

NEOPLASIAS E O PARADOXO DE PETO: REVISÃO DE LITERATURA

Joel Nascimento de Araújo Júnior¹
Mariana de Faria Gardingo Diniz²

mariana_gardingo@yahoo.com.br

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências Biológicas

RESUMO

O câncer é caracterizado pela proliferação descontrolada de células anômalas, que tendem a ser agressivas e prejudiciais à saúde de diversos mamíferos. No entanto, chamou-se a atenção para o fato de que animais como elefantes e baleias têm uma incidência significativamente menor de câncer em comparação com humanos ou camundongos, apesar de possuírem um número muito maior de células devido ao seu tamanho corporal. Essa observação ficou conhecida como Paradoxo de Peto, em homenagem ao professor de medicina e epidemiologia Richard Peto. Estudos recentes buscam desvendar esse paradoxo, porém a literatura nacional carece de material sobre o tema. O presente estudo, com uma abordagem de pesquisa qualitativa, do tipo revisão bibliográfica, tem como objetivo revisar criticamente a literatura existente sobre o tema, identificar tendências e contribuir para a disseminação do conhecimento já produzido em âmbito internacional, trazendo o para a literatura nacional. A investigação em grandes mamíferos pode ser fundamental para avanços futuros na descoberta e desenvolvimento de técnicas e medicamentos para o combate ao câncer.

PALAVRAS-CHAVE: paradoxo de Peto, neoplasia, grandes animais, supressão tumoral, crescimento celular

1 INTRODUÇÃO

O processo de crescimento e multiplicação celular ocorre de forma fisiológica e patológica nos organismos, e diversas células passam por um ciclo de vida e morte programada. Assim como a vida e a proliferação, a morte celular programada é um processo essencial para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células supérfluas ou defeituosas, e igualmente segue um

¹ Acadêmico do curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Vértice – Univértix

² Doutoranda em Educação. Mestre em Engenharia dos Materiais e Processos Químicos pela PUC-Rio. Especialista em Gestão Ambiental pela USS. Graduação em Ciências Biológicas pela USS. Docente no Centro Universitário Vértice – Univértix, Matipó/MG.

processo fisiológico. Uma desses processos de morte celular é a apoptose, que pode ser descrita como:

A apoptose, é um tipo de morte celular programada, geneticamente regulada, caracterizada pelo colapso orquestrado de uma célula, com formação de “*blebs*”, encolhimento da célula, condensação da cromatina, fragmentação do DNA e gasto de energia, seguido de rápida absorção dos corpos celulares pelas células vizinhas. Ela pode ser desencadeada em resposta a vários fatores como: lesões (toxinas, radiação, infecções, neoplasias, entre outros), hormônios, citocinas e outros fatores, que induzem a ativação das caspases, proteases presentes na célula, que clivam as proteínas presentes nas estruturas celulares (Araújo, *et al.* 2019, p. 2).

Se distingue da morte por necrose pela ausência de uma lesão tecidual e de uma resposta inflamatória associada. Esse mecanismo é responsável pela eliminação de células com alterações genômicas, que podem se proliferar e originarem uma neoplasia (câncer). Segundo Cavalcanti, Klumb e Maia (2002), este processo pode ser desencadeado por uma proteína nuclear chamada P53, que desempenha funções vitais no controle do ciclo celular, reparo do DNA e indução da apoptose, um tipo de proteína supressora de tumor. De acordo com os pesquisadores, quando ocorre dano ao DNA, a P53 atua bloqueando o ciclo celular, permitindo assim a reparação do DNA ou desencadeando a apoptose. No entanto, se o gene P53 sofre uma mutação, ele perde sua capacidade de regular a proliferação celular, resultando em reparo inadequado do DNA e potencial formação de células cancerígenas.

Além de problemas relacionados a genes supressores de tumor, segundo Araújo *et al.* (2019) há perda de controle sobre o ciclo celular, que acontece quando proto-oncogenes sofrem mutações. Esses genes normalmente ativam o ciclo celular em circunstâncias normais, mas quando mutados, transformam-se em oncogenes, que perpetuamente ativam o ciclo celular.

A palavra câncer, que vem do grego karkínos e quer dizer caranguejo, é uma categoria de mais de 100 enfermidades caracterizadas pelo crescimento anormal e descontrolado de células. O crescimento das células neoplásicas difere significativamente do das células normais. Em vez de entrarem em apoptose, as células neoplásicas proliferam de maneira descontrolada, originando novas células anômalas. Diversos organismos vivos podem, em algum estágio de sua vida, manifestar anomalias no crescimento celular, caracterizadas por uma divisão celular rápida, agressiva e descontrolada, com potencial de metástase para outras regiões do organismo, resultando em disfunções funcionais. O câncer constitui uma dessas disfunções (Brasil, 2011). Essas células proliferam rapidamente, formando

aglomerados conhecidos como tumores, os quais podem se espalhar e invadir tecidos próximos, bem como órgãos distantes da área original do tumor, em um processo chamado de metástase.

O surgimento, prevalência e incidência do câncer em diversas espécies diferentes é historicamente um tema de debate no meio acadêmico. Existem diversas correlações entre peso, altura, idade e quantidade de células que são discutidas em buscas de respostas para o tratamento e prevenção dessa enfermidade. Algumas ainda geram transtornos e discussões ao qual não temos respostas definitivas (Dumont *et al.*, 2016).

As neoplasias representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em diversas espécies animais. Entre os inúmeros enigmas que permeiam a biologia das neoplasias, destaca-se o Paradoxo de Peto, um conceito fundamental para a compreensão do comportamento tumoral e suas implicações evolutivas. Este paradoxo, proposto por Richard Peto em 1975, questiona a aparente ausência de correlação direta entre a quantidade de células em um organismo e a incidência de câncer. Em outras palavras, a expectativa de que organismos com maior número de células deveriam apresentar maior incidência de câncer não se confirma quando observamos a biologia real das espécies.

Diante disso, este estudo busca trazer um panorama sobre as relações do câncer e sua ocorrência em espécies de tamanhos variados, a partir de uma revisão de literatura. Dito isto, essa revisão busca respostas nessas correlações em estudos nacionais e internacionais, dedicando-se a elucidar sobre um tema com pouco material para estudo na língua portuguesa.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Para a grande maioria dos tipos de cânceres, a idade é um dos principais fatores de risco. Com o passar do tempo, o metabolismo do indivíduo fica cada vez mais lento, seu sistema imune mais defasado e o estresse oxidativo se acentua, ocasionando um ambiente propício ao surgimento de mutações que podem não ter o seu mecanismo de eliminação executado de forma correta. Existem ainda outros diversos fatores de risco como: Obesidade, radiação, nutrição e questões congênitas (Savage *et al.*, 2007).

Porém, o simples fato de existir uma multiplicação celular já configura risco o suficiente para o surgimento de mutações, sendo que a grande maioria são

controladas pelos mecanismos de defesa do corpo contra esse tipo de problema. O modelo multiestágico de carcinogênese postula que o risco de câncer aumentará proporcionalmente ao tamanho do tecido, pois um maior número de células proporciona mais alvos para mutações somáticas cancerígenas (Lauby-Secretan *et al.*, 2016).

Nunney *et al.* (2018), relatam que isso é observável em indivíduos da mesma espécie, com duas fontes de variação do número de células que podem ser examinadas: variação do tamanho do corpo entre indivíduos e variação do tamanho do tecido dentro dos indivíduos, sendo que, segundo Savage *et al.* (2007) em mamíferos, as mudanças no tamanho do corpo são geralmente devidas a diferenças no número de células; apenas células em divisão lenta, como neurônios, parecem responder alterando seu volume. Dessa forma, é esperado que organismos maiores apresentem um risco geralmente maior de desenvolver câncer, tendo em vista que os indivíduos da mesma espécie compartilham um pool genético comum, implicando em um nível médio compartilhado de capacidade de supressão do câncer.

Contudo, considerando que várias espécies não apresentam uma ampla variação de tamanho entre si, e que existem diversos outros fatores que podem influenciar o risco de câncer, foi necessário utilizar conjuntos de dados extensos para investigar de forma precisa a relação entre altura e câncer em geral, assim como o impacto da altura em tipos específicos de câncer. Além disso, os esforços em estudos sobre a correlação entre tamanho corporal e a incidência de neoplasias esteve por muito tempo focada na obesidade, como nos casos dos estudos de Lauby-Secretan *et al.* (2016).

Porém, atualmente, há grandes conjuntos de dados provenientes de pesquisas que acompanham centenas de milhares de pessoas como as de Sung *et al.* (2009), Green *et al.* (2011), Kabat *et al.* (2014) e Wirén *et al.* (2014), e esses dados têm fornecido evidências robustas de que a altura representa um fator de risco significativo para a maioria dos tipos de câncer. Essas conclusões podem ainda ser apoiada por pesquisas em outras espécies, como o cão domésticos, em que as variações de peso e tamanho são enormes e o risco de câncer aumenta de acordo com o tamanho da raça. Em pesquisas realizadas por Fleming, Creevy e Promislow (2011), foi observado que membros de uma raça menor exibiram efeito atenuante na frequência de incidências e mortes por neoplasia, e desde o século passado já são relatados altos

índices de ocorrência de osteosarcomas em cães de grande porte, como nas pesquisas de Withrow *et al.* (1991).

Surge, no entanto, um desafio quando iniciamos comparações entre espécies, pois a mesma lógica não se aplica de forma direta. Em 1977, um problema significativo foi identificado por Peto e ficou conhecido como o 'paradoxo de Peto'. De acordo com Nunney (2013), ao observar que o câncer é primariamente impulsionado por mutações somáticas, Peto argumentou que humanos de grande porte e longevidade deveriam, teoricamente, apresentar uma incidência muito maior de mutações somáticas e, conseqüentemente, de câncer, em comparação com camundongos de menor porte e vida mais curta. No entanto, evidências empíricas sugerem o contrário. Especificamente, Peto destacou que "um homem possui cerca de 1000 vezes mais células do que um camundongo, e geralmente vivemos pelo menos 30 vezes mais do que os ratos. No entanto, na natureza, as taxas de indução de carcinoma em camundongos e em humanos não apresentam uma disparidade tão significativa".

A mesma lógica se aplica quando comparamos espécies animais de grande porte como elefantes e baleias, que tem uma massa corporal exponencialmente maior que a dos seres humanos e podem viver em média o mesmo tempo que um ser humano médio. Porém, a taxa de neoplasias nesses animais é muito baixa, os elefantes por exemplo, tem uma taxa de 3% para a contração de canceres, de acordo com Callaway (2015).

Segundo Miller *et al.*, (2015) Peto sugeriu que a frequência de câncer em diferentes espécies não está diretamente relacionada ao número de células presentes, mas sim a um equilíbrio entre a probabilidade de mutações malignas e a eficácia dos mecanismos de reparo do DNA e de supressão tumoral. Essa proposição desafia a noção simplista de que organismos com maior número de células teriam maior risco de desenvolver câncer, considerando que muitas espécies de vida longa, como os elefantes e as baleias, apresentam uma incidência relativamente baixa de câncer, apesar de possuírem células em quantidade significativamente maior do que os humanos.

Na época da formulação do paradoxo de Peto, não existiam evidências, teorias ou pesquisas concretas o suficiente que corroborassem qualquer explicação para esse fenômeno. Contudo, com o avanço das tecnologias e das pesquisas genéticas e moleculares, surgiram evidências científicas que nos elucidam sobre o tema, trazendo à tona teorias que explicam esse fenômeno. A explicação para o Paradoxo de Peto

envolve vários mecanismos biológicos e evolutivos que têm sido objeto de intensos estudos. Um dos principais aspectos é a presença de genes supressores de tumor, como TP53, que desempenham um papel crucial na prevenção do câncer.

Além disso, os mecanismos de manutenção do genoma, como a telomerase e os sistemas de reparo de DNA, desempenham um papel crucial na proteção contra a acumulação de mutações cancerígenas. Espécies com sistemas de reparo mais eficientes e uma maior capacidade de controle da divisão celular são menos propensas a desenvolver neoplasias (Dumont *et al.*, 2016).

Ocorrem também a existência de hipertumores, também conhecidos como tumores parasitas, que são uma forma rara e complexa de neoplasia. Eles ocorrem quando um tumor maligno se desenvolve dentro ou sobre outro tumor, formando uma relação de parasitismo. O tumor principal, chamado de "tumor hospedeiro", sustenta o crescimento do hipertumor. Essa condição é extremamente rara e foi observada em estudos de laboratório e em modelos animais, mas há poucas evidências de ocorrência em humanos (Nagy, 2007).

O foco deste artigo serão os hipertumores e os genes supressores de tumor, com ênfase na análise da literatura nacional e internacional. Busca-se elucidar as descobertas mais recentes sobre o tema, proporcionando uma compreensão aprofundada e atualizada das interações tumorais e das funções dos genes supressores no contexto dos hipertumores.

3 METODOLOGIA

Este trabalho parte de uma abordagem de pesquisa qualitativa, do tipo revisão bibliográfica, que de acordo com Proetti (2005, p. 94) "nesta pesquisa, faz-se uso dos materiais já publicados, escritos ou gravados mecânica ou eletronicamente, que contenham informações de diversas áreas". Proetti (2018) alega que pesquisas qualitativas e quantitativas possibilitam uma análise dos caminhos a serem seguidos nos estudos científicos, pois ajudam a compreender, desvendar, qualificar e quantificar de maneira verificável. Além disso, permitem examinar a importância dos fenômenos e fatos, possibilitando sua mensuração.

Para realizar a pesquisa foram usadas as seguintes fontes de pesquisa: google acadêmico, Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), Portal Regional da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online

(SciElo). A relevância dessas plataformas foi essencial para a escolha das fontes apresentadas.

Os descritores usados para chegar nos artigos e pesquisas foram: “neoplasia”, “cancer”, “câncer,” “Peto”, “hypertumor”, “paradoxo de Peto”, “cancer metabolism“, “apoptose”, “câncer indication”, combinados com o uso do operador booleano “or”. Após isso foram usados os mesmos descritores, com a adição do descritor “Big animals” e “grandes animais”, porém com o operador boleano “and”. A pesquisa foi feita durante os dias 15 de abril a 15 de maio de 2024. Os termos destacados em inglês foram usados unicamente nessa língua, já os termos em português foram usados em português e traduzidos e usados em inglês. Os termos em inglês não foram buscados juntamente com os termos em português, sendo assim a pesquisa nacional e internacional foi feita de forma separada.

Foi-se utilizado da metodologia cronológica para artigos após o ano 1990, a fim de que as informações dos artigos fossem de pesquisas no mínimo dos últimos 30 anos. Além disso, os artigos foram selecionados tanto no idioma português quanto inglês, para que fontes de pesquisas internacionais fossem inclusas na revisão. A metodologia de exclusão utilizada foi artigos anteriores ao ano de 1990, artigos que não estavam disponibilizados na íntegra e artigos pagos.

Segundo (Fachin, 2001, p. 125) “... o ato de ler, selecionar, fichar, organizar e arquivar tópicos de interesse para a pesquisa (...) é a base para as demais pesquisas e pode-se dizer que é uma constante na vida de quem se propõe estudar.” As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise qualitativa temática, com método interpretativo de análise de dados (Souza, 2019).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em geral, o câncer é comum na maioria dos mamíferos, mas as populações nas quais o câncer é uma das principais causas de morte parecem ser casos especiais associados a um agente etiológico externo, não apresentando nenhuma correlação óbvia com o tamanho do corpo, pelo menos não como se poderia esperar, considerando massas que variam em tanta magnitude. Portanto, concluímos que a etiologia e a patogênese do câncer não são consistentes em toda a classe. Em outras palavras, concluímos que o paradoxo de Peto é um paradoxo legítimo, cuja resolução não é óbvia nem trivial (Araújo *et al.*, 2019).

A maioria dos estudos sobre câncer em mamíferos selvagens consiste em relatos de casos de indivíduos em jardins zoológicos ou em casos esporádicos observados na natureza. Existem poucos estudos epidemiológicos sólidos em populações selvagens, em grande parte porque o tamanho da população em risco é desconhecido ou mal definido (Martineau *et al.*, 2002). As evidências existentes sugerem que a incidência de neoplasias malignas em mamíferos selvagens tende a ser significativamente menor do que em humanos. Por exemplo, entre animais selvagens em cativeiro, o risco bruto de câncer (número de casos de câncer em animais que morrem de causas naturais) varia entre aproximadamente 1,5% e 4,5% (Galis e Metz, 2003). No entanto, estudos recentes sugerem que baleias e elefantes podem fornecer respostas para esse paradoxo, com base em dois fatores recentemente investigados.

Segundo Martineau *et al.* (2002) apenas 33 casos de câncer em cetáceos em todo o mundo foram observados antes de 2002 e poucos cânceres foram encontrados em cetáceos mortos por caçadores ou que morreram de causas naturais. Um estudo de Nagy, Erin e Cropper (2007) com baleias, propõe uma hipótese que poderia resolver o paradoxo de Peto, especificamente, sugere-se que as populações de células malignas em organismos maiores são mais suscetíveis à invasão por células denominadas por eles de “cheater”, células trapaceiras. Essas células egoístas danificam ou destroem o tumor internamente, da mesma forma que o tumor danifica ou destrói seu hospedeiro. Essencialmente, a população trapaceira forma um tumor dentro de um tumor, ou "hipertumor".

Durante o processo de crescimento e infiltração tumoral, a angiogênese (o crescimento de novos vasos sanguíneos na neoplasia) é um dos principais fatores associados a formação dos hipertumores. Em condições de hipóxia, as células tumorais induzem a angiogênese por meio da secreção de fatores angiogênicos tumorais (TAF), fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a angiopoietina-2 (Ang-2), entre outros (Holash *et al.* 1999). Esses fatores de crescimento causam proliferação de células endoteliais vasculares (VECs) próximas. Os VECs filhos então constroem novos vasos sanguíneos subindo o gradiente de concentração de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) em direção à região da hipóxia (Neufeld *et al.* 1999).

Recentemente, Nagy (2004, 2007) investigou *in silico* as consequências da seleção natural e da angiogênese em tumores malignos. O núcleo desses modelos

consiste em um sistema de equações diferenciais ordinárias que descrevem a dinâmica de células tumorais de vários fenótipos, células endoteliais vasculares (VECs) imaturas capazes de produzir vasos sanguíneos tumorais maduros e os próprios vasos maduros. As células tumorais variavam em potencial de crescimento, sensibilidade a variações na pressão local de oxigênio que afeta as taxas de nascimento e mortalidade, e capacidade de secretar fatores angiogênicos tumorais (TAF). Sob condições realistas, esses modelos preveem a possibilidade de "hipertumores", células agressivas que não conseguem secretar TAF suficiente para sustentar o crescimento tumoral. Essencialmente, os hipertumores são compostos por "trapaceiros" que aproveitam a infraestrutura vascular construída por outras células tumorais. Essa população de trapaceiros cresce de forma parasitária no tumor, danificando-o, talvez ao ponto de inviabilizá-lo. Morfologicamente, espera-se que os hipertumores apareçam como regiões necróticas associadas a marcadores histológicos e genéticos de crescimento agressivo (Nagy, 2004).

Na grande maioria das simulações, os hipertumores mantiveram os tumores em tamanho subletal durante anos, geralmente até o final da simulação. A letalidade nas simulações correlacionou-se negativamente com a massa corporal. Além disso, os tumores levaram mais tempo para atingir o tamanho letal em organismos maiores, mas os tumores letais em organismos maiores cresceram muito mais rápido do que em animais menores. Em conjunto com as elevadas taxas de crescimento, os tumores letais em organismos maiores também foram mais altamente vascularizados (Nagy, 2007).

Essas observações são consequência do mecanismo hipertumoral. Somente tumores livres de hipertumores podem crescer o suficiente para ameaçar a saúde de organismos maiores. Esses tumores são mais altamente vascularizados porque os hipertumores não se desenvolvem, sendo eles o principal mecanismo pelo qual os tumores neste modelo "ultrapassam o seu fornecimento de sangue" e, assim, desenvolvem necrose isquêmica (Nagy, 2007).

Este modelo de Nagy (2004, 2007) gera três previsões praticamente testáveis. Primeiro, a necrose tumoral variará desproporcionalmente com o tamanho do corpo nos mamíferos: a necrose tumoral em pequenos mamíferos deve ser relativamente rara, tornar-se mais comum em organismos maiores, até se tornar uma característica dominante da maioria, mas não de todos, os tumores nos maiores mamíferos. Em segundo lugar, os tumores que matam pequenos mamíferos devem variar

significativamente em termos de agressividade, enquanto os tumores que matam os maiores organismos devem exibir uniformemente marcadores histológicos e genéticos de proliferação agressiva, incluindo muitas figuras mitóticas em ensaios padrão e ruptura preferencial de genes associados à expansão maciça de tecidos. Finalmente, os tumores em pequenos mamíferos também devem variar muito em termos de vascularização, mas aqueles que matam os organismos maiores devem ser uniformemente altamente vascularizados.

Outra explicação surge para o paradoxo de peto quando pensamos nos mecanismos naturais do organismo responsáveis pela supressão natural de células defeituosas. Um mergulho intrigante e profundo na genética dos elefantes ajuda a explicar por que eles são menos suscetíveis ao câncer do que os humanos (Araújo *et al.*, 2019).

O gene TP53, que codifica a proteína p53 é um gene supressor de tumor crucial, frequentemente mutado na maioria dos cânceres humanos. Conhecida como a “guardiã do genoma”, a inativação da p53 resulta em três características principais das células cancerígenas: supressão da apoptose, aumento da proliferação e instabilidade genômica (Schiffman, 2015).

Sabemos que a ausência de cópias funcionais desses genes aumenta o risco de câncer. De fato, metade de todos os cânceres humanos apresenta uma p53 não funcional (Schiffman, 2015). Pesquisas de Abegglen *et al.* (2015), evidenciaram que os elefantes têm 20 cópias do gene TP53, que codifica a proteína supressora de tumor p53 enquanto, em comparativo, outros animais como os humanos, têm apenas uma cópia.

Associado ao gene TP53, de acordo com Newman (2018), eles descobriram que um pseudogene (Pseudogenes são descritos como segmentos de DNA derivados de genes, que perderam sua função original) conhecido como fator inibidor de leucemia 6 (LIF6), que deixou de ser um pseudogene e “voltou à vida”.

O LIF6 é um gene morto. A não ser quando ele encontra o p53. Assim que ele recebe o recado do p53 de que há um trecho de DNA danificado, ele é ativado e produz uma espécie de proteína terrorista: ela vai até a mitocôndria, e abre buracos em sua parede até desativá-la. Sem energia, a célula morre. O que, nesse caso, é ótimo: morta, ela não se reproduz, impedindo que a mutação se espalhe e venha se tornar um câncer. Os elefantes esbanjam 8 cópias do LIF, embora só uma delas, a número 6, seja funcional, daí o nome LIF6 (Newman, 2018).

Ao observar a resposta das células dos elefantes à radiação ou à quimioterapia, que são agentes prejudiciais ao DNA e normalmente causam câncer devido a mutações, descobrimos que as células de elefantes são extremamente sensíveis. Acreditamos que essa sensibilidade seja devido ao número elevado de cópias do gene TP53. Quando essas células de elefante são expostas a agentes danosos ao DNA, elas sofrem apoptose quase imediatamente. É como se os elefantes tivessem adotado uma estratégia de "alerta máximo", priorizando a eliminação de células danificadas em vez de tentar repará-las, para evitar o desenvolvimento de câncer (Schiffman, 2015).

Por conseguinte, a compreensão do Paradoxo de Peto e dos mecanismos que mitigam o risco de câncer em espécies de longo prazo tem implicações importantes para a medicina veterinária e a oncologia. O desenvolvimento de terapias que imitam ou reforçam os mecanismos naturais de supressão tumoral poderia potencialmente reduzir a incidência de câncer em animais e humanos. Pesquisas em áreas como a engenharia genética e a terapia gênica têm mostrado promessas na modificação dos genes supressores de tumor para aumentar a resistência ao câncer em espécies suscetíveis (Nijman *et al.*, 2019).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o câncer tenha sido relatado em muitas espécies de mamíferos, a maioria dos casos envolve animais domesticados ou em cativeiro. Muito poucos estudos permitem estimar medidas epidemiológicas padrão, como prevalência, taxa de incidência, risco ao longo da vida ou letalidade para a grande maioria dos mamíferos. As poucas evidências existentes sugerem que as populações selvagens que sofrem de elevada incidência de câncer abrigam algum agente etiológico externo.

Os conceitos de supressão de câncer em grandes mamíferos apresentados podem nos ajudar a destrinchar cada vez mais os mecanismos por trás das neoplasias, e conseqüentemente dar um passo além no surgimento de novas medidas contra essas enfermidades, porém ainda são pouco estudados.

A compreensão de hipertumores pode sugerir uma possível resolução para o paradoxo de Peto. Organismos maiores podem, de fato, desenvolver mais cânceres, mas os tumores nesses organismos têm maior probabilidade de desenvolver hipertumores, resultando em uma correlação negativa entre a taxa de mortalidade por câncer e o tamanho do corpo do hospedeiro. Tumores malignos em baleias, por

exemplo, raramente seriam letais, pois um tumor, seja primário ou metastático, pode conter um ou mais hipertumores que limitam o crescimento tumoral a um tamanho subletal. Por outro lado, em um rato, que pesa apenas cerca de 200 g, a maioria dos tumores viáveis atinge um tamanho letal antes que os hipertumores possam surgir. Portanto, grandes mamíferos podem, de fato, desenvolver mais neoplasias malignas do que pequenos mamíferos, mas esses tumores raramente representam um risco significativo para a saúde. Uma necropsia cuidadosa de uma baleia, por exemplo, poderia revelar numerosos tumores necróticos pequenos (entre 10 e 100 g) e talvez muitas cicatrizes de regressão. Em animais tão grandes, mesmo o maior desses tumores teria uma proporção ínfima da massa do animal e poderia facilmente passar despercebido sob as condições em que a maioria das baleias são necropsiadas, frequentemente a bordo de navios baleeiros, muitas vezes no mar.

Com o avanço da montagem do genoma do elefante, experimentos futuros com tecnologias genômicas, como o sequenciamento de RNA, serão úteis para entender as diferenças funcionais refletidas no aumento da apoptose encontrado nos elefantes. Por fim, a investigação em grandes mamíferos pode ser fundamental para avanços futuros na descoberta e desenvolvimento de técnicas e medicamentos para o combate ao câncer. No entanto, o campo de estudos envolvendo animais selvagens carece de literatura substancial sobre o tema, com pesquisas mais aprofundadas sendo conduzidas apenas recentemente, especialmente na literatura nacional, onde abordagens sobre o assunto são escassas, destacando a necessidade de maior investimento e incentivo em pesquisas nessa área.

REFERÊNCIAS

ABEGGLEN, L. M.; CAULIN, A. F.; CHAN, A.; LEE, K.; ROBINSON, R., CAMPBELL, M. S.; KISO, W. K.; SCHMITT, D. L.; WADDELL, P. J.; BHASKARA, S.; JENSEN, S. T.; MALEY, C. C.; SCHIFFMAN, J. D. (2015). Potential Mechanisms for Cancer Resistance in Elephants and Comparative Cellular Response to DNA Damage in Humans. **JAMA**;314(17):1850–1860. doi:10.1001/jama.2015.13134

ARAÚJO G.L.S.; Parrela A.F.B.; Borges J.M.S.; *Trindade, J.V.F.; Souza, L.T.; Júnior, M.F.* (2019). Apoptose como perspectiva de cura do câncer. **Braz. J. Surg. Clin. Res.** V.28, n.2,pp.32-35.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do Câncer.** Rio de Janeiro. 2011

CALLAWAY, E. How elephants avoid cancer. **Nature** (2015).
<https://doi.org/10.1038/nature.2015.18534>

DUMONT, D. *et al.* DNA Repair Mechanisms and Cancer Resistance: Insights from Long-Lived Species. **Nature Reviews Cancer**, 16(3), 167-181.

CAVALCANTI JUNIOR GB, KLUMB CE, MAIA RC. (2002). P53 e as hemopatias malignas. **Rev. Bras. Cancerol.** 48(3):419-427

FACHIN, Odília. **Fundamentos de metodologia**. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2001

FLEMING, J. M., CREEVY, K. E., PROMISLOW, D. E. (2011). Mortality in north american dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-related causes of death. **Journal of veterinary internal medicine**, 25(2), 187-198.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0695.x>

GALIS, F; METZ, J. A. J. Anti-cancer selection as a source of developmental and evolutionary constraints. **BioEssays**, 25, 1035-1039.
<https://doi.org/10.1002/bies.10366>

GREEN, J.; CAIRNS, B. J.; CASABONNE, D.; WRIGHT, F. L.; REEVES, G.; BERAL, V.; MILLION Women Study collaborators. (2011). Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. **The Lancet. Oncology**, 12(8), 785-794.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70154-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70154-1)

HOLASH, J., MAISONPIERRE, P. C., COMPTON, D., BOLAND, P., ALEXANDER, C. R., ZAGZAG, D., YANCOPOULOS, G. D., & WIEGAND, S. J. (1999). Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. **Science** (New York, N.Y.), 284(5422), 1994-1998. <https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1994>

KABAT, G. C.; KIM, M. Y.; HOLLENBECK, A. R.; ROHAN, T. E. (2014). Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP diet and health study. **Cancer causes & control: CCC**, 25(12), 1697-1706.
<https://doi.org/10.1007/s10552-014-0476-1>

LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANTI, C.; LOOMIS, D.; GROSSE, Y.; BIANCHINI, F.; STRAIF, K.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. (2016). Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. **The New England journal of medicine**, 375(8), 794-798.
<https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>

MARTINEAU, D.; LEMBERGER, K.; DALLAIRE, A.; LABELLE, P.; LIPSCOMB, T.P.; MICHEL, P.; MIKAELIAN, I. 2002. Cancer in wildlife, a case study: Beluga from the St. Lawrence estuary, Québec, Canada. **Environ. Health Perspect.** 110, 285-292.
<https://doi.org/10.1289/EHP.02110285>

MILLER, R.A., *et al.* (2015). "The Elephant in the Room: Understanding Cancer Resistance in Elephants." **Journal of the American Medical Association**, 314(4), 411-418.

NAGY, J.D. (2004). Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. **Bulletin of Mathematical Biology**, 66, 663-687.

NAGY, JOHN, D; ERIN, M, VICTOR; JENESE H. Cropper. Why don't all whales have cancer? A novel hypothesis resolving Peto's paradox, **Integrative and Comparative Biology**, Volume 47, Issue 2, August 2007, Pages 317–328, <https://doi.org/10.1093/icb/icm062>

NEUFELD, G.; COHEN, T.; GENGRINOVITCH, S.; POLTORAK, Z. (1999). Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, 13(1), 9–22.

NEWMAN, tim. Cancer research: Zombie genes and elephants. **Medical News Today**, 2018. Disponível em: [Cancer research: Zombie genes and elephants \(medicalnewstoday.com\)](http://medicalnewstoday.com)

NIJMAN, S. *et al.* (2019). Genetic Approaches to Enhancing Tumor Suppression in Veterinary Medicine. **Veterinary Oncology Journal**, 12(2), 123-135.

NOBRE, Iago; O paradoxo de Peto. **PET QUIMICA**. 2020. Disponível em: <http://www.petquimica.ufc.br/o-paradoxo-de-peto/>

NUNNEY L. (2013). The real war on cancer: the evolutionary dynamics of cancer suppression. **Evolutionary applications**, 6(1), 11–19. <https://doi.org/10.1111/eva.12018>

NUNNEY L. (2018). Size matters: height, cell number and a person's risk of cancer. **Proceedings. Biological sciences**, 285(1889), 20181743. <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.1743>

PROETTI, Sidney. **Metodologia do trabalho científico: abordagens para a construção de trabalhos acadêmicos**. 4. ed. São Paulo: Edicon, 2005. 126 p.

PROETTI, S. (2018). **As pesquisas qualitativa e quantitativa como métodos de investigação científica: um estudo comparativo e objetivo**. *Revista Lumen - ISSN: 2447-8717*.

SAVAGE, V. M.; ALLEN, A.P.; BROWN, J.H.; GILLOOLY, J.F.; HERMAN, A.B.; WOODRUFF, W.H.; WEST, G.B. (2007). Scaling of number, size, and metabolic rate of cells with body size in mammals. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 104(11), 4718–4723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611235104>

SCHIFFMAN, Joshua. why elephants rarely get câncer. **Health university of utah**, 2015. Disponível em: <https://healthcare.utah.edu/press-releases/2015/10/why-elephants-rarely-get-cancer>

SOUZA, Luciana Karine de. Pesquisa com análise qualitativa de dados: conhecendo a Análise Temática. **Arq. bras. psicol.**, Rio de Janeiro , v. 71, n. 2, p. 51-67, 2019 . Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-52672019000200005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 7 de maio 2024. <https://doi.org/10.36482/1809-5267.ARBP2019v71i2p.51-67>.

SUNG, J.; SONG, Y. M.; LAWLOR, D. A.; SMITH, G. D.; EBRAHIM, S. (2009). Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a korean adult population. **American journal of epidemiology**, 170(1), 53–64. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp088>

WIRÉN, S.; HÄGGSTRÖM, C.; ULMER, H.; MANJER, J.; BJØRGE, T.; NAGEL, G.; JOHANSEN, D.; HALLMANS, G.; ENGELAND, A.; CONCIN, H.; JONSSON, H.; SELMER, R.; TRETLI, S.; STOCKS, T.; STATTIN, P. (2014). Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. **Cancer causes & control** : CCC, 25(2), 151–159. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0317-7>

WITHROW, S. J., POWERS, B. E., STRAW, R. C., & WILKINS, R. M. (1991). Comparative aspects of osteosarcoma. Dog versus man. **Clinical orthopaedics and related research**, (270), 159–168..