



IMPORTÂNCIA DE ANTINEOPLÁSICOS DERIVADOS DO REINO VEGETAL NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA: UM ARTIGO DE REVISÃO

Júlia Bleil^a, Queli Defaveri Varela Cabanellos^{b*}

^a Curso de Farmácia - Centro Universitário da Serra Gaúcha, Caxias do Sul, RS.

^b Docente do curso de Farmácia - Centro Universitário da Serra Gaúcha, Caxias do Sul, RS.

Informações de Submissão

*Queli Defaveri Varela Cabanellos, endereço:
Rua Os Dezoito do Forte, 2366. Caxias do Sul –
RS.
CEP: 95020-472.
E-mail: juliabileil@gmail.com

Palavras-chave:

Antineoplásicos. Alcaloides da vinca. Inibidores da topoisomerase. Taxoides.

Resumo

O câncer é uma doença multifatorial e se caracteriza pela proliferação desordenada e incontrolada das células, a quimioterapia antineoplásica, seja ela a utilização agentes químicos de forma isolada ou combinada com o intuito de tratar tumores malignos, é uma das mais importantes e promissoras maneiras de combatê-lo. Dentre as diferentes classes de antineoplásicos há os derivados vegetais que obteve a evidencição da sua importância. Os vegetais representam as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser usadas na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos e, talvez, a fonte mais antiga de medicamentos para o homem. A busca por novos fármacos capazes de conter o câncer, uma doença que ainda desperta inúmeros questionamentos, que apresentam maior especificidade e menos tóxicos levou os pesquisadores a olhar de forma mais atenta a ampla biodiversidade e o que ela pode proporcionar a ciência atendendo a suas novas demandas. O presente artigo trata-se de uma revisão desenvolvida com base em achados da literatura e por meio de busca de material científico publicado em revistas indexadas, com o objetivo do presente artigo de revisão é trazer o avanço nas pesquisas com fármacos antineoplásicos desenvolvidos a partir do reino vegetal.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença multifatorial e se caracteriza pela proliferação desordenada e incontrolada das células, devido a mutações resultantes de agentes químicos, físicos e ou biológicos (GUEMBAROVSKI, CÓLUS, 2008). A quimioterapia antineoplásica, seja ela a utilização agentes químicos de forma isolada ou combinada com o intuito de tratar tumores malignos, é uma das mais importantes e promissoras maneiras de combater o câncer (BONASSA et al., 2012).

Os antineoplásicos são classificados segundo estrutura química, função em nível celular e especificidade de ação na divisão celular. As drogas que atuam diretamente sobre uma fase do ciclo celular são denominadas como ciclo-celular específicos (CCS), já as drogas que independem de fase do ciclo celular são denominadas como agentes ciclo-celular não específicos (CCNS). Há ainda as drogas não classificadas por possuírem mais de um mecanismo de ação, podendo ser um ciclo dependente e outro não, ou ainda não possuírem mecanismo de ação totalmente esclarecido (BONASSA et al., 2012).

É possível dividir os fármacos antineoplásicos nos seguintes grupos: agentes, alquilantes, compostos de coordenação de platina, agentes atimetabólitos, antibióticos antitumorais, agentes diversos e, o foco desta revisão, derivados vegetais (BONASSA et al., 2012). Dentre esses se encontram a vinblastina e a vincristina, alcalóides extraídos da *Catharanthus roseus* e o paclitaxel, isolado do *Taxus brevifolia*, introduzido no mercado por volta dos anos 90. Neste contexto, pode-se destacar também o Irinotecam e Topotecam, derivados semi-sintéticos da Camptotecina, um alcalóide quinolínico extraído da *Camptotheca acuminata* em meados da década de 60, que teve seus primeiros registros de atividade antineoplásica no início da década de 70 (SOUZA et al., 2007).

Com a evidenciação da importância clínica desta classe de antineoplásicos, o objetivo do presente artigo de revisão é trazer o avanço nas pesquisas com fármacos antineoplásicos desenvolvidos a partir do reino vegetal. Apontando seu impacto na prática clínica, principais utilizações na terapêutica oncológica e a continuidade nas pesquisas voltadas a descoberta e lançamento de novos fármacos derivados de plantas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A origem da quimioterapia antineoplásica tem seus primeiros vestígios nas antigas civilizações egípcias e gregas. Onde os fármacos eram utilizados na forma de sais metálicos, arsênico, cobre e chumbo. Oficialmente os primeiros tratamentos efetivos através da utilização de fármacos deram-se somente no final do século XIX, com duas descobertas: a solução Fowler, desenvolvida por Lissauer em 1865, a partir do arsenito de potássio e a toxina de Coley que se trata da combinação de diferentes produtos bacterianos, em 1890 (BONASSA et al., 2012; CLINE, KASKELL, 1980).

As descobertas continuaram com a sintetização da mostarda sulfurada em 1854, que teve suas propriedades vesicantes descritas apenas em 1887. Krumbhaar e Krumbhaar, em 1919, observaram a leucopenia em casos de intoxicação por mostarda sulfurada, além da aplasia da medula óssea e dissolução do tecido linfóide. Após o ataque a um depósito de gás-mostarda, em 1943, foi observado uma severa mielodepressão entre os contaminados, despertando a atenção de um grupo de

farmacologistas, Gilman, Goodman e T. F. Dougherty, que analisaram o efeito da mostarda nitrogenada sobre lipossarcoma transplantado em camundongos (BACARAT et al., 2000; DANGLE, FLYNN, 1987).

Os estudos conduzidos pelo grupo de farmacologistas deram início aos estudos clínicos que deram forma a era que marcaria o desenvolvimento da moderna quimioterapia antineoplásica na década de 1940. As pesquisas seguem, atualmente buscam desenvolver fármacos mais seletivos, menos tóxicos aos tecidos normais. Estudos relacionados às características genéticas do paciente também fluem rapidamente, com testes moleculares e desenvolvimento da imunoterapia à base de anticorpos monoclonais, até mesmo na terapia hormonal em câncer de mama (BONASSA et al., 2012; BACARAT et al., 2000; DANGLE, FLYNN, 1987).

Dentro as novas descobertas no âmbito farmacológicos, Brandão *et al.* (2010) observou que entre 1981 e 2002, 28% destes possuem princípios ativos isolados de produtos naturais ou semissintéticos, ao passo que 24% são sintéticos com grupos farmacofóricos baseados em estruturas de produtos naturais. Portanto, mais da metade dos novos medicamentos lançados no referido período são derivados de produtos naturais, mostrando que essa fonte é muito importante nos estudos de desenvolvimento de novos medicamentos (BRANDÃO et al., 2010).

Os vegetais representam as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser usadas na terapêutica, devido à grande diversidade estrutural de metabólitos produzidos e, talvez, a fonte mais antiga de medicamentos para o homem. Na busca de novos medicamentos originados de plantas são envolvidos diversos conhecimentos que vão desde aspectos agrônômicos, botânicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos (BRANDÃO et al., 2010).

Na terapêutica oncológica, entre as principais substâncias extraídas das plantas, figuram os alcaloides, isolados das folhas da espécie *Catharanthus roseus*, devido a sua ação específica do ciclo celular que bloqueia as células em mitose, onde ligam-se especificamente à beta-tubulina impedindo-a de polimerizar-se com a alfatubulina em microtúbulos (BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015). Os representantes naturais e análogos semissintéticos, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina e vinflunina, receberam as primeiras aprovações como agentes anticancerígenos, pelo FDA em meados dos anos de 1960 (BRANDÃO et al., 2010). Muitas das substâncias provindas da Vinca com ação antimetabólica apresentam mudanças mínimas na sua estrutura estão relacionadas com a toxicidade e às atividades anticancerígenas descritas (MARQUES, LOPES, 2015).

Irinotecano, topotecano, e etoposídeo, são inibidores da enzima finalizadora da replicação do DNA, a topoisomerase. O irinotecano e o topotecano são análogos da camptotecina, alcaloides extraídos da *Camptotheca acuminata*, estes se ligam ao complexo de clivagem do DNA topoisomerase I, levando a morte celular. O irinotecano mostrou-se ativo em tumores multirresistentes (BONASSA et al., 2012; PAGE et al., 2004).

Enquanto os taxanos, paclitaxel e docetaxel, estabilizam os polímeros da tubulina impedindo sua polimerização (PAGE et al., 2004). Estes compostos se ligam fracamente às tubulinas livres, mas com bastante afinidade às que já fazem parte do microtúbulo, nas β -unidades da superfície interna, ao contrário do exemplo dos alcaloides da vinca, os taxanos interagem preferencialmente com a tubulina polimerizada, ao invés de interagirem com os heterodímeros de tubulina (BONASSA et al., 2012; BRANDÃO et al., 2010).

No que diz respeito aos efeitos adversos deste grupo de fármacos, a vimblastina, o etoposídeo e o teniposídeo causam a mielodepressão, enquanto a vincristina efeito brando sobre a medula. Entretanto, a vincristina apresenta neurotoxicidade elevada, adversidade ausente nos fármacos anteriormente mencionados. Já o topotecano e o irinotecano apresentam mielotoxicidade, diarreia e dispneia (BONASSA et al., 2012; ELLIS, PRIFF, 1994).

3 METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão desenvolvida com base em achados da literatura e por meio de busca de material científico publicado em revistas indexadas em bases de dados, tais como: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Pubmed e SciELO. Também se fez a análise e o uso do referencial das bases utilizadas. Essas foram encontradas por meio de termos como: antineoplásicos derivados de vegetais, alcaloides da vinca, taxanos, inibidores da topoisomerase e análogos da camptotecina.

As bases de dados utilizadas deveriam estar escritas em inglês e português, não sendo levado em consideração o ano de publicação. A pesquisa ocorreu no período de outubro a novembro do ano de 2020.

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A aplicabilidade clínica dos antineoplásicos derivados de vegetais é variada, visto que cada subclasse possui um mecanismo de ação diferenciado. Dentro das subclasses, alcaloides da vinca, inibidores da topoisomerase e taxanos, os fármacos apresentam características semelhantes, sejam

elas referentes ao mecanismo de ação, principais usos clínicos ou reações adversas. Nas figuras que seguem abaixo estão apontadas, de forma sucinta, as peculiaridades e semelhanças dos fármacos em sua subclasse, alcaloides da vinca (Figura 1), inibidores da topoisomerase (Figura 2) e taxanos (Figura 3), respectivamente.

Figura 1: Características farmacológicas dos principais alcaloides da vinca.

Alcaloides da vinca	Vimblastina	Vincristina	Vinorelbina	Referência
Ciclo-celular específico	Sim (metáfase).	Sim (metáfase).	Sim (metáfase).	BONASSA et al., 2012.
Mecanismo de ação	Inibição dos microtúbulos no fuso mitótico durante a metáfase.	Promove ruptura dos microtúbulos celulares, causando bloqueio da divisão celular durante a metáfase.	Interfere no rearranjo dos microtúbulos, inibindo a polimerização da tubulina.	BONASSA et al., 2012; BRANDÃO et al., 2010; MARQUES, LOPES, 2015.
Principais indicações	Linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, câncer de ovário e testículos e leucemia linfoblástica aguda infantil.	Leucemias infantis e linfomas, sarcoma de Kaposi, melanoma, câncer de reto, cólon, mama, cabeça e pescoço.	Câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma de Hodgkin, carcinoma de ovário avançado.	BONASSA et al., 2012; BRANDÃO et al., 2010; MARQUES, LOPES, 2015.
Ação vesicante	Sim	Sim	Sim	BONASSA et al., 2012.
Reações adversas mais observadas	Neuropatias periféricas, mielossupressão reversível, alopecia, náuseas, vômitos, sonolência, mucosite e neurotoxicidade	Neurotoxicidade, neutropenia, alopecia, fotossensibilidade, formação de vesículas e necrose em casos de extravasamento no	Mielodepressão, neutropenia, náuseas e vômitos, formação de vesículas e necrose em casos de extravasamento no	BONASSA et al., 2012; BRANDÃO et al., 2010; MARQUES, LOPES, 2015.

	ainda não esclarecida.	momento da administração.	momento da administração.	
--	------------------------	---------------------------	---------------------------	--

Figura 2: Características farmacológicas dos principais inibidores da topoisomerase.

Inibidores da topoisomerase	Etoposideo	Irinotecano	Teniposideo	Referência
Ciclo-celular específico	Sim (fase S terminal e G-2 inicial).	Sim.	Sim (fase S terminal e G-2 inicial).	BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015.
Mecanismo de ação	Inibição da topoisomerase II-DNA inibindo que essa enzima repare as duas fitas de DNA que foram previamente quebradas.	Inibidor da topoisomerase I, causando danos irreparáveis ao DNA e RNA e a apoptose.	Inibe topoisomerase II impedindo a incorporação da timidina ao DNA, bloqueando a síntese do DNA.	BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015; FREIRE, ALVES, 2014.
Principais indicações	Câncer de pulmão, linfomas, sarcomas e neuroblastoma.	Carcinomas gástrico, pulmonar, pancreático, colón, ovário e cervical e ainda linfomas e leucemias.	Linfomas infantis, leucemias, canceres do sistema nervoso central, câncer de bexiga e sarcoma de Kaposi.	BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015; FREIRE, ALVES, 2014.
Ação vesicante	Não. Irritante.	Não. Irritante.	Não. Irritante.	BONASSA et al., 2012;
Reações adversas mais observadas	Reações de hipersensibilidade, supressão de medula óssea, náusea, vômitos e alopecia e em doses muito altas pode causar	Mielodepressão, diarreia, anorexia, alopecia, sialorreia, erupção cutânea e trombocitopenia.	Mielodepressão, mucosite, alopecia, sonolência, hipotensão, diarreia e náuseas e vômitos.	BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015; FREIRE, ALVES, 2014.

	hepatotoxicidade, febre e ardor.			
--	-------------------------------------	--	--	--

Figura 3: Características farmacológicas dos taxanos.

Taxanos	Docetaxel	Paclitaxel	Referência
Ciclo-celular específico	Sim (metáfase).	Sim (fase G-2 e metáfase)	BONASSA et al., 2012.
Mecanismo de ação	Promove a agregação das tubulinas na estabilização dos microtúbulos, inibindo sua despolimerização bloqueando a divisão celular.	Promove a formação e estabilização dos microtúbulos, inibindo sua despolimerização, bloqueando a divisão celular.	BONASSA et al., 2012; MARQUES, LOPES, 2015.
Principais indicações	Câncer de mama, próstata, ovário, cabeça e pescoço, pâncreas e pulmão e sarcomas.	Câncer de ovário, mama, próstata, pulmão, bexiga, cabeça e pescoço.	BONASSA et al., 2012; FREIRE, ALVES, 2014.
Ação vesicante	Não, mas há relatos de extravasamento com posterior ação vesicante.	Sim.	BONASSA et al., 2012.
Reações adversas mais observadas	Mielossupressão, leucopenia, trombocitopenia, anemia, mucosite, alopecia, retenção hídrica, astenia e dor lombar.	Náuseas e vômitos, alopecia, neuropatia periférica, edema, reações alérgicas e diarreia.	BONASSA et al., 2012.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não é de hoje que os quimioterápicos antineoplásicos derivados de vegetais apresentam um número expressivo nas novas descobertas. A busca por novos fármacos capazes de conter o câncer, uma doença que ainda desperta inúmeros questionamentos, que apresentam maior especificidade e menos tóxicos levou os pesquisadores a olhar de forma mais atenta a ampla biodiversidade e o que

ela pode proporcionar a ciência atendendo a suas novas demandas. Deixando assim evidenciado a sua importância na prática clínica e o impacto positivo que tem tido nas últimas décadas.

6 REFERÊNCIAS

- BACARAT, F. F., FERNANDES, H. J., SILVA, M. J. **Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: Roca, 2000.
- BONASSA, E. M. A.; MOTA, M. L. S.; GATO, M. I. R.; MOLINA, P. **Terapia Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.
- BRANDÃO, H. N., DAVID, J. P., COUTO, R. D., NASCIMENTO, J. A. P., DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v.33, n.6, p.1359-1369, 2010.
- CLINE, M. J., KASKELL, C. H. **Cancer chemotherapy**. 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1980.
- DANGLE, R. B., FLYNN, K. **Historical perspective**. Core curriculum for oncology nursing. Philadelphia: Saunders, 1987.
- ELLIS, R., PRIFF, N. **Chemotherapy handbook**. Springhouse Corporation, 1994.
- FREIRE, L. H. M. S., ALVES, F. Ação de extratos naturais sobre o câncer. **Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v.4, n.8, 2014.
- GUEMBAROVSKI, R. L.; CÓLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. **Genética na Escola**, v.3, n.1, p.4-7, 2008.
- MARQUES, J. P., LOPES, G. C. Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas. **Revista UNINGÁ Review**, v.24, n.1, p.56-61, 2015.
- PAGE, C. P., CURTIS, M. J., SUTTER, M. C. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 2004.
- SOUZA, M. V. N., PINHEIRO, A. C., FERREIRA, M. L., GONÇALVES, R. S. B., LIMA, C. H. C. Produtos Naturais em Fase Avançada de Testes Clínicos no Tratamento contra o Câncer. **Revista Fitos**, v.3, n.2, p.25-42, 2007.