

RESISTÊNCIA DE CÂNCER NOS CETÁCEOS E O PARADOXO DE PETO: REVISÃO DE LITERATURA

Ilaiane Fabri

Enfermeira e Bióloga. Prof.^a M.^a do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Amparense - UNIFIA

Resumo: Os cetáceos constituem um conjunto variado e disseminado de mamíferos marinhos placentários que ocupam completamente o meio aquático, pertencentes à ordem Cetacea. A análise da resistência ao câncer em cetáceos está intrinsecamente relacionada ao chamado Paradoxo de Peto, que propõe que seres maiores e mais duradouros teriam uma incidência mais elevada de câncer devido ao maior número de divisões celulares durante a vida. Contudo, os cetáceos desenvolveram mecanismos biológicos que inibem o crescimento de tumores, tornando-se um modelo pertinente para estudos biomédicos e progresso da oncologia comparada. Entender esses processos pode proporcionar percepções úteis para a criação de novas abordagens terapêuticas na medicina humana.

Palavras chave: Cetáceos, Jubarte, câncer

Abstract: Cetaceans are a diverse and widespread group of placental marine mammals that completely inhabit the aquatic environment and belong to the order Cetacea. The analysis of cancer resistance in cetaceans is intrinsically related to the so-called Peto Paradox, which proposes that larger and more durable beings would have a higher incidence of cancer due to the greater number of cell divisions during life. However, cetaceans have developed biological mechanisms that inhibit tumor growth, making them a relevant model for biomedical studies and progress in comparative oncology. Understanding these processes can provide useful insights for the creation of new therapeutic approaches in human medicine.

Key words: : Cetacea, Humpback Whale, câncer.

Introdução

Os cetáceos constituem um conjunto variado e disseminado de mamíferos marinhos placentários que ocupam completamente o meio aquático, pertencentes à ordem Cetacea. Nesta ordem, há duas subcategorias distintas: os mysticetos, também chamados de baleias de barbatanas, e os odontocetos, também chamados de baleias de dentes. Essas duas subordens divergiram cerca de 40 milhões de anos atrás. Os mysticetos criaram placas queratinizadas de longa e fina espessura que se projetam da mandíbula superior, utilizadas para filtrar plâncton e pequenos peixes da água, após a perda de dentes (RANGEL, 2021). Os cetáceos, além de suas singularidades anatômicas e comportamentais, também fascinam os cientistas pela sua baixa taxa de câncer, um fenômeno que contradiz as expectativas baseadas no tamanho e na longevidade desses seres (CAULIN; MALEY, 2011).

As baleias alcançaram um grande tamanho corporal, o que lhes possibilitou acumular grandes quantidades de gordura e fazer migrações sazonais para zonas de reprodução em águas mais quentes. Em contrapartida, os odontocetos criaram sistemas de ecolocalização avançados, que emitem sequências rápidas de cliques de alta frequência e analisam os retornos modificados desses sons para determinar distâncias, dimensões, formas e texturas de objetos (RANGEL, 2021).

Este sistema é parecido com o sonar empregado pelos morcegos, com quem as baleias compartilham algumas semelhanças. Numerosas espécies de baleias têm uma expectativa de vida extensa, sendo que alguns membros da subordem mysticeti podem viver até 100 anos. Adicionalmente, tais animais exibem uma impressionante resistência ao surgimento de câncer, como evidenciado pelo paradoxo de Peto, que ressalta a relação entre mecanismos de resistência ao câncer e a longevidade (RANGEL, 2021).

Quatro das cinco espécies de mamíferos com a expectativa de vida mais longa são as baleias, destacando sua notável longevidade em relação a outros mamíferos (RANGEL, 2021).

O câncer persiste como uma das principais causas de morte globalmente, sendo responsável por uma em cada seis óbitos, sendo apenas superado por doenças cardiovasculares em nações industrializadas. A complexidade dessa doença é influenciada por diversos fatores, incluindo predisposição genética e exposição a agentes cancerígenos no meio ambiente. As células cancerosas possuem a habilidade de se multiplicar em múltiplos órgãos e se disseminar para outras regiões do

corpo, prejudicando o funcionamento dos sistemas biológicos através de mecanismos ainda incompreendidos (SCHRAVERUS, PAGE 2022).

Apesar de muitos progressos terem sido alcançados através de pesquisas *in vitro* e *in vivo*, incluindo animais geneticamente modificados, é crucial valorizar a colaboração com pesquisadores e veterinários que lidam com animais domésticos e selvagens, particularmente aqueles abrigados em zoológicos e santuários. Por exemplo, em algumas espécies, como elefantes africanos e baleias-da-Groenlândia, o risco de câncer é consideravelmente menor em relação a humanos e outros animais. Pesquisas clínicas e pré-clínicas indicam variações notáveis na prevalência de câncer entre espécies, o que é atribuído à singularidade do crescimento tumoral a nível celular, conforme ilustrado pelo paradoxo de Peto (SCHRAVERUS, PAGE 2022).

A análise da resistência ao câncer em cetáceos está intrinsecamente relacionada ao chamado Paradoxo de Peto, que propõe que seres maiores e mais duradouros teriam uma incidência mais elevada de câncer devido ao maior número de divisões celulares durante a vida (PETO et al., 1975). Contudo, os cetáceos desenvolveram mecanismos biológicos que inibem o crescimento de tumores, tornando-se um modelo pertinente para estudos biomédicos e progresso da oncologia comparada (TOLLIS; BELLERI; BOISSINOT, 2019).

Entender esses processos pode proporcionar percepções úteis para a criação de novas abordagens terapêuticas na medicina humana. Portanto, esta pesquisa investiga as adaptações biológicas que tornam os cetáceos menos propensos ao câncer, examinando desde a genética até os processos celulares que contribuem para essa resistência.

Neste cenário, o propósito desta pesquisa é analisar o conhecimento atual acerca das baleias com o intuito de compreender os possíveis processos moleculares que favorecem sua longa vida e resistência ao câncer.

Justificativa: entender como os cetáceos enfrentam o câncer em seu habitat natural pode auxiliar na compreensão dos impactos de elementos ambientais e comportamentais na ocorrência e evolução do câncer. Isso pode resultar em um entendimento mais aprofundado dos perigos ambientais para a saúde humana e fornecer estratégias de prevenção do câncer para populações humanas expostas a esses mesmos elementos.

Método

Tratou-se de revisão integrativa da literatura, cujo objetivo foi identificar e incluir a análise de pesquisas relevantes da biologia molecular.

O levantamento desse estudo foi demarcado às seguintes etapas: identificação da pergunta norteadora, estabelecimento de descritores e dos critérios para inclusão/exclusão de artigos; seleção dos artigos; categorização dos estudos; definição das informações a serem extraídas dos trabalhos revisados; análise e discussão a respeito das produções científicas.

Após consulta nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) identificaram-se os respectivos descritores em português: Cetáceos, Jubarte, câncer e em inglês: Cetacea, Humpback Whale, câncer.

Foi realizada uma revisão de estudos na literatura científica nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, academic.oup.com, royalsocietypublishing.org.

Os critérios de inclusão adotados neste estudo foram: artigos que abordassem os cetáceos e as baleias jubartes e a resistência ao câncer, publicados nos últimos dez anos, estar disponível eletrônica e gratuitamente na íntegra; ser classificado como artigo original. Foram excluídos artigos que não abordassem a temática estudada.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados quinze artigos que respondiam à pergunta norteadora: porque baleias são resistentes ao câncer?

Para analisar os artigos foi realizada leitura analítica para classificar as informações contidas nas fontes para facilitar o alcance de respostas a pergunta norteadora da pesquisa.

A Sobrevivência dos Cetáceos ao Câncer: Características Biológicas e Mecanismos de Resistência

O paradoxo de Peto e a resistência ao câncer nos cetáceos surgem como tópicos complexos e interligados na extensa e rica biologia evolutiva. Estes tópicos são vitais e fundamentais na relevante área da oncologia contemporânea, que procura entender e tratar essa enfermidade complexa. A literatura científica existente, que se expandiu e se diversificou ao longo dos anos, fornece uma avaliação completa e minuciosa de como vários fatores interagem, incluindo a obesidade, o estresse ambiental e vários aspectos da evolução, afetando tanto a incidência quanto a resistência ao câncer em espécies com longa vida e elevada massa corporal (Silva, 2021).

Esses elementos interligados contribuem de maneira significativa para uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos naturais que protegem esses animais fascinantes em seu habitat, bem como suas adaptações singulares ao meio ambiente onde habitam. Este saber oferece perspectivas valiosas que podem ser empregadas na investigação do câncer em humanos e na preservação de espécies em risco, destacando a relevância da preservação da biodiversidade e a necessidade de manter o equilíbrio ecológico em nossos oceanos e mares. A conexão entre a biologia dos cetáceos e a oncologia também indica possibilidades promissoras de cooperação transdisciplinar entre biólogos, oncologistas e defensores da conservação (Silva, 2021).

Um estudo indicou que os processos biológicos por trás dessa ligação ainda não estão totalmente esclarecidos, apesar de se sugerir que a produção de hormônios e citocinas originadas do tecido adiposo têm um papel crucial e essencial na formação de tumores. Ademais, a intervenção nutricional com ácidos graxos ômega 3 é apontada como uma tática possível e promissora para atenuar os efeitos inflamatórios ligados à obesidade. Isso evidencia a urgência de mais pesquisas experimentais que possam validar e confirmar essas estratégias e suas consequências no tratamento e prevenção da enfermidade (Daros Costa, 2014).

Sob uma visão evolutiva mais ampla, debatem o intrigante paradoxo de Peto, que destaca de forma notável que animais de grande porte e longa vida, como os cetáceos, exibem uma taxa de câncer que parece ser reduzida em relação a outras espécies. Os autores conduziram uma análise minuciosa da literatura disponível sobre a evolução do câncer, sustentando que a variedade de estratégias evolutivas empregadas para evitar o surgimento de câncer em diversas espécies ao longo do tempo pode contribuir para a compreensão da resistência observada em cetáceos. A avaliação realizada indica que a seleção

positiva e a estabilidade genômica são elementos cruciais e fundamentais na formação da resistência ao câncer em cetáceos. No entanto, a complexidade dos processos subjacentes e as interações genéticas ainda requerem um estudo mais detalhado e meticuloso (Albuquerque et al., 2018).

A pesquisa destaca que a resistência à morte celular programada e a imortalidade replicativa são atributos que, de forma paradoxal, podem aumentar a incidência de câncer. Isso contradiz a percepção comum de que a resistência ao câncer é sempre uma tática evolutiva vantajosa para a sobrevivência da espécie. Os autores também ressaltam a urgência em padronizar as análises estatísticas e metodológicas empregadas em pesquisas comparativas no campo, o que poderia simplificar a compreensão dos resultados alcançados e auxiliar na descoberta de novas possibilidades em tratamentos e prevenção eficientes contra o câncer. Esta perspectiva sistemática, levando em conta a complexidade das interações biológicas e a evolução das espécies, tem potencial para promover progressos significativos na medicina e na biologia do câncer (Perillo et al., 2024).

As baleias criaram estratégias de adaptação para sobreviver em ambientes com baixos níveis de oxigênio. Esta capacidade deve possuir uma quantidade significativa de hemoglobina e mioglobina, que aprimoram o transporte e o armazenamento de oxigênio no corpo. Ademais, seu coração tem um mecanismo único que salvaguarda as telas contra os efeitos da ausência de oxigênio (RANGEL, 2021).

Estudos genéticos sugerem que as baleias têm mutações específicas em genes responsáveis pela sinalização da insulina, um elemento que já foi ligado à resistência ao câncer em outras espécies. Além disso, identificou-se uma variante única de uma enzima de reparo do DNA, conhecida como NEIL1, além de mudanças em genes envolvidos na replicação e reparação do material genético. Essas alterações ajudam a diminuir as mutações no DNA e a prevenir o aparecimento de tumores (RANGEL, 2021).

Uma pesquisa recente mostrou que os cetáceos contêm pelo menos sete genes que suprimem tumores, altamente selecionados pela evolução. Ademais, a velocidade com que esses animais ganham e perdem genes é muito superior à de outros mamíferos, sendo encontradas duplicações em 71 genes ligados ao reparo do DNA, metabolismo da glicose e morte celular programada (apoptose). Essas particularidades indicam que as baleias não só desenvolveram resistência ao câncer, mas também mecanismos que atrasam o processo de envelhecimento (RANGEL, 2021).

O meio aquático pode desempenhar um papel crucial na defesa contra o câncer. Certos anfíbios aquáticos, como a rã *Xenopus laevis*, também exibem baixa prevalência da enfermidade, provavelmente por conta de um sistema imunológico especializado e de um mecanismo de apoptose extremamente

eficaz. Essas modificações possibilitam a rápida eliminação de células defeituosas, prevenindo sua transformação em tumores (RANGEL, 2021).

Especialistas descobriram mais de 3.260 genes em cetáceos que evidenciam evidências de evolução adaptativa, particularmente em processos como a comunicação celular e a adesão celular, essenciais para evitar o surgimento e a disseminação do câncer. Devido ao papel crucial das moléculas de adesão na invasão e disseminação de tumores, a evolução dos cetáceos parece ter sofrido alterações favoráveis nesses mecanismos para assegurar a defesa contra o câncer, mesmo com o crescimento do corpo (Tollis et al., 2019).

Além disso, genes ligados à imunidade mediada por células B também sofreram rápida evolução, sugerindo que os cetáceos podem ter desenvolvido uma resposta imunológica mais eficaz, não apenas contra agentes patogênicos, mas também contra tumores. Outra descoberta significativa diz respeito a genes associados à ativação do sistema complementar, um elemento do sistema imunológico que pode interferir na eliminação de células cancerosas (Tollis et al., 2019).

Quando combinados, esses artigos oferecem uma fundamentação abrangente e completa para uma investigação mais aprofundada da resistência ao câncer em cetáceos, particularmente sob a perspectiva do intrigante paradoxo de Peto. Eles expõem a complexidade dos vários elementos que influenciam essa resistência e enfatizam a necessidade de uma abordagem genuinamente multidisciplinar para entender de maneira mais aprofundada e completa este fenômeno fascinante e singular que se manifesta na biologia marinha.

Análise do paradoxo de Peto em estudos epidemiológicos

O estudo do paradoxo de Peto em pesquisas epidemiológicas tem despertado um interesse cada vez maior na biologia comparada, especialmente levando em conta a aparente contradição entre o tamanho corporal considerável e a prevalência de câncer em diversas espécies de animais. O primeiro trabalho, recentemente divulgado, examina minuciosamente e extensamente a ligação possível entre a amplificação de genes supressores de tumor e o risco de câncer. Ele sugere que elementos como a taxa de mutação celular e o número total de mutações necessárias para o surgimento do câncer são cruciais e essenciais na solução deste paradoxo intrigante e frequentemente confuso (Caulin et al., 2015).

Recentemente, foi conduzida uma revisão sistemática que amplia consideravelmente o entendimento do paradoxo de Peto, que se refere à conexão entre o tamanho do corpo de um animal e a sua taxa de ocorrência de câncer. Esta pesquisa sustenta que a evolução dos organismos vivos testou

diversas táticas para aprimorar a resistência ao câncer, particularmente em animais de vida longa, que têm uma expectativa de vida bastante longa (Perillo et al., 2024).

O câncer geralmente está ligado à idade e ao tamanho do corpo. No entanto, curiosamente, espécies maiores e mais longas não têm taxas de mortalidade por câncer superiores às de espécies menores e de vidas mais curtas. Este fenômeno é conhecido como Paradoxo de Peto e indica que, ao longo da evolução, seres maiores desenvolveram métodos eficazes para suprimir o câncer, assegurando assim seu desenvolvimento e multiplicação. No momento, estudos tentam identificar os elementos genéticos que conferem essa proteção em espécies de grande porte, auxiliando na compreensão de como esses animais previnem a evolução da doença (Tollis et al., 2019).

Os escritores descobriram que espécies como o elefante africano, por exemplo, têm várias cópias do gene TP53, o que indica fortemente que a diversidade genética nessas espécies pode ter um papel crucial e significativo na resistência ao câncer. No entanto, ainda são necessárias validações experimentais sólidas e robustas para tais observações e conclusões iniciais. Este estudo não só ressalta a complexidade intrínseca do paradoxo de Peto, que tem atraído a atenção de cientistas ao longo dos anos, mas também enfatiza a urgência de estudos adicionais e mais detalhados sobre os vários mecanismos genéticos que estão por trás deste fenômeno fascinante e desafiador que ainda suscita interesse e discussão na comunidade científica (Caulin et al., 2015).

Ao avançar para 2020, eles tratam do assunto de uma forma totalmente distinta do que já foi visto, concentrando-se de forma bastante minuciosa na escala alométrica do risco de câncer entre as diversas espécies que habitam nosso planeta. Eles debatem como essa complexa e diversificada relação entre o tamanho do corpo e a taxa de divisão celular pode impactar de forma significativa e significativa a prevalência de câncer em várias espécies. Eles apresentam uma análise completa e minuciosa que indica que a diminuição na taxa de divisão das células-tronco em espécies de maior porte poderia igualar seu risco de câncer ao nível de risco já estabelecido para os humanos (Kempes et al., 2020).

Esta pesquisa inovadora, que se sobressai em sua metodologia, reforça as análises anteriores ao realçar a relevância incontestável da fisiologia e da biologia celular para entender o intrigante e desafiador paradoxo de Peto. No entanto, ainda não foi possível estabelecer uma ligação direta e positiva entre os genes que suprimem tumores e um crescimento considerável na massa corporal. O estudo, bastante extenso, ressalta a complexidade das interações biológicas e as sutilezas que envolvem a compreensão do desenvolvimento do câncer. Ele propõe que a taxa de crescimento e divisão celular pode ser um elemento crucial e de grande importância a ser levado em conta em futuras e rigorosas

pesquisas sobre o risco de câncer em diversos organismos que coexistem em nosso ecossistema (Kempes et al., 2020).

Por fim, a revisão sistemática apresentada no artigo de Perillo et al., 2024, examina as diversas táticas evolutivas que as espécies desenvolveram para atenuar o câncer, mesmo em situações de longevidade e grande massa corporal. Os escritores defendem que o paradoxo de Peto surge da evolução de uma variedade de mecanismos que favorecem a resistência ao câncer, como a estabilidade genômica e a imortalidade da replicação. Contudo, também admitem as restrições metodológicas nas investigações comparativas, que podem limitar a interpretação do fenômeno. A análise ressalta a diversidade dos métodos empregados nos estudos, o que complica a síntese quantitativa dos resultados. Além disso, propõe que o estudo de mecanismos biológicos comuns pode abrir novos caminhos para a criação de fenótipos resistentes ao câncer.

Quando analisados em conjunto e de maneira integrada, esses três artigos proporcionam uma perspectiva ampla, aprofundada e crítica das metodologias modernas e contemporâneas empregadas para compreender o intrigante e desafiador paradoxo de Peto. Estes estudos evidenciam não só a complexidade do problema, mas também as várias e variadas táticas que a evolução pode ter utilizado ao longo da história para combater a ocorrência de câncer em seres que variam em tamanho, forma e longevidade (Beghelli, 2022), (do Valle, 2021).

Esta avaliação proporciona um entendimento mais profundo e minucioso de como diversas espécies lidam com os perigos e perigos que o câncer representa em suas existências, considerando uma variedade de elementos como metabolismo, taxa de crescimento e características genéticas. Ademais, essa discussão possibilita novas pesquisas e reflexões acerca da conexão entre evolução e câncer, destacando áreas ainda pouco exploradas do saber biológico que podem ser fundamentais para progressos futuros na medicina e na biologia (Beghelli, 2022) (do Valle, 2021).

Análise do Genoma

Com o progresso científico, já foi possível decifrar o material genético de algumas espécies de baleias. Estes dados são fundamentais para compreender como esses animais conseguem sobreviver por tanto tempo e, simultaneamente, adquirir resistência ao câncer. Com base nessas sequências genéticas, os cientistas conseguem identificar mecanismos biológicos que favorecem a longevidade e a defesa contra tumores, possibilitando novas descobertas no campo da saúde (RANGEL, 2021). (figura 1).

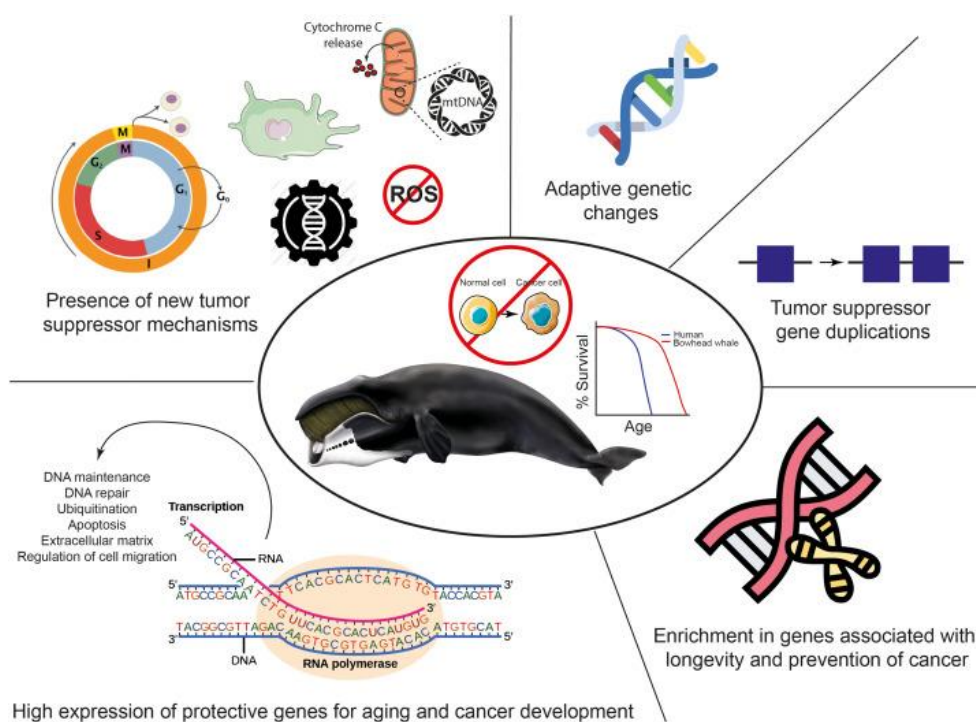


Figura 1: LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro. Decifrando os segredos da baleia para ter uma vida longa. *Gerontologia Experimental*, v. 151, p. 111425, 2021.

Estudos recentes sobre o material genético das baleias forneceram dados importantes sobre os processos que as tornam tão longevas e resistentes ao câncer. Pesquisas apontam que esses mamíferos têm duplicações em genes que suprimem tumores, uma maior presença de genes associados à longevidade e modificações genéticas que melhoram a função de certas proteínas. Adicionalmente, observou-se uma alta expressão de genes ligados à conservação e reparação do DNA, bem como a processos como a apoptose e a regulação da migração das células. Esses atributos estão diretamente associados à longa expectativa de vida desses animais e à sua reduzida prevalência de câncer (RANGEL, 2021).

Uma informação intrigante é que o genoma da baleia-da-groenlândia apresenta um grande número de elementos transponíveis (TEs), especialmente os elementos LINE-1, também presentes na baleia-jubarte. Normalmente, esses componentes genéticos são altamente mutagênicos e se tornam mais ativos com o avanço da idade, ou estão ligados a enfermidades como o câncer. Contudo, as baleias têm uma taxa de mutação diminuída, o que pode restringir a criação e expansão de tumores. Assim como os ratos-toupeira-nus, esses cetáceos possuem mecanismos que impedem a ação dessas possíveis retrotransposições, incluindo proteínas específicas, enzimas de reparo do DNA e processos epigenéticos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para validar essas suposições (RANGEL, 2021).

Adicionalmente, identificaram-se alterações genéticas adaptativas na baleia-da-groenlândia, particularmente nos genes ERCC1, HDAC1 e HDAC2. Esses genes têm funções cruciais na regulação da transcrição, na estruturação da cromatina, na reparação do DNA e no gerenciamento do ciclo celular. Eles também participam de processos vitais, como a sinalização de receptores de crescimento e mecanismos de morte celular programados, que contribuem para prevenir o aparecimento de células cancerígenas (RANGEL, 2021).

Esses achados sublinham a relevância da análise do DNA de baleias para entender mais profundamente os processos de longevidade e resistência ao câncer, podendo conduzir a novas estratégias na pesquisa biomédica e na criação de terapias para enfermidades humanas (RANGEL, 2021).

Conclusão

Esta pesquisa analisou as principais provas de que os cetáceos, apesar de sua envergadura e longevidade, exibem uma notável resistência ao câncer, contrariando o Paradoxo de Peto. O estudo mostrou que as particularidades biológicas dos cetáceos, como a eficácia de seus sistemas de reparo de DNA e a existência de mecanismos genéticos e celulares adaptativos, têm um papel fundamental na prevenção do surgimento de tumores. Essas adaptações, que envolvem uma maior expressão de genes que suprimem tumores e táticas para controlar a apoptose, possibilitam que esses animais sobrevivam por longos períodos sem exibir a mesma taxa de incidência de câncer vista em outras espécies de tamanho similar.

Além disso, o estudo do Paradoxo de Peto, que propõe que seres maiores e mais duradouros apresentam maior chance de desenvolver câncer devido ao maior número de divisões celulares, foi expandido com novos dados sobre cetáceos, contestando a teoria convencional e levantando questões intrigantes acerca da evolução da resistência ao câncer. A identificação desses mecanismos não só proporciona uma nova visão sobre a biologia dos cetáceos, mas também abre caminho para estudos futuros em oncologia comparativa, com potencial para a criação de novas abordagens terapêuticas no enfrentamento do câncer em seres humanos.

Em suma, esta pesquisa ressalta a relevância do estudo sobre cetáceos como modelo biológico para compreender a resistência ao câncer, bem como a necessidade de estudos mais aprofundados sobre as características genéticas e biológicas desses animais. Entender os processos de prevenção do câncer em cetáceos pode trazer contribuições significativas para a medicina, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento e prevenção do câncer em animais de grande porte, como o ser humano.

Referências

- ALBUQUERQUE, T. A. F.; DRUMMOND DO VAL, L.; DOHERTY, A.; PEDRO DE MAGALHÃES, J. From humans to hydra: patterns of cancer across the tree of life. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 19 fev. 2025.
- BEGHELLI, F. G. de S. O Livro de Babel–Humanidade em Crise. 2022. Disponível em: <[link do HTML, se houver]>. Acesso em: 19 fev. 2025.
- CAULIN, A. F.; GRAHAM, T. A.; WANG, L. S.; MALEY, C. C. Solutions to Peto's paradox revealed by mathematical modelling and cross-species cancer gene analysis. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 19 fev. 2025.
- CAULIN, A. F.; MALEY, C. C. Peto's paradox: evolution's prescription for cancer prevention. *Trends in Ecology & Evolution*, v. 26, n. 4, p. 175-182, 2011.
- DAROS COSTA, R. A associação da obesidade na fisiopatologia do câncer mamário. 2014. Acesso em: 19 fev. 2025.
- LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro. Decifrando os segredos da baleia para ter uma vida longa. *Gerontologia Experimental*, v. 151, p. 111425, 2021.
- PERILLO, M. et al. Peto's paradox: Nature has used multiple strategies to keep cancer at bay while evolving long lifespans and large body masses. A systematic mini-review. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 19 fev. 2025.
- PETO, R.; ROE, F. J.; LEE, P. N.; LEVIN, M. M.; DAVIS, W. Cancer and aging in mice and men. *British Journal of Cancer*, v. 32, p. 411-426, 1975.
- REEVES, R. R.; STEWART, B. S.; CLAPHAM, P. J.; POWELL, J. A. Guide to Marine Mammals of the World. New York: Alfred A. Knopf, 2002.
- SCHRAVERUS, Hélène; LARONDELLE, Yvan; PAGE, Melissa M. Beyond the Lab: What We Can Learn about Cancer from Wild and Domestic Animals. *Cancers*, v. 14, n. 24, p. 6177, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14246177>.
- SILVA, P. M. P. Do mar à mesa: sigamos o peixe: estratégias sociais e transfiguração do pescado em contexto marítimo e turístico–o caso de Sesimbra. 2021. Disponível em: <https://www.iscte-iul.pt>. Acesso em: 19 fev. 2025.
- TOLLIS, M.; BELLERI, A.; BOISSINOT, S. Comparative genomics reveals accelerated evolution in conserved pathways during the evolution of large-bodied cetaceans. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 286, n. 1899, p. 2019-2035, 2019.
- TOLLIS, Marc et al. Retorne ao mar, fique enorme, vença o câncer: uma análise dos genomas dos cetáceos, incluindo uma montagem para a baleia jubarte (*Megaptera novaeangliae*). **Biologia Molecular e Evolução*, <https://doi.org/10.1093/molbev/msz099>.

VALLE, P. S. do. Parâmetros hematológicos como fatores de prognóstico no câncer esofágico e câncer gástrico. 2021. Disponível em: <https://www.ufp.pt>. Acesso em: 19 fev. 2025.

KEMPES, C. P.; WEST, G. B.; PEPPER, J. W. Paradox resolved: The allometric scaling of cancer risk across species. 2020. Disponível em: <[link do PDF, se houver]>. Acesso em: 19 fev. 2025.