

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 11 de novembro de 2021

Resumo de Pesquisas Recentes Com Três Nutrientes Na Guerra Contra o Câncer por Michael Passwater

OMNS (11 de novembro de 2021) Temos muito a aprender sobre a prevenção e o tratamento do câncer. Cada doença na coorte de cânceres é potencialmente uma doença diferente relacionada às mutações genéticas específicas que a conduzem. No interesse de promover mais esforços para melhorar nossa compreensão dessas doenças complexas, aqui está uma atualização da pesquisa envolvendo três nutrientes essenciais: vitamina C, selênio (selenito e metilselenocisteína) e vitamina E (delta tocotrienol). Embora muito progresso tenha sido feito na luta contra alguns tipos de câncer, muitos deles ainda permanecem literalmente como uma sentença de morte. A cada ano, mais de 1,3 milhão de pessoas são diagnosticadas com um dos dez tipos de câncer mais mortais nos Estados Unidos e mais de 400.000 pessoas morrem dessas doenças temidas.

Estimativa de mortes por câncer em 2021 e novos casos nos Estados Unidos [\[1\]](#)

Tipo de Câncer	Mortos	Novos Casos	Relacionamento Com Morte Para Novos Casos
Pulmão (incluindo brônquios)	131.880	235.760	0,559
Cólon e Reto (combinados)	52.980	149.500	0,354
Pancreático	48.220	60.430	0,798
Seio	43.600 – Mulheres 530 - Homens	281.530 – Mulheres 2.600 - Homens	0,155
Próstata	34.130	248.530	0,137
Fígado e ducto biliar intra-hepático	30.230	42.230	0,716
Leucemia (todos os tipos)	23.660	61.090	0,387
Linfoma não Hodgkin	20.720	81.560	0,254
Bexiga	17.200	83.730	0,205
Rim (Células Renais e Pelve Renal)	13.780	76.080	0,181
Total, 10 tipos de Câncer Mais Mortais nos EUA	416.930	1.232.040	0,315

Ácido ascórbico (vitamina C)

Por definição, uma vitamina é essencial para a vida, e a vitamina C (ácido ascórbico) não é exceção. Os benefícios da vitamina C para a saúde são tão extensos que seria uma ferramenta importante na batalha contra o câncer, mesmo sem seu poderoso efeito antitumoral. A vitamina C é importante para muitos aspectos da saúde imunológica e endotelial; síntese de catecolaminas, carnitina, neuropeptídeos, neurotransmissores,

colágeno e elastina; quebra de L-tirosina e fator 1-alfa induzível por hipóxia (HIF-1a); regulação epigenômica; reprogramação de células-tronco somáticas; e regulação redox, incluindo eliminação de radicais livres prejudiciais, quebra de cadeias de peroxidação lipídica e reciclagem de outros antioxidantes. [2-8]

Em 1976, Cameron e Pauling relataram sobrevida mais longa em pacientes com câncer terminal que receberam vitamina C. [9] Isso foi devido a uma melhora na constituição dos pacientes, houve um efeito antitumoral ou ambos? Agora sabemos que altas doses de vitamina C podem ter um efeito pró-oxidante, especialmente em combinação com o ferro, que pode matar seletivamente células tumorais contendo menos catalase do que células humanas saudáveis. [10, 11] A enzima catalase é necessária para quase todas as células para remover o peróxido de hidrogênio que pode causar radicais livres e danificar as biomoléculas da célula, incluindo proteínas e DNA. E a vitamina C também pode interromper o "Efeito Warburg" nas células tumorais. [12,13,14] O Efeito Warburg é a tendência das células tumorais de mudar do uso da fosforilação oxidativa mitocondrial para a glicólise aeróbia para a produção de energia celular (ATP). Enquanto reduz bastante a eficiência da produção de energia (2 moléculas de ATP geradas por molécula de glicose vs. 36 moléculas de ATP geradas por molécula de glicose), a glicólise aeróbica aumenta a capacidade da célula de proliferar. A eficiência só é importante quando os recursos são escassos. Em um ambiente rico em glicose, 2 moléculas de ATP por glicose funcionam bem e permitem que mais glicose, junto com o aminoácido glutamina, forneça as estruturas necessárias para formar células tumorais adicionais. Este metabolismo tumoral primitivo, embora simplificado, permite que a glicose e a glutamina disponíveis em abundância supram as necessidades bioquímicas do crescimento e divisão celular. Muitas células tumorais superexpressam os transportadores de glicose, particularmente GLUT1 para aumentar a ingestão de glicose. O ácido ascórbico, e especialmente o ácido ascórbico oxidado (ácido desidroascórbico), é semelhante em forma molecular à glicose e pode entrar nas células através desses canais de transporte de membrana. Isso não apenas interrompe o fornecimento de glicose para a célula tumoral, mas também permite concentrações aumentadas de vitamina C dentro da célula, onde pode causar efeitos epigenéticos, incluindo aumento da atividade da enzima TET, re-expressão de genes supressores de tumor ou causar morte celular por via metabólica perturbação. A depleção da glutathione intracelular leva à inativação da gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase e à inibição da glicólise. No cenário de altas concentrações de vitamina C, a dependência de algumas células tumorais na glicólise aeróbia torna-se seu " [quinze]

Nos últimos anos, estudos de cultura de células e ensaios clínicos em humanos confirmaram que células tumorais com mutações KRAS e BRAF podem ser seletivamente mortas por doses apropriadas de vitamina C. [16] Mutações KRAS e BRAF são comuns em tumores sólidos, especialmente pancreáticos, de cólon, e câncer de pulmão. Efeitos sinérgicos foram observados combinando vitamina C com alguns medicamentos de quimioterapia, radioterapia ou em combinação com uma dieta que simula o jejum. [17-23] Mark Levine, Channing Paller, Tami Tamashiro, Thomas Luechtefeld e Amy Gravell revisaram recentemente 53 ensaios clínicos de câncer envolvendo vitamina C. IV e / ou oral. [15] Esses estudos fornecem um sinal claro de segurança quando os pacientes com deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD) são excluídos da administração de altas doses de VCI. A maioria dos estudos era pequena e envolvia uma ampla variedade de

cânceres em estágio avançado. No entanto, sinais encorajadores foram vistos, incluindo alguns pacientes que sobreviveram anos depois, morrendo de outras causas além do câncer. Estudos envolvendo adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) mostram uma sobrevida média após o diagnóstico de 3,5 meses sem tratamento, 6,7 meses quando tratado com gencitabina, 8,5 - 13 meses quando tratado com gencitabina e nab-paclitaxel, e 15,1 meses quando VCI com ou sem gencitabina foi usado . [17,24] É provável que, com o refinamento da dosagem e da via de administração, intervenção precoce e melhor conhecimento de quais tumores são mais suscetíveis à terapia com altas doses de vitamina C, resultados positivos mais consistentes serão vistos.

Três ensaios clínicos ativos promissores:

Um ensaio de Fase II de ascorbato farmacológico, gencitabina e Nab-Paclitaxel para câncer de pâncreas metastático (PACMAN 2.1; University of Iowa Holden Comprehensive Cancer Center) [25]

Um estudo de fase II de infusão intravenosa de vitamina C em altas doses em pacientes com doenças malignas de tumor sólido ressecável ou metastático (Weill Cornell Medicine, NYC) [26]

Para baixar uma descrição informativa de "Vitamina C IV para Tratamento do Câncer", clique em <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2017/09/IVChandout.pdf> . (Clínica Riordan, Kansas,> 250.000 tratamentos IVC fornecidos) [27]

Selênio

O selênio é um micronutriente essencial para a saúde humana. Existem 25 selenoproteínas humanas conhecidas por estarem envolvidas em várias funções em todo o corpo, incluindo cérebro, vasos sanguíneos, coração e saúde do sistema imunológico. Essas proteínas desempenham diversas funções, incluindo a reciclagem de antioxidantes e redox, "leitura de prova" de genes, metabolismo da vitamina D e hemostasia. Como a vitamina C, mesmo que não houvesse efeito direto do selênio sobre o tumor, seria uma ferramenta importante na batalha pelo bem-estar e contra o câncer. [28-31]

HLA-E é uma "proteína de camuflagem" expressa por alguns tumores para se esconder do sistema imunológico. A proteína engana o sistema imunológico fazendo-o pensar que a célula tumoral é uma célula normal. Uma década atrás, o selenito demonstrou reduzir - quase eliminar - a expressão do HLA-E nas células tumorais. As células tumorais tornaram-se então suscetíveis à destruição pelas células Natural Killer (células do sistema imunológico que eliminam as células prejudiciais do corpo). [32] Um estudo recente de 243 pacientes com PDAC mostrou que uma expressão mais elevada de HLA-E e HLA-G (uma proteína semelhante) foi associada a uma sobrevida mais curta. [33] Além de otimizar a saúde dos tecidos em todo o corpo, a redução das proteínas de membrana de camuflagem HLA-E e HLA-G pelo selenito pode ser uma ferramenta útil na batalha contra o câncer. Digno de nota, a selenometionina (SeMet) não teve efeito na expressão de HLA-E nas células tumorais. A selenometionina foi a forma de selênio usada no estudo SELECT, que não mostrou um benefício do selênio na prevenção do câncer de próstata. Além da escolha infeliz do suplemento de selênio, o estudo teve outras falhas, incluindo a falta de

diferença nos níveis de selênio entre os grupos de controle e teste. Metilselenocisteína (MSC) foi a forma de selênio usada no estudo de Prevenção Nutricional do Câncer (NPC) que mostrou benefício. MSC também é a forma dominante de selênio em brócolis, repolho, cebola e alho. Em 2014, [\[3,4\]](#)

Mais recentemente, um estudo de fase I em Stanford usando selenito e radioterapia em humanos validou o estudo posterior do selenito contra o câncer. [\[35\]](#) Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* (camundongos) da Universidade de Grenada mostraram um forte efeito antitumoral do selenito contra o câncer de pâncreas, sozinho e em combinação com a gencitabina. [\[36\]](#)

Delta Tocotrienol

A vitamina E é um nutriente essencial para os humanos. A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel. Existem 8 moléculas diferentes na família da vitamina E pertinentes aos humanos. É composto por 4 tocoferóis (alfa, beta, gama, delta) e 4 tocotrienóis (alfa, beta, gama, delta). Os tocotrienóis são menores do que os tocoferóis e são insaturados. Os tocotrienóis têm meia-vida de aproximadamente 4 horas, enquanto os tocoferóis têm meia-vida de 20 horas. Delta tocotrienol (VEDT = Vitamina E Delta Tocotrienol) é o menor membro da família da vitamina E, pois tem a "cauda" mais curta. Seu pequeno tamanho permite maior mobilidade do delta tocotrienol dentro das camadas lipídicas das membranas celulares.

Estudos demonstraram que os tocotrienóis inibem a atividade do fator nuclear kappa B (NF-kB) e a sobrevivência das células de câncer pancreático humano, com VEDT tendo o efeito mais forte. [\[37\]](#) O NF-kB está envolvido em respostas imunes e inflamatórias e na regulação da expressão, proliferação, diferenciação e sobrevivência de genes celulares. VEDT também demonstrou aumentar a atividade da gencitabina em células de câncer pancreático. [\[38-40\]](#) Além disso, foi demonstrado que VEDT inibe as células-tronco PDAC. O VEDT inibiu significativamente o crescimento e as metástases dessas células, incluindo a inibição do crescimento e da metástase de células semelhantes a células-tronco PDAC resistentes à gencitabina. [\[41\]](#) Um ensaio clínico em humanos de fase I no Moffitt Cancer Center em Tampa, Flórida, mostrou que 200 a 1.600 mg de VEDT administrado por via oral diariamente durante 2 semanas foi bem tolerado e induziu significativamente a apoptose (morte celular) em células de câncer ductal pancreático. [\[42\]](#) Um efeito antitumoral, bem como uma redução nos efeitos colaterais da quimioterapia, também foi demonstrado no cenário de outros tumores sólidos. [\[43-56\]](#)

Observe que, para evitar que os tocoferóis maiores bloqueiem a absorção dos tocotrienóis menores, é melhor evitar tomar tocoferóis ao mesmo tempo que os tocotrienóis. [\[57-63\]](#) Demonstrou-se que a dosagem de tocotrienóis duas vezes ao dia produz um estado de equilíbrio após três dias.

Resumo

A sinergia redox da vitamina C, vitamina E e glutathione peroxidases contendo selênio tem sido explorada desde as décadas de 1960 e 1970. Estudos enfocando intervenções com um único nutriente, com e sem quimioterapia e radiação, sugeriram benefícios em humanos, com detalhes mecanísticos e de tratamento cada vez mais específicos descobertos a cada

década. Ao longo do caminho, um perfil de segurança reconfortante de intervenções nutricionais com e sem quimioterapia tradicional e intervenções de radiação foi estabelecido. Estudos adicionais para definir melhor a combinação mais eficaz de tratamento para cada tipo de tumor, junto com a melhor rota, dose e combinação de tratamentos são próximos passos importantes para melhorar a confiabilidade e eficácia da prevenção e tratamento de muitos tipos de câncer. Combinando nutrientes conhecidos por serem sinérgicos,

Com a terapia nutricional - medicina ortomolecular - não é necessário escolher entre atacar o tumor e fortalecer o hospedeiro. Os tratamentos geralmente afetam os dois simultaneamente.

Suporte Fundacional

- A deficiência de NAD está associada a um maior risco de mutagênese com câncer e é provavelmente melhor evitar usando niacina diária, por exemplo, comece com 3x25-100mg / d para se adaptar ao rubor e, então, trabalhe lentamente até 3x500-1.000mg / d. [\[64\]](#) Você pode começar comprando comprimidos de 100 mg e primeiro dividi-los em metades ou quartos.
- Para pacientes com câncer, a quimioterapia comumente causa deficiência de NAD, que é melhor resgatada com niacinamida; por exemplo, 3x500mg / d. [\[64\]](#)
- Relevância dietética, restrição de glutamina com niacinamida; restrição de glicose e dieta cetogênica é recomendada. [\[64\]](#)
- Vitamina D3 para manter a vitamina D plasmática > 40 ng / ml. Teste uma dose de 125 mcg / d (5000 UI) D3 com 100 mcg / d K2 por 4 meses antes de fazer um exame de sangue para vitamina D.
- 100 - 200 mcg / d selênio como metil-selenocisteína ou fermento de selênio
- 300 mg / d de ácido alfalipóico
- 1-2 g de vitamina C em cada refeição
- Exercício
- Cultive um coração alegre [\[65\]](#)

Suporte Avançado

- Vitamina C em doses divididas ao longo do dia para tolerância à tigela; considere misturas de formas solúveis em lipídios e água
- IVC se os níveis de G6PD forem adequados e o IVC estiver disponível em um provedor médico licenciado [\[66\]](#)
- Selenito de sódio, se disponível em um provedor médico licenciado
- Delta tocotrienol 300 - 1600 mg / d [\[42\]](#)

(Michael Passwater é certificado pela American Society for Clinical Pathology como um Tecnólogo Médico, um especialista em Imunohematologia e um diploma em Gerenciamento de Laboratório. Ele trabalhou em laboratórios clínicos por 28 anos e é graduado em Tecnologia Médica pela Universidade de Delaware.)

Referências e leituras adicionais

1. National Cancer Institute. Tipos comuns de câncer. <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>
2. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. (2014) Vitamina C revisitada. *Critical Care* 18: 460-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110>
3. Manning J, Mitchell B, Appaduras DA, May JM, et al. (2013) Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. *Sinal antioxidante Redox*. 19: 2054-2067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249337>
4. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) O ascorbato estimula a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial por meio da modulação rápida de seu estado de fosforilação. *Free Radic Biol Med*. 15 de maio de 2012; 52: 2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
5. Maio JM, Qu ZC. (2010) O ácido ascórbico previne o aumento da permeabilidade endotelial causada pela lipoproteína oxidada de baixa densidade. *Res. Radical Livre* 44: 1359-1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815791>
6. Deicher R, Ziai F, Begknayer C, et al. (2005) O baixo nível plasmático de vitamina C total é um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes em hemodiálise. *J Am Soc Nephrol*. 16: 1811-1818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814831>
7. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem*, 274: 8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
8. Leibovitz B, Siegel BV. (1978) Ácido ascórbico, função dos neutrófilos e a resposta imune. *Int J Vitam Nutr Res*. 48: 159-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357320>
9. Cameron E, Pauling L. (1976) Ascorbato suplementar no tratamento de suporte do câncer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sei USA*. 73: 3685-3689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
10. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al (2017) O₂- and H₂O₂-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell* 31: 487-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366679>
11. O'Leary BR, Alexander MS, Du J, et al (2020) O ascorbato farmacológico inibe as metástases do câncer pancreático por meio de um mecanismo mediado por peróxido. *Sci Rep* 10: 17649 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077776> .

12. Aguilera O, Muñoz-Sagastibelza M, Torrejón E, et al. (2016) A vitamina C desacopla o interruptor metabólico de Warburg no câncer de cólon mutante KRAS. *Oncotarget*, 7: 47954-47965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323830>
13. Suzuki T., Kishikawa T., Sato T., et al. (2021) Mutant KRAS conduz a reprogramação metabólica e fluxo autofágico em células pancreáticas pré-malignas. *Cancer Gene Ther.* Online antes da impressão. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833413>
14. Gonzalez MJ, Seyfried T; Nicolson GL et al. (2018) Mitochondrial Correction: A New Therapeutic Paradigm for Cancer and Degenerative Diseases. *J Orthomolecular Med* 33: 4. <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/mitochondrial-correction-a-new-therapeutic-paradigm-for-cancer-and-degenerative-diseases>
15. Chen Q, Vissers MCM (2020) *Cancer and Vitamin C*. CRC Press. ISBN-13: 978-0367858049
16. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. (2015) A vitamina C mata seletivamente as células cancerígenas colorretais mutantes KRAS e BRAF, visando GAPDH. *Science* 350: 1391-1396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541605>
17. Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. (2017) Crescimento e metástase do câncer de pâncreas inibido por ascorbato parenteral de alta dose: Mecanismos e um estudo de fase I / IIa. *Sci Rep* 7: 17188 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215048>
18. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR. (2018) O ascorbato farmacológico reduz a toxicidade do tecido normal induzida por radiação e aumenta a radiosensibilização do tumor no câncer pancreático. *Cancer Res.* 78: 6838-6851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254147> .
19. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. (2018) Tratamento de câncer de pâncreas com vitamina C intravenosa: um relato de caso. *Anti-Cancer Drugs* 29: 373-379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438178>
20. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. (2013) Ascorbato farmacológico com gencitabina para o controle do câncer pancreático metastático e linfonodo positivo (PACMAN): resultados de um ensaio clínico de fase I. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 71: 765-775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381814>
21. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. (2012) Avaliação de fase I do ácido ascórbico intravenoso em combinação com gencitabina e erlotinibe em pacientes com câncer pancreático metastático. *PLoS ONE* 7 (1): e29794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22272248>
22. Mikirova N, Casciari J, Hunninghake R. (2019) Vitamina C intravenosa contínua no tratamento do câncer: reavaliação de um estudo clínico de fase I. *Alimentos funcionais em saúde e doença.* <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/continuous-intravenous-vitamin-c-in-the-cancer-treatment-reevaluation-of-a-phase-i-clinical-study>

23. Di Tano M., Raucci F, Vernieri C, et al. (2020) Efeito sinérgico de dieta que imita jejum e vitamina C contra cânceres com mutação KRAS. Nat Comm 11: 2332 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393788>
24. Carr AC, Cook J. (2018) Vitamina C intravenosa para terapia do câncer - Identificando as lacunas atuais em nosso conhecimento. Frente. Physiol. 9: 1182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190680>
25. Cullen JJ (2021) Um ensaio de fase II de ascorbato farmacológico, gemcitabina e Nab-Paclitaxel para câncer pancreático metastático (PACMAN 2.1) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905578>
26. Shah MA, Khan U. (2021) A Fase II Study of High Dose Vitamin C Intravenous Infusion em Pacientes com Ressecáveis ou Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://jcto.weill.cornell.edu/open_clinical_trials/a-phase-ii-study-of-high-dose-vitamin-c-intravenous-infusion-in-patients-with-resectable-or-metastatic-solid-tumor-malignidades
27. Clínica Riordan (2021) Vitamina C em alta dose IV (IVC) <https://riordanclinic.org/what-we-do/high-dose-iv-vitamin-c>
28. Grimble RF. (2001) Modulação nutricional da função imunológica. Proc. Nutr. Soc. 60: 389-397. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11681814>
29. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. (2003) Selênio no sistema imunológico. J. Nutr. 133: 1457S-1459S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730442>
30. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. (2019) Selenium, Selenoproteins, and Viral Infection. Nutrients, 11: 2101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487871>
31. Huang Z, Rose AH, Hoffman PR. (2012) The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. Sinal antioxidante Redox. 16: 705-743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955027>
32. Enqvist M, Nilsson G, Hammarfjord O, et al, (2011) Selenite Induces Posttranscriptional Blockade of HLA-E Expression and Sensitizes Tumor Cells to CD94 / NKG2A-Positive NK Cells. J Immunol. 187: 3546-3554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890659>
33. Hiraoka N, Ino Y, Hori S, et al. (2020) A expressão de antígenos de leucócitos humanos clássicos de classe I, HLA-E e HLA-G, é adversamente prognóstica em pacientes com câncer de pâncreas. 111: 3057-3070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495519>
34. Cao S, Durrani FA, Tóth K, Rustum YM. (2014) Se-metilselenocisteína oferece proteção seletiva contra toxicidade e potencializa a atividade antitumoral de drogas anticâncer em

modelos animais pré-clínicos Br J Cancer 110: 1733-1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619073>

35. Knox SJ, Jayachandran P, Keeling CA, et al. (2019) Resultados de um estudo de fase 1 de selenito de sódio em combinação com radioterapia paliativa em pacientes com câncer metastático. Transl Oncol. 12: 1525-1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454725>

36. Doello K, Mesas C, Quiñonero F, et al. (2021) The Antitumor Activity of Sodium Selenite Alone and in Combination with Gemcitabine in Pancreatic Cancer: An In Vitro and In Vivo Study. Cânceres. 13: 3169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201986>

37. Husain K, Francois RA, Yamauchi T, et al. (2011) A vitamina E delta-tocotrienol aumenta a atividade antitumoral da gencitabina e suprime a ativação constitutiva do NF-kappaB no câncer pancreático. Mol Cancer Ther. 10: 2363-2372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971120>

38. Malafa MP, Sebti S, (2014) Delta-Tocotrienol Treatment and Prevention of Pancreatic Cancer. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, University of South Florida (Tampa): Patente US US 8.846.653. <https://patentimages.storage.googleapis.com/c7/ff/ef/b836e04b18be57/US8846653.pdf>

39. Hussein D, Mo H. (2009) supressão mediada por d-Delta-tocotrienol da proliferação de células humanas PANC-1, MIA PaCa-2 e BxPC-3 de carcinoma pancreático. Pâncreas. 38: e124-e136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346993>

40. Husain K., Centeno BA, Chen DT, et al. (2013) A vitamina E delta-tocotrienol prolonga a sobrevivência no LSLKrasG12D / +; LSL-Trp53R172H / +; modelo de camundongo transgênico Pdx-1-Cre (KPC) de câncer de pâncreas. Cancer Prev Res (Phila). 6: 1074-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963802>

41. Husain K., Centeno BA, Coppola D, et al. (2017) d-Tocotrienol, uma forma natural de vitamina E, inibe as células-tronco do câncer pancreático e previne a metástase do câncer pancreático. Oncotarget. 8: 31554-31567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404939>

42. Springett GM, Husain K., Neuger A, et al. (2015) A Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Presurgical Trial of Vitamin E d-tocotrienol em pacientes com Pancreatic Ductal Neoplasia EBioMedicine 2: 1987-1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844278>

43. Guthrie N, Gapor A, Chambers AF, Carroll KK. (1997) Inibição da proliferação de células de câncer de mama humano MDA-MB-435 negativo para receptor de estrogênio e MCF-7 positivo por tocotrienóis de óleo de palma e tamoxifeno, sozinhos e em combinação. J Nutr. 127: 544S-548S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082043>

44. Nesaretnam K, Stephen R, Dils R, Darbre P. (1998) Tocotrienols inibem o crescimento de células de câncer de mama humano independentemente do status do receptor de estrogênio. Lipids. 33: 461-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625593>

45. Shun MC, Yu W, Gapor A, et al. (2004) Mecanismos pró-apoptóticos de ação de um novo análogo da vitamina E (alfa-TEA) e uma forma natural de vitamina E (delta-tocotrienol) em células de câncer de mama humano MDA-MB-435. *Nutr Cancer*. 48: 95-105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>
46. Kaneko S, Sato C, Shiozawa N, et al. (2018) Efeito supressor de Delta-Tocotrienol na adaptação de hipóxia de células-tronco do câncer de próstata. *Anticancer Res*. 38: 1391-1399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>
47. Ji X, Wang Z, Geamanu A, et al. (2012) O delta-tocotrienol suprime a via Notch-1 ao regular positivamente o miR-34a em células de câncer de pulmão de células não pequenas. *Int J Cancer*. 131: 2668-2677. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438124>
48. Ji X, Wang Z, Sarkar FH, Gupta SV. (2012) O delta-tocotrienol aumenta a supressão induzida pela cisplatina de células de câncer de pulmão de células não pequenas por meio da inibição da via Notch-1. *Anticancer Res*. 32: 2647-2655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753722>
49. Nasr M, Nafee N, Saad H, Kazem A. (2014) Atividade antitumoral melhorada e cardiotoxicidade reduzida de epirrubicina usando nanopartículas direcionadas a hepatócitos combinadas com tocotrienóis contra carcinoma hepatocelular em camundongos. *Eur J Pharm Biopharm*. 88: 216-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813390>
50. Wada S, Naito Y, Matsushita Y, et al. (2017) Delta-tocotrienol suprime a tumorigênese induzindo apoptose e bloqueando a via COX-2 / PGE2 que estimula as interações tumor-estroma no câncer de cólon. *J Funct Foods*. 35: 428-435. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464617303183>
51. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) O tratamento com Delta-Tocotrienol é mais eficaz contra as células tumorais hipóxicas do que as células normóxicas: implicações potenciais para a terapia do câncer. *J Nutr Biochem*. 26: 832-840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979648>
52. Zhang JS, Li DM, He N, et al. (2011) Uma morte celular semelhante à paraptose induzida por delta-tocotrienol em células de carcinoma de cólon humano SW620 está associada à supressão da via de sinalização Wnt. *Toxicologia*. 285: 8-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453743>
53. Sun W, Wang Q, Chen B, et al. (2008) A apoptose induzida por gama-tocotrienol em células de câncer gástrico humano SGC-7901 está associada a uma supressão na sinalização da proteína quinase ativada por mitogênio. *Br J Nutr*. 99: 1247-1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081943>

54. Sun W., Xu W., Liu H, et al. (2009) gama-Tocotrienol induz apoptose mediada por mitocôndria em células de adenocarcinoma gástrico humano SGC-7901. *J Nutr Biochem.* 20: 276-284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18602811>
55. Satyamitra MM, Kulkarni S, Ghosh SP, et al. (2011) Hematopoietic Recovery and Amelioration of Radiation-Induced Lethality by the Vitamin E Isoform delta-Tocotrienol. *Radiat Res.* 175: 736-745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434782>
56. Constantinou C, Charalambous C, Kanakis D. (2020) Vitamina E e câncer: uma atualização sobre o papel emergente dos tocotrienóis gama e delta. *Eur J Nutr.* 59: 845-857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016386>
57. Drotleff AM, Bohnsack C, Schneider I, et al. (2014) Biodisponibilidade oral humana e farmacocinética de tocotrienóis de óleo de cevada rico em tocotrienol (baixo teor de tocoferol) e formulações de óleo de palma. *J Funct Foods.* 7: 150-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464614000024>
58. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. (2021) Tocopherols and Tocotrienols - Bioactive Dietary Compounds; O que é certo, o que é dúvida? *Int J Mol Sci.* 22: 6222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207571>
59. Trias AM, Tan B. (2013) Alfa-tocoferol: um detrimento aos benefícios do tocotrienol. In: Tan B, Watson RR, Preedy VR, eds. *Tocotrienóis: vitamina E além dos tocoferóis.* 2ª ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. pp 61-78. ISBN-13: 978-1138199729
60. Qureshi AA, Pearce BC, Nor RM, et al. (1996) O alfa-tocoferol dietético atenua o impacto do gama-tocotrienol na atividade hepática da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase em galinhas. *J Nutr.* 126: 389-394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632210>
61. Shibata A, Kawakami Y, Kimura T, et al. (2016) Alfa-tocoferol atenua os efeitos de redução de triglicerídeos e colesterol do farelo de arroz tocotrienol em ratos alimentados com uma dieta ocidental. *J Agric Food Chem.* 64: 5361-5366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295311>
62. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) O alfa-tocoferol suprime o efeito antiangiogênico do delta-tocotrienol em células endoteliais da veia umbilical humana. *J Nutr Biochem,* 26: 345-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662730>
63. Passwater R (2019) More Than Vitamin E: The Story & Science Behind Tocotrienols. *Revista Whole Foods.* <https://wholefoodsmagazine.com/columns/vitamin-connection/more-than-vitamin-e-the-story-science-behind-tocotrienols-part-1-tocotrienols-no-longer-the-obscure-member-of-a-família-da-vitamina-e>
64. Penberthy WT, Saul AW, Smith RG, (2021) Niacina e Câncer Como a vitamina B-3 protege e até ajuda a reparar seu DNA. Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n05.shtml>

65. Diener E, Chan MY. (2011) Pessoas felizes vivem mais tempo: o bem-estar subjetivo contribui para a saúde e a longevidade. Psicologia Aplicada: Saúde e Bem-Estar. 3: 1-43. <https://doi.org/10.1111/j.1758-0854.2010.01045.x>

66. Yuen RCF (2021) Vitamina C em altas doses para o câncer: a luta contra a prática médica "não baseada em evidências". Orthomolecular Medicine News Service, <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n20.shtml>

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>