

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE PRODUTOS NATURAIS NO COMBATE AO CÂNCER

DRUG EVALUATION OF NATURAL PRODUCTS IN THE FIGHT AGAINST CANCER

Washington Luís Oliveira Leite¹
Abrahão Alves de Oliveira Filho²

RESUMO: O câncer é uma das doenças que mais causam temor na sociedade, por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor, é caracterizado como crescimento descontrolado de células. Estimativas apontam, que a carga do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Os agentes supressores de câncer são os mais procurados para o desenvolvimento de novos fármacos, pois atuam após a instalação da doença. Este estudo consiste, em uma revisão sobre o uso farmacológico de produtos naturais no combate ao câncer. Para isto, foi realizada uma busca de dados na literatura nacional e internacional através das bases de dados Scielo, Lilacs e Medline/Pubmed. Foi observado que a descoberta de anticancerígenos de origem vegetal tem incentivado as pesquisas nessa área, pela busca de fármacos mais potentes e menos tóxicos, pois muitos dos descobertos até o momento deixam a desejar em relação à segurança, como o Brasil apresenta uma vasta flora, e a maioria dos fármacos desenvolvidos até o momento são de origem vegetal, o país experimenta um momento favorável ao desenvolvimento de pesquisas mais ousadas e inovadoras.

Palavras-chaves: Produtos naturais, câncer, tratamento.

ABSTRACT: *Cancer is one of the diseases that cause fear in society by becoming a stigma of death and pain, is characterized as uncontrolled cell growth. Estimates indicate that the cancer burden will continue to increase in developing countries and will grow even more in developed countries preventive measures are not widely applied. The suppressive agents of cancer are the most popular for the development of new drugs because they act after the onset of illness. This study consists in a review of the pharmacological use of natural products in the fight against cancer. For this, a data search was performed in the national and international literature through*

¹ Farmacêutico Generalista; Especialista em Farmacologia e Dispensação Farmacêutica pelo Instituto Brasil de Pós - Graduação, Capacitação e Assessoria; e-mail: washingtonluis03@yahoo.com.br.

² Farmacêutico - Bioquímico; Mestre em Farmacologia; Orientador; e-mail: abrahao.farm@gmail.com.

Scielo, Lilacs and Medline / Pubmed. It was observed that the discovery of anticancer vegetable origin has encouraged research in this area, the search for more potent and less toxic, because many of the discovered yet fall short in relation to safety, as Brazil has a vast flora, and most drugs developed to date are of plant origin, country experiences a favorable development of the boldest and most innovative research time.

Keywords: *natural products, cancer, treatment.*

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais causam temor na sociedade, por ter se tornado um estigma de mortalidade e dor. Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia maligna, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células. Com a constante multiplicação celular, há a necessidade de que novos vasos sanguíneos sejam formados para que haja a nutrição destas células. A manutenção e o acúmulo de massa dessas células formam os tumores malignos e elas também podem adquirir a capacidade de se desprenderem do tumor e de migrarem, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases (ALMEIDA *et al.*, 2005).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc, do inglês International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A carga do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas (INCA, 2014). No Brasil, a estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em conseqüência do crescimento e do envelhecimento da população (INCA, 2014).

O Brasil, com a grandeza de seu litoral, de sua flora e, sendo o detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, não pode abdicar de sua vocação para os produtos naturais (PINTO *et al.*, 2002). O uso de plantas no tratamento e na cura de enfermidades é tão antigo quanto à espécie humana

(MACIEL *et al.*, 2002). Dada a importância das plantas para a medicina da época, a Química e a Medicina passaram a ter uma estreita relação. Desta forma, muitas substâncias ativas foram conhecidas e introduzidas na terapêutica, permanecendo até hoje como medicamentos (VIEGAS JÚNIOR *et al.*, 2006), o que foi um passo decisivo para a criação da indústria farmacêutica (COSTA, 2009).

A descoberta de anticancerígenos de origem vegetal tem incentivado as pesquisas nessa área. Um dos exemplos mais importantes é o da *Catharanthus roseus*, conhecida também como Vinca. A confirmação da atividade nesses modelos levou ao isolamento dos alcalóides derivados da vinca. Entre outras amostras vegetais, o mais importante foi a descoberta do paclitaxel, isolado da casca do teixo (*Taxus baccata* L. e *Taxus brevifolia* Nutt) (BRANDÃO *et al.*, 2010). Com o sucesso do paclitaxel, a busca por novos produtos naturais recebeu especial atenção de diferentes grupos de pesquisas. As epotilonas A e B. Estes compostos foram isolados a partir de extratos de cultura da degradação de celulose pela bactéria *Sorangium cellulosum* (SOUZA, 2004).

Como dito anteriormente, o câncer é uma das doenças que mais vem causando temor na população, estimativas mostram que sua incidência tende a aumentar em países em desenvolvimento. O uso de produtos naturais no tratamento de enfermidades vem desde antiguidade, o que leva a busca pela cura na vasta flora que o Brasil apresenta. Assim, tendo em vista a grande perspectiva em relação à descoberta de produtos naturais no combate ao câncer é de grande interesse um melhor conhecimento sobre esta área, a fim de se elucidar sua terapêutica, eficácia e segurança.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma breve revisão na literatura sobre a avaliação farmacológica dos produtos naturais no tratamento do câncer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a importância dos produtos naturais;
- Conhecer os produtos naturais que atuam no combate ao câncer;
- Relatar sua utilização terapêutica, bem como, mecanismo de ação, eficácia e segurança;
- Mostrar as perspectivas no tratamento do câncer com uso de produtos naturais.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica sobre o tema Avaliação Farmacológica de Produtos Naturais no combate ao Câncer, cujo objetivo principal foi apresentar uma revisão sobre o uso farmacológico destes produtos naturais no combate ao câncer.

A coleta de dados foi feita por meio de documentação indireta, com uma extensa pesquisa bibliográfica em artigos científicos da área de interesse. Para isto, foi realizada uma busca de dados na literatura nacional e internacional através das bases de dados Scielo, Lilacs e Medline/Pubmed, a partir de palavras-chave relacionadas ao tema, tais como: produtos naturais, câncer, tratamento do câncer.

Essas palavras foram utilizadas isoladamente e em várias combinações, a fim de se restringir a busca ao assunto de interesse.

Dois critérios foram estabelecidos para o refinamento dos resultados: a abrangência temporal dos estudos e o idioma. Foram considerados todos os artigos presentes na literatura, nos idiomas português e inglês, referentes ao tema. Estes incluíram os de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais. O período da coleta de dados aconteceu entre os meses de março e julho de 2014. Em seguida, todas as bibliografias selecionadas foram analisadas e catalogadas de forma a reunir informações necessárias e úteis à elaboração do texto de revisão. Isto permitiu a organização de todo o conteúdo encontrado na literatura, com anotações de citações, apresentação das principais idéias dos autores lidos, bem como, localização das informações lidas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER

Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia maligna, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas (ALMEIDA *et al.*, 2005). O processo de carcinogênese, em geral se dá lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor visível. O câncer é mais comum em pessoas de idade avançada, devido ao acúmulo de mutações e outros danos oxidativos nas células. Soma-se ainda o declínio da atividade antioxidante e do sistema imune, o que compromete o combate às células que sofrem mutação (HEGEDUS, 2000 apud GOMES, 2008).

Segundo Almeida *et al.* (2005), os fatores de risco de câncer podem ser encontrados no meio ambiente ou podem ser hereditários. A maioria dos casos (cerca de 80%) está relacionada ao meio ambiente, onde encontramos um grande

número de fatores de risco. Entende-se por ambiente, o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (quando insalubre), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida) e o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos). As mudanças provocadas no meio ambiente pelo próprio homem, os hábitos e estilos de vida adotados pelas pessoas podem determinar os diferentes tipos de câncer. Com a constante multiplicação celular, há a necessidade de que novos vasos sanguíneos sejam formados para que haja a nutrição destas células, em um processo denominado angiogênese. A manutenção e o acúmulo de massa dessas células formam os tumores malignos e elas também podem adquirir a capacidade de se desprenderem do tumor e de migrarem, invadindo inicialmente os tecidos vizinhos, podendo chegar ao interior de um vaso sanguíneo ou linfático e, através destes, disseminarem-se, chegando a órgãos distantes do local onde o tumor se iniciou, formando as metástases.

4.2 PROCESSO DE CARCINOGENÊSE

A metástase caracteriza-se pelo processo de disseminação do tumor para locais distantes, dando origem a novos tumores (LEMKE; WILLIAMS, 2008).

De acordo com Almeida *et al.* (2005), esse processo passa por vários estágios antes de chegar ao tumor: Estágio de iniciação, estágio de promoção, estágio de progressão.

Carcinomas: São os tipos mais comuns de câncer, originando-se de células que revestem o corpo, incluindo a pele (ectodermis) e uma série de revestimentos internos (endodermis), como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, e os revestimentos dos dutos mamários, próstata e pâncreas. Há também os carcinosarcomas, tumores geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos embrionários e os teratomas, derivados de três tipos de tecidos embrionários (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Sarcoas: Originam-se de tecidos de suporte em vez dos de revestimento, tais como ossos, tecido gorduroso, músculo e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Linfomas: Originam-se de células conhecidas como linfócitos, encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e sangue. Os linfomas são divididos em Hodgkin e não-Hodgkin, de acordo com o tipo de célula afetada (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Leucemia: Este câncer origina-se de células da medula óssea que produzem as células sanguíneas brancas. Na leucemia ocorre uma concentração muito elevada de glóbulos brancos (de cerca de 7,5. 10³/mm³ para 105-106/mm³) causando problemas nos quais as células anormais não funcionam apropriadamente, além de restringirem o espaço da medula óssea para que novas células sejam produzidas (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Mielomas: Malignidades nas células plasmáticas da medula óssea que produzem os anticorpos (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Tumores das células germinativas: Desenvolvem-se a partir de células dos testículos e/ou dos ovários, responsáveis pela produção de esperma e óvulos (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Melanomas: Originam-se das células da pele que produzem pigmento, os melanócitos.

Gliomas: Originam-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal. Raramente ocorre metástase (ALMEIDA *et al.*, 2005).

Neuroblastomas: Tumor geralmente pediátrico (8 milhões de crianças até 15 anos de idade por ano; 80% dos casos com até 4 anos de idade) derivado de células malignas embrionárias advindas de células neuronais primordiais, desde gânglios simpáticos até medula adrenal e outros pontos (ALMEIDA *et al.*, 2005).

4.3 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

É incontestável que o câncer é hoje, no Brasil, um problema de saúde pública, cujo controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões, desde as mais desenvolvidas - cultural, social e economicamente - até as mais desiguais. A estimativa para o ano de 2014, que será válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. O câncer de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (INCA, 2014).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc, do inglês International Agency for Research on Cancer), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo, em 2012. A carga do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais em países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população (INCA, 2014).

4.4 TRATAMENTO DO CÂNCER

Alguns tipos de câncer podem ser evitados pela eliminação da exposição aos fatores determinantes. Se o potencial de malignidade for detectado antes de as células tornarem-se malignas, ou numa fase inicial da doença, tem-se uma condição

mais favorável para seu tratamento e, conseqüentemente, para sua cura (INCA, 2014).

Devido à relativa semelhança entre células malignas e normais do corpo, o grande desafio para o tratamento de cânceres é a distinção entre essas células (BRANDÃO *et al.*, 2012). Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Mais recentemente tem-se usado a terapia de fotorradiação com derivados hematoporfirínicos (HTP) e a imunoterapia, sendo que o objetivo de cada um destes tratamentos é erradicar o câncer, normalmente por meio da terapia combinada, onde é associado mais que um tipo de tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2005). A maioria dos casos consiste na combinação de diferentes técnicas como, por exemplo, cirurgia e quimioterapia. Baseia-se na busca por destruição das células neoplásicas, que têm como característica o fato de se dividirem muito mais rápido que a maioria das células normais (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Segundo Brandão *et al.* (2012), os agentes hoje conhecidos com ação sobre o câncer podem ser classificados em dois grupos. O primeiro é constituído por aqueles que inibem a iniciação do processo carcinogênico e o segundo, por aqueles que inibem a proliferação celular durante as fases de promoção e progressão do câncer. No primeiro grupo pode ser citado o exemplo do consumo regular de chá verde, *Camellia sinensis*, no Oriente. Observa-se que nessa região a incidência de câncer de cólon e mama é muito mais baixa comparada com dados do Ocidente, podendo ser justificado pelos flavonóides e outros compostos fenólicos presentes no chá verde, especialmente a 3-galato-epigallocatequina, que possuem atividade comprovada em diversos sistemas fisiológicos. Enquanto que os agentes supressores de câncer são os mais procurados para o desenvolvimento de novos fármacos, pois atuam após a instalação da doença.

Medidas preventivas devem ser implementadas agora para reduzir a carga do câncer, como as estratégias para o controle do tabagismo, relacionado ao câncer de pulmão, entre outros; a promoção da alimentação saudável, para a prevenção dos cânceres de estômago e intestino, entre outros; a vacinação para Papiloma Vírus Humano (HPV) e hepatite, contra o câncer do colo do útero e de fígado. De igual modo, a adoção de estilos de vida mais saudáveis, como uma alimentação adequada e a prática de atividade física, permitirá um melhor controle dos cânceres

de mama, próstata e intestino. Essas medidas crescem em importância, principalmente em países como o Brasil, que se encontra em um processo de transição econômica, o que o faz ganhar, progressivamente, o ônus global do câncer observado em países economicamente desenvolvidos (INCA, 2014).

4.5 PRODUTOS NATURAIS E O TRATAMENTO DO CÂNCER

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos imemoriais. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folha talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais (VIEGAS JÚNIOR *et al.*, 2006). O Brasil, com a grandeza de seu litoral, de sua flora e, sendo o detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, não pode abdicar de sua vocação para os produtos naturais (PINTO *et al.*, 2002). O conhecimento sobre plantas medicinais simboliza muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos (MACIEL *et al.*, 2002). Estudos com plantas medicinais ainda não receberam no Brasil, a atenção que o tema merece das agências financiadoras, embora já exista uma massa crítica de pesquisadores qualificados nas áreas de química e farmacologia. Até o presente momento, não houve um processo coordenado de todos os atores (indústria, farmacólogos, fotoquímicos, químicos sintéticos, farmacêuticos, médicos, etc.) visando o desenvolvimento de fármacos a partir de plantas (PINTO *et al.*, 2002). Apesar disso, grande parte dos medicamentos encontrados no mercado é derivada direta ou indiretamente de vegetais, micro-organismos, organismos marinhos, vertebrados e invertebrados terrestres (BRANDÃO *et al.*, 2012).

A maioria (60%) dos fármacos anticâncer introduzida na terapêutica nas últimas décadas tem sua origem nos produtos naturais (COSTA-LOTUFO, 2010), mostrando que essa fonte é muito importante nos estudos de desenvolvimento de novos medicamentos (BRANDÃO *et al.*, 2012). Os produtos naturais também se destacaram economicamente pelo uso como corantes (COSTA, 2009).

Metodologias recentes cada vez mais modernas de isolamento e identificação de compostos de fontes naturais têm propiciado aumento no número de novas estruturas químicas bioativas para inúmeras indicações terapêuticas (BRANDÃO *et al.*, 2012). As principais classes de constituintes químicos de plantas que podem ser detectadas com a aplicação de testes analíticos padrões são: ácidos graxos; terpenóides; esteróides; fenóis; alcalóides, cumarinas e flavonóides (MACIEL *et al.*, 2002).

A descoberta de novos anticancerígenos de origem vegetal tem incentivado as pesquisas nessa área. Com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam o avanço da doença (BRANDÃO *et al.*, 2012).

4.6 ANTICANCERÍGENOS DERIVADOS DE PLANTAS

Na área do câncer, os compostos desenvolvidos têm tido fundamental importância, já que os produtos naturais respondem por aproximadamente 60 % de todas as moléculas desenvolvidas, sejam elas produtos naturais, ou derivados destes (KINGHORN *et al.*, 2011).

Substâncias extraídas de plantas com atividade contra o câncer exercem seus efeitos interagindo com proteínas e microtúbulos. Estes últimos são longos filamentos em forma de tubo formado por polímeros de proteínas que são componentes chaves do citoesqueleto e essenciais em células eucarióticas. São essenciais para o desenvolvimento e a forma das células, transportes de componentes, sinalização celular e no processo de mitose em que os cromossomos duplicados de uma célula são separados em dois idênticos antes da clivagem em duas células filhas. Esse processo requer o equilíbrio dinâmico entre organização e desorganização dos microtúbulos, portanto qualquer distúrbio nesse equilíbrio pode causar a interrupção da mitose e consequente morte da célula (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Microtúbulos são formados por heterodímeros de α -tubulina e β -tubulina arranjados em forma de filamentos delgados. A função desses microtúbulos na mitose e divisão celular faz dos mesmos importantes alvos para busca de agentes anticancerígenos. Entre os anticancerígenos que atuam por tal mecanismo, podem ser citados os alcalóides da Vinca, os taxanos e a colchicina (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Antimitóticos que atuam em microtúbulos podem ser classificados em dois grupos. O primeiro refere-se aos desestabilizadores de microtúbulos, inibindo a polimerização dos mesmos por ligação à tubulina e, o segundo grupo é conhecido como estabilizadores de microtúbulos, que estimulam a polimerização e inibem a despolimerização. Portanto, a ação desses anticancerígenos suprime a dinâmica dos microtúbulos, o que resulta em lentidão ou bloqueio da mitose na transição da metáfase para anáfase e indução da apoptose (BRANDÃO *et al.*, 2012).

4.7 DERIVADOS DA VINCA

Os alcalóides da vinca induzem a despolimerização dos microtúbulos (MA E WANG, 2009; NOBILI *et al.*, 2009; GLIGOROV E LOTZ, 2004), Atuam ligando-se às β -tubulinas inibindo a polimerização. Os representantes naturais, vimblastina e vincristina, dessa classe foram isolados das folhas da espécie *Catharanthus roseus*, antigamente chamada de *Vinca roseae* popularmente conhecida como Vinca (BRANDÃO *et al.*, 2012). Interessante ressaltar que a maioria das substâncias derivadas da *vinca* com atividade antimitótica possui estrutura dímera assimétrica variada e mudanças mínimas resultam em diferenças significativas não só com relação à toxicidade, assim como às atividades antitumorais descritas (KIRSCH-VOLDERS; PARRY, 1996 apud MACHADO JUNIOR *et al.*, 2006).

Vimblastina liga-se às β -unidades de tubulinas em sítios específicos para tais alcalóides e a ligação é rápida e reversível, induzindo mudanças conformacionais na tubulina e dificultando a associação com outras moléculas iguais. A ligação também pode ser feita diretamente aos microtúbulos pela extremidade terminal positiva,

sendo que aproximadamente duas moléculas de vimblastina em cada unidade já são capazes de desestabilizar 50% dos microtúbulos, sem necessariamente causar a despolimerização e mielossupressão reversível (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Nos estudos com o objetivo de sintetizar análogos da vimblastina e seus atropoisômeros, ativos contra o câncer e sem citotoxicidade, os autores foram capazes de obter atropoisômeros com menores barreiras energéticas de interconversão que a encontrada para a vimblastina, visando à otimização do índice terapêutico dos derivados obtidos e viabilização de sua aplicação no tratamento do câncer (PADILHA *et al.*, 2007).

Outro alcalóide natural isolado da *C. roseus* com atividade antimitótica pronunciada é a vincristina que, assim como a vimblastina, ocorre em quantidades diminutas no vegetal ($2,5 \times 10^{-4}\%$ do peso seco das folhas) e apesar de possuírem características químicas bem semelhantes, apresentam propriedades antitumorais e toxicidades diferenciadas. A pequena diferença estrutural é observada no N-substituinte da unidade di-hidroindólica. A vincristina é usada em terapias combinadas para tratar leucemias infantis e linfomas. A neurotoxicidade continua sendo o principal efeito colateral observado pelo uso clínico da vincristina e a neutropenia associada aos alcalóides da vinca corresponde à toxicidade dose limitante (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Na tentativa de melhor aproveitar os benefícios da *C. roseus*, a espécie passou por processos biotecnológicos referentes ao metabolismo secundário e, além disso, alguns derivados semissintéticos dos alcalóides ativos surgiram no mercado com o propósito de apresentar maior atividade terapêutica e menos efeitos tóxicos relacionados. Assim, a vinorelbina ou nor-5'-anidrovimblastina (Navelbina®), um dos derivados alcaloídicos semissintéticos da vinca, possui largo espectro de atividades antitumorais, sendo especialmente ativo no câncer de mama e carcinoma de pulmão de não-pequenas-células. Comparado com os outros alcalóides da vinca, vinorelbina se mostra mais ativo e menos neurotóxico. Trata-se de um composto altamente lipofílico que é rapidamente distribuído para tecidos periféricos do corpo (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Vindesina, ou sulfato de 4-desacetilvimblastinamida (Eldisina®), é também um derivado semissintético da vimblastina. É relatado como ativo em câncer de mama,

melanoma, adenocarcinoma de pulmão e malignidades hematológicas, especialmente naquelas resistentes à vincristina. Essa interrompe a mitose de forma dose-dependente e reversível com a retirada da mesma. Desde a descoberta da eficácia terapêutica dos alcalóides antimitóticos da vinca, umas das principais classes de quimioterápicos no câncer, centenas de derivados são produzidos e avaliados quanto às atividades biológicas. Um dos mais promissores refere-se aos 20'-20'-difluor-3'-4'-di-hidrovinorelbina, conhecido como vinflunina, que se encontra em ensaios clínicos fase III para tratamentos de câncer de bexiga, com resultados bastante promissores. A afinidade da vinflunina, comparada com a dos outros alcalóides da vinca, pela tubulina é menor, porém isso não representa menor atividade, pois a força da ligação com a tubulina não é um pré-requisito para eficácia antitumoral, mas está relacionada com o efeito neurotóxico. Isso sugere o motivo da menor neurotoxicidade desse componente. Outra diferença importante é que a vinflunina é um fraco substrato para a glicoproteína-P (P-gp), portanto com menor tendência de induzir resistência (BRANDÃO *et al.*, 2012).

4.8 PACLITAXEL

O paclitaxel merece um destaque particular, pois foi o primeiro representante da classe dos taxanos a obter consentimento pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA, do inglês *Food and Drug Administration*) em 1992 (MA E WANG, 2009; NOBILI *et al.*, 2009; GLIGOROV E LOTZ, 2004). O paclitaxel, um triterpeno poliidroxilado extraído de *Taxus brevifolia*, uma árvore do Pacífico, mostrou-se eficaz contra uma série de tumores em concentrações nano molares, como por exemplo, em tumores de mama e ovário (SOUZA, 2004). Ele apresenta um mecanismo citotóxico único, ligando-se de forma específica e reversível à subunidade β da tubulina e promovendo a sua polimerização, o que, por sua vez, estabiliza os microtúbulos. A estabilização resulta no bloqueio do ciclo celular, isto é, na fase G2/M, inibindo a mitose (MA E WANG, 2009; NOBILI *et al.*, 2009; GLIGOROV E LOTZ, 2004).

Devido à sua eficácia, este produto natural foi desenvolvido e comercializado pela companhia americana Bristol-Meyer Squibb com o nome de Taxol, na década de 90, e atualmente está disponível como medicamento em mais de 60 países. Usado com sucesso em diferentes tipos de tumores sólidos, foi o primeiro medicamento no mercado capaz de impedir a despolimerização da tubulina. Devido ao sucesso terapêutico e econômico do Taxol, inúmeros análogos foram sintetizados em laboratório por diferentes grupos de pesquisa, com o objetivo de se identificar os grupos farmacofóricos (responsáveis pela atividade biológica), estabelecendo, assim, a relação estrutura-atividade na tentativa de se obter fármacos mais potentes (SOUZA, 2004). O paclitaxel é um dos agentes antineoplásicos mais eficiente, mais ativo e com mais baixa toxicidade usado no tratamento do cancro (ZHOU *et al.*, 2010).

Para além da ação antineoplásica, resultante da estabilização dos microtúbulos, os taxanos também exibem outras ações. Estes compostos são detentores de características imunofarmacológicas (indução de genes e proteínas pró-inflamatórias) que podem levar a novas possíveis aplicações para além da oncologia (FITZPATRICK; WHEELER, 2003), prevendo-se a sua aplicação na terapêutica de algumas doenças autoimunes, designadamente na artrite reumatóide (SANTOS, 2013). Outras utilizações relacionadas com o paclitaxel são no transplante de órgãos, nas doenças autoimunes e nas doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (YE; BHATIA, 2012).

4.9 EPOTILONAS

Com o sucesso do paclitaxel, a busca por novos produtos naturais recebeu especial atenção de diferentes grupos de pesquisas. As epotilonas A e B foram isoladas a partir de extratos de cultura da degradação de celulose pela bactéria *Sorangium cellulosum*. Por apresentarem atividade contra *Mucor hiemalis*, as epotilonas A e B foram primeiramente testadas como potenciais fungicidas e agrotóxicos. No entanto, experimentos provaram que estes compostos eram muito

tóxicos. Importante descoberta foi realizada em 1995, por pesquisadores da Merck nos Estados Unidos que, independentemente, isolaram as epotilonas A e B e comprovaram sua potente atividade antitumoral próximo ao do paclitaxel. Outra importante descoberta foi que o mecanismo de ação das epotilonas A e B, no combate ao câncer, eram similares ao do taxol, exibindo potentes propriedades na estabilização da tubulina, impedindo a replicação celular (SOUZA, 2004). Ambos se ligam a tubulina no mesmo sítio de ação, porém a epotilona B se liga com maior afinidade (MULLER, 2010). Outra vantagem das epotilonas é que elas têm se mostrado mais solúveis em água que o paclitaxel, eliminando assim a necessidade de formulação com adição de diluentes, por exemplo, e diminuindo a incidência de efeitos adversos como reações de hipersensibilidade. (MULLER, 2010). As epotilonas A e B mostraram-se capazes de inibir a glicoproteína-P13, responsável pelo desenvolvimento de resistência aos fármacos. Por esta razão, as epotilonas apresentam atividade superior ao paclitaxel em células resistentes (SOUZA, 2004). Conforme o autor, na tentativa de se obter fármacos mais potentes, inúmeros análogos foram sintetizados por vários pesquisadores.

4.10 PERSPECTIVAS

A biodiversidade brasileira oferece inúmeras possibilidades para o desenvolvimento de pesquisas que propiciem, simultaneamente, sua preservação, com base em seu conhecimento mais detalhado, e inovação, por meio da descoberta de substâncias com potencial aplicação nas indústrias química e farmacêutica (OLIVEIRA, 2013), para a descoberta de novos fármacos anticâncer de ocorrência natural em função da existência de um grande número de espécies disponíveis para investigação (COSTA-LOTUFO, 2010). Recentemente, o número de moléculas alvo usadas para o desenvolvimento de novas opções de tratamento cresceu consideravelmente (BRANDÃO *et al.*, 2012). Até o momento, calcula-se que menos de 2% das plantas superiores foram analisadas para detecção de constituintes com atividade antineoplásica e mesmo assim, buscando apenas a

atividade citotóxica (COSTA-LOTUFO, 2010). Ainda as plantas medicinais endêmicas são pouco conhecidas e se constituem num fascinante assunto de pesquisa acadêmica e de desenvolvimento (PINTO, 2002).

Neste cenário, o sucesso do desenvolvimento de novas drogas depende fundamentalmente de um esforço multidisciplinar na descoberta de novas moléculas naturais líderes e da otimização molecular através da aplicação de técnicas de síntese, química combinatória e bioquímica, aliadas a estudos biológicos de alta qualidade (COSTA-LOTUFO, 2010). O país experimenta um momento favorável ao desenvolvimento de projetos mais ousados e inovadores (OLIVEIRA, 2013).

5 CONCLUSÃO

O câncer é uma doença que vem acometendo cada vez mais a população no mundo todo, estimativas mostram que a incidência é aumentar cada vez mais em países em desenvolvimento. Assim, tendo em vista, a vasta flora que o Brasil apresenta uma das grandes perspectivas é a descoberta de novas moléculas mais potentes e menos tóxicas, através de produtos naturais, já que as plantas vêm sendo nobres no desenvolvimento de moléculas para o tratamento de vários tipos de câncer e vem apresentando uma eficácia satisfatória, entretanto, ainda a o que melhorar em relação à segurança, uma vez que, as maiorias das moléculas desenvolvidas que são mais potentes apresentam uma maior toxicidade, mas isso é apenas um desafio para estreitar a relação na área de pesquisa multidisciplinar, já que as plantas pesquisadas até o momento representam apenas 2% da flora brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular não Específicos que Interagem com o DNA: Uma Introdução. **Quim. Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-29, 2005.

BRANDÃO, H. N. *et al.* Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Quim. Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359-69, 2010.

COSTA-LOTUFO, L. V. A. *et al.* Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Rev. Virtual Quim.**, v. 2, n. 1, p. 47-58, 2010.

COSTA, P. R. R. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Rev. Virtual Quim.**, v. 1, n. 1, p. 58-66, 2009.

FITZPATRICK, F. A.; WHEELER, R. The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents. **International Immunopharmacology**, n. 3, p. 1699-714, 2003.

GLIGOROV, J; LOTZ, J. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. **The Oncologist**, v. 9, n. 2, p. 3-8, 2004.

GOMES, J. P. M. **Pesquisa de atividade antitumoral e mutagênica *in vitro* de produtos naturais.** Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Farmacêuticas Campus de Araraquara- SP, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2014. Incidência de Câncer no Brasil.** Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=2>>. Acesso em 10 set. 2014.

KINGHORN A. D.; PAN, L; FLETCHER J. N.; HEEBYUNG, C. The Relevance of Higher Plants in Lead Compound Discovery Programs. **J. Nat. Prod.**, v. 74, n. 6, p. 1539-555, 2011.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Principles of medicinal chemistry.** 6. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1377p.

MA, X., WANG, Z. Anticancer drug discovery in the future: an evolutionary perspective. **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 23/24, p. 1136-42, 2009.

MACIEL, M. A. M. *et al.* Plantas Medicinais: A Necessidade de Estudos Multidisciplinares. **Quim. Nova**, v. 25, n. 3, p. 429-38, 2002.

MACHADO JUNIOR, J. C. *et al.* A citometria de fluxo como instrumento de avaliação da atividade imunomodulatória de extratos e substâncias isoladas de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. Supl., p. 645-55, Dez. 2006.

MULLER, J. J. **Atividade Antineoplásica das Eptilonas.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2010.

NOBILI, S. *et al.* Natural compounds for cancer treatment and prevention. **Pharmacological Research**, n. 59, p. 365-78, 2009.

OLIVEIRA, L. G. *et al.* Explorando Produtos Naturais Microbianos Nas Fronteiras Da Química E Da Biologia. **Quim. Nova**, v. 36, n. 10, p. 1577-86, 2013.

PADILHA, M. C. *et al.* Atropoisomerismo: O efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. **Quim. Nova**, v. 30, n. 1, p. 125-35, 2007.

PINTO, A. C. *et al.* Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Quim. Nova**, v. 25, n. Supl. 1, p. 45-61, 2002.

SANTOS, M. L. **Fitocompostos com atividade antineoplásica paclitaxel e seus derivados.** Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto, 2013.

SOUZA, M. V. N. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos,

um importante alvo no combate ao câncer. **Quim. Nova**, v. 27, n. 2, p. 308-312, 2004.

VIEGAS JÚNIOR, C. *et al.* Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. **Quim. Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-37, 2006.

YE, V. M., BHATIA, S. K. Metabolic engineering for the production of clinically important molecules: Omega-3 fatty acids, artemisinin, and taxol. **Journal Biotechnology**, n. 7, p. 20-33, 2012.

ZHOU, X. *et al.* A review: recent advances and future prospects of taxol-producing endophytic fungi. **Applied Microbiology and Biotechnology**, n. 86, p. 1707-17, 2010.