

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS  
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

**VITAMINAS A, C E TOCOFEROL NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DE CÂNCERES DO TRATO GASTROINTESTINAL**

EDVÂNIA LEAL BARROS

PICOS  
2012

EDVÂNIA LEAL BARROS

**VITAMINAS A, C E TOCOFEROL NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DE CÂNCERES DO TRATO GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso Bacharelado em Nutrição da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros como requisito para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

PICOS

2012

EDVÂNIA LEAL BARROS

**VITAMINAS A, C E TOCOFEROL NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE  
CÂNCERES DO TRATO GASTROINTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso Bacharelado em  
Nutrição da Universidade Federal do Piauí,  
Campus Senador Helvídio Nunes de Barros  
como requisito para obtenção do Grau de  
Bacharel em Nutrição.

Aprovado em: 05/11/2012

**BANCA EXAMINADORA**

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

- Presidente -

Julianne Eliana Freire Portela

Profa. Msc. Julianne Viana Freire Portela

- Examinador -

Ana Paula Peron

Profa. Dra. Ana Paula Peron

- Examinador -

À minha mãe, irmão, família e a todos os amigos pelo apoio e incentivo para a realização deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela dádiva da vida.

À minha mãe por tudo que fez durante minha existência, pela sua amizade, pelos seus conselhos e por sua ajuda nesta trilha difícil em que caminhamos juntas e por sempre desejar o meu sucesso profissionalmente.

Ao meu irmão pelo seu incentivo por sempre acreditar em meu potencial, por sua contribuição em meu aprendizado e por sempre estar ao meu lado não só como irmão, mas também como um verdadeiro amigo e guardião.

A toda a minha família e amigos pelo apoio durante esta longa caminhada e pelos momentos que passamos juntos.

Ao Doutor Paulo Michel Pinheiro Ferreira por aceitar ser meu orientador na realização deste trabalho.

*In memoriam*, à Hildegado Artur pelos meus primeiros passos na leitura e na escrita e, graças a sua contribuição, consegui também entrar na Universidade Federal do Piauí.

## RESUMO

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica sobre a ação das vitaminas A, C e tocoferol na prevenção e tratamento dos cânceres do trato gastrointestinal, abordando a epidemiologia e biologia dos cânceres juntamente com a ação destas vitaminas no processo cancerígeno. A quimioprevenção com o uso de agentes químicos naturais ou sintéticos tem sido intensivamente explorada. Neste ponto de vista as vitaminas mais pesquisadas são as vitaminas A, C e tocoferol por possuírem função antioxidante, atuando principalmente na fase de iniciação e promoção de novas neoplasias e sendo potencializadoras dos fármacos antitumorais. Assim, estudos demonstram que o consumo destas vitaminas reduzem o risco de câncer gástrico, esôfago, adenoma espinocelular, adenocarcinoma e metaplasia intestinal, embora sua aplicação para tratar ou evitar o surgimento de cânceres colorretais não revelou efeitos promissores e é provável que a suplementação com betacaroteno cause aumento do risco de câncer gástrico em fumantes e alcoólatras. De fato, existe a escassez de estudos e não se pôde concluir que o uso destas vitaminas é completamente benéfico.

**Palavras-chave:** Neoplasias. Trato digestório. Antioxidantes.

## **ABSTRACT**

This study is a literature review on the effect of vitamins A, C and tocopherol in the prevention and treatment of cancers of the gastrointestinal tract, addressing the epidemiology and biology of cancers along with the action of these vitamins in the carcinogenic process. The chemopreventive agents with the use of natural or synthetic chemical has been highly explored. In this point of view, the vitamins are vitamins A, C and tocopherol by having antioxidant function, acting primarily at the stage of initiation and promotion of new neoplasias, and being potentiating the effects of the antitumor agents. So, studies show that consumption of these vitamins reduce the risk of gastric cancer, esophagus, squamous cell adenoma, adenocarcinoma and intestinal metaplasia, though its use to treat or protect against colorectal cancers did not reveal promissng outcomes and is probable that the supplementation with beta-carotene causes increased risk of gastric cancer in smokers and alcoholics. In fact, there is a paucity of studies and could not be concluded that the use of these vitamins is quite beneficial.

**Keywords:** Neoplasms. Digestive tract. Antioxidants.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Formas químicas e fontes alimentares da vitamina A, C e E.....	<b>28</b>
<b>Tabela 2</b> – Relação entre vitaminas e minerais com cânceres do trato gastrointestinal.....	<b>37</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012, exceto pele não melanoma, na população brasileira.....	17
<b>Figura 2 –</b>	Estrutura química dos principais carotenóides dietéticos.....	28
<b>Figura 3 –</b>	Estrutura química do ácido ascórbico- Vitamina C.....	30
<b>Figura 4 –</b>	Estrutura química tocoferol e tocotrienol.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CEC** – Carcinoma Espinocelular  
**DNA** - Ácido Desoxirribonucléico  
**EGF** - Fatores do Crescimento Epidérmico  
**EPIC** - *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*  
**EROs** - Espécies Reativas de Oxigênio  
**ERN** - Espécie Reativa de Nitrogênio  
**FDA** - *Food and Drug Administration*  
**GSH** - Glutathiona  
**GSH-Px** - Enzima Glutathiona Peroxidase  
**HBV** - Vírus da Hepatite B  
**HCV** - Vírus da Hepatite C  
**HDL** - Lipoproteínas de Alta Densidade  
**HIV** - Vírus da Imunodeficiência Adquirida  
**HPV** - Papiloma Virus Humano  
**IARC** - *Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans.*  
**IL-2** - Interleucina-2  
**INCA** - Instituto Nacional do Câncer  
**LDL** - Lipoproteínas de Baixa Densidade  
**LP** - Lipoproteína Lípase  
**OMS** - Organização Mundial de Saúde  
**PDGF** - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas  
**SOD** - Superóxido Dismutase  
**VEGF** - Fator de Crescimento Endotelial Epidérmico  
**VLDL** - Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	14
<b>3 BIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER</b> .....	15
<b>3.1 Tratamento</b> .....	19
3.1.1 Cirurgia .....	20
3.1.2 Radioterapia.....	20
3.1.3 Quimioterapia.....	20
3.1.3.1 Fármacos anticâncer.....	21
<b>4 QUIMIOPREVENÇÃO E ANTIOXIDANTES</b> .....	24
<b>5 ATIVIDADE ANTICÂNCER DAS VITAMINAS A, C E TOCOFEROL NO TRATO GASTROINTESTINAL</b> .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	41
<b>REFERENCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é definido como um conjunto de quase 200 tipos de enfermidades complexas, de caráter mutacional, proliferativo, de crescimento celular aberrante e descontrolado, em que células animais, de diferentes tipos presentes em um mesmo microambiente, geralmente invadem os tecidos e órgãos adjacentes, podendo espalhar-se (por metástase) para regiões distantes do organismo (KUMAR et al., 2004; INCA, 2010).

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, responsável por 13% de todas as mortes em 2008, cerca de 70% ocorreram em países de baixa e média renda. Estatísticas demonstram que as mortes por câncer em todo o mundo deverão continuar crescendo (OMS, 2012).

O tratamento da maioria dos cânceres consiste na combinação de diferentes abordagens terapêuticas diferindo, principalmente, em relação ao tipo e à gravidade da doença. A quimioterapia, aliada à cirurgia e à radioterapia, constituem as principais modalidades utilizadas (KUMAR et al., 2004).

As fases de iniciação, promoção e progressão da carcinogênese têm sido frequentemente relacionadas ao estresse oxidativo, caracterizado em circunstâncias nas quais o excesso de radicais livres resulta em dano tecidual ou na produção de compostos tóxicos ou danosos aos tecidos (GRIGOLO et al., 1998).

Um organismo encontra-se em estresse oxidativo quando ocorre desequilíbrio entre os sistemas pró-oxidantes e antioxidantes (GRIGOLO et al., 1998; OLIVEIRA; SCHNEIDER, 2004). Os antioxidantes são definidos como substâncias heterogêneas que, quando presente em baixas concentrações, comparadas a de um substrato oxidável, retarda ou inibe significativamente a oxidação deste substrato. As defesas não-enzimáticas são compostas principalmente pela glutatona (GSH), a vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinco e selênio (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1998), sendo os carotenóides e as vitaminas C e E os mais investigados quanto as suas propriedades quimiopreventivas, já que o processo carcinogênico é caracterizado por um estado oxidativo crônico, especialmente na etapa de promoção. Além disso, a fase de iniciação está associada com dano irreversível no material genético da célula, devido ao ataque de radicais livres. Desse modo, os nutrientes antioxidantes poderiam reduzir o risco de câncer inibindo os danos oxidativos no DNA (LIU; RUSSEL, 2008; SILVA; NAVES, 2001).

Este trabalho tem como função primordial revisar o papel das vitaminas A, C e tocoferol na prevenção e tratamento de cânceres. Revendo os aspectos da biologia e epidemiologia do câncer no mundo e no Brasil, abordando os mecanismos de ação de compostos antioxidantes em geral, detalhando a potencialidade anticâncer das vitaminas A, C e Tocoferol contra tumores do trato gastrointestinal através de trabalhos científicos relacionados com a área de neoplasias.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica realizada em fonte impressa e eletrônica. As fontes impressas foram livros e as de informações eletrônicas foram as bases de dados Google, Instituto Nacional do Câncer (INCA), PubMed e SciELO, todos consultados via *on-line*, utilizando as palavras-chaves: câncer, antioxidantes, vitamina A, vitamina C, vitamina E e tocoferol.

As buscas do material para referencias foram feitas do período de Agosto de 2010 a Outubro de 2012. A seleção do material ocorreu a partir de leitura prévia dos títulos e resumos encontrados, utilizando os seguintes critérios de elegibilidade: apresentar o tema câncer, antioxidantes, vitaminas A, C e E, estar disponíveis via *on-line*, nos idiomas português, inglês ou espanhol.

### 3 BIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

Neoplásica é a célula que adquire as seguintes vantagens metabólicas e capacidades biológicas quando comparadas às células não transformadas: a) perda do controle da proliferação e divisão celular; b) imortalização celular devido à ativação da enzima telomerase; c) alterações cromossômicas (de forma e número); d) perda das propriedades adesivas da membrana plasmática, que permite o reconhecimento célula-célula e a inibição por contato do movimento e crescimento celular; e) perda de função e da capacidade de diferenciação ou especialização; f) capacidade para invadir tecidos vizinhos ou distantes e formar metástases; g) capacidade de induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Dessa forma, todos os casos de câncer estão envolvidos com as vias de transmissão de sinais biológicos e no controle positivo e negativo do ciclo celular e da morte celular programada (LIOTTA; KOHN, 2001; RIBEIRO; SALVADORI; MARQUES, 2003).

A idéia de que substâncias químicas possam desencadear a formação de tumores é bem antiga. Em 1775, o inglês *Sir* Percival Pott verificou e correlacionou cânceres no escroto de limpadores de chaminé com a fuligem e o carvão. Um século mais tarde, em Frankfurt, Rehn relatou uma maior incidência de câncer de bexiga em pessoas que trabalhavam na seleção manual de cristais de anilina (DOLL; PETTO, 1981). Estudos epidemiológicos tem confirmado a contribuição de fatores específicos do estilo de vida na etiologia do câncer, tornando-o uma doença capaz de ser prevenida em cerca de 50% dos casos (COLDITZ et al., 1996). Os fatores ambientais divergem bastante entre as populações e incluem obesidade, ausência de atividade física, peso ao nascer, idade de início da puberdade, dieta, infecções microbianas, consumo de álcool, uso de tabaco e de medicamentos, exposição ocupacional (água e ar) e causas de base reprodutiva. Todos esses fatores ambientais com potencial carcinogênico podem demorar anos até transformarem a célula de forma a originar um tumor clinicamente detectável (DOLL; PETO, 1981; COLDITZ et al., 1996; RIBEIRO et al., 2003).

Embora de pouco conhecimento por parte da população, as infecções estão entre as principais causas de câncer, superadas apenas pelo tabagismo e fatores dietéticos. No mundo, estima-se que cerca de 18% dos casos de câncer estejam associados a agentes infecciosos. O papilomavírus humano (HPV) é considerado o agente infeccioso mais importante no desenvolvimento do câncer do colo do útero,

a ele se atribuem 100% dos casos deste câncer e 5,2% do total de casos de câncer no mundo para ambos os sexos. Estudos indicam que tanto o vírus da hepatite B (HBV) quanto o vírus da hepatite C (HCV) são responsáveis pela maioria dos carcinomas das células do fígado. Dois tipos de câncer são frequentemente associados à infecção pelo HIV: o Sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin (INCA, 2008).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o câncer é segunda causa de mortes no mundo. Em 2008 foi responsável pela morte de 7,8 milhões de pessoas e acredita-se que o número de mortes continue aumentando nos próximos anos. O consumo do tabaco, do álcool, a má alimentação e a falta de exercícios físicos, junto com o envelhecimento são fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer e mais de 30% das mortes causadas pelo câncer podem ser prevenidas. Os principais tipos de câncer são: o pulmonar (1,4 milhões de mortes), gástrico (740 mil), hepático (700 mil), colorretal (610 mil) e mamário (460 mil de mortes) (OMS, 2011).

O processo de carcinogênese é lento (meses ou anos) e multifatorial e inclui basicamente, três estágios: iniciação, promoção e progressão. A iniciação se dá através da exposição de células normais a carcinógenos. A consequência disso, ou seja, a transformação pode permanecer dormente, levar anos para se manifestar, sendo nesta etapa impossível detectar o tumor clinicamente. No segundo estágio, a célula iniciada sofre um longo período de contato com o agente transformador, quando pelo menos dois mecanismos independentes estão envolvidos, a ativação gênica e a atividade mitótica. Neste momento, o estilo de vida pode ter efeitos benéficos e evitar o desenvolvimento do câncer. A suspensão do contato célula-agente muitas vezes interrompe o estágio de promoção. A progressão é caracterizada pela proliferação descontrolada, por alterações metabólicas e morfológicas interpretadas como perda de diferenciação e alta agressividade das células malignas, evoluindo para manifestações clínicas e metástases (ALMEIDA et al., 2005; ESSERS; VERMEULEN; HOUTSMULLER, 2006).

São esperados para o ano de 2012 um total de 257.870 casos novos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino. Confirma-se a estimativa que o câncer da pele do tipo não melanoma (134 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18

mil), (Figura 1), (INCA, 2012).

Homens			Mulheres		
Localização primária	casos novos	%	Localização primária	casos novos	%
Próstata	60.180	30,8	Mama Feminina	52.680	27,9
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8	Colo do Útero	17.540	9,3
Cólon e Reto	14.180	7,3	Cólon e Reto	15.960	8,4
Estômago	12.670	6,5	Glândula Tireoide	10.590	5,6
Cavidade Oral	9.990	5,1	Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3
Esôfago	7.770	4,0	Estômago	7.420	3,9
Bexiga	6.210	3,2	Ovário	6.190	3,3
Laringe	6.110	3,1	Corpo do Útero	4.520	2,4
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7	Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5	Sistema Nervoso Central	4.450	2,4

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

**Figura 1** – Tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012, exceto pele não melanoma, na população brasileira.

**Fonte:** Instituto Nacional do Cancer, 2012.

A distribuição dos casos novos de câncer segundo localização primária mostra-se heterogênea entre estados e capitais do país, o que fica em evidência ao observar-se a representação espacial das diferentes taxas brutas de incidência. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário (INCA, 2012).

A cavidade oral, excetuando-se a região dos lábios, possui alta incidência de tumores malignos e a língua e o soalho bucal são as localizações preferenciais de ocorrência do câncer bucal (MACCOMB et al., 1967; RAPOPOT; KOWALSKI, 1989; INCA, 2002).

Entre os cânceres de boca os mais comuns são: carcinomas, sendo o carcinoma epidermóide o mais prevalente podendo ser bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado, cânceres das glândulas salivares, sarcomas e melanomas (MACCOMB et al., 1967; RAPORPOT et al., 1989; INCA, 2002). A faringe tem como câncer predominante o carcinoma espinocelular (CEC), totalizando 95% dos casos (DEVITIS, 2000).

Uma das patologias mais comuns associadas ao esôfago é o Esôfago de Barret (EB), uma complicação pré-maligna da doença do refluxo gastroesofágico que

atinge 2 a 8% dos pacientes com esofagite erosiva (SHARMA et al., 2004). O EB possui um potencial de degeneração maligna que varia de 2 a 40%, de acordo com vários fatores como extensão do tecido metaplásico, grau de displasia, duração da doença e alterações genômicas (FENNERTY, 2003; SHARMA et al., 2004). O carcinoma epidermóide ou escamoso (90% dos casos), adenocarcinoma, e as variantes do carcinoma epidermóide (verrucoso, basilóide, sarcomatóide), são os mais comuns neste órgão (HAMILTON, 2000; GOLDMAN; AUSIELLO 2005). O adenocarcinoma costuma aparecer na região distal do esôfago e se forma a partir de alterações das células glandulares, quando presente refluxo gástrico crônico e metaplasia gástrica do epitélio. Assim, o adenocarcinoma associado ao EB é o tipo de câncer que mais cresceu em frequência (600%) no mundo ocidental nos últimos 20 a 30 anos (BROWN; DEVESA, 2002; POHL; WELCH, 2005).

Em torno de 95% dos casos de câncer gástrico são do tipo adenocarcinoma (NETTER, 2000; CENTRO DE COMBATE AO CANCER, 2010). Já Sociedade Franco Brasileira de Oncologia (2011) cita os cânceres tipo adenocarcinoma, linfoma e leiomiossarcoma.

O papel do *Helicobacter pylori* no desenvolvimento do câncer de estômago está bem estabelecido e desde 1994 esta bactéria é classificada como carcinogênica (IARC, 1994), estando associada ao desenvolvimento do carcinoma e do linfoma gástrico e presente em grande parcela da população mundial. A infecção pelo *H. pylori* leva à gastrite crônica, atrofia da mucosa e metaplasia intestinal além de ter participação na cadeia de eventos da gênese do câncer gástrico (FORMAN, 1991).

A principal parte da digestão ocorre no intestino delgado, que se estende do piloro até a junção ilio cólica (ileocecal) e se reúne com o intestino grosso. Os principais eventos da digestão e absorção ocorrem no intestino delgado, pois sua extensão fornece grande área de superfície para a digestão e absorção, sendo ainda muito aumentada pelas pregas circulares, vilosidades e microvilosidades. É constituído pelo duodeno, jejuno e íleo, estende-se do piloro até a junção ileocecal onde o íleo une-se ao ceco, a primeira parte do intestino grosso (NETTER, 2000). As malignidades do intestino delgado aparecem com distribuição distinta. Nos pacientes mais jovens, o adenocarcinoma desponta como 30% a 50% dos casos, embora nos idosos, o tumor carcinóide tenha incidência ligeiramente maior. Linfomas (20% a 65% dos casos) também possuem alta prevalência. Os adenocarcinomas são encontrados no duodeno e jejuno proximal em cerca de 50% das ocasiões e estão

associados a algumas condições pré-malignas, como a doença de Crohn, a polipose adenomatosa familiar e a síndrome de Gardner. O tumor carcinóide do intestino delgado é raro. A extensão direta de tumores gástricos, pancreáticos, colônicos, ovarianos, uterinos, renais e, por via hematogênica, os melanomas, dão origem às metástases do intestino delgado, na maioria das vezes (RANGEL et al., 2000).

Os cânceres colorretais em sua maioria estão relacionados a causas genéticas, a elevada idade do indivíduo e a presença de pólipos, que podem evoluir para carcinomas *in situ*, o tipo de câncer de origem epitelial que, pelo menos até aquele momento, não ultrapassou a barreira fisiológica e mecânica composta pela membrana basal, a qual separa o epitélio de seu tecido conjuntivo (no caso, lâmina própria) subjacente (HANAHAN e WEINBERG, 2011).

O câncer colorretal pode ser dividido, de acordo com a hereditariedade em três grupos: a) câncer colorretal esporádico (70% de todos os casos); b) câncer colorretal familiar, 20% de todos os casos e c) câncer colorretal hereditário, cerca de 10% de todos os tumores colorretais. São conhecidas diversas síndromes de câncer colorretal hereditário, as mais frequentes são o câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) e polipose adenomatosa familiar (FAP). O câncer colorretal hereditário sem polipose, responde por 6 a 8% dos casos de câncer colorretal (ONCOCENTRO, 2011).

### **3.1 Tratamento**

A quimioterapia consiste em um tratamento a base de fármacos que interfere em processos distintos tais como divisão, disseminação e invasão tecidual por células cancerosas (SOUZA et al., 2007). O câncer pode ser tratado através de monoquimioterapia ou poliquimioterapia, esta mais utilizada por apresentar resultados mais eficientes, ao reduzir o risco de resistência e atingir as células em diferentes fases do seu ciclo (CARVALHO et al., 2003). Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma inespecífica, lesionando tanto células malignas quanto normais (ANAZETTI et al., 2003; KATZUNG, 2003; COSTA et al., 2008), particularmente, aquelas de crescimento rápido, como as do trato gastrointestinal, dos bulbos capilares e da medula óssea, o que explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo, emagrecimento e maior susceptibilidade às infecções. Felizmente, na grande maioria dos casos, o

corpo recupera-se após o tratamento, sendo que o uso clínico dos mesmos exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade na procura de um índice terapêutico favorável (KATZUNG, 2003).

O tratamento do câncer depende do estágio de progressão da doença, da idade e do quadro geral de saúde do paciente. Pode-se usar apenas uma ou a associação de várias formas de tratamento, atuando em um local específico do corpo (terapêutica local) ou no corpo todo (terapêutica sistêmica). A terapêutica local, cirurgia e radioterapia, destrói ou remove as células do tumor em uma área específica; já a terapêutica sistêmica é realizada através da corrente sanguínea destruindo, controlando ou desacelerando o crescimento de células que possam ter metastatizado. A quimioterapia tradicional, baseada em hormônios e em anticorpos é tratamento sistêmico, com efeitos colaterais podem variando de pessoa para pessoa, de sessão e de tratamento (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2011).

### 3.1.1 Cirurgia

É a remoção do tumor junto com o tecido circundante livre de tumor, podendo haver a remoção de gânglios linfáticos regionais. Os efeitos secundários da cirurgia dependem da área, do tipo e tamanho do câncer e das características do paciente (LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO, 2011).

### 3.1.2 Radioterapia

Utilizam-se radiações para destruir ou impedir que o número de células do tumor aumentem, podendo ser utilizada junto com quimioterapia ou outros recursos adjuvantes. A radioterapia tem um alto índice de eficácia e quando não cura melhora a qualidade de vida, pois diminui o tamanho do tumor, hemorragias, dores e outros sintomas. Os efeitos colaterais costumeiramente incluem cansaço, perda de apetite e dificuldade para ingerir alimentos, alergias, entre outros (INCA, 2011).

### 3.1.3 Quimioterapia

É conceituada como o emprego de substâncias químicas, isoladas ou

combinadas, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas, atuando no nível celular, interferindo no processo de crescimento e divisão. Tais substâncias quase nunca possuem especificidade, ocasionando a destruição de células neoplásicas e teciduais normais (BONASSA; BLOCH; THOMSON, 2000).

A quimioterapia interfere na síntese ou transcrição do ácido desoxirribonucléico (DNA) ou diretamente na produção de proteínas, atuando, na maioria das vezes, em células em divisão (FERRARI e HERZBERG, 1998; FERREIRA et al., 2010, 2011). É desejável usar na quimioterapia doses mais altas, capazes de atingir o maior nível de morte celular possível. Considerando-se um tumor de 1 g (cerca de  $10^9$  células), cada ciclo de terapia mata cerca de 99% das células. Porém, é imprescindível repetir o tratamento em múltiplos ciclos para matar todas as células tumorais (KATZUNG, 2003).

#### 3.1.3.1 Fármacos anticâncer

Os agentes antineoplásicos mais antigos e mais usados são conhecidos como agentes alquilantes que, comprovadamente, interagem quimicamente com o DNA e não são ativos somente no processo de divisão celular. De fato, na quimioterapia são descritos muitos alvos que podem ser estudados com o intuito de se estabelecer novos fármacos antitumorais, sendo que o DNA apresenta-se como um dos alvos mais estudados (KESKIN et al., 2000).

Devido a grande importância que as substâncias naturais representam na prática clínica anticâncer, inúmeros análogos foram sintetizados na tentativa de se obter fármacos mais potentes. O diterpeno Paclitaxel (Taxol®) inicialmente mostrou resultados promissores nas fases I e II em cânceres de pulmão, ovário, mama e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de metástase de carcinoma de ovário (EISENHAUER; VERMORKEN, 1998). Apesar de ter sido a droga mais vendida no ano de 2000, o paclitaxel apresenta baixa biodisponibilidade devido à baixa solubilidade em água (SCHIFF et al., 1979) e causa fortes náuseas, formigamento nos pés e mãos, leucopenia e trombocitopenia.

Alguns anos depois surgiu o Docetaxel (Taxotere®), um análogo estrutural com propriedades farmacológicas melhores que o taxol (atividade antitumoral e solubilidade aquosa), sendo usado no tratamento de pacientes com metástase

avançada de câncer de mama e de pulmão, embora cause supressão da medula óssea, reações de hipersensibilidade, vômitos e alopecia (RINGEL; HORWITZ, 1991). Com solubilidade 1.800 vezes maior que o paclitaxel, a pró-droga Isotaxel inicialmente é uma molécula inativa, mas após 12 min em pH fisiológico ocorre a conversão do isotaxel a taxol (HAYASHI et al., 2003). Já o Nab-paclitaxel (ABI-007; Abraxane®) é uma nova formulação do paclitaxel que dispensou o uso do cremofor como solvente, diminuiu os efeitos colaterais (neuropatia periférica e neutropenia, principalmente) e aumentou a eficácia do tratamento quando comparada ao paclitaxel e docetaxel (ISMAEL; SEGALLA; ROSA, 2007).

Estes fármacos agem sobre células que estão em constante divisão, característica apresentada pelas células neoplásicas, do sangue e das mucosas, não havendo diferenciação entre elas tornando-as alvos e destruindo-as. Gerando assim alguns efeitos colaterais como as náuseas, alopecia, diminuição da disposição física, aumento de infecções e hemorragias, perda de peso, imunossupressão, vômitos, inflamação das mucosas e diarreia (MUSCARILIN; TIERNEY; STADTMAUER, 1993; FERRARI; HERZBERG, 1998).

Outra alternativa mais moderna no tratamento de cânceres, especialmente, os de caráter mais avançado, são as terapias dirigidas que focam no conhecimento da biologia molecular e genética do câncer (ISMAEL; SEGALLA; ROSA, 2007), aproveitando o funcionamento anormal das células neoplásicas para desenvolver mecanismos que visem a redução do crescimento neoplásico. Terapias dirigidas em desenvolvimento incluem os inibidores da angiogênese, inibidores do fator de crescimento, antagonistas da apoptose, vacinas, antagonistas hormonais e imunoterapia (ALMEIDA, 2007).

Os modificadores de respostas biológicas (imunoterápicos) tem se destacado nos últimos anos como uma alternativa mais específica no tratamento antitumoral. Dentre estes, destaca-se o uso de anticorpos monoclonais, imunoglobulinas altamente específicas para a ligação e atuação sobre proteínas-alvo com relevante função no processo de carcinogênese. Devido a sua elevada especificidade, este efeito terapêutico deverá apresentar possivelmente uma maior efetividade e reduzir os efeitos colaterais decorrentes da ação tóxica sobre células normais. A imunoterapia também pode usar moléculas com atividade biológica como o interferon-alfa usado para combater leucemias de células pilosas e a interleucina-2 (IL-2) usada no tratamento de melanoma e carcinoma de células renais (PINHO,

2004). Os efeitos colaterais decorrentes da imunoterapia geralmente incluem fadiga, calafrios, febre, sintomas parecidos com resfriados e ingestão alimentar diminuída (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

#### 4 QUIMIOPREVENÇÃO E ANTIOXIDANTES

Quimioprevenção é definida como o uso de agentes químicos naturais ou sintéticos para reverter ou suprimir a passagem de lesões pré-malignas para carcinomas invasores, uma vez que as deficiências de vitaminas e minerais podem conduzir ao dano de DNA (AMES; WAKIMOTO, 2002).

Estimativas indicam que mais de 2/3 dos cânceres humanos possam ser prevenidos por uma mudança adequada no estilo de vida, especialmente na dieta (KEY et al., 2002). Cerca de uma em cada três pessoas desenvolvem câncer e 25 % das pessoas morrerão com algum tipo de câncer. Toda doença crônica tem um período de latência durante o qual a patogenia progride antes dos sintomas e dores serem detectados. O conceito errôneo que estas pessoas são saudáveis durante o período de latência é o maior obstáculo para a implementação de uma ação quimiopreventiva eficiente (SPORN; LIBY, 2005)

Os compostos quimiopreventivos e os nutracêuticos são encontrados nos alimentos funcionais (BLOCH; THOMSON, 2000). Contudo, muitos agentes antimutagênicos e anticarcinogênicos, dependendo da concentração utilizada nos ensaios, do sistema testado e da via fisiológica investigada, têm mostrado efeitos carcinogênicos e mutagênicos (MICHALIK et al., 2004).

Diversas substâncias bioativas têm sido descobertas nas plantas usadas como alimentos (grãos, frutas e legumes) e uma dieta abundante com estes nutrientes pode proteger contra várias doenças, entre as quais podemos citar as cardiovasculares, câncer, Alzheimer e outras de caráter crônico (BUTLER, 2004; BALUNAS; KINGNORN, 2005; FERREIRA et al., 2008, 2011).

Radicais livres e espécies reativas de oxigênio podem estar envolvidas na geração ou serem resultantes de várias doenças do mundo moderno, fazendo-se necessário bloquear ou amenizar seus efeitos deletérios. Para tanto, é indispensável conhecer os mecanismos envolvidos, as espécies químicas geradas e sua atuação no processo. Considerando este modo de pensar, deve-se saber quais compostos podem ser usados como antioxidantes, local que ocupam nos sistemas biológicos, como eles atuam para evitar os efeitos deletérios dos radicais livres e espécies reativas, em que concentrações podem ser usados e como obtê-los.

Em teoria, os antioxidantes podem prolongar a fase de iniciação ou inibir a fase de propagação do processo oxidativo, embora não possam evitar

completamente a oxidação (DE ANGELIS, 2005), a qual gera estresse quando há um desequilíbrio entre os compostos oxidantes e antioxidantes, ou seja, quando ocorre aumento da geração de radicais livres em relação à remoção destes pelo sistema antioxidante (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004).

Os radicais livres são produzidos continuamente nos processos metabólicos e agem como mediadores para a transferência de elétrons em muitas reações bioquímicas; quando cedem o elétron são oxidados e quando recebem são reduzidos. As organelas citoplasmáticas que metabolizam oxigênio, o nitrogênio e o cloro são as principais fontes de radicais livres (MÉNDEZ; RODRÍGUEZ, 1997).

A oxidação é uma reação fundamental da respiração celular e do metabolismo, ocorrendo normalmente nas mitocôndrias (via cadeia transportadora de elétrons), membranas celulares e no citoplasma (ANDERSON, 2000). Portanto, os radicais livres são produzidos naturalmente ou por disfunções biológicas. Aqueles resultantes do oxigênio e do nitrogênio são denominados Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs), (VISIOLI et al., 2000).

Barreiros et al. (2006) apontam o radical  $\text{OH}^\cdot$  como sendo o mais deletério ao organismo, atacando moléculas através da abstração de hidrogênio ou adição a insaturações, embora possua uma meia vida muito curta *in vivo*. A forma mais deletéria do oxigênio é sua forma singlete ( $\text{O}_2^\cdot$ ) por ser a causa ou intermediário da toxicidade fotoinduzida (LARSON, 1997).

Os radicais livres são produzidos através de processos metabólicos normais, absorção de radiações ionizantes, degradação térmica da matéria orgânica e reações de transferências de elétrons por meio da catálise por sistemas enzimáticos. Eles podem causar diminuição da atividade enzimática e danos na membrana celular (atuação sobre proteínas), modificações de receptores e diminuição da viscosidade (atuação em carboidratos) e favorecer a formação de peróxidos e hidroperóxidos (peroxidação lipídica), que agem sobre lipídios e geram aldeídos, cetonas, alcoóis e ácidos com ação sobre os ácidos nucleicos, levando a mutações que podem levar a outros resultados prejudiciais ao organismo (DE ANGELIS, 2005).

As EROs geradas no ambiente intracelular podem produzir diretamente alterações em uma fita ou na dupla fita de DNA, oxidando as bases pirimidínicas e púrinas e as desoxirriboses, levando à mutagênese (AMES, 1983). Grandes quantidades de peróxido de hidrogênio são produzidas e excretadas pelas células tumorais (SZATROWSKI; NATHAN, 1991), confirmando sua importância na

propagação e invasão tumorais, pois as mutações gênicas que causam pode ativar proto-oncogenes ou desativar genes supressores de tumor (NOWSHEEN et al., 2009).

Inclusive, Rocha et al. (2007) descrevem a relação existente entre radicais livres e os processos fisiopatológicos de continuidade e complicações de doenças como câncer, aterosclerose, diabetes, artrite reumatóide, entre outras e sugere que o tratamento com antioxidantes preveniria o desenvolvimento e progressão dessas complicações.

O sistema de defesa antioxidante é dividido em enzimático (superóxido dismutase, catalase e glutatona) e não enzimático, o qual é constituído de uma ampla gama de substâncias de origem endógena ou alimentares (BARBOSA et al., 2010), como minerais (cobre, selênio, manganês, zinco e ferro), vitaminas (ácido ascórbico, vitamina A e vitamina E), taninos (catequinas) e carotenóides (beta caroteno, licopeno e luteína) (CARVALHO, 2000).

A intervenção na gênese tumoral através da modulação das vias de sinalização intracelulares é a fundação da quimioprevenção, muito baseada na ampla variedade de fitoquímicos alimentares. As células cancerígenas adquirem resistência à apoptose através da expressão aumentada de proteínas anti-apoptóticas, e/ou por uma repressão ou mutação de proteínas apoptóticas. Então, um meio para evitar a promoção e a progressão da carcinogênese e remover células pré-malignas e malignas do organismo seria pela indução da apoptose ou da parada do ciclo celular através de compostos quimiopreventivos (MEHTA et al., 2010; FERREIRA et al., 2011).

Os antioxidantes, como moléculas quimiopreventivas, agem nas três linhas de defesa orgânica contra as espécies reativas de oxigênio (EROs). A primeira é a de prevenção, caracterizando-se pela proteção contra a formação de substâncias agressoras. A segunda é a interceptação, pois os antioxidantes interceptam os radicais livres, os quais uma vez formados iniciam suas atividades destrutivas. E a última, é o reparo que ocorre quando as duas primeiras linhas não foram completamente efetivas e os produtos de destruição por EROs estão sendo continuamente formados e podem se acumular no organismo (KONG e LILLEI, 1998).

O crescimento celular é controlado por fatores de crescimento, existindo uma grande quantidade destes, contudo, atuando de formas similares. O fator combina-

se com o receptor de superfície, atravessando a membrana indo ao núcleo onde é executada a ordem de crescimento. Os fatores de transcrição provocam o aumento do crescimento e da divisão celular. Existem aproximadamente 20 receptores de fatores do crescimento, onde incluem-se fatores do crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento endotelial epidérmico (VEGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Estes receptores contam com uma estrutura em comum: um domínio externo, um domínio transmembranar e um domínio interno, classificado como uma tirosinaquinase (ALMEIDA, 2007).

A vitamina A ou retinóides são encontrados nos alimentos de forma natural, porém apenas alguns possuem atividades metabólicas. Sua absorção depende de muitos fatores como a digestibilidade das proteínas nas quais estão complexados e a presença e o tipo de lipídeo da dieta. É metabolizada no fígado e pode seguir três rotas: ser armazenada no fígado, ser reesterificada e ser ligada a proteínas para ser transportada e utilizada nos tecidos periféricos (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005). A vitamina A é essencial para a visão e muitas funções sistêmicas como a diferenciação celular normal, crescimento e desenvolvimento, sistema imunológico e reprodução (STEPHENSEN, 2001). Sua falta causa cegueira e falha nas funções sistêmicas (anemia, aborto espontâneo, imunocompetência, entre outros). Seu excesso causa intoxicação e pode levar a doença hepática (KUMAR et al., 2005).

Os precursores carotenos e carotenoides da vitamina A podem ser encontrados para consumo nas hortaliças e frutas, outras vitaminas como a vitamina D apresenta-se em escassa quantidade. A vitamina E é mais encontrada em sementes e em menor quantidade nas folhas; a vitamina C existe em maiores quantidades nas folhas verdes, repolhos, mastruço, alface, frutos, laranja, limão, tangerina, tomate, pimentão e em menor quantidade nos tubérculos e raízes, cenoura e batata (**Tabela 1**), (SALINAS, 2002).

As vitaminas A, C e E funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos, promovendo a proteção contra o câncer especialmente na fase de promoção e de iniciação devido ao ataque de radicais livres, reduzindo o dano oxidativo ao DNA, sendo, portanto, considerados como agentes potencialmente quimiopreventivos. As formas químicas e fontes alimentares das vitaminas A, C e tocoferol estão apresentadas na **Tabela 1**.

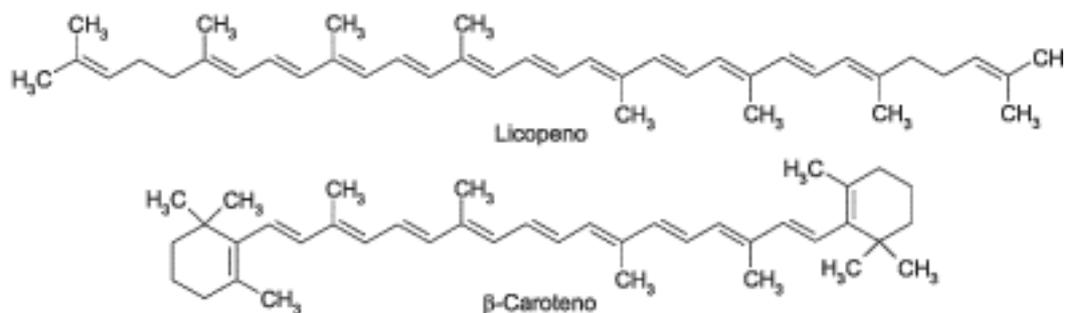
**Tabela 1** – Formas químicas e fontes alimentares da vitamina A, C e E.

Vitamina	Forma Química	Fonte Alimentar
<b>A</b>	Ésteres de retinila	Leite integral e enriquecido, gema de ovo, fígado, carne.
	Carotenóides (pró-vitaminas A)	Vegetais e frutas de cor verde-escuro e amarelo-alaranjado.
<b>E</b>	$\alpha$ , $\beta$ e $\delta$ -tocoferol A, $\beta$ e $\delta$ -tocotrienol	Óleos vegetais (milho, girassol, soja, canola), margarina, amendoim, amêndoa, gérmen de trigo.
<b>C</b>	Ácido ascórbico,	Frutas: acerola, goiaba, caju, frutas cítricas.
	Ácido dehidroascórbico	Vegetais: brócolis, couve, couve-flor, tomate.

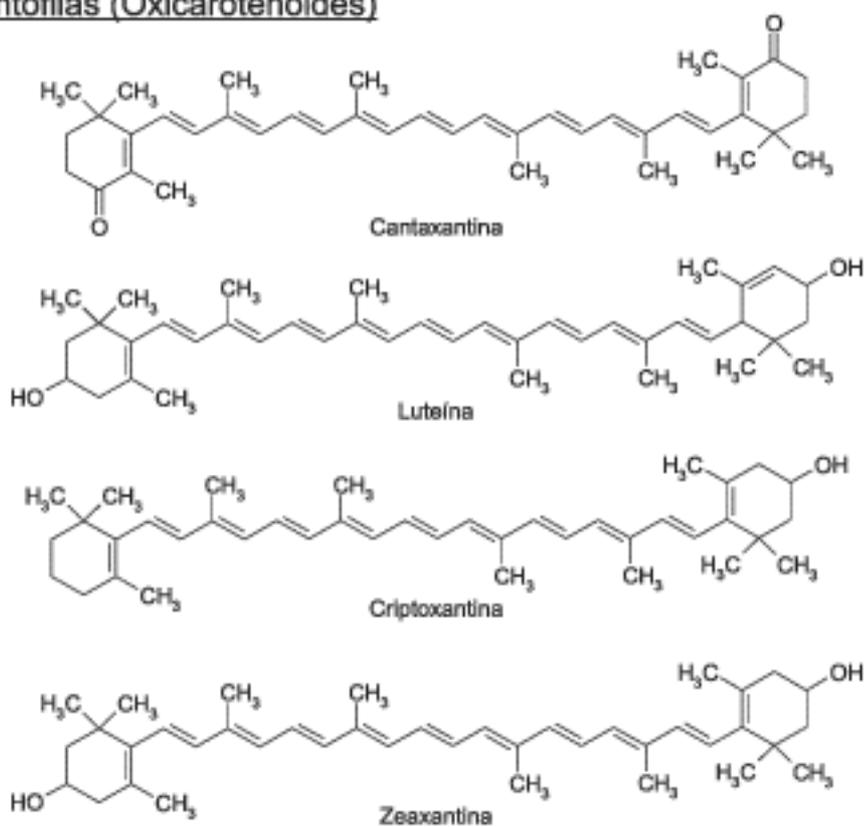
**Fonte:** Silva e Naves (2001).

Os carotenóides são isoprenóides (**Figura 2**), geralmente constituídos por 8 unidades de isoprenos, formando uma longa cadeia de polieno que pode conter de 2 a 15 duplas ligações conjugadas, o que permite muitas configurações cis e trans (FRASER; BRAMLEY, 2004).

## Carotenóides



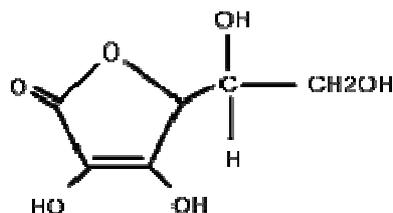
## Xantofilas (Oxicarotenóides)



**Figura 2** – Estrutura química dos principais carotenóides dietéticos

**Fonte:** Fraser e Bramley, 2004.

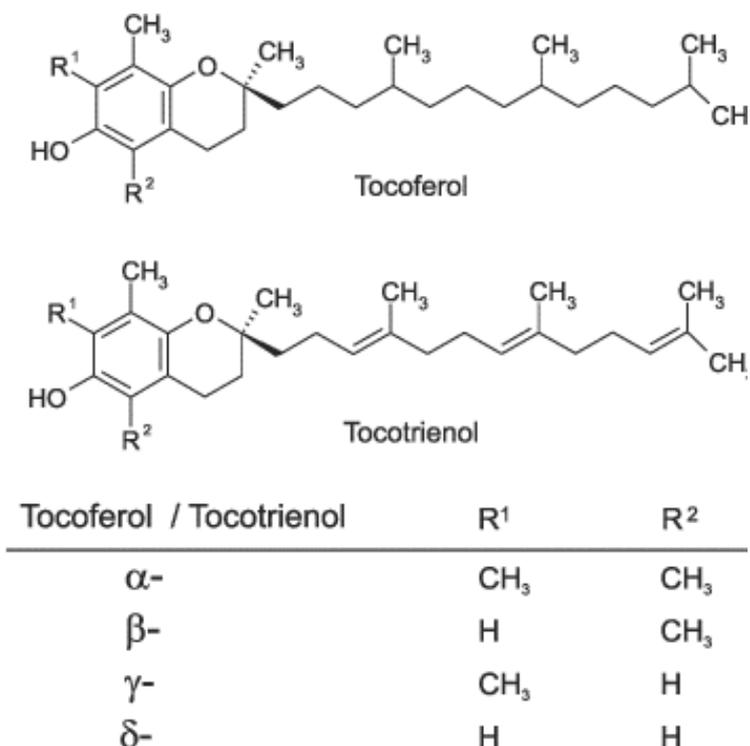
A vitamina C ou ácido ascórbico (**Figura 3**) é uma vitamina hidrossolúvel essencial para o organismo humano, uma vez que seres humanos não são capazes de sintetizá-la. Ela atua como co-fator para enzimas envolvidas na biossíntese de colágeno, hormônios adrenais, carnitina e neurotransmissores (NRC, 2000).



**Figura 3** – Estrutura química do ácido ascórbico: Vitamina C.

**Fonte:** National Research Council (NRC), 2000.

Vitamina E (**Figura 4**) é um termo genérico que se refere a tocóis e tocotrienóis ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -tocoferol e  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\gamma$ -tocotrienol). São compostos formados principalmente por um núcleo cromanol com uma cadeia alifática lateral. O potencial antioxidante dos tocoferóis em meio biológico é diferente, sendo  $\alpha > \gamma > \delta > \beta$  (MUNTEANU et al., 2004).



**Figura 4** – Estrutura química tocoferol e tocotrienol

**Fonte:** Munteanu et al., 2004.

A vitamina E, com seus subtipos, pertence às classes tocoferóis e tocotrienóis, protege o organismo contra os efeitos deletérios das espécies de oxigênio reativas produzidas naturalmente nos processos metabólicos ou encontradas no meio ambiente. É um componente das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), de baixa densidade (LDL), alta densidade (HDL) e é captada

para dentro da célula pela lipoproteína lípase (LP). Além disso, protege os fosfolípidios insaturados da membrana da degeneração por espécies de oxigênio altamente reativas e de outros radicais livres por meio da doação de um elétron (KUMAR et al., 2005; MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005). O ácido ascórbico participa das funções de oxidação-redução, pode reagir com tocoferol ou radicais de urato para regenerar os tocoferóis quando estiverem na forma reduzida ou com espécies reativas de oxigênio, o que explica, pelo menos parcialmente, sua função antioxidante (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005).

A maioria dos tumores malignos (cerca de 70%) são chamados de esporádicos, tendo como causas principais os fatores ambientais e endógenos. Representativamente os tumores malignos hereditários respondem por, aproximadamente, 5 a 10% dos casos. Considerando estas estatísticas pode-se concluir que a prevenção é a melhor estratégia de combate ao câncer (BALUNAS; KINGNORN, 2005; HOSPITAL ERASTO GAERTNER, 2011). O *American Institute for Cancer Research* definiu as diretrizes de dieta e saúde para a prevenção do câncer (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2005):

- a) Escolher uma dieta rica em uma variedade de alimentos à base de plantas, consumindo grande quantidade de vegetais e frutas;
- b) Manter um peso saudável e ser fisicamente ativo;
- c) Tomar álcool apenas com moderação, se tomar;
- d) Selecionar os alimentos pobres em gordura e sal;
- e) Preparar e armazenar os alimentos seguramente e não usar tabaco.

## **5 ATIVIDADE ANTICÂNCER DAS VITAMINAS A, C E TOCOFEROL NO TRATO GASTROINTESTINAL**

Sichieri et al. (1996) realizaram um estudo em 10 capitais brasileiras e, através de análise de regressão linear, examinou a associação entre dieta e as taxas de mortalidade para as principais localizações de câncer em adultos com 30 anos ou mais. As taxas de mortalidade ajustadas por idade variavam de 2,4 a 3,3 vezes entre as capitais. O câncer de estômago associou-se positivamente com ovos e, negativamente, com o consumo de fibras, frutas e vitaminas A e C. O câncer de esôfago foi positivamente associado com consumo de gordura e mate e,

negativamente, com vitamina A. A variação nas taxas de mortalidade por câncer no Brasil podem ser parcialmente associadas às variações em componentes da dieta ou a fatores a ela associados.

Estudos epidemiológicos sugeriram uma associação da ingestão elevada de vitamina C e o risco reduzido de câncer de estômago, uma vez que evidências bioquímicas e fisiológicas sugerem que a vitamina C neutraliza os radicais livres pela sua ação de antioxidante e inibe a formação de compostos nitrosos no estômago, que são potencialmente carcinogênicos, efetuando assim a proteção contra o processo carcinogênico (SILVA; NAVES, 2001).

A atividade quimiopreventiva dos retinóides observada por Lotan (1996) tanto em modelos experimentais quanto em alguns tipos de cânceres em humanos tem sido atribuída à ação do ácido retinóico sobre a expressão de genes envolvidos com a diferenciação e proliferação celular.

Bollschweiler et al. (2002) em um estudo do tipo caso-controle realizado na Alemanha, compararam os hábitos alimentares de 99 homens com câncer de esôfago (adenoma espinocelular e adenocarcinoma) com um grupo controle de 57 homens escolhidos aleatoriamente através de um questionário de frequência alimentar. A análise mostrou uma significativa redução de risco com aumento da ingestão de betacaroteno, vitamina C, vitamina E e ácido fólico para ambas as neoplasias adenoma espinocelular e adenocarcinoma. Os resultados da análise de regressão foram compatíveis com os fatores de risco conhecidos para adenoma espinocelular (álcool e tabaco) e por adenocarcinoma (tabaco, obesidade e álcool) e mostrou uma redução significativa do risco com a ingestão de vitamina E maior do que 13 mg/dia e vitamina C superior a 100 mg/dia para pacientes com adenoma espinocelular e resultados semelhantes para pacientes com adenocarcinoma.

O estresse oxidativo participa na carcinogênese celular induzindo mutações no DNA. Ramos et al. (2009) estudaram o efeito inibidor da vitamina C na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina em ratos da linhagem Wistar. Nesse estudo, foi observado que o consumo da vitamina C inibiu o aparecimento de tumores esofágicos. Resultados semelhantes foram mostrados por Oliveira et al. (2003), o qual revelou a atuação do ácido ascórbico (30 mg) na prevenção de EROs envolvidos na geração de carcinoma gástrico experimental em ratos. O mecanismo pelo qual a vitamina C altera a expressão de genes é desconhecido, mas supõe-se que atue indiretamente na expressão gênica, alterando

a expressão de genes responsivos a espécies oxidantes ou diretamente, modulando a ligação de alguns fatores de transcrição ao núcleo (LEE et al., 2003). Por outro lado, um ensaio clínico randomizado com 864 pacientes para testar a eficácia do beta-caroteno e vitaminas C e E (grupos: 1) placebo; 2)  $\beta$ -caroteno; 3) vitamina C e tocoferol e 4)  $\beta$ -caroteno, vitaminas C e E na prevenção de adenoma colorretal não apresentou ser eficaz em qualquer subgrupo ou na prevenção de qualquer subtipo do pólio (GREEMBERG et al., 1994) .

Um estudo de coorte da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), conduzidos em 10 países europeus, investigou a vitamina C do plasma e da dieta associada ao câncer gástrico. Nesse estudo observou-se que um maior nível de vitamina C no plasma esteve associado com uma diminuição do risco de desenvolver câncer gástrico e também relatou uma interação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos da vitamina e dieta com alta ingestão de compostos nitrosos (JENAB et al., 2006).

Yuan et al. (2004) em um estudo de coorte, realizaram um pré-diagnóstico das concentrações séricas de alfa-caroteno, beta-caroteno, beta-criptoxantina, licopeno, luteína/zeaxantina, retinol, alfa-tocoferol, gama-tocoferol, vitamina C. Dentro de uma amostragem de 18.244 homens de meio-idade ou mais velhos em Xangai, na China, com um seguimento de 12 anos. Altos níveis séricos de alfa-caroteno, beta-caroteno e licopeno foram significativamente associados com risco reduzido de desenvolver câncer gástrico (todos Ps para tendência  $\leq 0,05$ ), as odds ratio (intervalo de confiança de 95%) para o mais alto em relação a menor quartil de alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno, e foram de 0,38 (0,13-1,11), 0,54 (0,32-0,89) e 0,55 (0,30-1,00), respectivamente. Aumento do nível sérico da vitamina C foi significativamente associada com um risco reduzido de câncer de estômago entre os homens que não fumavam cigarros consumidos ao longo da vida, nem  $> 3$  bebidas de álcool por dia, as odds ratio (intervalo de confiança de 95%) para o segundo, terceiro, e quarto categorias quartil foram de 0,69 (0,28-1,70), 0,36 (0,14-0,94) e 0,39 (0,15-0,98), respectivamente, em comparação com o quartil mais baixo de vitamina C ( $P = 0,02$ ). Não houve relação estatisticamente significativa dos níveis séricos de luteína, beta-criptoxantina/zeaxantina, retinol, alfa-tocoferol, gama-tocoferol e com o risco de cancer gástrico. O presente estudo implica que carotenos dietéticos, licopeno e vitamina C são potenciais agentes quimiopreventivos de câncer gástrico em humanos.

Mark et al. (2000) realizou um estudo de intervenção nutricional no período de março de 1986 a maio de 1991, em Linxian, China, uma região com taxas de epidemia de metaplasia escamosa do esôfago e adenocarcinoma de cardia. Este estudo foi projetado e analisado de acordo com um esquema de amostragem estratificada de caso-coorte, com os seis estratos definidos por sexo e três categorias etárias. Mediram os níveis séricos de selênio em 590 pessoas com câncer de esôfago, 402 com cânceres da cárdia, e 87 com câncer gástrico non-cárdia, bem como em 1062 indivíduos controle. Descobriram que os participantes que receberam selênio, beta-caroteno e vitamina E tiveram taxas de mortalidade significativamente menor de câncer do que aqueles que não o fizeram.

Persson et al. (2008) em um estudo caso-controle investigaram a associação dos níveis plasmáticos de retinol e tocoferol no desenvolvimento de câncer gástrico em uma população japonesa infectada por *Helicobacter pylori*. A amostragem foi 36.745 indivíduos com idades entre 40-69 atendidos na Saúde Pública, Centro de Estudos do Japão, inicialmente responderam a um questionário, forneceram amostras de sangue em 1990-1995 e foram acompanhados até 2004. Os níveis plasmáticos de carotenóides em 511 casos de câncer gástrico e 511 controles pareados foram medidos por cromatografia líquida de alto desempenho. O nível plasmático de betacaroteno foi inversamente associado com o risco de câncer gástrico. Associações inversas foram evidentes em homens para alfa-caroteno ( $P$  (tendência) = 0,04) e beta-caroteno ( $P$  (tendência) <0,01), mas não em mulheres, que tinham níveis plasmáticos relativamente mais altos em comparação com os homens. Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de luteína/zeaxantina, licopeno, retinol, alfa ou gama-tocoferol e o risco de câncer gástrico. Esses resultados sugerem que aqueles que têm níveis plasmáticos muito baixos de alfa-caroteno e beta-caroteno estão em maior risco de câncer gástrico.

Correa et al. (2000) em estudo caso-controle, pesquisaram a associação da suplementação de vitamina C (1 g duas vezes por dia),  $\beta$ -caroteno (30 mg uma vez por dia) e o uso concomitante de medicação para combate a *Helicobacter Pylori* em indivíduos com lesões pré-cancerosas gástricas, na província de Nariño, na Colômbia, Cordilheira dos Andes. Inicialmente se voluntariaram 1.219 pessoas, foram excluídos da pesquisa 358 indivíduos, apresentavam idade entre 29 e 39 anos, foram distribuídos para receber anti-*Helicobacter pylori* e/ou suplementos de ácido ascórbico,  $\beta$ -caroteno, ou os seus correspondentes placebos fornecidos em

comprimidos idênticos. O tratamento anti-*H. pylori* foi realizado com amoxicilina (500 mg três vezes por dia), metronidazol (375 mg, três vezes por dia), e subsalicilato de bismuto (262 mg, três vezes por dia) foi administrado durante 14 dias a metade dos sujeitos do estudo atribuídas aleatoriamente. Este tratamento não foi cego ou placebo controlado porque não estava disponível um placebo apropriado para subsalicilato de bismuto. Antes da distribuição, os indivíduos foram classificados em uma das três camadas atrofia (sem metaplasia), metaplasia intestinal, displasia ou de acordo com o diagnóstico histológico de referência. Antes da distribuição, os indivíduos foram classificados em uma das três camadas atrofia (sem metaplasia), metaplasia intestinal, displasia ou de acordo com o diagnóstico histológico de referência. Os resultados para os grupos que receberam tratamento anti-*H. pylori*, suplementação de betacaroteno e vitamina C foram estatisticamente significantes para a prevenção e regressão dos cânceres.

Baron et al. (2002) em um estudo multicêntrico e duplo-cego, estudaram o efeito da suplementação de  $\beta$ -caroteno e outros antioxidantes para a prevenção e recorrência de adenomas colorretais. As 864 pessoas que tiveram pólipos adenomatosos removidos foram distribuídos aleatoriamente para receber  $\beta$ -caroteno (25 mg ou placebo) e/ou vitaminas C e E em combinação (1000 mg e 400 mg, respectivamente, ou placebo) durante 4 anos. Um total de 707 indivíduos tiveram que realizar dois exames de acompanhamento além de fornecer dados sobre fumo e uso de álcool. Entre os indivíduos que não fumavam nem bebiam álcool,  $\beta$ -caroteno foi associado com uma diminuição acentuada no risco de recorrência de um ou mais adenomas, mas a suplementação de  $\beta$ -caroteno conferiu apenas um modesto aumento no risco de recorrência entre os que fumaram ou bebiam. Para os participantes que fumavam cigarros e bebiam mais do que uma dose de bebida alcoólica por dia, o  $\beta$ -caroteno dobrou o risco de recorrência.

Kono e Hirohata (1996) também comprovaram, através de estudos epidemiológicos, o efeito protetor de alguns nutrientes presentes em hortaliças e frutas, como o folato, vitaminas C e E, antioxidantes, fibras e carotenóides, para o câncer gástrico.

A combinação de drogas e vitaminas antioxidantes pode ser utilizada e parece ser benéfica para o tratamento de pacientes com câncer gástrico. A suplementação de vitamina A (3000 UI) e vitamina E (70 mg de acetato de  $\alpha$ -tocoferol) em pacientes com câncer gástrico recebendo quimioterapia com metotrexato, 5-fluoracil,

epirrubicina e leucovorin, produziu uma taxa de remissão do tumor em torno de 50%, incluindo 10% de remissão total. A média de sobrevivência foi de 12,3 meses para os pacientes que receberam a suplementação, em comparação ao grupo controle, cuja média foi de 3,1 meses. Os autores concluíram que a associação das drogas quimioterápicas com as vitaminas antioxidantes proporciona melhores condições de vida, atribuindo este fato às propriedades antioxidantes dos nutrientes (PYRHÖNEN et al., 1995).

A vitamina E leva a uma plausível diminuição do risco de carcinogênese, embora evidências para o efeito sejam menos convincentes que as encontradas para a vitamina C. Já a combinação da vitamina E, selênio e caroteno reduziram o risco de câncer de estômago (LARSSON et al., 2006).

Antunes et al. (2010) realizaram uma revisão de literatura com a finalidade de associar os quimiopreventivos (vitaminas e minerais, presentes em frutas e hortaliças) com a prevenção do câncer gástrico, juntamente com a *H. pylori* como fator de risco. Os estudos têm demonstrado que a ingestão elevada ou níveis plasmáticos de antioxidantes (carotenóides, vitaminas C e E), vegetais do gênero *Allium* e selênio estão associados com o risco reduzido de câncer gástrico, inibição do tamanho do tumor e regressão das lesões pré-cancerígenas. Concluiu-se que a quimioprevenção tem importante papel na inibição da carcinogênese gástrica, porém mais estudos são necessários para elucidar todos os mecanismos de ação e doses terapêuticas.

A **Tabela 2** destaca alguns estudos observacionais (caso-controle e coorte) e experimentais dos quais, extraíram-se dados sobre doses de suplementação (quando utilizadas) e resultados obtidos e observados nos mesmos. Dados observacionais epidemiológicos e dados experimentais, embora não totalmente consistentes, têm demonstrado que a ingestão elevada ou níveis plasmáticos de carotenóides, vitaminas C (ácido ascórbico) e E (tocoferol) estão associados com o desenvolvimento de cânceres do trato gastrointestinal.

**Tabela 2** – Relação entre vitaminas e minerais com cânceres do trato gastrointestinal.

<b>Referencia</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Estudo</b>	<b>Resultados</b>
Zhang et al. (1994)	Coorte	Associação da suplementação de micronutrientes e os mecanismos da carcinogênese gástrica	Suplementação de $\beta$ -caroteno, vitaminas C (ácido ascórbico), E e selênio em adultos com lesões pré-cancerígenas, na China. As concentrações séricas de $\beta$ -caroteno e ácido ascórbico foram significativamente menores entre os indivíduos com metaplasia intestinal do que entre os controles ( $p < 0,05$ )
Sichieri et al. (1996)	Análise de regressão linear	Associação entre dieta e as taxas de mortalidade para as principais localizações de câncer em adultos com 30 anos ou mais	O câncer de estômago associou-se positivamente com ovos e, negativamente, com o consumo de fibras, frutas e vitaminas A e C. O câncer de esôfago foi positivamente associado com consumo de gordura e mate e, negativamente, com vitamina A
Bollschweiler et al. (2002)	Caso-controle	Relação entre o consumo elevado de vitamina C e E, betacaroteno e ácido fólico com adenoma espinocelular e adenocarcinoma de esôfago.	Ouve redução de risco com aumento da ingestão de betacaroteno, vitamina C, vitamina E e ácido fólico para ambas as neoplasias adenoma espinocelular e adenocarcinoma

Mark et al. (2000)	Coorte	Associação do nível sérico de selênio, após suplementação, com redução do câncer gástrico	O suplemento continha 50 mcg de selênio, 15 mg de $\beta$ -caroteno e de 30 mg de tocoferol. Foi encontrada associação inversa significativa entre os níveis séricos de selênio com a incidência câncer gástrico na região da cárdia ( $p < 0,05$ )
Greemberg et al. (1994)	Ensaio clínico randomizado	Eficácia do beta-caroteno e vitaminas C e E, placebo, $\beta$ -caroteno, vitamina C e tocoferol, e $\beta$ -caroteno, vitaminas C e E na prevenção de adenoma colorretal	Não apresentou ser eficaz em qualquer subgrupo ou na prevenção de qualquer subtipo do pólipó
Jenab et al. (2006)	Coorte	Relação entre vitamina C plasmática e risco de câncer gástrico	Elevados níveis de vitamina C plasmática é fator positivo na prevenção de câncer gástrico, e associado a diminuição do efeito deletério de compostos nitrosos
Correa et al. (2000)	Caso-controle	Associação da suplementação de vitamina C, $\beta$ -caroteno e uso de medicação anti-Helicobacter pylori com a quimioprevenção da	Suplemento dietético de betacaroteno (30 mg uma vez por dia) e/ou ácido ascórbico (1g duas vezes ao dia) e para o tratamento do Helicobacter pylori foram administrados, por 14 dias, amoxicilina (500 mg três vezes por dia), metronidazol (375 mg três vezes por dia), e subsalicilato de bismuto (262 mg três vezes por dia). Todas as três intervenções resultaram em aumentos

		displasia gástrica	estatisticamente significativos nas taxas de regressão (p<0,001) após 72 meses de intervenção
Baron et al. (2002)	Multicêntrico e duplo-cego	Suplementação de betacaroteno ou vitamina C e E, ou placebo na prevenção e recorrência de adenoma colorretal	Efeito positivo da suplementação em indivíduos que não fumavam ou bebiam, nos que tinham este hábito foi observado uma elevação do risco de recorrência de adenomas.
Pyrhönen et al. (1995)	Caso-controle	Suplementação de vitamina A (3000 UI) e vitamina E (70 mg de acetato de $\alpha$ -tocoferol) em pacientes com câncer gástrico recebendo quimioterapia com metotrexato, 5-fluoracil, epirrubicina e leucovorin	Efeito benéfico do uso de antioxidantes e drogas quimioterápicas na remissão do câncer gástrico e melhora da sobrevida
Yuan et al. (2004)	Coorte	Associação do nível sérico de $\beta$ -caroteno, licopeno, vitaminas C e E com redução do	Níveis séricos elevados de $\beta$ -caroteno e licopeno foram significativamente associados com reduzido risco de desenvolver câncer gástrico (P<0,05). O aumento do nível sérico de vitamina C foi significativamente

		câncer gástrico	associado com risco reduzido de câncer gástrico entre os homens que não fumavam e que não consumiam valores maiores ou iguais a 3 doses de álcool por dia. Não foram encontrados resultados significantes sobre a vitamina E
Persson et al. (2008)	Caso-controle	Associação dos níveis plasmáticos de carotenóides ( $\beta$ -caroteno), retinol (vitamina A) e tocoferol (vitamina E), e risco de câncer gástrico	Níveis plasmáticos elevados de carotenóides são inversamente associados com o risco de câncer gástrico. Essa associação inversa pode ser observada para D-caroteno ( $P < 0,04$ ) e $\beta$ -caroteno ( $p < 0,01$ ). Não foi observada associação estatisticamente significativa entre os níveis plasmáticos de retinol e tocoferol e câncer gástrico

## 6 CONCLUSÃO

Fatores ambientais como o fumo, o álcool, a má alimentação e a falta de exercícios físicos, baixo peso ao nascer, idade do início da puberdade, uso de medicamentos, exposição ocupacional, envelhecimento e infecções são fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer podendo ser prevenidos por uma mudança adequada no estilo de vida. O excesso de radicais livres que muitas vezes advém deste estilo de vida pode resultar em danos teciduais ou na produção de compostos tóxicos que favorece o lento processo de carcinogênese. A quimioprevenção procura justamente reverter ou suprimir as lesões pré-malignas por combater a geração de radicais livres, que causam danos ao material genético celular desencadeando o processo de carcinogênese, sendo que as vitaminas A, C e tocoferol possuem uma longa história de uso com tais propósitos, prevenindo o surgimento de inúmeros cânceres originados no tubo digestivo através de sua ação antioxidante. É observado uma escassez de estudos sobre a capacidade antitumoral e anticarcinogênica de tais vitaminas, situação que pode ser explicada muitas vezes pelo fato que os estudos demandam anos ou décadas, altos investimentos, profissionais qualificados, tecnologia e interação com outras áreas afins.

A maioria dos estudos abordados neste trabalho demonstram que as vitaminas A, C e tocoferol podem ser usadas no tratamento de cânceres, contudo não pode-se concluir que são realmente efetivos, a dosagem e frequência de consumo, quais são os fatores de risco associados e as vias de ação, necessitando mais pesquisas.

## REFERENCIAS

- ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que interagem com o DNA: Uma Introdução. **Quim. Nova**, n. 28, p. 118-129, 2005.
- ALMEIDA, M. J. F. Breves considerações sobre biologia molecular do cancro: conceito de terapêutica dirigida. **Rev. Onco. news**, ano 1, n.1, 2007.
- AMES, B. N.; WAKIMOTO, P. Are Vitamin and Mineral Deficiencies a Major Cancer Risk? **Nat. Rev. Cancer**, n. 2, p. 694-704, 2002.
- ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S.; DURAN, N.; HAUN, M. Comparative cytotoxicity of dimethylamide-crotonin in the promyelocytic leukemia cell line (HL-60) and human peripheral blood mononuclear cells. **Toxicol.**, n.188, p.261-274, 2003.
- ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genect and other damage. **Mut. Res.**, v.350. n.1, p.103-108, 2000.
- ANTUNES, D. C.; SILVA, M. L.; CRUZ, W. M. S. Quimioprevenção do câncer gástrico. **Rev. Bras. de Cancerologia**, v. 3, n. 56, p. 367-374, 2010.
- BALUNAS, M. J.; KINGHORN, D. Drug discovery from medicinal plants. **Life sciences**, n.78, p. 431-41, 2005.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nut.**, Campinas, v. 4, n.23, p. 629-643, 2010.
- BARON, J. A. et al. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. **J. of the Nat. Cancer Institute**, v. 95, n. 10, p. 727-72, May 21, 2003.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Quim. Nova**, vol. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BONASSA, E. M. A.; BLOCH, A.; THOMSON, C. A. Position of the American Dietetic Association: **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 2. ed. Atheneu: São Paulo, 2000.
- BOLLSCHWEILER, E. et al. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v. 10, n. 128, p. 575-80, 2002.
- BROWN, L. M.; DEVESA, S. S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. **Surg. Oncol. Clin. N. Am.** v.11, p. 235-56. 2002.
- BUTLER, M. S. The role of natural product chemistry in drug discovery. **J. Nat. Prod.**, n. 67, p. 2141-2153, 2004.

CARVALHO, P.; TIRNAUER, J. S.; PELLMAN, D. Surfing on microtubule ends. **Trends Cell. Biol.**, n.5, p. 229-237, 2003.

CARVALHO, L. S. **Distribuição qualitativa e quantitativa de carotenóides e seus metabolitos em tecidos oculares**. 2000. 52 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)-Centro de Ciências Exatas, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2000.

CAVALHEIRO, A. J. et al. Casearin X exhibits cytotoxic effects in leukemia cells triggered by apoptosis. **Chem. Biol. Interactions**, v.188, n.3, p. 497-504, 2010.

CENTRO DE COMBATE AO CANCER. **Câncer de estomago**. Disponível em:< [http://www.cccancer.net/downloads/estomago\\_net.pdf](http://www.cccancer.net/downloads/estomago_net.pdf)> Acesso em: 20/05/2012.

COLDITZ, G. A. et al. Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. **Cancer Causes Control**, v.1, n.7, p. 1-59, 1996.

CORREA, P. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 23, n. 92, p. 1881-8, 2000.

COSTA, P. M. et al. Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (*Celastraceae*) in human HL-60 cells. **Toxicol. in Vitro**, n. 22, p. 854-863, 2008.

DE ANGELIS, R. C. **A importância dos alimentos vegetais na proteção da saúde: fisiologia da nutrição protetora e preventiva de enfermidades degenerativas**. 2 ed. São Paulo: Ateneu, 2005.

DEVITIS, R. A. Etiologia do carcinoma epidermóide de hipofaringe. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 2, n. 46, p. 183-9, 2000.

DEVITIS, R. A. et al. Carcinoma papilífero de tireoide localmente invasiva. **Rev. Bras. otorrinolaringologia**, v. 68, n. 5, p. 687-691, 2002.

DOLL, R.; PETO, R. The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today. **J. Natl. Cancer Inst.**, n. 66, p. 1191-308, 1981.

EISENHAUER, E. A.; VERMORKEN, J. B. The taxoids: comparative clinical pharmacology and therapeutic potential. **Drugs**, n. 55, p. 5-30, 1998.

ESSERS, J.; VERMEULEN, W.; HOUTSMULLER, A. B. DNA damage repair: anytime, anywhere? **Curr. Opin. Cell Biol.**, n.18, p. 240-246, 2006.

FENNERTY, M. B. Endoscopic ablation of Barrett's-related neoplasia: what is the evidence supporting its use? **Gastrointest Endosc.**, n.58, p. 246-9, 2003.

FERRARI, C.; HERZBERG, V. Tenho câncer e agora?Enfrentado o câncer sem

medos ou fantasias. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 1998.

FERREIRA, P. M. P. et al. Folk uses and pharmacological properties of *Casearia sylvestris*: a medicinal review. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v.83, ed. 4, p. 1373-1384, 2011.

FERREIRA, P. M. P. et al. *Moringa oleifera*: Bioactive compounds and nutritional potential. **Rev. Nutr.**, n. 21, p. 431-437, 2008.

FORMAN, D. The etiology of gastric cancer. **IARC Sci Publ.**, n. 105, p. 22-32, 1991.

FRASER, P. D.; BRAMLEY, P. M. Prog. **Lipid. Res.**, n. 43, p. 228, 2004. York, 1997, p. 7.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil: tratado de medicina interna. 22<sup>a</sup> ed. [s.l.]: Ed. Elsevier; 2005. *phytochemicals and functional foods*. **J. Am. Diet. Assoc.**, v. 95, p.493-496, 1995.

GREENBERG, E. R. et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. **N. Engl. J. Med.**, n. 331, p. 141-7, 1994.

GRIGOLO, B. et al. Copper/zinc superoxide dismutase expression by different human osteosarcoma cell lines. **Anticancer Res.**, Bologna, v. 2A, n. 18, p. 1175-1180, 1998.

HAYASHI, Y. et al. A novel approach of water-soluble paclitaxel prodrug with no auxiliary and no byproduct: design and synthesis of isotaxel. **J. Med. Chem.**, n. 46, p. 3782-3784, 2003.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. The antioxidants of human extracellular fluids. **Archi. Biochem. Biophys.**, London, v. 1, n. 280, p.1-8, 1999.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br. J. Pharmacol.**, v. 2, n. 142, p. 231-55, 2004.

HAMILTON, S. R. A. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumors. **Pathology & Genetics**. Lyon: IARC Press; 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.**, v.5, n. 144, p. 646-674, 2011.

HOSPITAL ERASTO GAETNER. O que é câncer? Disponível em:<<http://www.erastogaertner.com.br/conteudos.php?menu=1&smenu=1>> Acesso em: 12/10/2011.

ISMAEL, G. F. V.; SEGALLA, J. G. M.; ROSA, D. D. O desenvolvimento de drogas com alvo molecular e o seu impacto no tratamento do câncer. **Rev. Prática**

**Hospitalar**, Ano IX, n.54, Nov-dez, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Falando sobre o câncer de boca**. Rio de Janeiro: INCA, p.52, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008. 628 pag.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Como é o processo de carcinogênese? Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=319](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319)> Acesso em: 12/10/2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Perguntas e respostas sobre radioterapia. Disponível em : <[http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas\\_rx.pdf](http://www.inca.gov.br/cancer/PDF/perguntas_rx.pdf)> Acesso em: 12/10/2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. Quimioterapia. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=101](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101)> Acesso em: 12/10/2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2012.

JENAB, M. et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). **Carcinogenesis**, v. 27, n. 11, p. 2250-2257, 2006.

KATZUNG, G. B. **Basic and Clinical Pharmacology**. USA: McGraw-Hill Medical, p.1088, 2003.

KEY, T. J. et al. The effect of diet on risk of cancer. **Lancet**, n. 360, p. 861-8, 2002.

KESKIN, O. et al. **Anti-Cancer Drug Des**. 2000, 15, 79.

KONG, Q.; LILLEI, K.O. Antioxidant inhibitors for cancer therapy. **Med. Hypotheses**, Denver, v.5, n. 51, p. 405-9, 1998.

KONO, S.; HIROHATA, T. Nutrition and stomach cancer. **Cancer Causes and Control**, v. 1, n. 7, p. 41-55, 1996.

KUMAR, A. C.; GANGULY, S.; PAL, S. K.; CHATTERJEE, A.; MUKHOPADHYAY, G.; BHAKTA, R. S. Attitudes of Patients to Alternative Medicine For Cancer Treatment. **Asian Pacific J. of Cancer Prevention**, v. 6, p. 125-29, 2005.

KUMAR, V. et al. **Pathology Basis of Disease**. China: WB Saunders, 2004, 1552p.

WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS (IARC). **Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori***. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, v. 61, p. 1-241, 1994.

- LAMM, D. L.; RIGGS, D. R. Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. **J. Nutr.**, v. 3, n. 131, p. 1067-70, 2001.
- LARSSON, S. C.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 10, n. 15, 2006.
- LARSON, R. A. Naturally Occurring Antioxidants. **Lewis Publishers: New York**, ed.1, p. 7, 1997.
- LEE, I. M. et al. Jr. Physical activity, body weight, and pancreatic cancer mortality. **Br. J. Cancer**, n.88, p. 679 – 683, 2003.
- LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO. Sobre o cancro. Disponível em:<<http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=9>> Acesso em:12/10/2011.
- LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO. Metodos de tratamento contra o cancro disponiveis. Disponível em:<<http://www.ligacontracancro.pt/gca/index.php?id=175>> Acesso em:12/10/2011.
- LIOTTA, L. A.; KOHN, E. C. The microenvironment of the tumourhost interface. **Nature**, n. 411, p. 375-379, 2001.
- LIU, C.; RUSSELL, R. M. Nutrition and gastric cancer risk: an update. **Nutrition Reviews**. v. 66, n. 5, p. 237-249, 2008.
- LOTAN, R. Retinoids in cancer chemoprevention. **FASEB J.**, v. 9, n. 10, p. 1031-9, 1996.
- MACCOMB, W. S.; FLETCHER, G. H.; HEALEY, J. E. JR. Intra-oral cavity. In: MacCOMB, W. S.; FLETCHER, G. H. (eds.). **Cancer of the Head and Neck**. Baltimore, **Williams & Wilkins**, p. 89-151, 1967.
- MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Alimentos nutrição & dietoterapia**. Krause's food, nutrition & diet therapy. 11 ed. Trad. Andréa Favano. São Paulo: Roca, 2005.
- MARK, S. D.; et al. Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. **J Natl Cancer Inst**, v. 21, n. 92, p. 1753-63, 2000.
- MÉNDEZ, F.J.D.; RODRÍGUEZ, H.G.R. Sobre los beneficios de los radicales libres. **Rev Med IMSS**, v.4, n. 35, p. 309-13, 1997.
- MEHTA, R. G. et al. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? **Pharm Res.**, v.6, n. 27, p. 950-61, 2010.
- MICHALIK, L.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Peroxisome-proliferator-activated receptors and cancers: complex histories. **Nat Rev Cancer**, n.4, p. 61-70, 2004.
- MUNTEANU, A.; ZINGG, J. M.; AZZI, A. J. Cell. Mol. **Medica**. v. 8, n.59, 2004.
- MUSCARILIN, E.; TIERNEY, D. K.; STADTMAUER, E. A. Autologous bone marrow

transplantation: a review of the principles and complications. **Cancer Nurs.**, v. 3, n. 16, p. 204-13, 1993.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). **Dietary Reference Intakes: for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids**. Washington, D.C., National Academy Press, 2000, 506p.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

NOWSHEEN, S.; et al. Accumulation of oxidatively induced clustered DNA lesions in human tumor tissues. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v.674, n. 1–2, p. 131-36, 2009.

OLIVEIRA, A. R; SCHNEIDER, C. D. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento. **Rev. Brás. Med. Esporte**, Porto Alegre, v.4, n. 10, p. 308-313, 2004.

OLIVEIRA, A. M. A. et al. Sobrepeso e obesidade infantil: influência de fatores biológicos e ambientais em Feira de Santana, BA. Arquivo **Brasileira Endocrinologia Metabolismo**. v.47, p.2, 2003.

ONCOCENTRO. Intestino grosso ou colorretal. 2011. Disponível em:<  
[http://www.oncocentro.com/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=51](http://www.oncocentro.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=51)>  
Acesso em: 20/05/2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Câncer. Disponível em:<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>>Acesso em: 12/10/2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Câncer ficha numero 297. Fevereiro de 2012. Disponível em:< <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>  
Acesso em: 06/11/2012.

PERSSON, C. et al. Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: a nested case-control study. **Carcinogenesis**, v.5, n. 29, p. 1042-8, 2008.

PINHO, M. S. L. Anticorpos monoclonais no tratamento e prevenção do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Rev. Brasileira coloproct.**, v. 4, n. 24, p. 382-384, 2004.

POHL, H.; WELCH, H. G. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 97, p. 142-46, 2005.

PYRHÖNEN, S.; KUITUNEN, T.; NYANDOTO, P.; KOURI, M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. **Br. J. Câncer**, v. 3, n. 71, p. 587-591, 1995.

RAMOS, A. C. et al. A. O efeito inibidor da vitamina C na carcinogênese esofágica

induzida pela dietilnitrosamina em ratos Wistar. **Acta Cirúrgica Bras.**, v.3, n. 24, 2009.

RANGEL, M. F. et al. Tumores malignos do intestino delgado. **Ver. do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.27, n.6, p. 385-388, 2000.

RAPOPORT, A.; KOWALSKI, L. P. O diagnóstico clínico em cabeça e pescoço. In: BRANDÃO, L. G.; FERRAZ, A. R. Cirurgia de cabeça e pescoço. Livraria Roca Ltda., vol. 1, cap. 2, p.5-9, 1989.

RIBEIRO, L. R. SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese Ambiental**. Canoas: Editora da ULBRA, 2003. 356p.

RINGEL, I.; HORWITZ, S. B. Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. **J. Natl. Cancer Inst.**, n.8, p. 288-291, 1991.

ROCHA, F. D. et al. Produtos naturais de algas marinhas e seu potencial antioxidante. **Rev. bras. Farmacogn.** v.17, n.4, João Pessoa, 2007.

SALINAS, R. D. **Alimentos e nutrição: introdução à bromatologia**. Trad. Fátima Murad. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

SCHIFF, P. B.; FANT, J.; HORWITZ, S. B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol. **Nat.**, n. 277, p. 665-667, 1979.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **RBME**. v.10, n.10, p. 308-13, 2004.

SHARMA, P. et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. **Gastroenterology**, n. 127, p. 310-30, 2004.

SICHERI, R.; EVERHART, J. E.; MENDONÇA, G. A. S. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. **Cad. Saúde Públ.**, Rio de Janeiro, v. 1, n.12, p.53-59, jan-mar, 1996.

SILVA, C. R. M.; NAVES, M. M. V. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. **Rev. de Nut.**, v. 2, n.14, p. 135-143, 2001.

SPORN, M. B.; LIBY, K. T. Cancer chemoprevention: scientific promise, clinical uncertainty. **Nature Clinical Practice Oncology**, n.2, p. 518-525, 2005.

SZATROWSKI, T. P.; NATHAN, C. F. Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. **Cancer Res.**, n. 51, p. 794-98, 1991.

SOCIEDADE FRANCO BRASILEIRA DE ONCOLOGIA. Tipos de câncer: câncer de A a Z. 2011. Disponível em: <[www.sfbo.com.br](http://www.sfbo.com.br)> Acesso em: 20/05/2012.

SOUZA, M. V. N.; PINHEIRO, A. C.; FERREIRA, M. L.; GONÇALVES, R. S. B.;

LIMA, C. H. C. Natural products in advance clinical trials applied to cancer. **Rev. Fitos**, n. 3, p. 25-41, 2007.

SOUZA, V.; NEGI, A. S.; KUMAR, J. K.; GUPTA, M.; KHANUJA, S. P. S. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. **Bioorg. Med. Chem.**, n. 13, p. 5892-5908, 2005.

STEPHENSEN, C. B. Vitamin A, infection and immune function. **Ann Rev. Nutr.**, n. 21, p. 167-92, 2001.

VISIOLI, F.; KEANEY JR., J. F.; HALLIWELL, B.; **Cardiovasc. Res.** 2000, 47, 409.

YUAN, J. M. et al. Prediagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v.11, n. 13, p. 1772-80, 2004.

ZHANG, L. et al. Serum micronutrients in relation to pre-cancerous gastric lesions. **Int. J. Câncer**, v. 5, n. 56, p. 650-4, 1994.