Szabo, C. 2018. Role of endogenous and exogenous nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in HCT116 colon cancer cell proliferation. *Biochemical pharmacology*, 149, 186–204. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.10.011>
- Olson, K. R., DeLeon, E. R., & Liu, F. 2014. Controversies and conundrums in hydrogen sulfide biology. Nitric oxide. *Biology and Chemistry*, 41, 11–26. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.05.012>
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. 1987. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524–526. <https://doi.org/10.1038/327524a0>
- Pereira, M. 2018. *Avaliação dos efeitos quimiopreventivos da vitamina C e do ácido acetilsalicílico em modelo animal de câncer colorretal* (Dissertação de mestrado). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.
- Pina, R. Z., & Furlan, M. M. D. P. 2007. Monóxido de carbono: uma nova molécula de sinalização celular. *Arquivos do Mudi*, 11(3), 20-28.
- Reid, T. R., Abrouk, N., Caroen, S., Oronsky, B., Stirn, M., Larson, C., ... & Fisher, G. 2023. ROCKET: Phase II Randomized, Active-controlled, Multicenter Trial to Assess the Safety and Efficacy of RRx-001+ Irinotecan vs. Single-agent Regorafenib in Third/Fourth Line Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 22(1), 92-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.11.003>
- Ricken, Y. S. 2021. *Síntese, caracterização e fotoliberação de monóxido de carbono de um complexo carbonílico de Mn (I)* (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.
- Rodrigues, L. 2018. *Efeitos antipruriginosos do sulfeto de hidrogênio (exógeno e endógeno) sobre o prurido agudo e crônico em pele de camundongos* (Tese de doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- Rose, P., Moore, P. K., Ming, S. H., Nam, O. C., Armstrong, J. S., & Whiteman, M. 2005. Hydrogen sulfide protects colon cancer cells from chemopreventative agent beta-phenylethyl isothiocyanate induced apoptosis. *World journal of gastroenterology*, 11(26), 3990–3997. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i26.3990>
- Santos, A. M. 2019. *Sistemas multifuncionalizados empregando nanopartículas de quitosana ancoradas com metotrexato e incorporadas em micropartículas baseadas em amido resistente/pectina como estratégia para liberação colôn-específica do 5-fluorouracil como potencial para o tratamento* (Tese de doutorado). Universidade Estadual Paulista, São Paulo, Brasil.
- Santos, J. 2016. *Efeito dos polimorfismos G894T e íntron VNTR 4b/a do gene do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) na infecção pelo Papilomavirus Humano e na lesão intraepitelial cervical* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.
- Shapira, S., Kadar, T., & Weissman, B. A. 1994. Dose-dependent effect of nitric oxide synthase inhibition following transient forebrain ischemia in gerbils. *Brain research*, 668(1-2), 80–84. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90513-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90513-4)
- Stipanuk, M. H., & Beck, P. W. 1982. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat. *The Biochemical journal*, 206(2), 267–277. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2060267>
- Szabo C. 2016. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 15(3), 185–203. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.1>
- Wang, H., Wang, L., Xie, Z., Zhou, S., Li, Y., Zhou, Y., & Sun, M. 2020. Nitric Oxide (NO) and NO Synthases (NOS)-Based Targeted Therapy for Colon Cancer. *Cancers*, 12(7), 1881. <https://doi.org/10.3390/cancers12071881>
- Wang, S., & Qi, Q. 1999. Influence of pre-operational medicated Dachengqi granule on inflammatory mediator in tumor patients. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi= Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 19(6), 337-339.
- Wolf, P. G., Gaskins, H. R., Ridlon, J. M., Freels, S., Hamm, A., Goldberg, S., ... & Tussing-Humphreys, L. 2020. Effects of taurocholic acid metabolism by gut bacteria: a controlled feeding trial in adult African American subjects at elevated risk for colorectal cancer. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 19, 100611. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100611>
- Yazici, C., Wolf, P. G., Kim, H., Cross, T. W. L., Vermillion, K., Carroll, T., ... & Gaskins, H. R. 2017. Race-dependent association of sulfidogenic bacteria with colorectal cancer. *Gut*, 66(11), 1983-1994.
