

## O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica

### INTRODUÇÃO

A vitamina C (ascorbato, ácido ascórbico) é um importante antioxidante solúvel em água que também aumenta a produção de colágeno extracelular e é importante para o funcionamento adequado das células imunes (Hoffman, 1985; Cameron, et al., 1979). Também desempenha um papel fundamental na síntese de L-carnitina, metabolismo do colesterol, atividade do citocromo P-450 e síntese de neurotransmissores (Geeraert, 2012). O protocolo de vitamina C intravenosa de Riordan (IVC) envolve a infusão lenta de vitamina C em doses da ordem de 0,1 a 1,0 gramas de ascorbato por quilograma de massa corporal (Riordan, et al., 2003). O uso de CIV aumentou recentemente entre os praticantes de medicina integrativa e ortomolecular: uma pesquisa com aproximadamente 300 praticantes realizada entre 2006 e 2008 indicou que aproximadamente dez mil pacientes receberam CIV, na dose média de 0,5 g/kg, sem efeitos prejudiciais significativos ( Padayatty, et al. al., 2010). Embora a IVC possa ter uma variedade de aplicações possíveis, como combater infecções (Padayatty, et al., 2010), tratar artrite reumatoide (Mikirova, et al., 2012), ela tem gerado o maior interesse por seu potencial uso na medicina complementar. tratamento do câncer.

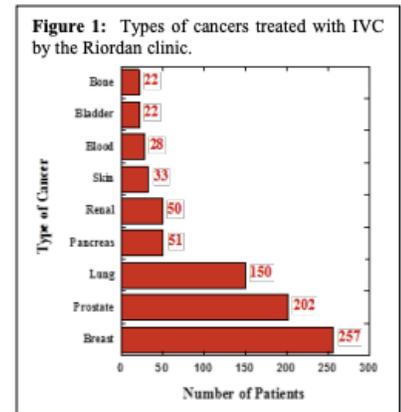
A vitamina C foi sugerida pela primeira vez como uma ferramenta para o tratamento do câncer na década de 1950: seu papel na produção e proteção de colágeno levou os cientistas a levantar a hipótese de que a reposição de ascorbato protegeria o tecido normal da invasão e metástase do tumor (McCormick, 1959; Cameron, et al., 1979). ). Além disso, uma vez que os pacientes com câncer são frequentemente deficientes em vitamina C (Hoffman, 1985; Riordan, et al., 2005), a reposição pode melhorar a função do sistema imunológico e melhorar a saúde e o bem-estar do paciente (Henson, et al. al., 1991). . Cameron e Pauling observaram tempos de sobrevivência quatro vezes maiores em pacientes com câncer terminal tratados com infusões intravenosas de ascorbato seguidas de suplementação oral (Cameron e Pauling, 1976). No entanto, dois ensaios clínicos randomizados com ascorbato oral sozinho conduzidos pela Clínica Mayo não mostraram nenhum benefício (Creagan, et al., 1979; Moertel, et al., 1985). A maioria das pesquisas da época se concentrava no ascorbato intravenoso. As razões para o uso de infusões intravenosas de ascorbato (IVC) para tratar o câncer, discutidas em detalhes abaixo, podem ser resumidas da seguinte forma:

- As concentrações plasmáticas de ascorbato na faixa milimolar podem ser alcançadas com segurança com infusões IVC.
- Em concentrações milimolares, o ascorbato é preferencialmente tóxico para células cancerosas in vitro e é capaz de inibir a angiogênese in vitro e in vivo.
- A vitamina C pode se acumular em tumores, com inibição significativa do crescimento tumoral (em cobaias) observada em concentrações intratumorais de 1 mM ou mais.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

- Estudos de caso publicados relatam eficácia anticancerígena, maior conforto do paciente e diminuição dos marcadores de inflamação e crescimento tumoral.
- Os estudos clínicos de fase I indicam que o IVC pode ser administrado com segurança com relativamente poucos efeitos adversos.

A Clínica Riordan tratou centenas de pacientes com câncer (Figura 1) usando o protocolo Riordan. Ao mesmo tempo, o Riordan Clinic Research Institute (RCRI) vem investigando o potencial da terapia intravenosa com vitamina C há mais de trinta anos. Nossos esforços incluíram estudos in vitro, estudos em animais, análises farmacocinéticas e ensaios clínicos. O protocolo Riordan IVC, juntamente com os resultados da pesquisa (realizada pelo RCRI e outros) que motivaram seu uso, estão descritos abaixo.

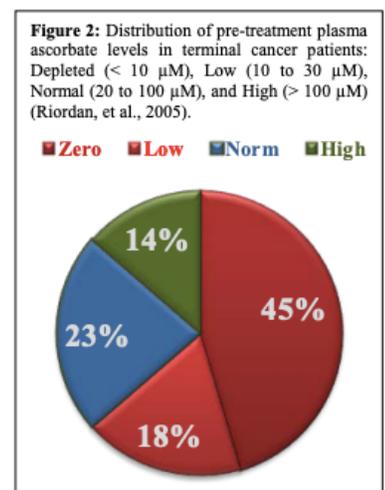


**ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

Farmacocinética

A vitamina C é solúvel em água e é limitada em quão bem pode ser absorvida quando administrada por via oral. Enquanto o ascorbato tende a se acumular nas glândulas supra-renais, no cérebro e em alguns tipos de glóbulos brancos, os níveis plasmáticos permanecem relativamente baixos (Hornig, 1975; Keith & Pelletier, 1974; Ginter, et al., 1979; Kuether, et al., 1988). Os dados de Levine et al. indicam que os níveis plasmáticos em adultos saudáveis permaneceram abaixo de 100 µM, mesmo se 2,5 gramas foram tomados quando administrados por via oral uma vez ao dia. (Levine, et al., 1996).

Isso é mostrado na Figura 2. Em um estudo de pacientes com câncer em cuidados paliativos, Mayland e colegas descobriram que trinta por cento dos indivíduos eram deficientes em vitamina C (Mayland, et al., 2005). A deficiência (abaixo de 10 µM) correlacionou-se com níveis aumentados de PCR (proteína c-reativa, um marcador de inflamação) e tempos de sobrevivência mais curtos. Dado o papel da vitamina C na produção de colágeno, função do sistema imunológico e proteção antioxidante, não é de surpreender que os indivíduos com depleção de ascorbato se saíssem mal no aumento das defesas contra

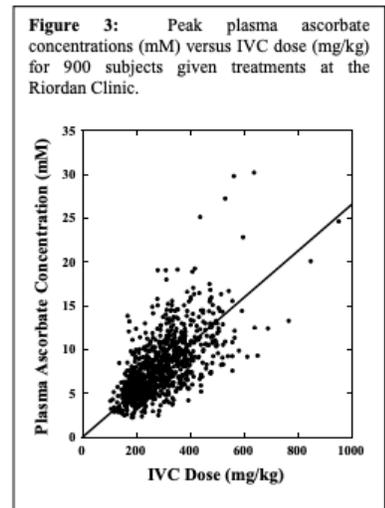


**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer**  
**Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

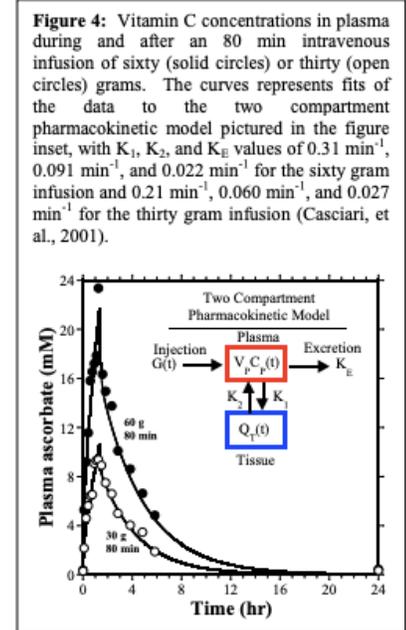
o câncer. Isso também sugere que a suplementação para repor os estoques de vitamina C pode servir como terapia adjuvante para esses pacientes.

Quando a vitamina C é administrada por infusão intravenosa, concentrações máximas superiores a 10 mM podem ser alcançadas (Casciari, et al., 2001; Padayatty, et al., 2004) sem efeitos adversos significativos para o receptor. A Figura 3 mostra as concentrações plasmáticas de ascorbato obtidas por infusão IVC na Clínica Riordan, enquanto a Figura 4 mostra dados farmacocinéticos de dois indivíduos que receberam infusões IVC de oitenta minutos. Essas concentrações plasmáticas máximas são duas ordens de grandeza maiores do que as observadas com a suplementação oral. Isso sugere que o IVC pode ser mais eficaz do que a suplementação oral na restauração dos estoques de ascorbato em pacientes com câncer. Médicos da Clínica Riordan observaram que (a) as concentrações plasmáticas máximas alcançadas após infusões de VCI tendem a ser menores em pacientes com câncer do que em voluntários saudáveis, sugerindo que seus tecidos esgotados atuam como um "sumidouro" para a vitamina; e (b) em pacientes com câncer que recebem vários tratamentos de VCI, as concentrações basais de ascorbato no plasma tendem a aumentar lentamente para níveis normais ao longo do tempo, à medida que os estoques são restaurados com uma dose adequada de VCI.

Além de fornecer reposição de ascorbato, o IVC pode permitir que os oncologistas explorem algumas propriedades anticancerígenas interessantes, incluindo a capacidade de altas doses de IVC de induzir a apoptose de células tumorais, inibir a angiogênese e reduzir a inflamação. Dados *in vitro* e *in vivo* que suportam esses mecanismos de ação potenciais, discutidos abaixo, sugerem que eles podem ser relevantes em concentrações de ascorbato na ordem de 2 mM. Conforme mostrado nas Figuras 3 e 4, essas concentrações são alcançáveis no plasma usando dosagem progressiva de IVC. Um modelo de 2 compartimentos pode ser usado para prever as concentrações plasmáticas máximas e "médias" (mais de 24 horas) de ascorbato para um adulto de tamanho médio com uma determinada dose de VCI. Este cálculo sugere que 50 gramas, 1 hora a infusão produziria um pico de concentração plasmática de aproximadamente 18 mM e uma média integral de aproximadamente 2,6 mM, um alvo razoável para produzir efeitos anticancerígenos.



**Figure 3:** Peak plasma ascorbate concentrations (mM) versus IVC dose (mg/kg) for 900 subjects given treatments at the Riordan Clinic.



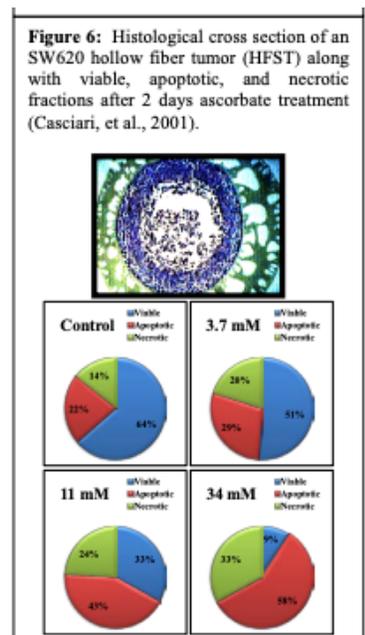
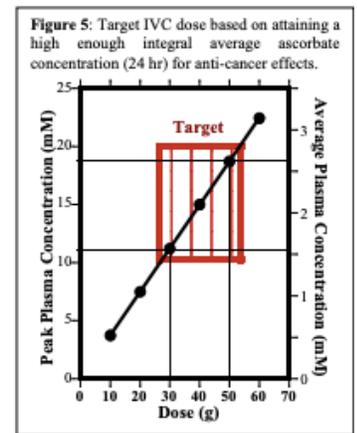
**Figure 4:** Vitamin C concentrations in plasma during and after an 80 min intravenous infusion of sixty (solid circles) or thirty (open circles) grams. The curves represent fits of the data to the two compartment pharmacokinetic model pictured in the figure inset, with  $K_1$ ,  $K_2$ , and  $K_e$  values of  $0.31 \text{ min}^{-1}$ ,  $0.091 \text{ min}^{-1}$ , and  $0.022 \text{ min}^{-1}$  for the sixty gram infusion and  $0.21 \text{ min}^{-1}$ ,  $0.060 \text{ min}^{-1}$ , and  $0.027 \text{ min}^{-1}$  for the thirty gram infusion (Casciari, et al., 2001).

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

Citotoxicidade à base de peróxido

Vitamina C, em concentrações fisiológicas normais (0,1 mM), é um importante antioxidante solúvel em água (Geeraert, 2012). No entanto, em concentrações da ordem de 1 mM, a infusão contínua de ascorbato em doses que desencadeiam "ciclagem redox" pode causar acúmulo de peróxido de hidrogênio, que é preferencialmente tóxico para células tumorais (Benade, et al., 1969; Riordan, et al. al., 1995; Casciari, et al., 2001; Chen, et al., 2005; Frei & Lawson, 2008), muitas vezes levando a autofagia ou apoptose. Para examinar este efeito citotóxico em um modelo tridimensional, RCRI empregou fibra oca in vitro e mostrou um aumento significativo na apoptose, juntamente com uma diminuição nas frações sobreviventes, em concentrações de ascorbato na faixa de 1 mM a 10 mM. As concentrações de ascorbato necessárias para toxicidade no modelo HFST (LC 50 = 20 mM), com apenas dois dias de incubação, foram muito mais altas do que as normalmente observadas em monocamadas de células. O limiar citotóxico pode ser significativamente reduzido (LC 50 = 4 mM) usando ascorbato em combinação com ácido alfa-lipóico. Outros relatórios sugerem que a citotoxicidade do ascorbato contra células cancerosas pode ser aumentada usando-o em combinação com menadiona (Verrax, et al., 2004) ou compostos contendo cobre. (Gonzalez, et al., 2002).

Estudos realizados por muitos laboratórios em uma variedade de modelos animais, usando hepatoma, câncer de pâncreas, câncer de cólon, sarcoma, leucemia, câncer de próstata e mesotelioma, confirmam que as concentrações de ascorbato suficientes para citotoxicidade in vivo podem ser alcançadas e que os tratamentos podem reduzir o crescimento do tumor. Chen, et al., 2008; Verrax & Calderón, 2009; Du, et al., 2010; Belin, et al., 2009; Yeom, et al., 2009; Pollard, et al., 2010). A Figura 7 mostra os dados usando o modelo L-10 em cobaias. Células tumorais L-10 implantadas subcutaneamente metastatizam para linfonodos. Em seguida, a carga tumoral global (primária mais metástase) foi determinada após 30 dias de crescimento tumoral e 18 dias de tratamento com ascorbato. Observe que as concentrações reais de ascorbato intratumoral foram medidas aqui, e a correlação entre a massa tumoral e a concentração de ascorbato tumoral é forte, independentemente do modo de administração de ascorbato. A inibição percentual do crescimento do tumor, em relação aos controles, foi de aproximadamente 50% em concentrações de ascorbato intratumoral de 1 mM de tumor e aproximadamente 65%



**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer**  
**Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

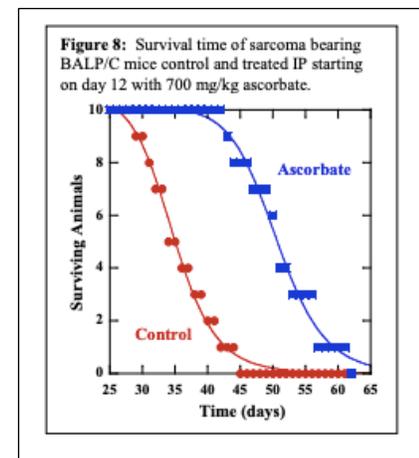
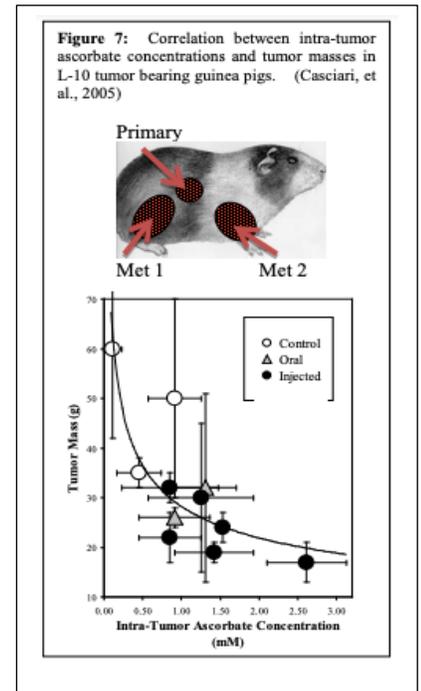
uma vez que o nível de ascorbato intratumoral foi superior a 2 mM. La dosis de ascorbato utilizada en este estudio fue de 500 mg/kg/día. Nuestros científicos también observaron los tiempos de supervivencia de ratones BALP/C con sarcomas S180. Los resultados se muestran en la Figura 8. El tiempo medio de supervivencia para los ratones no tratados fue de 35,7 días después de la implantación, mientras que para los ratones tratados con ascorbato (700 mg/kg/día) fue de 50,7 días. Por supuesto, la eficacia observada en estos estudios con animales puede deberse a alguna combinación de citotoxicidad directa y otros factores, como la inhibición de la angiogénesis (Yeom, et al., 2009) u otra respuesta biológica modificaciones (Cameron, et al., 1979).

Inhibición de la angiogénesis

A angiogénesis tumoral é o processo de crescimento de novos vasos sanguíneos em um tumor. É considerado essencial no crescimento tumoral e metástase. Relatos na literatura sugerem que o efeito do ascorbato na síntese de colágeno pode atuar para inibir a formação de novos túbulos vasculares (Ashino, et al., 2003), que o ascorbato pode inibir genes necessários para a angiogénesis (Berlin, et al., 2009), e que poderia influenciar a angiogénesis através de seu efeito sobre o fator induzível por hipóxia (Page, et al., 2007).

Pesquisadores da Clínica Riordan avaliaram a inibição da angiogénesis usando quatro modelos experimentais diferentes. Em todos os casos, há um efeito inibitório sobre a angiogénesis em concentrações de ascorbato de 1 a 10 mM (Mikirova, et al., 2008; Mikirova, et al., 2012).

- O crescimento de novos microvasos dos anéis aórticos ex vivo é inibido pelo ascorbato a uma concentração de 5 mM ou mais, conforme mostrado na Figura 9.
- O ascorbato inibe a formação de túbulos de células endoteliais em Matrigel in vitro de forma dependente da concentração. O número de alças tubulares intactas foi reduzido pela metade em concentrações de 11 mM para células progenitoras endoteliais e 17 mM para células HUVEC.
- A taxa na qual as células endoteliais podem migrar em uma placa de Petri para preencher um espaço entre elas foi reduzida quando 5,7 mM de ascorbato foi adicionado após a criação do espaço. O ascorbato também reduziu a produção de ATP nessas



**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

células endoteliais em vinte por cento, mas não afetou a célula viabilidade.

- Para tampões Matrigel implantados subcutaneamente em camundongos, a densidade de microvasos foi significativamente reduzida em camundongos tratados com 430 mg/kg em dias alternados por duas semanas.

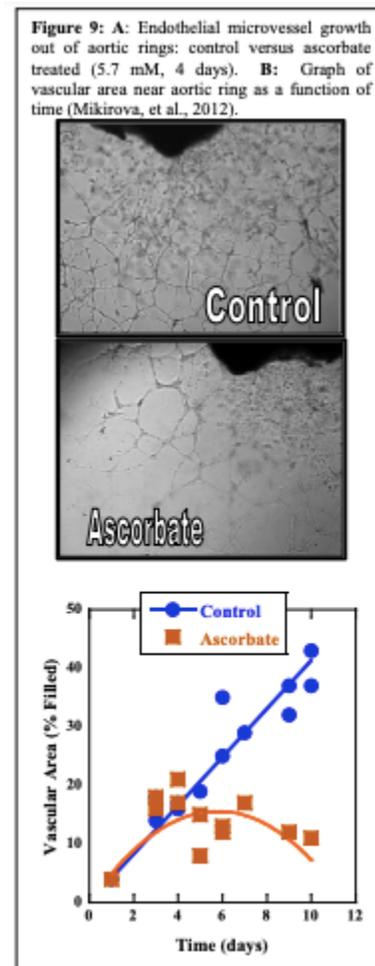
Em experimentos com animais e estudos de casos clínicos em que altas doses de ascorbato mostram eficácia contra tumores, esse benefício pode representar sinergia terapêutica devido à inibição da angiogênese e citotoxicidade direta ou outras causas.

Modulação da inflamação

A análise de dados clínicos da Clínica Riordan sugere que a inflamação é um problema para pacientes com câncer e pode ser reduzida durante a terapia de VCI (Mikirova, et al., 2012). A proteína C-reativa foi utilizada como marcador de inflamação, pois relatos na literatura indicam que a PCR elevada se correlaciona com prognóstico desfavorável do paciente (St. Sauver, et al., 2009). Mais de sessenta por cento dos cânceres testados em pacientes da Clínica Riordan tinham níveis de PCR superiores a 10 mg/L antes da terapia de VCI. Em 76 ± 13% desses indivíduos, a VCI reduziu os níveis de PCR. Essa melhora foi mais frequente, 86 ± 13%, em indivíduos com PCR elevada (acima de 10 mg/L). As comparações de valores individuais antes e depois dos tratamentos são mostradas na Figura 10A. Como muitos dos indivíduos neste banco de dados eram pacientes com câncer de próstata, examinamos os níveis de antígeno específico da próstata (PSA) antes e após a terapia. Isso é mostrado na Figura 10B. A maioria dos pacientes com câncer de próstata apresentou reduções nos níveis de PSA durante o curso de sua terapia de VCI.

Nesses casos, houve uma forte correlação ( $r^2 = 0,62$ ) entre a alteração do marcador tumoral e a alteração da PCR durante a terapia com VCI. Isso é consistente com observações na literatura que mostram uma correlação entre os níveis de PCR e os níveis de PSA em pacientes com câncer de próstata (Lin, et al., 2010).

O efeito potencial do IVC na redução da inflamação também é apoiado por dados de citocinas: as concentrações séricas das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8, IL-2, TNF- $\alpha$  e eotaxina foram reduzidas drasticamente após cinquenta anos . infusão de ascorbato de grama e, para as três últimas citocinas listadas, as reduções foram mantidas ao longo da terapia de VCI (Mikirova, et al., 2012).



**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
 Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

Controvérsia quimioterapia

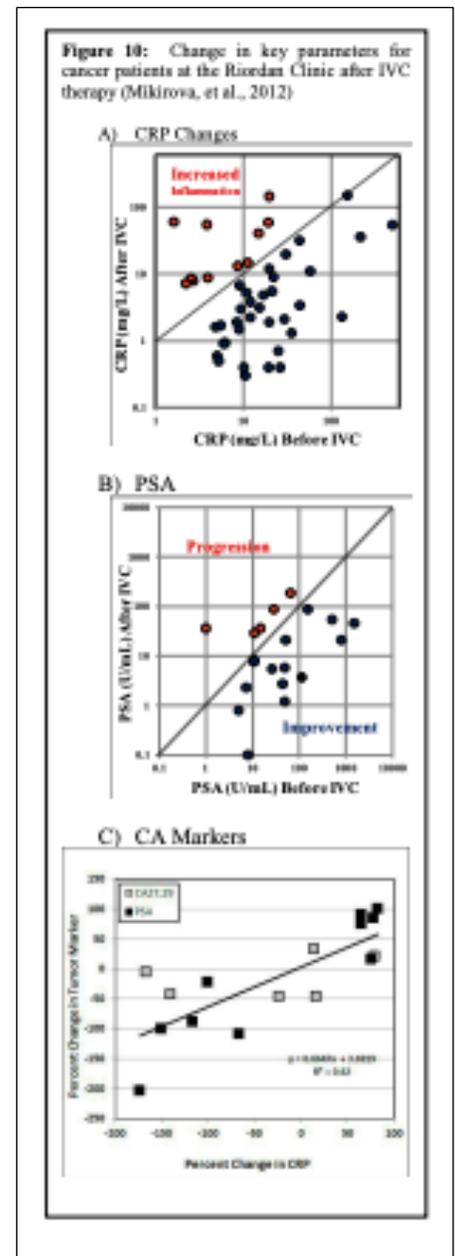
Observações de que o ascorbato é um antioxidante e que se acumula preferencialmente em tumores (Agus, et al., 1999) levantaram preocupações de que a suplementação de ascorbato comprometeria a eficácia da quimioterapia (Raloff, 2000). Em apoio a isso, Heaney e colegas descobriram que células tumorais in vitro e xenoinxertos de camundongos eram mais resistentes a uma variedade de agentes anticancerígenos quando as células tumorais eram pré-tratadas com ácido dehidroascórbico (Heaney, et al., 2008). No entanto, foram levantadas questões sobre se as condições experimentais utilizadas no estudo de Heaney são clinicamente ou bioquimicamente relevantes, considerando, entre outras questões, que o ácido dehidroascórbico foi usado em vez do ácido ascórbico (Espey, et al., 2009). Deve-se notar também que o objetivo do IVC é atingir concentrações intratumorais milimolares (pelas razões descritas acima) e, portanto, o acúmulo de ascorbato nos tumores é considerado uma vantagem.

Uma variedade de estudos de laboratório sugere que, em altas concentrações, o ascorbato não interfere na quimioterapia ou irradiação e pode melhorar a eficácia em algumas situações (Fujita, et al., 1982; Okunieff & Suit, 1987; Kurbacher, et al., 1996 ; Taper, et al., 1996; Fromberg, et al., 2011; Shinozaki, et al., 2011; Espey, et al., 2011). Isso é apoiado por meta-análises de estudos clínicos relacionados ao câncer e vitaminas; Esses estudos concluem que a suplementação antioxidante não interfere na toxicidade dos regimes quimioterápicos (Simone, et al., 2007; Block, et al., 2008).

**DADOS CLÍNICOS**

Estudos de caso

A situação com a terapia com ascorbato intravenoso é diferente da dos novos agentes quimioterápicos, pois a aprovação do FDA não era estritamente necessária para os médicos administrarem o IVC. Como resultado, as investigações clínicas tendem a ser conduzidas simultaneamente com as investigações laboratoriais. Dois estudos iniciais indicaram que a terapia intravenosa com ascorbato poderia aumentar os tempos de sobrevida além das expectativas em pacientes com câncer (Cameron & Pauling, 1976; Murata et al., 1982). Houve vários estudos de caso publicados pela equipe da Clínica Riordan (Jackson, et al., 1995; Riordan, et al., 1998; Riordan, et al., 1996) e colaboradores (Padayatti, et al., 2006; Drisco, et al., 2003). Embora esses estudos de caso não representem evidências conclusivas da mesma forma que um estudo de



**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

Fase III bem desenhado, eles são de interesse para comparar metodologias e motivar pesquisas futuras, além de serem de grande importância para as pessoas que foram seus sujeitos . . Alguns estudos de caso importantes estão resumidos abaixo:

- A) Uma mulher de 51 anos com carcinoma de células renais (nuclear grau III/IV) e metástases pulmonares recusou quimioterapia e optou por ascorbato intravenoso na dose inicial de 15 gramas. Sua dose foi aumentada para 65 gramas após duas semanas. Ele continuou nesta dosagem por dez meses. O paciente não recebeu radioterapia ou quimioterapia. O paciente suplementado com extrato de proteína de timo, N-acetilcisteína, niacinamida, beta-glucana e extrato de tireoide. Sete das oito massas pulmonares foram resolvidas. O paciente passou quatro anos sem evidência de regressão. Quatro anos depois, o paciente apresentou uma nova massa (consistente com câncer de pulmão de pequenas células, não recorrentes metástases de carcinoma renal) e morreu pouco depois (Padayatti, et al., 2006).
- B) Um homem de 49 anos com tumor de bexiga (carcinoma de células de transição papilar invasivo grau 3/3) e múltiplos tumores satélites recusou quimioterapia e optou por receber ascorbato intravenoso. Ele recebeu 30 gramas duas vezes por semana durante três meses, seguido por 30 gramas por mês durante quatro anos. A suplementação do paciente incluiu extrato botânico, sulfato de condroitina, picolinato de cromo, óleo de linhaça, sulfato de glucosamina, ácido alfa-lipóico, lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus e selênio. Nove anos após o início da terapia, o paciente encontra-se em bom estado de saúde, sem sinais de recorrência ou metástase (Padayatti, et al., 2006).
- C) Uma mulher de 66 anos com linfoma difuso de grandes células B estágio III com taxa mitótica rápida e uma grande massa paraespinal esquerda (3,5 a 7 cm transversal e 11 cm craniocaudal) mostrando evidência de invasão óssea foi internada em um hospital de cinco -semana de radioterapia, mas recusou quimioterapia, optando por receber ascorbato intravenoso juntamente com radiação. Ele recebeu 15 gramas duas vezes por semana durante dois meses, uma vez por semana durante sete meses e depois uma vez a cada dois ou três meses durante um ano. A suplementação do paciente incluiu coenzima Q10, magnésio, betacaroteno, parasidal, suplementos de vitamina B e C, Parex e n-acetilcisteína. A massa original permaneceu palpável após a radioterapia e uma nova massa apareceu. A terapia com vitamina C continuou. Seis semanas depois, as massas não eram palpáveis. Uma nova massa linfática foi detectada após quatro meses, mas a paciente não apresentou sinais clínicos de linfoma após um ano. Dez anos após o diagnóstico, o paciente permaneceu em condições normais de saúde (Padayatti, et al., 2006).
- D) Uma mulher de 55 anos com adenocarcinoma papilar do ovário estágio IIIC e CA-125 inicial de 999 foi submetida a cirurgia seguida de seis ciclos de quimioterapia (paclitaxel, carboplatina) combinada com ascorbato oral e parenteral. A infusão de ascorbato começou com 15 gramas duas vezes por semana e aumentou para 60 gramas duas vezes por semana. Níveis plasmáticos de ascorbato superiores a 200 mg/dl foram alcançados durante a infusão. Após seis semanas, o tratamento com ascorbato continuou por um ano, após o qual o paciente reduziu as infusões para uma vez a cada duas semanas. O paciente também foi suplementado com vitamina E, coenzima Q10, vitamina C, betacaroteno e vitamina A. No momento da publicação, ele tinha mais de 40 meses do diagnóstico inicial e ainda estava recebendo infusões de ascorbato. Todos

## O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica

os exames de TC e PET foram negativos para a doença, e seus níveis de CA-125 permaneceram normais (Drisko, et al., 2003)

- E) Uma mulher de 60 anos com adenocarcinoma ovariano estágio IIIC e CA-125 basal de 81 foi submetida a cirurgia seguida de seis ciclos de quimioterapia (paclitaxel, carboplatina) com antioxidantes orais. Após seis ciclos de quimioterapia, o paciente iniciou infusões parenterais de ascorbato. A infusão de ascorbato começou com 15 gramas uma vez por semana e aumentou para 60 gramas duas vezes por semana. Níveis plasmáticos de ascorbato superiores a 200 mg/dl foram alcançados durante a infusão. O tratamento continuou até a data de publicação. A paciente foi suplementada com vitamina E, coenzima Q10, vitamina C, betacaroteno e vitamina A. Seus níveis de CA-125 normalizaram após um ciclo de quimioterapia. Após o primeiro ciclo de quimioterapia, observou-se que a paciente apresentava doença residual na pelve. Neste ponto, ele optou por ascorbato intravenoso. Trinta meses depois, a paciente não apresentava evidência de doença recorrente e seus níveis de CA-125 permaneceram normais.

Observe que esses estudos de caso envolvem uma variedade de tipos de câncer, às vezes envolvem o uso de IVC em conjunto com quimioterapia ou irradiação e geralmente envolvem o uso de outros suplementos nutricionais pelo sujeito.

Vários outros estudos clínicos analisaram o efeito da vitamina C na qualidade de vida de pacientes com câncer. Em um estudo coreano, a terapia IVC melhorou significativamente os escores globais de qualidade de vida, com benefícios incluindo menos fadiga, redução de náuseas e vômitos e melhor apetite (Yeom, et al., 2007). Em um estudo alemão recente, pacientes com câncer de mama que receberam IVC junto com a terapia padrão foram comparados com indivíduos que receberam apenas a terapia padrão (Vollbracht, et al., 2011). Os pacientes que receberam IVC se beneficiaram de menos fadiga, redução de náuseas, melhora do apetite, redução da depressão e menos distúrbios do sono. Os escores gerais de intensidade dos sintomas durante a terapia e cuidados posteriores foram duas vezes maiores no grupo controle do que no grupo IVC. Não foram observados efeitos colaterais devido ao ascorbato, nem foram relatadas alterações no status do tumor em comparação com os controles.

### Fase de ensaios clínicos I

A segurança do ascorbato intravenoso foi abordada em estudos clínicos de Fase I publicados recentemente (Riordan, et al., 2005; Hoffer, et al., 2008; Monti, et al., 2012). O primeiro estudo de Fase I foi realizado com vinte e quatro pacientes com câncer terminal (principalmente câncer colorretal e hepático) (Riordan, et al., 2005). O estudo utilizou doses de até 710 mg/kg/dia.

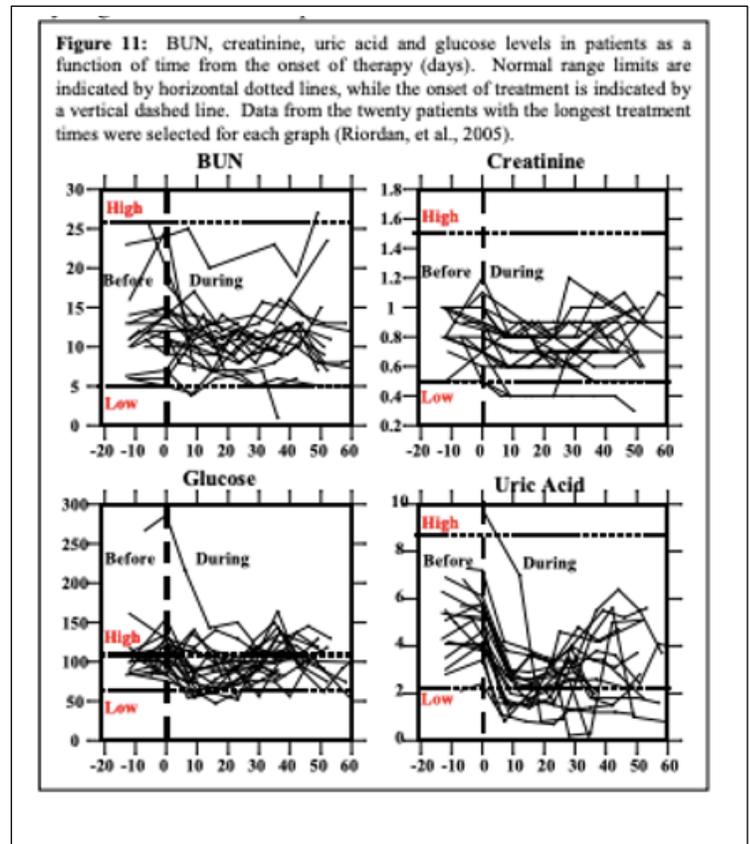
A Figura 11 mostra como os parâmetros associados à função renal mudaram ao longo do tratamento. Esses indicadores permaneceram estáveis ou diminuíram ao longo do tempo; isso é significativo, pois seria esperado que aumentassem durante o tratamento se o ascorbato tivesse um efeito prejudicial agudo na função renal. Os exames de sangue não sugeriram nenhum comprometimento da função renal, e um

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
 Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

paciente apresentou doença estável e continuou o tratamento por mais 48 semanas. Os efeitos adversos relatados foram principalmente menores (náuseas, edema, boca seca ou pele).

Dois pacientes com história de cálculos renais e um paciente que apresentou hipocalcemia. Esses pacientes eram geralmente deficientes em vitamina C no início do tratamento e as concentrações plasmáticas de ascorbato não excederam 3,8 mM.

No estudo de Hoffer et al. (Hoffer, et al., 208), vinte e quatro indivíduos com câncer avançado ou malignidade hematológica não passível de terapia padrão receberam IVC em doses variando de 0,4 g/kg a 1,5 g/kg (equivalente para um intervalo de 28 a 125 gramas em um adulto de 70 kg) três vezes por semana. Neste estudo, foram obtidas concentrações plasmáticas máximas superiores a 10 mM e não foram relatados efeitos colaterais graves. Os indivíduos que receberam doses mais altas mantiveram a qualidade de vida física, mas nenhuma resposta anticâncer objetiva foi relatada. No estudo de Monti e colaboradores (Monti et al., 2012), quatorze pacientes receberam IVC além do análogo de nucleosídeo gencitabina e do inibidor de tirosina quinase erlotinib. Os eventos adversos observados foram atribuídos a agentes quimioterápicos, mas não ao ascorbato, mas nenhuma eficácia adicional devido ao ascorbato foi observada.



Até agora, os estudos de Fase I indicam que o IVC pode ser administrado com segurança a pacientes com câncer terminal em altas doses (10 a 100 gramas ou mais), mas a eficácia anticancerígena do tipo relatado em estudos ainda não foi observada. Naturalmente, espera-se que os sujeitos terminais usados nos estudos de Fase I sejam os mais difíceis de tratar. Estudos de fase II, com durações mais longas, são necessários neste momento.

Problemas de segurança relatados na literatura

Evidências indicam que pacientes sem sinais prévios ou história de disfunção renal provavelmente não sofrerão efeitos deletérios em seus sistemas renais como resultado do ascorbato intravenoso (Riordan, et al., 2005). No entanto, nos casos em que existem problemas renais pré-existentes, recomenda-se cautela.

## O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica

Além disso, um cálculo renal se formou em um paciente com histórico de formação de cálculos (Riordan et al., 2005), um paciente com obstrução uretral bilateral e insuficiência renal sofria de neuropatia aguda por oxalato (Wong et al., 1994). Portanto, uma química sanguínea completa e um exame de urina são recomendados antes do início da terapia com ascorbato intravenoso.

Campbell e Jack (Campbell & Jack, 1979) relataram que um paciente morreu devido a necrose tumoral maciça e hemorragia após uma dose inicial de ascorbato intravenoso. que os níveis de G6PD sejam avaliados antes do início da terapia. O tratamento é contra-indicado em situações em que o aumento de fluidos, sódio ou agentes quelantes possam causar sérios problemas. Essas condições incluem insuficiência cardíaca congestiva, edema, ascite, hemodiálise crônica, sobrecarga incomum de ferro e hidratação inadequada ou volume de urina miccional (Rivers, 1987).

### O PROTOCOLO RIORDAN IVC

#### Critérios de Inclusão e Candidatos

- 1) Os candidatos incluem aqueles que falharam nos regimes de tratamento padrão; aqueles que procuram melhorar a eficácia de sua terapia padrão contra o câncer; aqueles que procuram diminuir a gravidade e a carcinogenicidade dos efeitos colaterais da terapia padrão do câncer; aqueles que tentam prolongar sua remissão com estratégias para melhorar a saúde; aqueles que recusam o tratamento padrão, mas desejam buscar tratamento primário alternativo.
- 2) O paciente (responsável legalmente reconhecido ou cuidador) deve assinar um termo de consentimento para tratamento ou autorização para tratamento de IVC. O paciente não deve ter um transtorno psiquiátrico significativo, ICC em estágio terminal ou outras comorbidades não controladas.
- 3) Obter linha de base e laboratório de triagem:
  - a) Perfil químico do soro com eletrólitos
  - b) Hemograma completo (CBC) com diferencial
  - c) G6PD de glóbulos vermelhos (deve ser normal)
  - d) Urinálise completa
- 4) Para avaliar adequadamente a resposta do paciente à terapia IVC, obtenha informações completas do registro do paciente antes de iniciar a terapia IVC:
  - a) Tipo de tumor e estadiamento, incluindo relatórios operatórios, relatórios de patologia, relatórios de procedimentos especiais e outras informações de estadiamento. (O reestadiamento pode ser necessário se houver recaída e progressão dos sintomas desde o diagnóstico).
  - b) Marcadores tumorais apropriados, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, PET, cintilografias ósseas e raios-X.
  - c) Tratamentos anteriores de câncer, a resposta do paciente a cada tipo de tratamento, incluindo efeitos colaterais.
  - d) O estado funcional do paciente com ECOG Performance Score.
  - e) Peso do paciente.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

Precauciones y efectos secundarios

En la experiencia de la Clínica Riordan que brindó más de 40,000 tratamientos de IVC en el lugar, los efectos secundarios de las dosis altas de IVC son raros. Sin embargo, hay precauciones y posibles efectos secundarios a considerar.

- 1) Descobriu-se o perigo de diabéticos em insulina interpretarem mal o glicosímetro do dedo. É importante alertar os profissionais de saúde que usam este protocolo para o tratamento do câncer em pacientes que também são diabéticos: altas doses intravenosas (IVC) de vitamina C em níveis de 15 gramas ou mais causarão um falso positivo nas tiras de glicose no sangue da punção digital (método eletroquímico) ler em vários glicosímetros (Jackson & Hunninghake, 2006). Dependendo da dose, leituras de glicose falso-positivas e às vezes "cetonas positivas" podem durar até oito horas após a infusão. O sangue colhido de uma veia e testado em laboratório usando o método de glicose sérica hexoquinase não é afetado! A tira eletroquímica não consegue distinguir entre ácido ascórbico e glicose em níveis elevados. A vitamina C oral não tem esse efeito. Avise os pacientes diabéticos sobre esta possível complicação! Diabéticos que desejam saber seu nível de açúcar no sangue devem coletar sangue de uma veia e analisá-lo no laboratório usando o método de determinação de glicose hexoquinase.
- 2) Necrose tumoral ou síndrome de lise tumoral foi relatada em um paciente após alta dose de VCI (Campbell & Jack, 1979). Por esse motivo, o protocolo sempre começa com uma pequena dose de 15 gramas.
- 3) Nefropatia aguda por oxalato (pedras nos rins) foi relatada em um paciente com insuficiência renal que recebeu uma VCI de 60 gramas. A função renal adequada, hidratação e capacidade de urinar devem ser documentadas antes de iniciar a terapia com altas doses de VCI. Em nossa experiência, entretanto, a incidência de cálculos de oxalato de cálcio durante ou após a VCI é insignificante (Riordan et al, 2005).
- 4) A hemólise foi relatada em pacientes com deficiência de G6PD quando administrado IVC de alta dose (Campbell, et al., 1975). O nível de G6PD deve ser avaliado antes de iniciar o IVC. (Na Clínica Riordan, as leituras de G6PD retornaram cinco casos de níveis anormalmente baixos. Pós-IVC em 25 gramas ou menos não mostraram hemólise ou efeitos adversos.)
- 5) A irritação do local IV pode ocorrer no local da infusão quando administrado em uma veia em vez de uma porta. Isto pode ser devido a uma taxa de infusão superior a 1,0 g/minuto. O protocolo sugere a adição de magnésio para reduzir a incidência de irritação e espasmo das veias.
- 6) Devido ao efeito quelante da VCI, alguns pacientes podem se queixar de tremores devido aos baixos níveis de cálcio ou magnésio. Um adicional de 1,0 mL de MgCl adicionado à solução IVC geralmente resolve isso. Se grave, pode ser tratada com uma injeção intravenosa de 10 ml de gluconato de cálcio, 1,0 ml por minuto.
- 7) Recomenda-se comer antes da infusão IVC para ajudar a reduzir as flutuações de açúcar no sangue.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer**

**Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

- 8) Dada a quantidade de fluido usado como veículo para a VCI, qualquer condição que possa ser adversamente afetada pela sobrecarga de fluido ou sódio (ascorbato IV é tamponado com hidróxido de sódio e bicarbonato) é uma contraindicação relativa; ou seja, insuficiência cardíaca congestiva, ascite, edema, etc.
- 9) Houve alguns relatos de sobrecarga de ferro com terapia com vitamina C. Tratamos um paciente com hemocromatose com alta dose de VCI sem efeitos adversos ou alterações significativas no estado do ferro.
- 10) Como em qualquer infusão IV, a infiltração no local é possível. Isso geralmente não é um problema com portas. Nossa equipe de enfermagem descobriu que o uso de agulhas borboleta nº 23 com inserção rasa é muito confiável com infiltrações raras (dependendo da condição das veias do paciente!)
- 11) A VCI só deve ser administrada por gotejamento endovenoso lento a uma taxa de 0,5 gramas por minuto. (Taxas de até 1,0 grama/minuto são geralmente toleráveis, mas é necessária observação cuidadosa. Os pacientes podem desenvolver náuseas, tremores e calafrios).
- 12) Nunca deve ser administrado por via intravenosa, pois a osmolaridade em altas doses pode causar esclerose de veias periféricas, nem deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. A tabela a seguir lista a osmolaridade calculada de várias quantidades de volume de fluido.

Nossa experiência mostrou que a maioria dos pacientes tolera uma osmolalidade inferior a 1.200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Uma taxa de infusão baixa (0,5 gramas IVC por minuto) também reduz a tonicidade, embora tão baixo quanto 1,0 gramas por minuto possa ser usado para atingir níveis mais altos de saturação pós-IVC. (Com esta dose, são recomendadas medições de osmolalidade sérica antes e depois.)

- 13) Atualmente usamos uma solução de ascorbato de sódio, MEGA-C-PLUS®, 500 mg/mL, faixa de pH 5,5-7,0 da Merit Pharmaceuticals, Los Angeles, CA, 90065.

| Ascorbate<br>Mass(g) → Vol <sup>l</sup> (cc)<br>( <sup>†</sup> 500 mg/mL stock) | Recommended Dilution and<br>Osmolarity |        |
|---|--|--------|
|   | Dilute                                 | mOsm/L |
| 15 g → 30 cc  | 250 mL Ringers                         | 909    |
| 25 g → 50 cc  | 500 mL Ringers                         | 795    |
| 50 g → 100 cc   | 500 mL H <sub>2</sub> O                | 1097   |
| 75 g → 150 cc   | 750ml H <sub>2</sub> O                 | 1088   |
| 100 g → 200 cc  | 1000 ml H <sub>2</sub> O               | 1085   |

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

| Treatment volume of Ascorbic acid | Solution Volume |               | Withdraw from solution and discard | remaining solution | Inject volume of AA into solution | Inject volume of MgCl <sub>2</sub> into solution | final volume | infusion rate | total infusion time |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|--------------|---------------|---------------------|
|                                   | Ringer Lactate  | Sterile water |                                    |                    |                                   |  |              |               |                     |
| 15 grams (30cc)                   | 250 cc          |               | 31cc                               | 219 cc             | 30 cc                             | 1 cc   | 250 cc       | 0.5-1.0 g/min | ~ 0.5 h             |
| 25grams (50cc)                    | 500cc           |               | 51cc                               | 449cc              | 50cc                              | 1cc  | 500cc        | 0.5-1.0 g/min | ~ 1 h               |
| 50 grams (100cc)                  |                 | 500cc         | 102cc                              | 398 cc             | 100 cc                            | 2cc  | 500cc        | 0.5-1.0 g/min | ~ 1.5 h             |
| 75 grams (150cc)                  |                 | 750cc         | 152cc                              | 598cc              | 150cc                             | 2cc  | 750cc        | 0.5-1.0 g/min | ~ 2.5 h             |
| 100grams                          |                 | 1000cc        | 202cc                              | 798cc              | 200cc                             | 2cc  | 1000cc       | 0.5-1.0 g/min | ~ 3.5 h             |

Administração de IVC

Após todas as precauções listadas acima terem sido tomadas e o consentimento informado do paciente ter sido obtido, o médico responsável pela administração inicia uma série de três infusões consecutivas de VCI em doses de 15, 25 e 50 gramas seguidas de níveis plasmáticos de vitamina C. pós VCI para determinar a carga oxidativa para esse paciente para que os IVCs subsequentes possam ser dosados de maneira ideal.

As três infusões iniciais são monitoradas pelos níveis plasmáticos de vitamina C pós-infusão de CIV. Conforme observado acima (Scientific Rational), pesquisas e experiências mostraram que o objetivo terapêutico de atingir uma concentração plasmática máxima de ~20 mM (350-400 mg/dL) é mais eficaz. (Nenhum aumento de toxicidade foi observado para níveis plasmáticos de vitamina C pós-CVI até 780 mg/dL). com níveis mais altos de estresse oxidativo existente, presumivelmente devido ao aumento da carga tumoral, danos de quimioterapia/radiação, infecção oculta ou outros danos oxidativos, como tabagismo.

Após todas as precauções listadas acima terem sido tomadas e obtido o consentimento informado do paciente, ou o médico responsável pela administração iniciar uma série de três infusões consecutivas de IVC em doses de 15, 25 e 50 gramas seguidas de níveis plasmáticos de vitamina C. IVC para determinar a carga oxidativa para este paciente para que os IVCs subsequentes possam ser dosados de forma ideal.

As três infusões iniciais foram monitoradas pelos níveis plasmáticos de vitamina C após a infusão IVC. Conforme observado acima (Scientific Rational), pesquisas e experiências mostram que o objetivo terapêutico de atingir uma concentração plasmática máxima de ~20 mM (350-400 mg/dL) é mais eficaz.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

(Nenhum aumento na toxicidade foi observado para níveis plasmáticos de vitamina C pós-CVI acima de 780 mg/dL). com níveis mais altos de estresse oxidativo existente, presumivelmente devido ao aumento da carga tumoral, danos de quimioterapia/radiação, infecção oculta ou outros danos oxidativos, como tabagismo.

Se após quatro infusões, a dose pós-CVI permanecer subterapêutica, o paciente pode ter uma infecção oculta, pode estar fumando secretamente ou pode ter progressão do tumor. Enquanto essas possibilidades estão sendo abordadas, o médico pode optar por aumentar a frequência de VCI de 100 gramas para três vezes por semana. Doses de infusão superiores a 100 gramas não são recomendadas sem a realização de testes de osmolalidade sérica antes e após as infusões para ajustar adequadamente a taxa de infusão para manter uma faixa de osmolalidade quase fisiológica.

Se doses mais altas não forem toleradas, ou se houver progressão do tumor apesar de atingir a faixa terapêutica, doses mais baixas ainda podem aumentar os benefícios biológicos da VCI, incluindo melhora da resposta imune, redução da dor, aumento do apetite e aumento do bem-estar. sendo.

Pacientes muito jovens, como crianças, e pacientes obesos muito grandes requerem dosagem especial. Pacientes pequenos < 110 lbs. com pequenas cargas tumorais e sem infecção, infusões de 25 gramas de vitamina C 2 vezes por semana podem ser necessárias para manter a faixa terapêutica. Pacientes grandes > 220 lbs. o Pacientes com grandes cargas tumorais ou infecção são mais propensos a necessitar de infusões de 100 gramas de IVC 3 vezes por semana. Os níveis plasmáticos pós-CVI servem como um excelente guia clínico para esta dosagem específica.

Em nossa experiência, a maioria dos pacientes com câncer requer infusões de VCI de 50 gramas 2-3 vezes por semana para manter os níveis plasmáticos terapêuticos de VCI. Todos os pacientes que atingirem a faixa terapêutica devem continuar a ser monitorados mensalmente com níveis plasmáticos pós-IVC para garantir que esses níveis sejam mantidos a longo prazo. Aconselhamos os pacientes a suplementar por via oral com pelo menos 4 gramas de vitamina C diariamente, especialmente nos dias em que as infusões não são administradas, para ajudar a prevenir um possível “efeito rebote” de vitamina C. base de caso.

## **CONCLUSÕES**

A vitamina C pode ser administrada com segurança por infusão intravenosa em doses máximas de 100 gramas ou menos, desde que sejam seguidas as precauções descritas neste relatório. Nessas doses, as concentrações plasmáticas máximas de ascorbato podem exceder 20 mM.

Existem vários benefícios potenciais de dar IVC a pacientes com câncer que o tornam uma opção ideal de tratamento adjuvante:

## O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica

- Os pacientes com câncer geralmente ficam sem vitamina C, e a VCI fornece um meio eficaz de restaurar os estoques de tecido.
- O IVC demonstrou melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer usando uma variedade de métricas.
- A VCI reduz a inflamação (medida pelos níveis de proteína c-reativa) e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias.
- Em altas concentrações, o ascorbato é preferencialmente tóxico para as células tumorais e é um inibidor da angiogênese.

O próximo passo fundamental na pesquisa sobre o uso de IVC para câncer seriam estudos de fase II, alguns dos quais estão em andamento. O IVC também pode ter uma variedade de outras aplicações, incluindo combater infecções, tratar artrite reumatóide e tratar TDAH e outras doenças mentais nas quais a inflamação pode desempenhar um papel.

### REFERÊNCIAS

- Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Oxidação de células estromais: um mecanismo pelo qual os tumores obtêm vitamina C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.
- Ashino, H. et al., 2003. Nova função do ácido ascórbico como fator angiostático. *Angiogenesis*, Volume 6, pp. 259-69.
- Belin, S. et al., 2009. O efeito antiproliferativo do ácido ascórbico está associado à inibição de genes necessários à progressão do ciclo celular. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.
- Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Morte sinérgica de células de carcinoma de ascite de Ehrlich por ascorbato e 3-amino-1,2,4-triazol. *Oncology*, Volume 23, pp. 33-43.
- Berlin, S. et al., 2009. O efeito antiproliferativo do ácido ascórbico está associado à inibição de genes necessários para a progressão do ciclo celular. *PLoS ONE*, Volume 4, págs. E44-0.
- Block, K. et al., 2008. Impacto da suplementação antioxidante na toxicidade quimioterápica: uma revisão sistemática das evidências de ensaios clínicos randomizados. *Int J Câncer*, Volume 123, pp. 1227-39.
- Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Ascorbato suplementar no tratamento de suporte do câncer: Prolongamento dos tempos de sobrevivência no câncer humano terminal. *PNAS EUA*, Volume 73, pp. 3685-9.
- Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Ácido ascórbico e câncer, uma revisão. *Câncer Res*, Volume 39, pp. 663-81.
- Campbell, A. & Jack, T., 1979. Reações agudas à terapia com ácido mega ascórbico em doenças malignas. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.
- Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Carta: hemólise induzida por ácido ascórbico numa deficiência de G-6-PD. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.
- Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Efeitos da administração de alta dose de ascorbato no crescimento do tumor L-10 em cobaias. *PRHSJ*, Volume 24, pp. 145-50.
- Casciari, J., Riordan, NSTMX, Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Citotoxicidade de ascorbato, ácido lipóico e outros antioxidantes em tumores in vitro de fibra oca. *Br. J. Câncer*, Volume 84, pp. 1544-50. Chen, Q. et

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

- al., 2008. Doses farmacológicas de ascorbato atuam como um pró-oxidante e diminuem o crescimento de xenoinxertos tumorais agressivos em camundongos. *PNAS EUA*, Volume 105, pp. 11105-9.
- Chen, Q. et al., 2005. Concentrações farmacológicas de ácido ascórbico matam seletivamente as células cancerosas: ação como pró-droga para fornecer peróxido de hidrogênio aos tecidos. *PNAS USA*, Volume 205, pp. 13604-13609.
- Creagan, E. et al., 1979. Falha da terapia com altas doses de vitamina C (ácido ascórbico) para beneficiar pacientes com câncer avançado : um estudo controlado . *NEJM*, Volume 301, pp. 687-690.
- Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. O uso de antioxidantes com quimioterapia de primeira linha em dois casos de câncer de ovário . *Am J Coll Nutr*, Volume 22, pp. 118-23.
- Du, J. et al., 2010. Mecanismos de citotoxicidade induzida por ascorbato no câncer de pâncreas . *Clin Cancer Res*, Volume 16, pp. 509-20.
- Espey, M. et al., 2011. Ascorbato farmacológico sinergiza com gencitabina em modelos pré-clínicos de câncer pancreático . *Free Radic Biol Med*, Volume 50, pp. 1610-19.
- Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Comentário re: vitamina C antagoniza os efeitos citotóxicos da quimioterapia. *Cancer Research*, Volume 69, p. 8830.
- Frei, B. & Lawson, S., 2008. Vitamina C e câncer revisitados. *PNAC EUA*, Volume 105, pp. 11037-8.
- Fromberg, A. et al., 2011. O ascorbato exerce efeitos antiproliferativos através da inibição do ciclo celular e sensibiliza as células tumorais para drogas citostáticas. *Cancer Chemother Pharmacol*, Volume 67, pp. 1157-66.
- Fujita, K. et al., 1982. Redução da toxicidade da adriamicina por ascorbato em ratinhos e cobaias. *Câncer Res*, Volume 309-16, p. 42.
- Geeraert, L., 2012. *CAM-Cancer Consortium. Vitamina C intravenosa em altas doses* . [Online] Disponível em: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitamin-C> .
- Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Níveis de tecido e dosagem ideal de vitamina C em cobaias . *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.
- Gonzalez, M. et al., 2002. Inibição da proliferação de células de carcinoma de câncer de mama humano por ascorbato e cobre. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.
- Heaney, M. et al., 2008. A vitamina C antagoniza os efeitos citotóxicos de drogas antineoplásicas . *Câncer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.
- Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Ácido ascórbico: funções biológicas e relação com o câncer. *JNCI*, Volume 83, pp. 547-50.
- Hoffer, L. et al., 2008. Ensaio clínico de Fase I de i.v. ácido ascórbico em malignidade avançada . *Ana Oncol*, Volume 1969-74, p. 19.
- Hoffman, F., 1985. Requisitos de micronutrientes de pacientes com câncer. *Câncer*, 55 (Supl. 1), pp. 145-50.
- Hornig, D., 1975. Distribuição de metabólitos de ácido ascórbico e análogos no homem e nos animais. *Ann NY Acad Sei*, Volume 258, pp. 103-18.
- Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. Leituras de glicose no sangue falsas positivas após altas doses intravenosas de vitamina C. *J Ortho Med*, Volume 21, pp. 188-90.
- Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. Alta dose intravenosa de vitamina C e longa sobrevivência de um paciente com câncer de cabeça e pâncreas. *J Ortho Med*, Volume 10, pp. 87-8.
- Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Concentrações de ácido ascórbico em leucócitos e órgãos selecionados de cobaias em resposta ao aumento da ingestão de ácido ascórbico . *Am J Clin Nutr*, Volume 27, pp. 368-72.
- Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. A relação do nível sanguíneo de ácido ascórbico com as concentrações teciduais desta vitamina e a histologia dos dentes incisivos na cobaia. *J Nutrition*, Volume 28, pp. 347-58.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

- Kurbacher, C. et al., 1996. O ácido ascórbico (vitamina C) melhora a atividade antineoplásica da doxorubicina, cisplatina e paclitaxel em células de carcinoma de mama humano in vitro. *Câncer Lett*, Volume 103, pp. 183-9.
- Levine, M. et al., 1996. Farmacocinética da vitamina C em voluntários saudáveis: evidência para uma ingestão dietética recomendada. *PNAS USA*, Volume 93, pp. 3704-9.
- Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. O significado da proteína c-reativa plasmática em pacientes com níveis séricos elevados de antígeno prostático específico. *Urological Sci*, Volume 21, pp. 88-92.
- Heaney, M. et al., 2008. A vitamina C antagoniza os efeitos citotóxicos de drogas antineoplásicas. *Câncer Res.*, Volume 68, pp. 8031-8.
- McCormick, W., 1959. Câncer: uma doença do colágeno, secundária à deficiência nutricional. *Arco. Pediatra*, Volume 76, pp. 166-171.
- Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Inibição do ascorbato da angiogênese em anéis aórticos ex vivo e plugues Matrigel subcutâneos in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.
- Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Efeito da vitamina C intravenosa em altas doses na inflamação em pacientes com câncer. *J Trans Med*, Volume 10, pp. 189-99.
- Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Efeito anti-angiogênico de altas doses de ácido ascórbico. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.
- Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Efeitos de altas doses de ácido ascórbico intravenoso sobre o nível de inflamação em pacientes com artrite reumatóide. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pp. 26-32.
- Moertel, C. et al., 1985. Alta dose de vitamina C versus placebo no tratamento de pacientes com câncer avançado que não têm quimioterapia prévia: uma comparação randomizada duplo-cega. *NEJM*, Volume 312, pp. 137-41.
- Monti, D. et al., 2012. Avaliação da fase I de ácido ascórbico intravenoso em combinação com gencitabina e erlotinib em pacientes com câncer de pâncreas metastático. *PLoS One*, Volume 7, p. e29794.
- Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolongamento dos tempos de sobrevivência de pacientes com câncer terminal pela administração de grandes doses de ascorbato. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pp. 103-13.
- Okunieff, P. & Suit, H., 1987. Toxicidade, modificação da sensibilidade à radiação e efeitos combinados de ácido ascórbico com misonidazol in vivo em fibrossarcomas murinos FSall. *JNCI*, Volume 79, pp. 377-81.
- Padayatty, S. et al., 2006. Vitamina C intravenosa como terapia contra o câncer: três casos. *CMAJ*, Volume 174, pp. 937-42.
- Padayatty, S. & Levine, M., 2000. Reavaliação do ascorbato no tratamento do câncer: evidências emergentes, mentes abertas e serendipidade. *J Am Coll Nutr.*, Volume 19, pp. 423-5.
- Padayatty, S. et al., 2010. Vitamina C: uso endovenoso por médicos complementares e alternativos e efeitos adversos. *PLoS ONE*, Volume 5, p. 11414.
- Padayatty, S. et al., 2004. Farmacocinética da vitamina C: implicações para uso oral e intravenoso. *Ana Estagiário Med.*, Volume 140, pp. 533-37.
- Page, E. et al., 2007. Hipóxia induzível factor-1 (alfa) estabilização em condições não-hipóxicas: papel da oxidação e depleção de ascorbato intracelular. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pp. 86-94.
- Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. O ácido ascórbico farmacológico suprime o crescimento de tumores singênicos e metástases no câncer de próstata refratário a hormônios. *In Vivo*, Volume 2012, pp. 249-55.

**O Protocolo Riordan IVC para Cuidados Adjuvantes do Câncer  
Ascorbato intravenoso como agente modificador da resposta quimioterápica e biológica**

- Raloff, J., 2000. Os antioxidantes podem ajudar os cânceres a prosperar. *Science News*, Volume 157, p. 5.
- Riordan, H. et al., 2005. Um estudo clínico piloto de ascorbato intravenoso contínuo em pacientes com câncer terminal. *PR Health Sci J*, Volume 24, pp. 269-76.
- Riordan, H. et al., 2003. Ácido ascórbico intravenoso : protocolo para sua aplicação e uso. *PR Saúde Sci. J.*, Volume 22, pp. 225-32.
- Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. Alta dose intravenosa de vitamina C no tratamento de um paciente com carcinoma de células renais do rim. *J Ortho Med*, Volume 13, pp. 72-3. Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Vitamina C intravenosa em um paciente com câncer terminal. *J Ortho Med*, Volume 11, pp. 80-2.
- Riordan, N., Roirdan, H. & Meng, X., 1995. Ascorbato intravenoso como agente quimioterapêutico citotóxico de tumor. *Hipóteses Med*, Volume 44, pp. 207-13.
- Rivers, J., 1987. Segurança da ingestão de vitamina C de alto nível. In: Terceira Conferência sobre Ácido Ascórbico. *Ann NY Acad Sei*, Volume 489, pp. 95-102.
- Shinozaki, K. et al., 2011. O ácido ascórbico aumenta a apoptose induzida por radiação em uma linhagem de células de leucemia humana HL60 . *J Ratiat Res*, Volume 52, pp. 229-37.
- Simone, C., Simone, NSV & CB, S., 2007. Antioxidantes e outros nutrientes não interferem com quimioterapia ou radioterapia e podem aumentar a sobrevida, parte 1. *Atlern Ther Health Med*, Volume 13, pp. 22-8.
- St. Sauver, J. et al., 2009. Associações entre proteína c-reativa e hiperplasia prosaica benigna resultados do trato urinário inferior em uma coorte de base populacional. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pp. 1281-90.
- Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potenciação da radioterapia por pré-tratamento não tóxico com vitaminas C e K3 combinadas em camundongos portadores de tumor sólido transplantável . *Anticancer Res*, Volume 16, pp. 499-503.
- Verrax, J. et al., 2004. O ascorbato potencializa a citotoxicidade da menadiona levando a um estresse oxidativo que mata as células cancerosas por uma forma de morte celular independente da capsase-3 não apoptótica. *Apoptose*, Volume 9, pp. 223-33.
- Verrax, J. & Calderon, P., 2009. As concentrações farmacológicas de ascorbato são alcançadas por administração parenteral e exibem efeitos antitumorais . *Free Radic Biol Med*, Volume 47, pp. 32-40.
- Vollbracht, C. et al., 2011. A administração intravenosa de vitamina C melhora a qualidade de vida em pacientes com câncer de mama durante quimio-radioterapia e cuidados posteriores: resultados de um estudo de coorte epidemiológico retrospectivo, multicêntrico na Alemanha. *In Vivo*, Volume 82, pp. 983-90.
- Wong, K. et al., 1994. Nefropatia por oxalato aguda após uma dose intravenosa maciça de vitamina C. *Aust ZN J Med*, Volume 24, pp. 410-1.
- Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. Mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer terminal após administração de altas doses de vitamina C. *Korean Med Sci*, Volume 22, pp. 7-11.
- Yeom, C. et al., 2009. A administração de alta concentração de ácido ascórbico inibe o crescimento tumoral em camundongos BALB/C implantados com células cancerosas de sarcoma 180 através da restrição da angiogênese. *J Transl Med*, Volume 7, p. 70.