

TRATAMENTOS ADJUVANTES ASSOCIADOS À QUIMIOTERAPIA

Moriá Garcia Ferreira, Natália Freitas de Aguiar Teles

Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, morianatalia-tcc@hotmail.com

RESUMO

Sabe-se que o câncer é considerado uma das doenças que mais causa óbitos com terapias agressivas e tóxicas. Devido a este fato, faz-se necessário a associação destas com adjuvantes para que possam ser amenizados os efeitos colaterais. O presente trabalho tem como objetivo abordar o uso de terapias associadas à quimioterapia com o intuito de reduzir os efeitos causados pelos antineoplásicos ao organismo, bem como suas vantagens e o resultado de tais terapias na redução dos efeitos colaterais decorrentes da quimioterapia, a qual causa efeitos colaterais indesejáveis como, anemia, leucopenia e a alopecia, com formação de radicais livres resultando em uma variedade de consequências biológicas: lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico e morte celular. Com isto, estudos indicam que o uso de antioxidantes aderidos à quimioterapia, promove a potencialização do tratamento, reduzindo a produção de radicais livres, que prejudicam o organismo, proporcionando uma melhora da qualidade de vida do paciente e melhor adesão à terapêutica. A quimioterapia não é um processo seletivo, pois ataca células saudáveis e as regiões de real foco, o que torna o paciente muito vulnerável às outras enfermidades. Testes mostram o uso de tratamentos pré-quimioterápicos com citoprotetores (Mesna, Dexrazoxane, Amifostina), objetivando proteger as células saudáveis do paciente da quimioterapia. Com os benefícios da associação das terapêuticas supracitadas com a quimioterapia, faz-se necessário realização de mais estudos a respeito, bem como a utilização destes métodos focando na melhora de vida dos pacientes com câncer e assim, levando a um aumento da sobrevivência dos mesmos.

Palavras chaves: Câncer. Quimioterapia. Antioxidantes. Vitaminas. Citoprotetores.

ABSTRACT

It is known that cancer is considered a disease that causes the most deaths with aggressive and toxic therapies. Because of this, it is necessary to the association of these adjuvants that may be amenable to the side effects. This paper aims to address the use of therapies associated with chemotherapy in order to reduce the effects caused by anticancer drugs to the body as well as its advantages and the result of such therapies in reducing the side effects from chemotherapy, which causes side effects undesirable as anemia, leukopenia and alopecia, with formation of free radicals resulting in a variety of biological consequences: tissue damage, mutation, carcinogenesis, immune system impairment and cell death. With this, studies indicate that the use of antioxidants adhered to chemotherapy, promotes the enhancement of treatment, reducing the production of free radicals, which damage the body, providing a better quality of life of patients and better adherence to therapy. Chemotherapy is not a selective process, because it attacks healthy cells and areas of real focus, which makes the patient very vulnerable to other diseases. Tests show the use of pre-treatment with chemotherapeutic cytoprotective (Mesna, Dexrazoxane, Amifostine), aiming to protect the patient's healthy cells from chemotherapy. With the benefits of membership of the above treatments with chemotherapy, it is necessary more studies about it, and the use of these methods focus on the improvement of life of cancer patients and thus leading to an increase in survival.

Keywords: Cancer. Chemotherapy. Antioxidants. Vitamins. Cytoprotective.

1 INTRODUÇÃO

O câncer, nos dias atuais, tornou-se um problema de saúde pública mundial devido (BRASIL, 2008): ao aumento de sua prevalência dentro das doenças crônicas; diagnósticos tardios; demora de iniciar o tratamento após diagnóstico. É responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo: mais de 7 milhões de óbitos anualmente (*International Union Against Cancer*).

O diagnóstico inicial é percebido pelos pacientes como uma ameaça à vida e a maioria sofre de ansiedade e depressão, afetando também familiares. O custo dos tratamentos dos pacientes é bastante significativo, nos orçamentos da saúde pública (OPAS, 2003). Quanto ao tratamento

da doença é possível destacar algumas modalidades mais convencionais, dentre elas: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamento hormonal. Estes são os únicos métodos comprovados eficazes para o combate ao câncer; porém são extremamente agressivos ao organismo, causando diversos efeitos colaterais (*THE LIFE EXTENSION FOUNDATION*, 1997). A quimioterapia é uma das modalidades de maior escolha, agindo de forma inespecífica, gerando a toxicidade e tornando assim, fator limitante da terapêutica do câncer (JOHNSTON, 2003). Para proteção de células sadias e amplo espectro de tecidos e órgãos e potencialização dos quimioterápicos, faz-se a associação deste tratamento com citoprotetores (CRUZ, 2009). Os efeitos do tratamento (sintomas e/ou efeitos colaterais) costumam ser amenizados pelos antioxidantes (vitaminas A, C, E), além dos citoprotetores, oferecendo conforto psicológico ao paciente, sem causar novos prejuízos (CRUZ, 2009). Devido a sua particular importância dentro do tratamento da doença, os citoprotetores e as vitaminas antioxidantes assim como seus efeitos, serão os objetos desse estudo, sendo que este se restringirá a apresentar os resultados provenientes do uso dos citoprotetores e vitaminas antioxidantes no tratamento do câncer, destacando sua eficiência, benefícios e contribuição para melhora da qualidade de vida do paciente, bem como especificar seus mecanismos de ação. É com esse objetivo que a utilização dos citoprotetores e das vitaminas antioxidantes torna-se imprescindível para os pacientes em tratamentos quimioterápicos, pois a redução dos efeitos agressivos do tratamento já traz um significativo ganho na saúde do paciente durante o período quimioterápico do mesmo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura nacional e internacional, entre os anos de 1990 à 2010, a respeito dos temas antioxidantes, quimioterapia antineoplásica e efeitos colaterais, além da relação desses itens, promovendo eficácia no tratamento com redução dos efeitos colaterais. Enriquecendo o conteúdo do trabalho, com o tema relatado anteriormente, faz-se relação de quimioterápicos e citoprotetores. Dentro desse contexto, abordou-se o mecanismo de ação dos quimioterápicos, bem como os seus efeitos adversos, e em paralelo, a importância e a forma de atuação dos citoprotetores que dentro do tratamento do câncer apresentam uma fundamental importância na redução dos efeitos nocivos provenientes da quimioterapia. É realizada também uma análise das vitaminas antioxidantes, A, C, E, bem como o zinco, que, empregadas durante o tratamento quimioterápico, desempenham um papel fundamental na atenuação das severas toxicidades do tratamento. Desta forma, este trabalho implica em apresentar as relações entre os quimioterápicos e os elementos supracitados e a importância de sua aplicação no tratamento dos pacientes com câncer.

3 RESULTADOS

Câncer é uma denominação genérica que se dá aos processos neoplásicos malignos. É um grupo de doenças com morbidade e mortalidade elevadas e prevalência crescente em nosso meio. A exata morbidade das neoplasias malignas é difícil ou quase impossível de se obter. A magnitude do problema é tradicionalmente aferida por meio de dados de mortalidade, pois o câncer, de maneira geral, tem alta letalidade (BRUNHEROTTI, 2007). Acredita-se que certos tipos de câncer podem estar relacionados ao sexo, idade, antecedentes familiares, tabagismo, exposição freqüente ao sol, dieta incorreta e sedentarismo. Destes fatores citados, percebe-se que a maioria deles, pode ser modificado através de mudanças de estilo de vida, e aqueles decorrentes de questões social e ambiental podem ser através da mudança do nível comunitário e/ou governamental.

De acordo com BRUNHEROTTI (2007), as células cancerosas apresentam quatro características que as distinguem de células normais: Proliferação incontrolada onde crescimento não é controlado pelos processos da divisão celular e o crescimento tecidual. Produção anormal de fatores de crescimento e produtos de oncogenes ou resposta anormal a esses fatores. Perda da função: ausência de diferenciação. Os cânceres pouco diferenciados multiplicam-se rapidamente e têm prognóstico pior que as células cancerosas bem diferenciadas. Invasividade: possuem características que possibilitam invadir a matriz extracelular e migrar através dela. Metástase: formação de tumores secundários (compostos por células liberadas pelo tumor inicial, ou primário). Se direcionam à outros locais por meio dos vasos sanguíneos ou linfáticos, ou em consequência de desprenderem em cavidades corporais. Primeiramente ocorre a expansão clonal, crescimento e diversificação e angiogênese. O subclone metastático vai promover adesão e invasão à membrana basal.

Passagem das células através da matriz extracelular, havendo assim intravasão. Ocorrerá interação com células linfóides do hospedeiro, formando um êmbolo de célula tumoral. Adesão à membrana basal novamente, extravasão, depósito metastático, angiogênese e enfim o crescimento.

TRATAMENTO DO CÂNCER: O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos (INCA, 2002). A quimioterapia antineoplásica: emprego de agentes químicos, isolados ou em combinação, com o objetivo de tratar tumores malignos. Tratamento sistêmico da doença, que contrasta com a cirurgia e radioterapia, mais antigas e de ação localizada. A abordagem sistêmica tornou possível a cura de leucemias e linfomas. É o mais utilizado uma vez que, cerca de 90 % dos tumores são tratados com antiláblicos. Infelizmente, os antineoplásicos não conseguem reconhecer especificamente as células cancerosas e podem matar outras células ativas que estão se dividindo, como as células da medula óssea, promovendo uma série de complicações: a anemia, tendência a infecções e problemas relacionados com a coagulação sanguínea, resultando numa série de efeitos nocivos ao paciente, já fragilizado em função do tratamento quimioterápico para combater a doença (BONASSA, 1998 *apud* SANTOS, et al, 2001).

EFEITOS COLATERAIS DA QUIMIOTERAPIA:

Precoces* (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Ultra-Tardios (meses ou anos)
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vômitos • Mal estar • Adinamia • Artralgias • Agitação • Exantemas • Flebites 	<ul style="list-style-type: none"> • Mielossupressão granulocitopenia plaquetopenia anemia • Mucosites • Cistite hemorrágica devida à ciclofosfamida • Imunossupressão • Potencialização dos efeitos das radiações devida à actinomicina D, à adriamicina e ao 5-fluoruracil 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatia devida aos antracíclicos e outros • Hiperpigmentação e esclerodermia causadas pela bleomicina • Alopecia • Pneumonite devida à bleomicina • Imunossupressão • Neurotoxicidade causada pela vincristina, pela vimblastina e pela cisplatina • Nefrotoxicidade devida à cisplatina 	<ul style="list-style-type: none"> • Infertilidade • Carcinogênese • Mutagênese • Distúrbio do crescimento em crianças • Seqüelas no sistema nervoso central • Fibrose/cirrose hepática devida ao metotrexato

* Síndrome da toxicidade precoce (Delgado 1983)

Fonte: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101. Acessado em: 27 nov. 2010

RADICAIS LIVRES PRODUZIDOS PELA QUIMIOTERAPIA: Definidos como qualquer espécie de existência independente. São altamente reativos e instáveis, possuindo vida curta. (MAXWELL, 1995 *apud* SANTOS, CRUZ et al, 2001). Produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídeos, carboidratos e nucleotídeos, resultando em uma variedade de consequências biológicas, como lesão tecidual, mutação carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular (STOHS, 1996 *apud* SANTOS, CRUZ et al, 2001).

CITOPROTETORES: Tendo em vista a necessidade de minimizar as consequências oriundas da quimioterapia, houve o desenvolvimento de agentes específicos, os citoprotetores, os quais têm por objetivo diminuir ou eliminar determinadas toxicidades relacionadas à quimioterapia e radioterapia. (SASSE et al., 2006).

DEXRAZOXANE

É um análogo cíclico do EDTA (Ácido Etilenodiamino-Tetracético). Promove a redução da incidência e a gravidade da cardiomiopatia com o uso da Doxorubicina (SOUZA, C.A. et al, 2000). O Dexrazoxane penetra a membrana celular agindo como um quelante intracelular. O mecanismo proposto para esta propriedade cardioprotetora é a quelação do ferro intracelular que sinaliza uma redução da formação de radicais livres induzida pela Doxorubicina. Os

efeitos adversos incluem dor local da injeção e mielossupressão (SWAIN et al.1997; ROSA, 2004 *apud* RODRIGUES, 2010).

O Dexrazoxane é amplamente reconhecido como um agente protetor, atuando contra a toxicidade cardíaca induzida por antraciclina. Atualmente é a única droga liberada para esse fim nos Estados Unidos. Por ser uma substância não-polar e hidrossolúvel, alcança facilmente o citoplasma da célula cardíaca, onde é hidrolisado na forma de anéis abertos, o que lhe confere uma forte capacidade de quelar o ferro, modo pelo qual previne a formação do composto Ferro-Doxorrubicina, envolvido na formação de radicais livres implicados na lesão cardíaca. Vários estudos têm demonstrado a eficácia do Dexrazoxane em proteger o miocárdio contra a toxicidade causada pela Doxorrubicina em adultos e crianças (NETO et al, 2006).

MESNA

Mesna é um fármaco utilizado como medicamento na terapia coadjuvante de tratamento quimioterapêutico do câncer como antitóxico. É de origem sintética e foi desenvolvido para combater os efeitos tóxicos da Ifosfamida, evitando assim a cistite hemorrágica. Protege a mucosa da bexiga urinária, ligando-se aos metabólitos reativos das oxazafosforinas (BURKE, 1996).

Ao administrar na quimioterapia, a Ifosfamida e Ciclofosfamida, estas normalmente são removidas da corrente sanguínea pelos rins e discriminadas em outros compostos. Estes compostos podem danificar o revestimento da bexiga e causar sangue na urina, uma condição conhecida como *cistite hemorrágica*. Mesna funciona ligando-se a esses compostos, tornando-os menos tóxicos. Em seguida, são eliminados do corpo através da urina (PALMINHA, 2010).

Composto tiol que logo após a administração endovenosa sofre rápida oxidação no plasma a dismena. Apenas pequena proporção do composto ativo permanece no plasma. Mesna e dismena são hidrofílicos, ficando no compartimento intravascular e sendo rapidamente depurados pelos rins. Os grupos sulfidril livres no mesna combinam-se com a acroleína e outros metabólitos urotóxicos, formando compostos não tóxicos estáveis (DECHANT et al.; SKINNER et al., 1991,1993). Para manter adequados níveis de Mesna na bexiga, durante a eliminação do metabólito tóxico, a citoproteção é realizada, pelo menos, em três momentos: 15 a 30 minutos antes da infusão, 4 horas e 8 horas após o uso da droga alquilante. Com o uso adequado, apenas 5% dos pacientes podem ainda apresentar algum grau de hematúria. Os efeitos colaterais do Mesna incluem a náusea, fadiga, cefaléia e diarreia (ROSA, 2004).

Mesna não tem qualquer atividade antitumoral, nem parece interferir com a atividade antitumoral de fármacos antineoplásicos.

AMIFOSTINA

É um citoprotetor, de amplo espectro, com o potencial de proteger diversos órgãos e tecidos contra a toxicidade da radioterapia e/ou da quimioterapia. Este fármaco foi desenvolvido, originalmente, como parte das pesquisas realizadas pelo Exército americano para encontrar uma droga capaz de proteger tropas militares em uma eventual guerra fria (SASSE et al., 2006).

A Amifostina é uma pró-droga desfosforilada num metabólito WR-1065 pela enzima de membrana fosfatase alcalina. A proteção contra o dano tecidual parece ocorrer através da eliminação de radicais livres e da doação de hidrogênio para o reparo de moléculas livres e da doação de hidrogênio para o reparo de moléculas danificadas. O mecanismo pelo qual a amifostina parece proteger seletivamente tecidos normais baseia-se na habilidade do tiol livre em ser captado em maiores concentrações nos órgãos normais do que no tecido tumoral devido a diferenças no microambiente tecidual. Além disso, a distribuição de fosfatase alcalina é diferente entre tecidos normais e malignos com maiores concentrações em tecidos normais. (SASSE et al., 2006).

ANTIOXIDANTES E ANTINEOPLÁSICOS

De acordo com FERREIRA et al (2000), pacientes oncológicos que são submetidos a tratamentos como radioterapia e quimioterapia estão mais susceptíveis às ações danosas de agentes oxidantes denominados Radicais Livres. Isto porque, nestes pacientes, a formação excessiva destes elementos, devido ao tratamento, provoca um desequilíbrio em todo sistema orgânico, podendo haver danos no DNA de células de tecidos saudáveis. Considerando que os antioxidantes são importantes para prevenir, ou até mesmo reduzir, a ação maléfica dos radicais livres sobre macromoléculas essenciais (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos), alterando a função celular, faz-se necessária a administração destes agentes, seja na forma de suplementos farmacológicos, seja na forma de dieta.

Estudos relatam que o estado nutricional apresenta expressiva importância no tratamento do paciente oncológico. Com frequência estes cursam com déficits nutricionais que interferem na

tolerância à terapia empregada e isto se revela através de danos orgânicos como a toxicidade gastrointestinal, pela produção de radicais livres. A reduzida tolerância limita a dose e a eficácia do tratamento oncológico e resulta em toxicidade severa e diminuição dos efeitos desejados (MERCADANTE, 1996). Tais estudos indicam que alguns nutrientes antioxidantes, como as vitaminas A, C e E, minimizam os efeitos tóxicos produzidos pelas drogas antineoplásicas e interferem positivamente na resposta ao tratamento (*THE LIFE EXTENSION FOUNDATION*, 1997). As interações entre antineoplásicos e antioxidantes promovem a potencialização do mecanismo de ação das drogas, acarretando diminuição do tamanho do tumor, com redução dos efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida e maior tempo de sobrevida. (WEIJL et al, 1998; LAMSONL, 1999 *apud* SANTOS, 2001).

Os antioxidantes, ainda que em concentrações relativamente baixas, possuem a capacidade de atrasar ou até inibir os níveis de oxidação promovidos pelos antineoplásicos (MAXWELL, 1995 *apud* SANTOS, CRUZ, et al, 2001).

Os antioxidantes agem, prevenindo contra a formação de novos agressores; atuam nos radicais livres, impedindo os mesmos de agirem de forma destrutiva, agem quando as etapas anteriores não forem realizadas com sucesso, fazendo com que haja acúmulo de produtos de destruição dos radicais livres no organismo.

Muitos sabem que a ação da quimioterapia se faz pela produção de estresse oxidativo, com liberação das espécies reativas de oxigênio(ERO) e os Radicais livres(RL). O estresse oxidativo proporciona a redução da taxa de proliferação celular que ocorre durante a quimioterapia, podendo interferir com o efeito citotóxico da droga antineoplásica, as quais dependem de uma rápida multiplicação das células cancerosas para uma ótima atividade. Os antioxidantes inibem a ação dos ERO e por isso podem aumentar o efeito da quimioterapia antineoplásica. Essa ação é devida a propriedade dos antioxidantes inibirem as Topoisomerases II e as proteínas (SOUZA, 2002).

Determinados agentes quimioterápicos podem causar cardiotoxicidade como é o caso da Doxorubicina, a Cisplatina causa nefrotoxicidade, Bleomicina a fibrose pulmonar. Todos têm seus efeitos colaterais diminuídos quando associados aos antioxidantes. Alguns para efeitos como alopecia e supressão medular; manifestam-se em menor escala, mesmo com quimioterápicos sabidamente determinantes destas. Essa manifestação clínica também tem sido observada em nossos pacientes. A ação dos antioxidantes se faz presente e não interfere com a resposta terapêutica dos antineoplásicos (SOUZA, 2002).

Segundo OLSZERWER (1995), os radicais livres são produzidos intensamente nos pacientes com câncer. Ao mesmo tempo, nestes pacientes, os níveis de antioxidantes enzimáticos estão substancialmente baixos. Isto ocasiona lesões, como a formação de uma camada de fibrina, esta atua como uma massa gelatinosa que protege a célula cancerosa. Daí porque a célula cancerosa apresenta-se tão resistente à ação terapêutica.

Para que todos esses fenômenos ocorram com as células, originando sua malignidade, faz-se necessário que o sistema antioxidante protetor e também o sistema de proteção do DNA estejam falhos. Isto originará um desequilíbrio na formação e no metabolismo dos radicais livres, fazendo com que estes tornem agentes cancerígenos (FERREIRA et al, 2000). OLSZERWER (1995), mostra que o fenômeno que determina o crescimento dos tumores está fortemente comprometido com a presença dos radicais livres, os quais se ligam a receptores de membrana celular. Porém as células cancerosas sofrem auto-oxidação a uma velocidade bem menor que as células normais. Isto ocorre porque as células tumorais têm níveis menores de ácidos graxos poliinsaturados, com exceção do ácido araquidônico, que parece estar elevado nestas situações. As células tumorais apresentam também níveis mais altos de antioxidantes. Tudo isto atua como mecanismo de defesa da própria célula cancerosa, tornando-a resistente.

VITAMINA A

A vitamina A tem a capacidade de promover a proteção em variadas neoplasias (MUINDI, 1996 *apud* SANTOS, CRUZ et al, 2001). Possui capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos. Os retinóides inibem o crescimento de células malignas e induzem a remissão da leucemia mielocítica aguda, atuando no crescimento e no controle da diferenciação destas células (MUINDI, 1996 *apud* SANTOS, CRUZ et al, 2001).

A vitamina A, com associação ao Metotrexato, minimiza o dano intestinal, não inibindo a atividade neoplásica da droga. Combinação de antioxidantes e antineoplásicos parecem ser benéficas em tratamentos de pacientes com câncer gástrico (MUINDI, 1996 *apud* SANTOS, CRUZ et al, 2001).

VITAMINA E

A vitamina E confere proteção à membrana celular por atuar como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação. É um importante antioxidante lipofílico, mas esta função poderá estar limitada em situações de sobrecarga de ferro, é encontrada em diversos alimentos, como: óleos vegetais (girassol, milho, canola, amêndoa), azeite, gérmen de trigo e brócolis (BENTO et al, 2005).

Além da ação como antioxidante, a vitamina E também tem sido descrita como antiinflamatório, uma vez que possui capacidade de inibir adesão de leucócitos e agregação de plaquetas (LIMA; COUTO, 2006).

Considerado igualmente de grande importância, o α -tocoferol possui função de proteger tecidos adiposos contra o ataque dos radicais livres (LAMSONL, BRIGNALL, 1999 *apud* SANTOS, CRUZ, 2001).

A vitamina E é capaz de inibir o crescimento das células malignas de linfomas e de câncer de mama *in vitro*, impedindo que as células tumorais continuem o ciclo celular conduzindo à apoptose. Em doses reduzidas de vitamina E no organismo, pode acarretar danos celulares causados pela produção de radicais livres pelo tumor, causam problemas como destruição celular (LAMSONL, BRIGNALL, 1999 *apud* SANTOS, CRUZ, 2001).

ATUAÇÃO DO α -TOCOFEROL:

A ação desse elemento tem o objetivo de reduzir a lesão renal causada pela Adriamicina (ADR), refletindo na melhora da função glomerular. Os efeitos terapêuticos da ADR e do 5-fluoracil podem ser potencializados com a adição da vitamina E, ou seja, aumento do efeito da droga. Com isso deve-se ter cuidado, pois pode causar toxicidade as células sadias pois eleva a atividade da ADR (LAMSONL, BRIGNALL, 1999 *apud* SANTOS, CRUZ, 2001).

O α -tocoferol age na prevenção da alopecia gerado pelos agentes antineoplásicos. Seu grau vai depender da droga usada, sua dosagem, programação e a via que será administrada (LAMSONL, BRIGNALL, 1999 *apud* SANTOS, CRUZ, 2001).

Diversos estudos têm mostrado que a ingestão de vitamina E, na forma de succinato de vitamina E, inibe o crescimento de alguns tipos de tumores *in vitro* e *in vivo*. Esta inibição tem sido relacionada à ativação do sistema imune, contudo mecanismos ainda estão sendo estudados (MALAFA et al, 2002; QUIN, J. et al, 2004; BOREK, 2004; MORIGUCHI et al., 1998 *apud* ASSIS, 2007).

Tem sido atribuída à vitamina E uma ação anticarcinogênica, uma vez que a suplementação com este nutriente leva à inibição no crescimento de tumores e na formação de metástases (BOREK, 2004 *apud* ASSIS, 2007).

VITAMINA C

A vitamina C, ou ascorbato, é um antioxidante hidrossolúvel que pode neutralizar diretamente os radicais livres; porém, pode funcionar como pró-oxidante quando em dose elevada, ou quando exposta a metal, levando à lipoperoxidação (AKHGARI et al., 2003 *apud* POSSAMAI, 2005). Ácido Ascórbico é uma vitamina que reage com o oxigênio simples, regenera a Vitamina E, auxiliando nas suas funções. Mantém as enzimas tióis em estados reduzidos (ANTUNES, TAKAHASHI, 1998 *apud* SANTOS, CRUZ, et al, 2001). Possui boa atuação em proteger células sadias dos danos causados pelas drogas antineoplásicas, principalmente as células dos tecidos de rápida proliferação celular (ANTUNES, TAKAHASHI, 1998 *apud* SANTOS, CRUZ, et al, 2001).

Em estudos, a vitamina C demonstrou eficácia em reduzir o número de aberrações cromossômicas produzidas pela Cisplatina por exemplo (KURBACHER et al, 1996 *apud* SANTOS, CRUZ, et al, 2001).

ZINCO

O íon zinco (Zn 2+) possui um orbital d cheio (d10), impossibilitando a sua participação em reações de óxido-redução, mas permitindo que ele seja o aceptor de um par de elétrons. Assim, o zinco funciona como co-fator em reações que necessitam de um íon redox-estável (HENRIQUES et al, 2003).

O zinco é fundamental na função com fatores de transcrição, defesa antioxidante e reparo do DNA e a deficiência alimentar desse mineral pode contribuir para danos e modificações oxidativas do DNA, que aumentam o risco de câncer (MAFRA; FERNANDES, 2005).

O zinco é co-fator de diversas enzimas que atuam na replicação celular, imunidade, combate aos radicais livres de oxigênio, manutenção da integridade do ácido desoxirribonucléico, entre outras (MAFRA; FERNANDES, 2005). Além da atividade antioxidante, o zinco é indispensável para atividades de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e RNA, como por exemplo, da DNA e RNA polimerase e, parece ter efeito modulador e protetor para o

crescimento de células cancerosas (BARGELLINI *et al*, 2003 *apud* MAFRA; FERNANDES, 2005). Também influencia a divisão celular, pela atividade da dioxitimidina quinase e adenosina(5) tetrafosfato(5) - adenosina. Além disso, defeitos na síntese ou prejuízo da função do RNA mensageiro parecem ser induzidos pela perda de zinco, pois o mesmo desempenha papel em diversos fatores de transcrição, proteínas que reconhecem seqüências específicas de DNA e regulam a transcrição dos genes (BARGELLINI *et al*, 2003 *apud* MAFRA; FERNANDES, 2005).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se que o câncer, é uma doença bastante agressiva, e o seu tratamento desencadeia uma série de efeitos nocivos ao organismo. Assim, os citoprotetores e antioxidantes apresentam-se como importantes ferramentas terapêuticas que proporcionam ao paciente mais qualidade de vida, com a minimização dos efeitos colaterais do tratamento.

Apesar dos estudos realizados serem incompletos, há o indicativo da ação competente dos antioxidantes na quimioterapia, promovendo uma série de benefícios ao paciente, minimizando os efeitos tóxicos produzidos pelas drogas antineoplásicas, o que resulta de forma positiva em uma maior adesão ao tratamento, pois há uma considerável elevação na qualidade de vida do paciente, muitas das vezes lhe proporcionando um tempo maior de sobrevida.

A complementação dos citoprotetores usados na pré-quimioterapia mostrou-se também eficiente na preservação das células sadias da região em tratamento. É importante ressaltar que o uso de citoprotetores é de suma importância como terapia adjuvante e também os antioxidantes já no início da quimioterapia. Além disso, os antioxidantes potencializam a ação dos antineoplásicos, atuando sobre os RL já formados e previnem os danos causados em células sadias.

De tal modo, torna-se relevante destacar que o desenvolvimento de fármacos citoprotetores tem permitido a elevação das doses terapêuticas quimioterápicas e/ou radioterápicas sem comprometer a ação antitumoral, trazendo melhorias significativas à vida do paciente. Trata-se de uma nova modalidade de tratamento e com muitos elementos a serem desenvolvidos, porém possibilitando ser usada como suporte às terapêuticas mais intensas e potencialmente mais tóxicas.

Diante desse cenário, fica clara a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação, como: na promoção da saúde, no diagnóstico precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e principalmente em disponibilizar um tratamento que possa levar cura e/ou retardar a piora do quadro do paciente, sendo de suma importância a utilização, a disponibilização dos citoprotetores e de uma suplementação com as vitaminas antioxidantes, a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente em tratamento quimioterápico.

5 REFERÊNCIAS

- ABURAD, Prof. Dr. A. – **Mecanismos de formação de metástase ppt**. Disponível em: <http://www.mediafire.com/?zmmzjgyrctv>. Acessado em: 14 fev. 2011.
- ALMEIDA, V.L. *et al*. **Cancer and cell cycle-specific and cell cycle nonspecific anticancer DNA interactive agents: an introduction**. Revista Química Nova. São Paulo, v.28, n.1, p.162-167, jan. 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000100021. Acessado em: 24 abr. 2010.
- ANTUNES LMG, TAKAHASHI CS. **Effects of high doses of vitamins C and E against doxorubicin induced chromosomal damage in Wistar rat bone marrow cells**. Mutat Res 1998;419:137-43 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.
- AKHGARI, M., ABDOLLAHI, M., KEBRYAEZADEH, A., HOSSEINI, R., SABZEVARI, O. **Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats**. Human & Experimental Toxicology 2003; 22:205-211 *apud* POSSAMAI, F. P. **Estudo do Estresse Oxidativo em Órgãos de Ratos Wistar Adultos Induzidos à Intoxicação por Malation, 2005**. Disponível em: www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/000029/00002927.pdf. Acessado em: 22 mai. 2010.

BALLATORI, E.; ROILA, F. - **Impact of nausea and vomiting on quality of life in cancer patients during chemotherapy. health and quality of life outcomes.** Disponível em <http://www.hqlo.com/content/1/1/46>. Acessado em: 18 ago. 2010.

BARBIERI, F. M. **Ciclo Celular e Divisão Celular (Mitose e Meiose)**, 2005. Disponível em: <http://www.genetica.ufcspa.edu.br/nutric/.../cicloedivisaocelular.ppt>. Acessado em: 15 fev. 2011.

BARGELLINI A, PICCININI L, DE PALMA, M, GIACOBAZZI P, SCALTRITI S, MARIANO M et al. **Trace elements, anxiety and immune parameters in patients affected by cancer.** *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:3-9 *apud* MAFRA, D.; FERNANDES, A. G. **ZINCO E CÂNCER: UMA REVISÃO, 2005.** Disponível em: <http://www.uesb.br/revista/rsc/v1/v1n2a8.pdf>. Acessado em: 18 ago. 2010.

Bioradicaís, 2008. Radicais Livres e Antioxidantes. **Importância do Ferro na formação ERMO (Espécies Reativas do Metabolismo do Oxigênio)**, 2008. Postado por Nathan Godinho. Disponível em: <http://biobioradicaís.blogspot.com/2008/11/importancia-do-ion-ferro-na-formao-das.html>. Acessado em: 15 mar. 2011.

BENTO, A. et al, 2005. **Nutricias.** Revista da Associação Portuguesa de nutricionistas. Maio de 2005. Disponível em: http://www.apn.org.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc45.pdf. Acessado em 10 mar. 2011.

BONASSA, EMA. **Enfermagem em quimioterapia.** Atheneu, 1998 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

BOREK, C. **Dietary antioxidants and human cancer. Integrative Cancer Therapies**, 3:333-341, 2004 *apud* ASSIS, F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich, 2007.** Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1999.** Rio de Janeiro, 1999 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA; 2008. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2010. Acessado em: 09 dez. 2010.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R. et al. **The European perspective on vitamin E: Current Knowledge and future research.** *Am. J. Clin. Nutr.*, 76: 703-16, 2007 *apud* ASSIS, A. F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich.** 2007. Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

BRUNHEROTTI, M.R. **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrada da literatura.** Ribeirão Preto, 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../MarianaRBrunherotti.pdf>. Acessado em: 24 jun. 2010.

BUNTZEL et al., 1998. **Selective cytoprotection by amifostine in the treatment of head and neck cancer with simultaneous radiochemotherapy (Meeting abstract).** Disponível em: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=30&abstractID=11825. Acessado em: 16 fev. 2010.

BURKE, M. B., 1996 *apud* Wikipedia. **Mesna.** Disponível em : <http://pt.wikipedia.org/wiki/Mesna>. Acessado em: 06 mar. 2010.

BUTLER A. **Acquisition and utilization of transition metal ions by marine organisms.** *Sci Am* 1998; 281:207-9 *apud* HENRIQUES G. S. *et al*, 2003. **Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina.** Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732003000300011&script=sci_arttext. Acessado em: 18 mar. 2011.

CANTINELLI, F. S. *et al*- **A Oncopsiquiatria No Câncer De Mama – Considerações A Respeito De Questões Do Feminino.** Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000300002. Acessado em: 18 ago. 2010.

CHUN, R., Garrett, L. D. & Vail, D. M. (2007). Cancer Chemotherapy. In S. J. Withrow & D. M. Vail, *Small Animal Clinical Oncology*, (4th ed.). (pp. 163-164, 172-186). St. Louis, Missouri: Saunders *apud* PALMINHA, J.I.M. **Segurança de Fármacos Citotóxicos em Medicina Veterinária Versus Medicina Humana, 2010**. Universidade Técnica de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2811/1/Seguran%C3%A7a%20de%20Farmacos%20Citotoxicos%20em%20Medicina%20Veterinaria%20versus%20Medicina%20Humana.pdf>. Acessado em: 24 mar. 2011.

COMSTOCK GW, BUSH TL, HELZLSOUER K. **Serum retinol, betacarotene, vitamin E, and selenium as related to subsequent cancer**. Sites. American Journal of Epidemiology, 1992; 135:115-21. Disponível em: <http://aje.oxfordjournals.org/content/135/2/115.short>. Acessado em: 10 set. 2010.

COUTRIM TH. **Acompanhamento nutricional de pacientes em radioterapia e quimioterapia**. In: Ikemori EHA., Oliveira T. *Nutrição em oncologia*. São Paulo: Tecmedd; 2003.p.205-18. Disponível em: <http://www.racine.com.br/portal-racine/setor-hospitalar/nutricao-hospitalar/terapia-nutricional-na-radioterapia-e-na-quimioterapia>. Acessado em: 17 out. 2010.

CRUZ, C. T., *et al* - **Evidências sobre o Uso de Práticas Alternativas e Complementares no Tratamento Convencional de Neoplasias Mamárias, 2009**. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v03/pdf/41_artigo5.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

DECHANT, K. L. *et al*. **Ifosfamida e mesna : a review of tis antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer**. Drugs. Filadélfia, v.42,n.3, p. 428- 467, Sep. 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1720382>. Acessado em: 17 out. 2010.

DIÓGENES, F. G. F. **A família na vida do idoso. Uma visão da terapia ocupacional gerontológica, 2007**. Monografia. Fortaleza, 2007. Disponível em: <http://www.esp.ce.gov.br/index.php?option>. Acessado em: 07 jan. 2011.

DRÖGE W. **Free radicals in the physiological control of cell function**. Physiol Rev. 2002;82:47-95. Disponível em: <http://physrev.physiology.org/content/82/1/47.full>. Acessado em: 29 set. 2010.

FERREIRA, A. L. A.*et al*, **Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo, 2008**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n1/2075.pdf>. Acessado em: 24 mar. 2010.

FERREIRA & MATSUBARA, 1997 *apud* SILVA, L. D., 2008. **Marcadores Bioquímicos de Estresse Oxidativo em Atletas De Triathlon Ironman**. Disponível em: <http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/00003C/00003CB6.pdf>. Acessado em: 06 mai. 2010.

FONSECA, S. M. *et al*. **Manual de Quimioterapia Antineoplásica**. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Ed., 2000. Disponível em: <http://www.uftm.edu.br/upload/hc/seenf/trabalhos/AVIhe070927085357.pdf>. Acessado em: 05 dez. 2010.

FILHO, G. B. Bogliolo – Patologia Geral. **Distúrbios do Crescimento e da Diferenciação Celulares, 2009**. Cap. 8.

GARFINKEL, 1991 *apud* BRUNHEROTI, M. R. – **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrativa da literatura, 2007**. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../MarianaRBrunherotti.pdf>. Acessado em: 24 fev. 2011.

HENRIQUES, G. S. *et al*. **Aspectos recentes da absorção e biodisponibilidade do zinco e suas correlações com a fisiologia da isoforma testicular da Enzima Conversora de Angiotensina. 2003**. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732003000300011&script=sci_arttext. Acessado em: 30 mar. 2010.

Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística; MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. **Estimativas populacionais 1980 – 2010: Brasil, regiões geográficas e unidades da federação** [homepage na Internet]. Rio de Janeiro (Brasil): IBGE; 2004. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acessado em: 13 jan. 2011.

Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística. **Projeção da população, 2009**. Disponível em: http://www.ibge.com.br/home/estatistica/projecao_da_polulacao/piramide/piramide.shtm?c=1. Acessado em: 14 jun. 2010.

Instituto Nacional Do Câncer. Rio de Janeiro: **Ministério da Saúde**; INCA 2002. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/apresentacao/2006>. Acessado em: 14 jun. 2010.

Instituto Nacional Do Câncer. Instituto Nacional do Câncer. **Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço** *apud* INCA, 1996-2011 2 ed. rev. atual. - Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101. Acessado em: 04 ago. 2010.

Instituto Nacional Do Câncer. INCA, 1996-2011. **Quimioterapia** Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/manuais/quimioterapia.pdf>. Acessado em: 27 nov. 2010.

International Union Against Cancer - Introduction UICC Global Cancer Control. Geneve, Switzerland, UICC, 2005. Disponível em: <http://www.uicc.org/declaration>. Acessado em: 13 nov. 2010.

JOHNSTON, P.G; SPENSE R.A.J. **Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2003.

KAGAN *et al.*, **Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are medated by tocopherol recycling**. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 169: 851-57, 1990 *apud* ASSIS, A. F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich**. 2007. Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

KATZUNG, B. G.; SILVA, P. *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 1998. Cap. 11 p. 545-71.

KONG Q, LILLEHEI KO. **Antioxidant inhibitors for cancer therapy**. *Med Hypotheses* 1998;51:405-9 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. *Dicionário Terapêutico*. 2003. **Agentes Antineoplásicos**. Editora Guanabara Koogan, 2003.

KURBACHER CM, WAGNER U, KOLSTER B, ANDREOTTI PE, KREBS D, BRUCKNER HW. **Ascorbic acid (Vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro**. *Cancer Lett* 1996;103(2):183-89 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

LAMSONL DW, BRIGNALL MS. **Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies**. *Alternative med rev* 1999; 4:304-29 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes E O Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

LANA, S. E. (2003). *Chemotherapy*. In J. M. Dobson & B. D. X. Lascelles, *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*, (2nd ed.). (pp. 86, 89, 96-102). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association *apud* PALMINHA, J.I.M. **Segurança de Fármacos Citotóxicos em Medicina Veterinária Versus Medicina Humana, 2010**. Universidade Técnica de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2811/1/Seguran%C3%A7a%20de%20Farmacos%20Citotoxicos%20em%20Medicina%20Veterinaria%20versus%20Medicina%20Humana.pdf>. Acessado em: 24 mar. 2011.

LIMA, E. S.; COUTO R. D. **Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade, 2006**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v42n3/a05v42n3.pdf>. Acessado em: 17 ago. 2010.

LOZANO, E.; *et al.* **Nanotecnología en la lucha contra el cáncer**. Disponível em: <http://www.monografias.com/trabajos82/nanotecnologia-lucha-cancer/nanotecnologia-lucha-cancer2.shtml>. Acessado em: 29 set. 2010.

MAFRA, D.; FERNANDES, A. G. **ZINCO E CÂNCER: UMA REVISÃO, 2005**. Disponível em: <http://www.uesb.br/revista/rsc/v1/v1n2a8.pdf>. Acessado em: 18 ago. 2010.

MALAFÁ, P.M. *et al.* **Vitamin E inhibits melanoma growth in mice**. *Surgery*. 131: 85-91, 2002 *apud* ASSIS, F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich, 2007**. Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

MAXWELL, S.R.J. **Prospects for the use antioxidant therapies.** *Drugs* 1995;49:345-61 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

MERCADANTE S. **Nutrition in cancer patients. Support Care Cancer** 1996;4:10-20 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

MORIGUCHI, S. *et al.* **The role of vitmain E in T-cell differentiation and the decrease of celular immunity with aging.** *The Journal of Medical Investigation*, 45: 1-8, 1998 *apud* ASSIS, F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich, 2007.** Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

MOVSAS, B. *et al.* **Randomized Trial of Amifostine in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy and Hyperfractionated Radiation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-01.** *Journal of Clinical Oncology*. Philadelphia, v.23, n. 10, p. 2145-2154, apr.2005.

MUINDI JRF. **Retinoids in clinical cancer therapy.** *Cancer Treat.* Res 1996;87:305-42 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S, *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

NETO, R. P. M. *et al.* **Função sistólica do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia em crianças e adolescentes com osteossarcoma tratados com doxorubicina com e sem dexrazoxane, 2006.** Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2006001900013&lng=pt&nrm=iso. Acessado em: 17 jan. 2010.

NIEBOER, P.; BUIJS, C.; RODENHUIS, S. *et al.* - **Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant stardard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study.** *J Clin Oncol* 23: 8296-8304, 2005 NIEBOER *et al.* (2005) *apud* CANTINELLI, F. S. *et al* - **A Oncopsiquiatria No Câncer De Mama – Considerações A Respeito De Questões Do Feminino.** Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000300002. Acessado em: 18 ago. 2010.

OLSZERWER E. **Radicaís Livres em Medicina.** São Paulo, Fundo editorial Byk;1995. Cap.2, p.204-8.

ONCOSINOS, CLÍNICA DE ONCOLOGIA. **Tratamentos do Câncer – Quimioterapia.** Novo Hamburgo – Porto Alegre. Disponível em: <http://www.oncosinos.com.br/informacoes/quimioterapia.asp>. Acessado em: 16 jan. 2010.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde, 2003. **Doenças crônicas degenerativas e obesidade: Estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde.** Disponível em: http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/d_cronic.pdf. Acessado em: 27 nov. 2010.

OTTO, S. E. **Oncologia.** Editora Reichmann & Affonso Editores, 2002. Cap. 23, p. 351-62 *apud* BRUNHEROTTI, M.R. **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrada da literatura.** Ribeirão Preto, 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../MarianaRBrunherotti.pdf>. Acessado em: 24 jun. 2010.

PALMINHA, J.I.M. **Segurança de Fármacos Citotóxicos em Medicina Veterinária Versus Medicina Humana, 2010.** Universidade Técnica de Lisboa Faculdade de Medicina Veterinária. Disponível em: <http://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/2811/1/Seguran%C3%A7a%20de%20Farmacos%20Citotoxicos%20em%20Medicina%20Veterinaria%20versus%20Medicina%20Humana.pdf>. Acessado em: 24 mar. 2011.

Principais Causas de Morte No Brasil, 2008. Disponível em: http://morenoteston.blogspot.com/2008/09/principais-causas-de-morte-no-brasil_10.html. Acessado em: 04 set. 2010.

QUIN, J. et al. **Vitamine E succinate decreases lung cancer tumor growth in mice. J. Surgical Res.**, 127: 139-143, 2004 *apud* ASSIS, F. A. **Efeito do selênio orgânico e da vitamina E no crescimento tumoral e na resposta imunológica ao tumor experimental de Ehrlich**, 2007. Disponível em: www.medicina.ufmg.br/.../2007_mestrado_frankcineia_assis.pdf. Acessado em: 17 set. 2010.

RODRIGUES; A. A. S. **Terapêutica Quimioterápica e Citoprotetora em Pacientes Oncológicos**. - Rev. Pesq. Inov. Farm., v.2, n.1, pp. 37-47, jan-jul, 2010.

ROSA, 2004 *apud* RODRIGUES; A. A. S. **Terapêutica Quimioterápica e Citoprotetora em Pacientes Oncológicos**. - Rev. Pesq. Inov. Farm., v.2, n.1, pp. 37-47, jan-jul, 2010.

SALVAJOLI, J. V. et al. **Radioterapia em Oncologia**. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. P. 91-118 *apud* BRUNHEROTTI, M.R. **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrada da literatura**. Ribeirão Preto, 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/.../MarianaRBrunherotti.pdf>. Acessado em: 24 jun. 2010.

SANTANA, M. F. et al. **Níveis de insônia em mulheres com câncer da cidade de Belém, PA. 2010**. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd146/niveis-de-insonia-em-mulheres-com-cancer.htm>. Acessado em: 28 out. 2010.

SASSE, A. et al. **Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: Results of a meta-analysis**. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, New York, v. 64, n.3, p.784 –791, Nov. 2006.

SOARES, L. C. et al, 2009. **A quimioterapia e seus efeitos adversos: relato de clientes oncológicos / Chemotherapy and its adverse effects: report of oncology clients / la quimioterapia y sus efectos adversos: relato de clientes oncológicos**. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/cogitare/article/view/16388/10868>. Acessado em: 17 ago. 2010.

SOUZA, A. C. **Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica, 2000**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842000000200008&script=sci_arttext. Acessado em: 17 nov. 2010.

SOUZA, V. J. DR. **Antioxidantes e Quimioterapia no Cancer, 2002**. Associação Brasileira de Biologia Molecular. Disponível em: http://www.medicinacomplementar.com.br/anais_congresso.asp. Acessado em: 13 abr. 2010.

STOHS S.J. **The role free radicals in toxicity and disease**. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1996; 6:205-28 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S *et al* - **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v03/pdf/artigo7.pdf. Acessado em: 06 mar. 2010.

THE LIFE EXTENSION FOUNDATION. Cancer - treatment protocol for additional information chemotherapy. 1997. Disponível em: <http://www.lef.org/protocols/prtcl-027.shtml>. Acesso em: 23 ago. 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, UFTM. **Protocolo Administração de Quimioterápicos Antineoplásicos**. Disponível em: <http://www.uftm.edu.br/upload/hc/seenf/trabalhos/AVIhe070927085357.pdf>. Acessado em: 24 set. 2010.

VILLALVA, J. **Câncer, 2003**. Disponível em: <http://www.monografias.com/trabajos12/cance/cance.shtml>. Acessado em: 05 jul. 2010.

WEIJL NI, HOPMAN GD, WIPKINK-BAKKER A, *et al*. **Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients**. Ann Oncol 1998;9(12):1331-7 *apud* SANTOS H.S, CRUZ W. M. S *et al*- **A Terapia Nutricional Com Vitaminas Antioxidantes e o Tratamento Quimioterápico Oncológico** - Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(3): 303-08.

WORLD CANCER REPORT, 2008 *apud* Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2009. **Estimativa 2010 – Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=7. Acessado em: 11 mar. 2011.