

Ana Carolina da Silva

# UMA ATUALIZAÇÃO SOBRE A INFLUÊNCIA DAS PLANTAS MEDICINAIS EM TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA

Dissertação do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientadas pelas professoras doutoras Isabel Vitoria Neves Figueiredo Santos Pereira e Maria Margarida Duarte Ramos Caramona apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ANA CAROLINA DA SILVA

# UMA ATUALIZAÇÃO SOBRE A INFLUÊNCIA DAS PLANTAS MEDICINAIS EM TRATAMENTOS DE QUIMIOTERAPIA

Dissertação do Mestrado em Farmacologia Aplicada, orientada pelas professoras doutoras Isabel Vitoria Neves Figueiredo Santos Pereira e Maria Margarida Duarte Ramos Caramona apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Prof<sup>ª</sup>. Doutora Isabel Vitoria Neves Figueiredo Santos Pereira

Prof<sup>ª</sup>. Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona

COIMBRA, 2013.

## Dedicatória

Dedico este mestrado à minha mãe e meus irmãos pelo apoio  
e incentivo nas minhas escolhas e decisões.

## Agradecimentos

Concluo mais uma etapa da vida acadêmica do curso de mestrado em Farmacologia Aplicada na Universidade de Coimbra-Portugal, e dou início a uma nova etapa da vida profissional tendo a certeza que para eu subir mais um degrau, ainda terão obstáculos a ultrapassar.

Há tantas pessoas para agradecer por terem se dedicado a mim, por terem me ensinado, por terem me feito aprender. O termo mestre nunca fará justiça aos professores dedicados, aos quais terão meu eterno agradecimento.

À Universidade de Coimbra, seu corpo de docentes competentes e renomados, direção e administrativo que me deram a oportunidade de um horizonte, com confiança, mérito e ética, em especial à Doutora Isabel Vitoria Neves Figueiredo Santos Pereira pela orientação desta monografia e à Doutora Maria Margarida Duarte Ramos Caramona pela co-orientação, tamanha dedicação e competência.

À minha família, em especial minha mãe Maria Aparecida Gomes da Silva que além do patrocínio, teve toda paciência e amor mantido à distância. Meus irmãos Hilton Márcio da Silva e Helder Lucio da Silva que indiscutivelmente me apoiaram e que nos momentos de minha ausência, sempre entenderam que o futuro é uma dedicação constante do presente. Ao meu finado pai, Hilton José da Silva.

Aos meus amigos e amigas, segunda família, que fortaleceram mesmo que de muito distante, os laços. Jamais os esquecerei.

Por fim, a Deus que me permitiu, ao longo de toda minha vida, não somente pelos anos universitários, reconheço o Maior Mestre.

Sucesso, sorte SEMPRE!

## Epígrafe

“O futuro tem muitos nomes:

Para os fracos é o inalcançável.

Para os temerosos, o desconhecido.

Para os valentes é a oportunidade”.

*Vitor Hugo*

## Resumo

O cancro é uma doença caracterizada pelo crescimento ou reprodução desordenada das células de carácter maligno, que pode propagar-se pelo organismo tornando-se uma doença agressiva ou até incontrolável. Os doentes diagnosticados com cancro deparam-se com a realidade da terapia antineoplásicas (quimioterapia). Sabe-se que o tratamento com medicamentos antineoplásicos podem gerar efeitos colaterais conhecidos e indesejados. Estes doentes buscam por uma alternativa não convencional a fim de tratar ou minimizar os efeitos indesejados herdados da terapêutica oncológica, fazendo assim o uso de fitoterápicos e/ou plantas medicinais principalmente por se acreditar que produtos naturais são isentos de nocividade. Atualmente, há muitos estudos que comprovam que o uso concomitante de fármacos antineoplásicos e plantas medicinais pode interferir na quimioterapia. Com o uso crescente de plantas medicinais e/ou fitoterápicos doentes com cancro, elevam-se os riscos de potenciais interações entre planta-medicamento. Em geral, estas interações ocorrem quando os constituintes ativos da planta, inibe ou induze as enzimas envolvidas na farmacocinética dos antineoplásicos, afetando a biodisponibilidade dos medicamentos e causando um aumento ou diminuição do nível dos fármacos no sangue. As interações de tipo farmacocinético ocorrem por meio de alteração do metabolismo dos fármacos antineoplásico frequentemente associadas a alterações na expressão e na funcionalidade das isoenzimas do citocromo P450. Portanto, fica evidente que o conhecimento sobre as vias de biotransformação de produtos herbários e sua ação no citocromo P450 podem contribuir para que possamos compreender as interações medicamentosas promovendo assim uma melhor eficácia no controlo e tratamento desta doença. No presente trabalho faremos uma revisão sobre os alguns fitoterápicos e/ou plantas medicinais mais consumidas pelos doentes oncológicos e analisaremos os diferentes mecanismos responsáveis pelas alterações na farmacocinética de fármacos antineoplásicos no que diz respeito à sua metabolização via citocromo P450.

## **Abstract**

Cancer is a disease characterized by disordered growth or reproduction of malignant cells which can propagate by the organism becoming an aggressive disease or even unmanageable. Patients diagnosed with cancer are faced with the reality of antineoplastic therapy (chemotherapy). It is known that treatment with anticancer drugs, may produce side effects and unwanted known. These patients are looking for an unconventional alternative in order to treat and minimize the side effects of inherited cancer therapy. Thus making the use of herbal and/or medicinal plants mainly, they believe that natural products are free from any harm. Currently, there are many studies that show that the concurrent use of anticancer drugs and medicinal plants can interfere with chemotherapy. With the increasing use of medicinal plants and/or herbal cancer patients, and raise the risk of potential interactions between plant medicine. In general, these interactions occur when the active constituents of the plant, inhibits or induces the enzymes involved in the pharmacokinetics of antineoplastic affecting the bioavailability of the drug and causing an increase or decrease in the level of drug in the blood. The type of pharmacokinetic interactions occur through altered metabolism of anticancer drugs often associated with changes in expression and function of cytochrome P450. Therefore, it is evident that the knowledge of the biotransformation pathways of herbal products and their effects on cytochrome P450 may help us to understand the drug interactions; thereby, promoting greater efficiency in the control and treatment of this disease. In this paper, we will review some of the herbal and/or medicinal plants most commonly consumed by cancer, and analyze the different mechanisms responsible for changes in the pharmacokinetics of anticancer drugs in relation to its metabolism via cytochrome P450.

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: FASES DO CICLO CELULAR.....	1
FIGURA 2: TRANSFORMAÇÃO DE UMA CÉLULA NORMAL EM CÉLULA CANCEROSA.....	5
FIGURA 3: RESUMO DOS MECANISMOS E LOCAIS DE AÇÃO DE ALGUNS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ÚTEIS NAS DOENÇAS NEOPLÁSICAS.....	13
FIGURA 4: ESPECIFICIDADE DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS NO CICLO CELULAR.....	15
FIGURA 5: QUIMIOTERAPIA DE COMBINAÇÃO.....	16
FIGURA 6: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DAS MOSTARDAS NITROGENADAS.....	17
FIGURA 7: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DAS NITROSURÉIAS.....	19
FIGURA 8: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS COMPOSTOS DE PLATINA.....	21
FIGURA 9: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS ANÁLOGOS DAS PURINAS.....	25
FIGURA 10: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS ALCALÓIDES DA VINCA.....	29
FIGURA 11: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS INIBIDORES DA AROMATASE.....	34
FIGURA 12: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS ANTIANDROGÊNIOS.....	35
FIGURA 13: SISTEMATIZAÇÃO DA AÇÃO DOS SUBSTITUTOS DA URÉIA.....	37
FIGURA 14: ENZIMAS CYP450 HUMANAS RESPONSÁVEIS PELO METABOLISMO DE FASE I.....	42

## ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS CONHECIDOS COMO SUBSTRATOS DA CITOCROMO P450.....	45
TABELA 2: ENZIMAS DO CITOCROMO P450 ENVOLVIDAS NO METABOLISMO DOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.....	46
TABELA 3: POTENCIAIS INTERAÇÕES ENTRE PLANTAS MEDICINAIS E FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS MEDIADAS POR ENZIMAS DO CITOCROMO P450.....	52



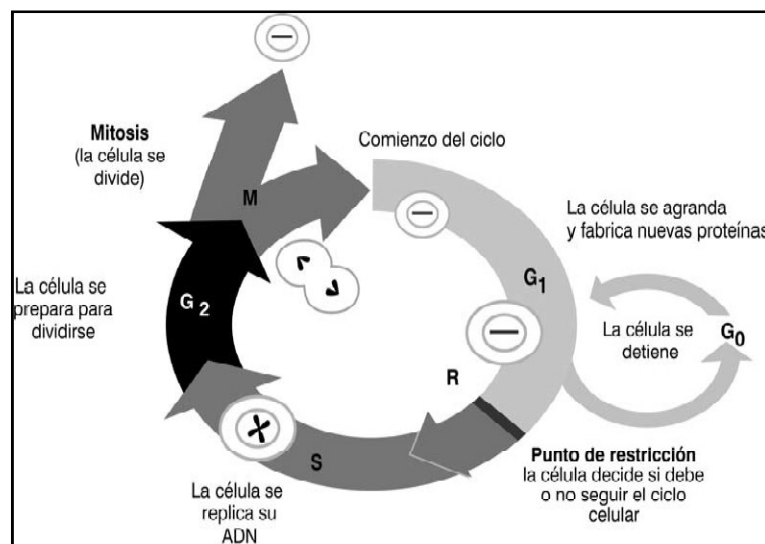
## SUMÁRIO

1.	CANCRO.....	1
1.1.	<b>Genes implicados no cancro.....</b>	<b>3</b>
1.2.	<b>Fisiopatologia do cancro .....</b>	<b>5</b>
1.2.1.	<b>Carcinogênese.....</b>	<b>5</b>
1.2.2.	<b>Angiogênese.....</b>	<b>6</b>
1.2.3.	<b>Metástase e invasão.....</b>	<b>7</b>
1.3.	<b>Cronoterapia do cancro .....</b>	<b>10</b>
2.	TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA .....	12
2.1.	<b>Fármacos antineoplásicos.....</b>	<b>12</b>
2.1.1.	<b>Agentes alquilantes.....</b>	<b>16</b>
2.1.2.	<b>Citotóxicos relacionados com alquilantes.....</b>	<b>20</b>
2.1.3.	<b>Antimetabólitos .....</b>	<b>22</b>
2.1.4.	<b>Inibidores da topoisomerase I e II.....</b>	<b>25</b>
2.1.5.	<b>Citotóxicos que intercalam com DNA .....</b>	<b>27</b>
2.1.6.	<b>Citotóxicos que intercalam com tubulina.....</b>	<b>29</b>
2.1.7.	<b>Inibidores das tirosinacinasas .....</b>	<b>31</b>
2.1.8.	<b>Hormonas .....</b>	<b>32</b>
2.1.9.	<b>Anti-hormonas.....</b>	<b>33</b>
2.1.10.	<b>Outros agentes.....</b>	<b>36</b>
3.	PLANTAS MEDICINAIS.....	37
3.1.	<b>Potenciais interações entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos e medicamentos antineoplásicos.....</b>	<b>40</b>
4.	Considerações finais.....	49

## I. CANCRO

O ciclo celular é completamente regulado para encadear o processo normal de divisão celular. Os pontos de verificação nas fases G1 e G2 são responsáveis pelo prosseguimento do ciclo celular e são regulados por uma série de proteínas quinases como as CDK (quinases dependentes de ciclina) (Hemalswarya e Doble, 2006). Quando algum tipo de anormalidade é reconhecida, o ciclo celular pára até a completa reparação celular. Caso essa reparação não seja eficiente, a célula é encaminhada para a morte celular programada (Alberts et al., 2002). No cancro, as células são incapazes de parar em ambos os pontos de verificação, resultando em desregulação do ciclo celular (Hemalswarya e Doble, 2006).

Figura I: Fases do ciclo celular



Fonte: Villaseñor e Macias, 2009.

O organismo humano está exposto a muitos fatores carcinogênicos. A resposta do organismo depende da predisposição individual que impossibilita definir o grau de influência da relação entre a dose e o tempo de exposição de cada um. A carcinogênese pode resultar de forma espontânea ou pode ser provocada por agentes carcinogênicos podendo atuar de duas maneiras: induzindo mutações (induzindo a proliferação de genes que regulam a proliferação celular) e favorecendo o crescimento de células tumorais e o aparecimento do tumor, em muitos casos, pode ser notado após anos.

A sobrevivência de uma célula depende de múltiplas moléculas sinalizadoras como fatores de crescimento, nutrientes e da adesão às células adjacentes e aos componentes da matriz extracelular. As células tumorais desenvolveram um efetivo mecanismo de ignorar sinais externos e ativar mecanismos intracelulares que escapam do controle do crescimento normal (Hehlhans et al., 2007). Essas moléculas sinalizadoras representam pontos críticos no processo de formação e progressão tumoral, sendo amplamente estudadas como um alvo terapêutico potencial (Bianco et al., 2006).

A falta desses sinais para a sobrevivência da célula, aliada aos sinais de degeneração, podem levá-la à morte celular programada, que é um evento natural, discreto e prevalente nos organismos multicelulares. Apoptose ou morte celular programada é um processo fisiológico que permite o controle do número de células no indivíduo e, assim, sua homeostase (Plas e Thompson, 2002).

A capacidade de populações de células tumorais de se expandir em número é determinada não somente pela taxa de proliferação celular, mas também pela taxa de atrito entre as células. A morte celular programada, ou apoptose, representa a maior fonte deste atrito (Hanahan e Weinberg, 2000). A apoptose e a proliferação celular possuem uma participação importante na tumorigênese, determinando o crescimento tumoral e consequentemente sua agressividade (Terzian et al., 2007). Sendo assim, é considerada um mecanismo celular intrínseco e regulado, através do qual há um controle entre a produção de novas células e a capacidade individual das mesmas em se autodestruírem (Terzian et al., 2007). Uma das suas características é a ativação de proteases aspartato-específicas conhecidas como caspases. A indução de morte por apoptose através de um sinal externo é uma das tentativas da terapia contra o cancro (Broker et al., 200.; Fadeel e Orrenius, 2005). Alguns trabalhos demonstram que substâncias oriundas de plantas podem ativar a apoptose via caspase-3 em linhagens celulares tumorais (KIM et al., 2006). Os carcinogênicos químicos, potentes mutagênicos, podendo causar lesões macrogenéticas, são exemplos as aflatoxinas, as mostardas nitrogenadas, as aminas aromáticas e os hidrocarbonetos policíclicos.

Alguns agentes físicos também são fatores influenciáveis na indução do cancro, como: radiações ionizantes, radiações ultravioletas e/ou determinadas fibras minerais. A radiação é

capaz de induzir mutações que podem resultar em efeito direto ou indireto intermediado pela produção de radicais livres a partir da água ou do oxigênio. Os mecanismos que podem estar envolvidos tanto na radiação ionizante quanto na radiação solar que induzem o cancro podem ser: lesão do ADN pela formação de dímeros de pirimidina e imunossupressão.

Os vírus, como agentes biológicos, são responsáveis por alguma patologia oncológica. Diversos vírus de ADN e de ARN produzem cancro em animais, e alguns foram implicados na gênese do cancro humano, entre os vírus de ADN encontram-se os do Papilomavirus humano (HPV), de Epstein-Barr (EBV) e o da Hepatite B (HBV). Os vírus de RNA (retrovírus) relacionam-se mais raramente com o cancro humano. O único comprovadamente oncogênico é o retrovírus HTLV (responsável pela leucemia/linfoma da célula T do adulto e pelo linfome cutâneo de célula T). Os vírus agem de forma a incorporar seu ADN na célula hospedeira onde serão produzidos novos vírus. Durante ou após este processo, as proteínas virais podem promover a inativação de anti-oncogenes celulares (imortalizando a célula por inibição da apoptose) ou promover a ativação de proto-oncogenes humanos ou virais (estimulando a replicação celular). Essas alterações genômicas sozinhas não são capazes de induzir a transformação maligna destas células. Para que isso aconteça, são necessárias outras mutações facilitadas pelas mitoses que ocorrem nas células infectadas (Inca, 2012).

### **1.1. Genes implicados no cancro**

Os agentes hoje conhecidos com ação sobre o cancro podem ser classificados em dois grupos: o primeiro é constituído por agentes que inibem a iniciação do processo carcinogênico e os segundos inibem a proliferação celular durante as fases de promoção e progressão do cancro. Muitos agentes do primeiro grupo são encontrados em alimentos, como os diterpenos do café e os ácidos sulfídicos do alho. Outro exemplo clássico de quimio-prevenção, como é denominado a ação desses agentes, e o elevado consumo do chá verde no oriente, cujos polifenóis possuem atividade comprovada em diversos sistemas fisiológicos (*apud* Carvalho, 2006). Já os agentes supressores são os mais procurados para o desenvolvimento de novos fármacos, pois atuam após a instalação da doença (Duvoix et al., 2005; Lambert et al., 2005).

Há quatro classes de genes reguladores: proto-oncogenes, promotores do crescimento; supressores tumorais, inibidores do crescimento; os que regulam a morte celular programada, ou apoptose; e os que regulam a reparação do ADN lesado, que influenciam a proliferação celular e a sobrevivência celular.

Proto-oncogenes são genes que estão relacionados com o crescimento celular, diferenciação e proliferação normais. Estes codificam fatores de crescimento, receptores de membrana e proteínas de ligação de DNA. Já os oncogenes são proto-oncogenes ativados por alterações genéticas: translocações e inversões, deleções, ampliações, mutações puntiformes, inserção de ADN viral. Muitos oncogenes foram identificados, e seus produtos protéicos são: fatores de crescimento (c-myc, ras); receptores transmembranares dos fatores de crescimento (ret, c-erb B-1 e B-2); proteínas citoplasmáticas transdutoras de sinal (c-ras, c-abl); proteínas nucleares de transcrição (myc, myb, jun, fos, rel), ciclinas e CDK (Pinto, 2007).

Os genes supressores tumorais inibem a divisão celular, promovendo assim a diferenciação terminal na célula. As mutações que ocorrem neste tipo de gene, nas neoplasias, causam uma perda de função, com diminuição da produção de proteínas normais e, portanto da sua atividade inibitória, facilitando assim a proliferação celular. Segundo Pinto, 2007 “os genes supressores tumorais codificam proteínas que são componentes da via inibitória do crescimento celular tais como: fatores inibidores do crescimento (BRCA-1); moléculas que regulam a adesividade celular (DCC, E-caderina, APC); moléculas que regulam a transmissão de sinal (NF-1); moléculas reguladoras da transcrição nuclear e do ciclo celular (RB, WT-1, p53)”.

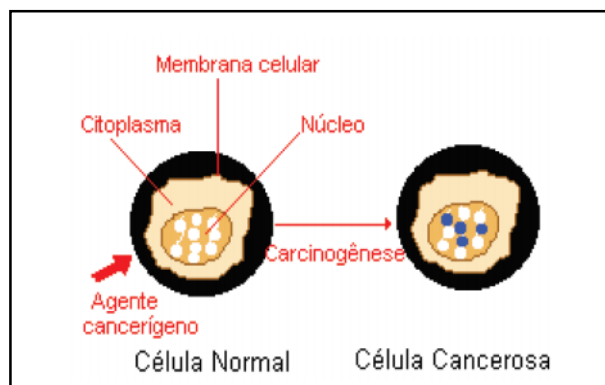
Para além das possíveis lesões do ADN provocadas por agentes ambientais, a própria replicação normal do ADN pode ocasionar erros. Estas lesões ou erros do ADN podem provocar uma transformação maligna da célula, se não forem rapidamente corrigidos por proteínas codificadas pelos genes reparadores. Os indivíduos nascem com mutações neste gene tem um risco aumentado de desenvolver cancro. É o caso da síndrome do carcinoma do cólon hereditário ou do xeroderma pigmentosum (Pinto, 2007; McPhee e Ganong, 2007).

## 1.2. Fisiopatologia do cancro

### 1.2.1. Carcinogênese

Neoplasia ou cancro são os termos utilizados para designar o crescimento descontrolado, excessivo e indefinido de células e sua proliferação não pode ser controlada pelos mecanismos reguladores que operam normalmente nos tecidos. O que ocorre no cancro é uma produção excessiva de células que provém da divisão celular descontrolada e associada com a baixa eliminação das células por apoptose. As células neoplásicas seguem uma programação própria de replicação, ignorando os sinais inibitórios, fazendo-se “imortais” (Pinto, 2007).

Figura 2: Transformação de uma célula normal em célula cancerosa



Fonte: Almeida et al., 2005.

Geralmente o cancro tem início através de alterações genéticas, sendo as mutações somáticas a base para a geração de um cancro. A célula anormal, que cresce e prolifera desordenadamente, origina um tumor, que pode ser benigno, caso as células neoplásicas não sejam invasivas; ou maligno, se suas células invadirem tecidos adjacentes (Alberts et al., 2008).

Células normais são perfeitamente sintonizadas com o ambiente em que elas se encontram e respondem a sinais reguladores externos que podem estimular ou inibir a proliferação celular. As neoplasias caracterizam-se por ignorar os sinais externos e internos

que regulam a proliferação celular, perdem o controle dos processos de apoptose e diferenciação, são geralmente instáveis, deficientes na reparação de danos no DNA e na correção de erros de replicação, tendendo a acumular mutações. São invasivas, sobrevivendo e proliferando em novos ambientes, produzindo metástases e angiogênese auto-sustentada. (Bertram, 2001; Brown e Attardi, 2005; Fadeel e Orrenius, 2005; Alberts et al., 2008).

De um modo geral, as células tumorais possuem defeitos nos processos que regulam a sua proliferação, incluindo perda na sensibilidade aos estímulos inibitórios para a proliferação. No interior de um tecido normal, múltiplos estímulos antiproliferativos operam com a finalidade de manter a célula em seu estado quiescente e também promover homeostase do tecido. Estes estímulos antiproliferativos podem bloquear a proliferação por dois mecanismos distintos: as células podem ser forçadas a permanecer em seu estado quiescente, podendo reiniciar o ciclo celular se houver estímulo suficiente para tal, ou as células podem ser induzidas a abandonar de maneira permanente seu potencial proliferativo, sendo conduzidas a estados pós-mitóticos, usualmente associados com aquisição de traços diferenciados específicos (Weinberg, 2008).

### **1.2.2. Angiogênese**

A angiogênese é um processo complexo que representa uma etapa crítica na progressão tumoral. Esse processo não é só importante para o crescimento do tumor, mas também para a sua capacidade invasiva de migrar para outros tecidos formando metástase (Folkman, 2003; Bianco et al., 2006).

Para ultrapassar um tamanho crítico ou invadir outros órgãos, o tumor necessita recrutar uma rede de novos vasos que são regulados por moléculas pró e anti-angiogênicas. Embora seja um processo complexo, essa sinalização depende principalmente do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que geralmente representa o limite para a etapa patológica da angiogênese (Ferrara et al., 2003). A super-expressão de VEGF pode indicar baixo prognóstico de cancro nos mais diversos tipos, incluindo carcinomas de mama, rim, cólon e próstata (Tortora et al., 2004; Bianco et al., 2006).

O crescimento e a metastização das células tumorais não acontece se não houver angiogênese. Neste processo, os tumores desenvolvem novos vasos sanguíneos. A neovascularização tem efeito duplo no crescimento do tumor: aumento do fornecimento de nutrientes e oxigênio e as novas células endoteliais estimulam o crescimento tumoral através da secreção de fatores de crescimento. Até que a angiogênese seja induzida, as células neoplásicas não podem circular em número significativo. Em contrapartida, as células metastáticas que já se implantaram em outros tecidos ou órgãos precisam estimular a formação de novos vasos para que possam crescer. No nível de matriz extracelular, através de fatores angiogênicos (ativando e libertando substâncias angiogênicas), os tumores diretamente estimulam a angiogênese. Linfócitos e macrófagos também contribuem com a produção de fatores angiogênicos. A angiogênese é útil para a expansão do tumor e também para aumentar o aporte de elementos de defesa antitumoral, ativando as células endoteliais próximas que culmina na formação de neovasos, uma maior densidade e permeabilidade vascular associada a menor resistência. A resposta angiogênica das neoplasias pode-se notar pelo aumento da secreção dos fatores indutores e diminuição da produção de fatores inibidores, favorecendo a neovascularização. A neovascularização inicia-se com a ativação de células endoteliais quiescentes pelos fatores liberados pelas células tumorais ou pelas células do estroma adjacente, que acontece em resposta a estímulos estressantes como hipóxia, privação de nutrientes ou compressão. Tanto a degradação quanto a remodelação da matriz extracelular permitem que as células endoteliais em proliferação migrem através do tecido e formem estruturas tubulares. Enquanto acontece a remodelação da matriz pelas metaloproteinases, as células endoteliais alteram a expressão de seus receptores de superfície, como por exemplo, o aumento da expressão dos receptores de fatores de crescimento (Pinto, 2007; Graça, et al., 2004; Pinho, 2005).

### **1.2.3. Metástase e invasão**

Tanto a invasão quanto a metastização são processos diretamente relacionados com tumores malignos que se desenvolvem em várias etapas. A metastização é um processo completamente seletivo. Estudos revelam que nem todas as células de tumor primário lançadas na circulação produzem metástases, porque nem todas elas têm potencial metastático. Para que a metastização aconteça, é preciso que esta célula do tumor primário se destaque, invada e migre para os outros tecidos, infiltre na corrente circulatória e



sobreviva a ela, adira e atravesse os capilares sanguíneos e, sobretudo posteriormente consiga sobreviver num tecido que não é de sua origem. Alterações nas glicoproteínas transmembranares e nas E-caderinas (expressadas nas células normais promovendo adesão) fazem com que as células tenham menor adesão facilitando o despreendimento do tumor primário e a invasão destas células em outros tecidos. Para que as células metastáticas consigam invadir e migrar para o tecido conjuntivo é necessário que as mesmas consigam aderir aos componentes da matriz extracelular. Mas para que isso aconteça é preciso expressar os receptores para laminina, fibronectina e integrina. Além disso, é também necessário que as células metastáticas sejam capazes de secretar colagenases e outras enzimas proteolíticas que digiram a matriz extracelular e para que seja possível acontecer a migração no tecido conjuntivo. Para entrar na corrente sanguínea, as células precisam atravessar a membrana basal, que é uma importante barreira, tendo que aderir à laminina (componente protéico presente na membrana basal). A interação com a laminina pode estimular a síntese de colagenase IV. Sua degradação (da colagenase IV) faz com que haja a desintegração da membrana basal abrindo a passagem para que a célula metastática permeie para corrente sanguínea. Porém, na corrente sanguínea há a intercepção dos linfócitos NK (natural *Killer*) que podem destruir as células permeadas. Já na corrente sanguínea, a integrina pode intermediar a adesão das células metastáticas às plaquetas circulantes, tornando-se um processo importante no desenvolvimento da metástase pulmonar. Nessa etapa da adesão das células às plaquetas através da integrina, as células tumorais podem ficar camufladas podendo “escapar” dos leucócitos circulantes, fazendo com que se formem aos poucos, pequenos trombos aprisionados aos vasos sanguíneos e podendo originar novos focos metastáticos (Pinto, 2007).

Uma condição indispensável para a malignidade é a capacidade de migrar para outros tecidos. Para que isso aconteça, é preciso que as células metastáticas se destaquem do seu local de origem. Nos tecidos normais, as células aderem umas às outras além de aderir também à matriz extracelular, apresentando moléculas de adesão celular, como E-caderina. Uma das primeiras etapas de invasão é a perda de adesividade celular que pode acontecer de três maneiras: perda da adesividade intracelular (*adherence junction*) com a alteração da estrutura da E-caderina, redução das moléculas de E-caderina na superfície celular e redução de moléculas de catenina ou sua disfunção; desorganização da arquitetura interna da célula; alteração do complexo  $\beta$  catenina-APC (quando não frenada interage com ADN e ativa

outros genes fazendo com que haja uma proliferação celular anormal) e a redução do número de integrinas que fixam a célula à matriz extracelular e produção diferenciada de integrina permitindo que as células neoplásicas migrem através do tecido conjuntivo e parede vascular, fixando-se noutros tecidos (Pinto, 2007; INCA, 2012).

As membranas basais e o tecido conjuntivo intersticial são dois compartimentos distintos que fazem parte dos tecidos humanos. Ambos são compostos por colágeno, elastina, glicoproteínas e proteoglicanos. No processo de invasão e metastização, as células neoplásicas precisam interagir com a matriz extracelular em diversas fases, sendo necessário que as mesmas ultrapassem a membrana basal dos epitélios, atravessem o tecido conjuntivo e atinja a circulação, após penetrar na membrana basal vascular. Para que isso aconteça, as células neoplásicas segregam enzimas proteolíticas ou induzem as células (fibroblastos e mastócitos) a produzi-las e inativam os inibidores de proteases. As metaloproteinasas da matriz e os plasminogênios são as proteases mais importantes. A ativação do plasminogênio ocorre da seguinte forma: o plasminogênio é convertido em plasmina através de moléculas ativadoras do plasminogênio (*urokinase plasminogen* ativador e o ativador de plasminogênio tecidual). A plasmina pode degradar as proteínas da matriz extracelular ou converter outros zimogênios (como as metaloproteínas da matriz) nas suas formas ativas, por proteólise. (Pinto, 2007)

As células neoplásicas também necessitam ser capazes de se mover através da matriz extracelular degradada. De uma maneira geral, as células neoplásicas movimentam-se de forma amebóide, através da extensão de pseudópodes, semelhante ao movimento dos leucócitos, requerendo uma coordenação através de repetição cíclica da formação de adesões célula-matriz extracelular num dos pólos da célula, com libertação de adesões em outro pólo. Com isso, a rede de filamentos de actina é progressivamente desmontada (permitindo deslocamento) e remontada estabilizando a extensão resultante. Os fatores de motilidade poderão afetar a distribuição dos receptores da superfície da célula que medeiam as interações célula-célula ou célula-matriz extracelular e através dos quais ocorre a transdução do sinal para a célula, modificando o citoesqueleto de forma a promover ou retardar a locomoção (Pinto, 2007).

Para que a metástase aconteça é preciso que as células tumorais tenham capacidade para formar interações com as proteínas da matriz extracelular e com as outras células (estroma, endoteliais e plaquetas). Incluem-se nas moléculas de adesão célula-célula as E-caderinas e as integrinas (moléculas que regulam as interações entre as células e a matriz extracelular). As caderinas (moléculas de adesão) são dependentes de  $Ca^{2+}$  que medeiam a interação célula-célula, identificadas nas junções aderentes. São expressas pelas células epiteliais e nos tumores encontram-se freqüentemente alteradas. Melanomas, neoplasias malignas de melanócitos estão associados com a perda funcional da E-caderina. Os melanócitos são encontrados na camada basal da epiderme, interagindo com queratinócitos (unidade de pigmentação da pele). A perda da expressão de E-caderina pode acarretar na progressão de melanomas, permitindo que as células tumorais sejam liberadas da epiderme e invadindo a derme. Estudos atuais mostram que a perda de E-caderina pode contribuir para as ocorrências de eventos de carcinogênese, como a perda do controle sobre o crescimento e proliferação celular (Pinto, 2007; INCA, 2012).

Falando sobre as integrinas, estas possuem a capacidade de migração pela matriz extracelular. As integrinas são glicoproteínas da membrana que integram os meios intra e extracelulares e são dependentes da ação de metaloproteases. As células tumorais possuem pelo menos dois tipos de mecanismos de migração pela matriz celular: movimento celular individual (migração amebóide) e um movimento celular coletivo. Este último requer que as células agrupadas pelas interações célula-célula, formem uma unidade assimétrica. Para que todo o processo de migração destas células tumorais aconteça é necessário que haja degradação da matriz extracelular, que ocorre em condições fisiológicas e patológicas, regulada em diversos níveis. Neste processo de degradação da matriz extracelular, encontram-se as metaloproteinases de matriz extracelular (proteinases dependentes de zinco para sua atividade), além de enzimas que degradam polissacarídeos complexos (glicosaminoglicanos: hialuronidases, heparanases e condroitinases) (Pinto, 2007).

### **1.3. Cronoterapia do cancro**

A cronofarmacologia é tratada como ciência há muitos anos. É a especialidade farmacêutica que estuda variações rítmicas dos medicamentos no organismo, em função da

hora do dia. Com base nos aspectos cronobiológicos podemos dizer que se as diferentes funções bioquímicas, metabólicas, fisiológicas e comportamentais variam em função do tempo, pode-se dizer que o organismo pode ser tratado de um ponto de vista quantitativo com distinção das fases de um ciclo (Silva, 2011).

Existe ainda a cronofarmacocinética que é definida como ciência que estuda o efeito que o organismo faz ao fármaco, sendo considerados alguns pontos: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos medicamentos, todos dependente da hora em que o fármaco foi administrado. Os ritmos circadianos podem afetar a dissolução do medicamento, por meio de pH gastrointestinal, esvaziamento gástrico, motilidade e fluxo sanguíneo podem alterar a taxa de absorção do medicamento, além de que podem também afetar a função hepática e do fluxo biliar bem como o fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular e função tubular, podem ser fatores que afetam a eliminação dos fármacos (Silva, 2011).

Os seres vivos possuem funções biológicas organizadas ao longo de uma escala de tempo, escala essa de 24 horas chamada de ritmo circadiano. Estes ritmos circadianos são endógenos, e podem ser alterados por condições ambientais. No homem o período médio circadiano é por volta de 25 horas, com variações interindividuais. De acordo com mudanças ambientais, podem ocorrer mutações de encurtamento ou até alongamento do período. Nos mamíferos, ciclos externos redefinem ritmos endógenos que envolvem o núcleo supraquiasmático (SCN) que desempenha papel fundamental na organização e a glândula pineal (Lévi, 1999).

A alternância regular de luz e da escuridão sobre 24 horas é um potente sincronizador do sistema circadiano, pois calibra o período endógeno precisamente em 24 horas dos efeitos de luz e melatonina, hormônio secretado principalmente pela glândula durante a escuridão. O desenvolvimento da cronofarmacologia também é responsável pelo desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do cancro. Devido ao facto desses fármacos possuírem margem terapêutica muito estreita, ou seja, dose terapêutica próxima da dose tóxica, é importante que a administração desses medicamentos ocorra em horários em que o doente possa desenvolver menos efeitos adversos. Para isso é necessário que se verifique em 24 horas, qual o período em que o medicamento tem efeito tóxico maior ou

menor. A divisão celular de uma célula cancerígena tem uma ritimicidade e os medicamentos atuam pontualmente na questão do crescimento e do ciclo celular, com isso os tumores são mais sensíveis aos efeitos dos medicamentos (Lévi, 1999).

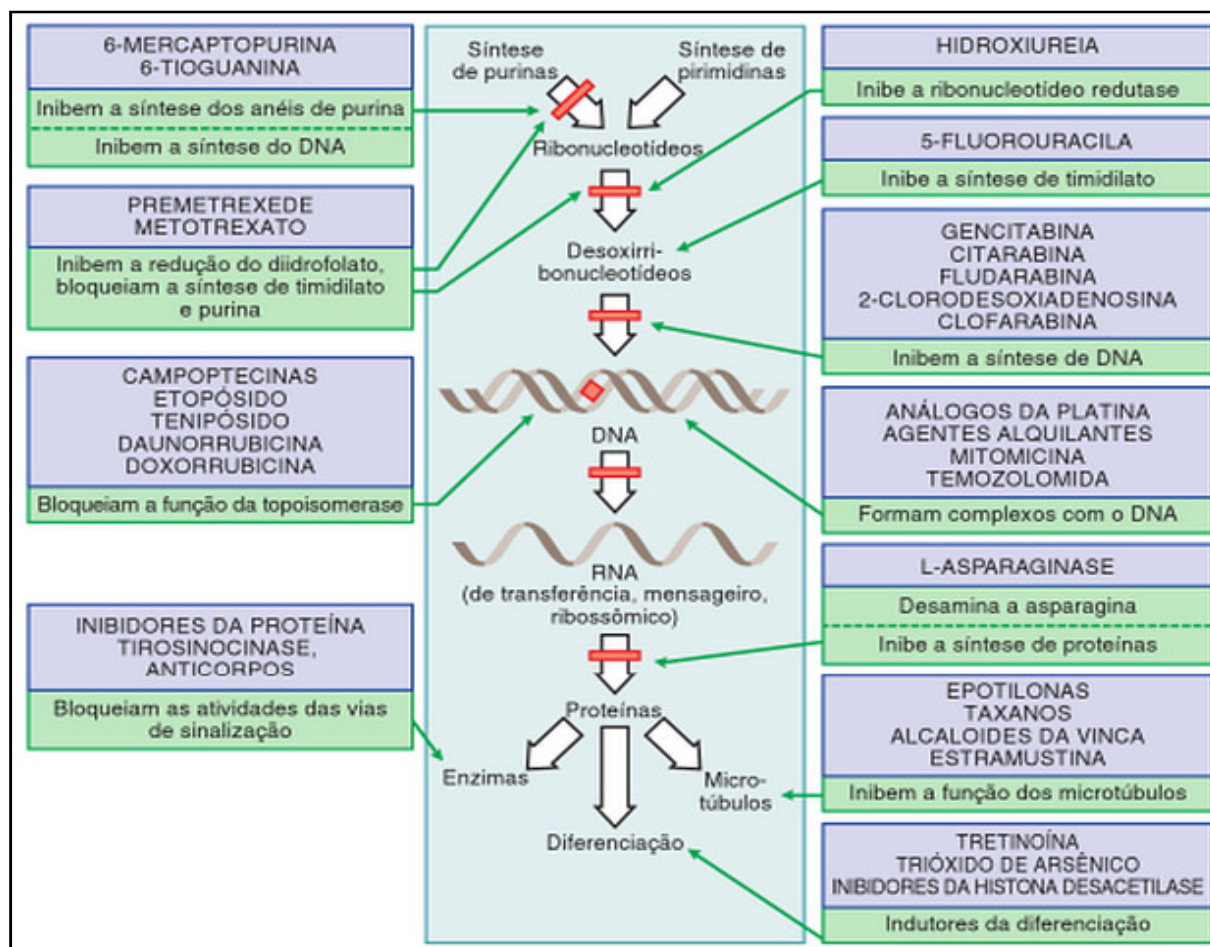
Na quimioterapia oncológica, a cronoterapia nas neoplasias tem um papel preponderante, já que melhora a tolerância e diminui os efeitos secundários dos fármacos. A cisplatina fixa-se melhor as proteínas plasmáticas durante a tarde, pelo que se correlaciona com a nefrotoxicidade. A atividade da enzima que degrada o fluorouracilo e a fluoxuridina tem a sua atividade máxima a 0 hora, momento em que ambos os fármacos são menos tóxicos na medula óssea, trato digestivo e fígado. Há melhor tolerância durante a fase de atividade e a doxorubicina é menor tóxica quando é administrada pela manhã. A cronoterapia do cancro parece melhorar substancialmente a tolerância e a eficácia da medicação em curto prazo (Silva, 2011).

## **2. TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA**

### **2.1. Fármacos antineoplásicos**

Os agentes antineoplásicos ainda precisam de mais estudos levando em conta sua importância clínica. Sabemos que a variedade dos medicamentos utilizados na quimioterapia é bastante extensa e Calabresi e Chabner (1995) descreveram em seu livro uma classificação baseada no ponto de interferência no mecanismo de ação das diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e tradução (Almeida et al., 2004).

Figura 3: Resumo dos mecanismos e locais de ação de alguns agentes antineoplásicos úteis nas doenças neoplásicas



Fonte: Brunton et al., 2012.

Os agentes antineoplásicos podem ser classificados de acordo com a fase do ciclo celular em que atuam, podendo, no entanto, essa classificação não ser absoluta, pois alguns agentes atuam em mais de uma fase do ciclo celular, ou utilizam múltiplos mecanismos de ação (Silva et al., 2005). Os agentes antineoplásicos que atuam diretamente sobre uma fase do ciclo celular são conhecidos como agentes de ciclo-celular específico, já os que apresentam ação independente de fase do ciclo celular são chamados de agentes de ciclo-celular não específico.

Para replicação, tanto as células normais quanto as células neoplásicas devem apresentar o ciclo celular, que se divide em fases: G<sub>0</sub> (nesta fase as células estão em repouso porém podem iniciar a divisão celular), G<sub>1</sub> (é a fase pós mitótica onde as células elabora,

enzimas necessárias para síntese do DNA), S (há duplicação do conteúdo do DNA como preparação da divisão celular), G2 (fase pré mitótica de síntese adicional de proteínas e de RNA) e M. Os antineoplásicos causam toxicidade devido a influência sobre acontecimentos durante o decurso destas fases. Fármacos que destroem as células de uma fase, possuem especificidade para o ciclo celular, já os fármacos de baixa especificidade são capazes de destruir as células independente das fases do ciclo celular. A quimioterapia torna-se mais efetiva frente as células tumorais que se replicam. Os fármacos sem especificidade para o ciclo celular podem ser úteis em tumores que apresentam poucas células em replicação (Raffa et al., 2008).

A quimioterapia combinada oferece melhores respostas e mais prolongadas apresentando maior eficácia a uma gama de linhagens celulares de tumores heterogêneos, impedindo ou retardando o desenvolvimento de resistência e induzindo destruição celular máxima. Desse modo a quimioterapia combinada poderá ser o tratamento de eleição para tumores malignos (Raffa et al., 2008). Na figura seguinte podemos observar alguns exemplos de fármacos antineoplásicos com ciclo celular específico.

Figura 4: Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular

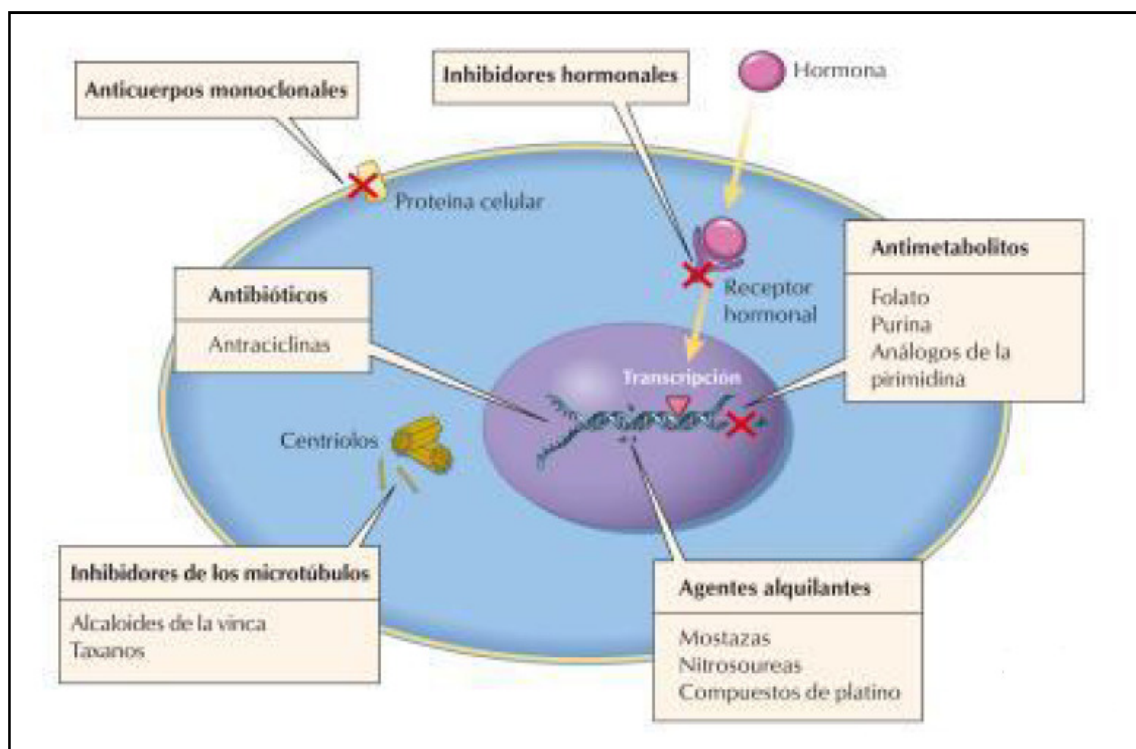


Fonte: Brunton et al., 2012.

Associações de diferentes fármacos antineoplásicos são muitas vezes utilizados em doença oncológica resistente à monoterapia.. Esta resistência pode ou não ser decorrente da heterogenicidade celular; da resistência celular adquirida durante o tratamento; da proliferação de células mutantes com propriedades bioquímicas que lhe conferem a resistência aos agentes; dos múltiplos locais de ataque das células tumorais, entre outros (Grahame-Smith e Aronson, 2002).



Figura 5: Quimioterapia de combinação



Fonte: Raffa et al., 2008.

Com base nas diferentes categorias e mecanismo de ação dos agentes antineoplásicos (alquilantes, citotóxicos relacionados com alquilantes, antimetabólitos, inibidores da topoisomerase I e II, citotóxicos que se intercalam com o ADN, citotóxicos que se intercalam com a tubulina e inibidores da tirosinacinasas), podemos personalizar a terapêutica para a doença instalada.

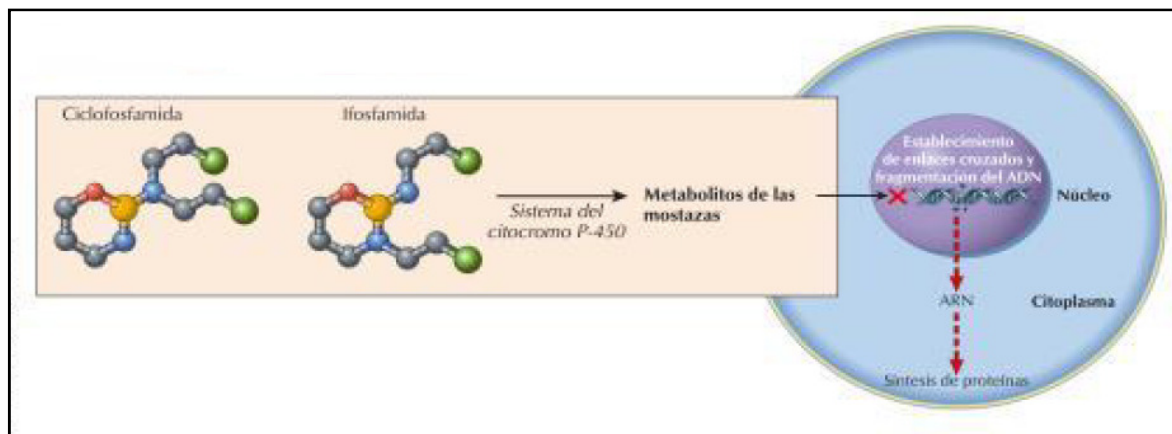
### 2.1.1. Agentes alquilantes

Os fármacos antineoplásicos têm como alvo principal o ciclo celular, alterando ou interrompendo etapas importantes da proliferação celular consequentemente levando as células em duplicação à morte. Os agentes alquilantes formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA impedindo a sua replicação e com isso destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa, e por consequência citotoxicidade pela reação cruzada com a fita de DNA. São fármacos não-ciclo-específicos agindo em todas as fases do ciclo celular de modo inespecífico (INCA, 2013). Formam uma molécula reativa que alquila grupos nucleofílicos das bases do DNA, particularmente a da posição N-7 da guanina, originando a

quebra do DNA. Neste grupo incluem as mostardas nitrogenadas (clorambucil, ciclofosfamida, estramustina, melfalano), as nitrosuréias (carmustina, lomustina) e os alquilsulfonatos (bussulfano) (Almeida et al., 2005; Prado et al.; 2001; Sousa, 2010). São carcinógenos diretos de baixa potência. Interagem com DNA e são usados no tratamento do câncer e como imunossupressores (Almeida, 2010).

O fosfato de estramustina é um pró-fármaco. É rapidamente desfosforilado no trato gastrointestinal a estramustina e após administração oral, não se encontra fosfato de estramustina intacto, no plasma. Liga-se cerca de 99% às proteínas plasmáticas. É metabolizada em estromustina que é o principal metabólito presente no plasma. Tanto a estramustina quanto a estromustina são citotóxicas e possuem elevado nível de ligação às proteínas. Possui meia vida de eliminação de cerca de 80 horas. A estramustina e seu metabólito são posteriormente metabolizadas nos estrogênios correspondentes: estradiol e estrona. São excretados pela biliar e fezes e não são encontradas na urina. O estradiol e a estrona são posteriormente metabolizados e parcialmente excretados na urina (Infarmed, 2005).

Figura 6: Sistematização da ação das mostardas nitrogenadas



Fonte: Raffa et al., 2008.

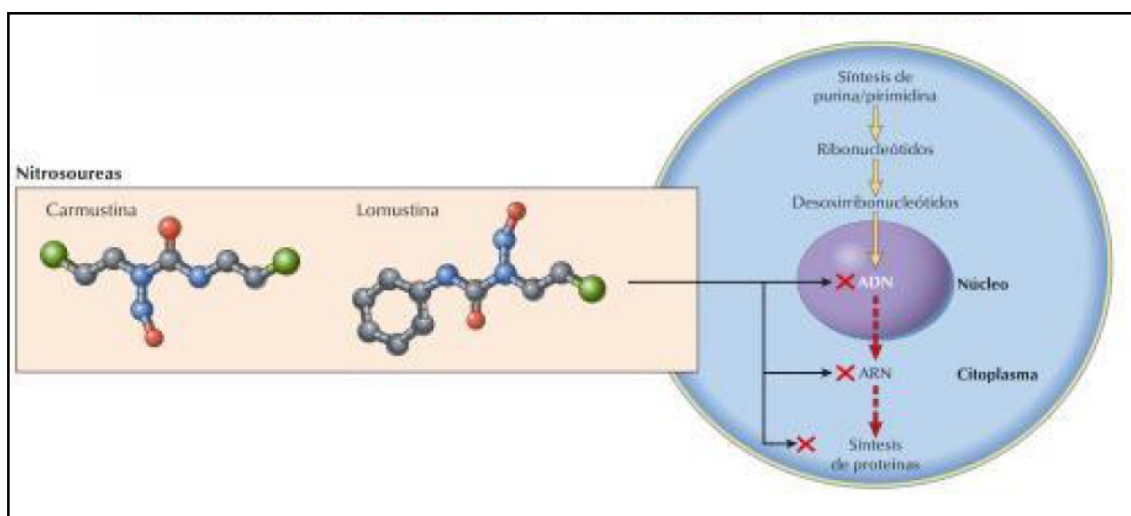
A ciclofosfamida e a ifosfamida sofrem biotransformação pelo citocromo P450 com formação de metabólitos ativos das mostardas, atuando como alquilantes e estabelecendo ligações cruzadas no DNA (Raffa et al., 2008). A ciclofosfamida possui boa absorção oral e seu pico máximo é atingido após 1 hora da administração. Cerca de 20% da ciclofosfamida

se liga às proteínas plasmáticas. Os metabólitos do pró-fármaco se ligam em maior extensão às proteínas plasmáticas, mas não ultrapassa os 70%. Tanto a ciclofosfamida quanto seus metabólitos não ultrapassam a barreira hematoencefálica e as concentrações encontradas no líquido cefalorraquidiano alcançados são insuficientes para serem utilizados no tratamento da leucemia meníngea. A ciclofosfamida é um pró-fármaco que necessita da bioativação enzimática para garantir seus efeitos citostáticos. A hidroxilação do carbono na posição 4 é a primeira reação metabólica da ciclofosfamida, reação que ocorre em microssomas hepáticos através do sistema enzimático das subfamílias CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP3A4 e CYP3A5. Seu metabólito principal desta reação é a 4-hidroxiciclofosfamida. Possui meia vida biológica após administração intravenosa é de 3-12 horas, embora tanto o fármaco como seus metabólitos podem ser detectados no plasma após 72 horas. Sua principal via de eliminação é no fígado, mas tem também vias secundárias como renal e biliar. (Garcia, 2009). Aproximadamente 15% da dose é excretada de forma inalterada na urina (Infomed, 2010).

O mecanismo de bioativação da ciclofosfamida, uma mostarda nitrogenada, envolve uma hidroxilação no anel que, rearranjado, sofre uma reação intramolecular nucleofílica originando aziridínio, que é uma espécie eletrofílica. Na etapa de 4-hidroxilação do anel, a participação de CYP2B6 é, em média, 2 a 4 vezes maior do que a o CYP3A4 enquanto, na segunda etapa, a contribuição de CYP3A4 para a atividade enzimática é maior (Fernandes, 2008).

A carmustina e a lomustina são nitrosuréias que possuem efeito citotóxico através da alquilação do DNA e RNA e da inibição da síntese protéica. São lipossolúveis, portanto podem alcançar o líquido cefalorraquidiano, por isso estes medicamentos são utilizados como tratamento de tumores cerebrais (Raffa et al., 2008).

Figura 7: Sistematização da ação das nitrosuréias



Fonte: Raffa et al., 2008.

A carmustina por via IV desaparece em 5-15 minutos. Pensa-se que tem metabolitos ativos e toxicidade hematológica retardada pode ser devido a eles. Acredita-se que a actividade antineoplásica e/ou tóxicas, é devido aos seus metabolitos. De 60 a 70% da dose é excretada na urina em 96 horas e 10% pela respiração como o CO<sub>2</sub>. Atravessa a barreira hematoencefálica obtendo níveis de LCR (líquido cefalorraquidiano) de 15 a 30% a ainda mais as concentrações de plasmáticas correspondentes. A lomustina administrada por via oral é rapidamente absorvida e, apesar de ser rápida e completamente metabolizada pelo fígado gerando metabolitos ativos que têm meia vida plasmática prolongada, variando entre 16 e 48 horas, responsáveis pela mielossupressão retardada. Na urina, 50% da dose é encontrada em 24 horas e 75% em 4 dias. Penetra através da barreira hemtoencefálica (Baldini et al., s/a).

O bussulfano é um agente alquilante bifuncional, utilizado no tratamento de leucemia mielóide crônica ou granulocítica. É um dos medicamentos mais usados no regime de altas doses em combinação com outros agentes, como a ciclofosfamida, no tratamento mieloblástico do pré-transplante de medula óssea. Apresenta janela terapêutica estreita e sua biodisponibilidade pode ser influenciada por idade, obesidade, ritmo circadiano e variabilidade farmacocinética individual (Bakes et al., 2012).

Após administração oral do clorambucilo, é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal. Sua biodisponibilidade é de 70-80% e pode ser diminuída entre 10-20%

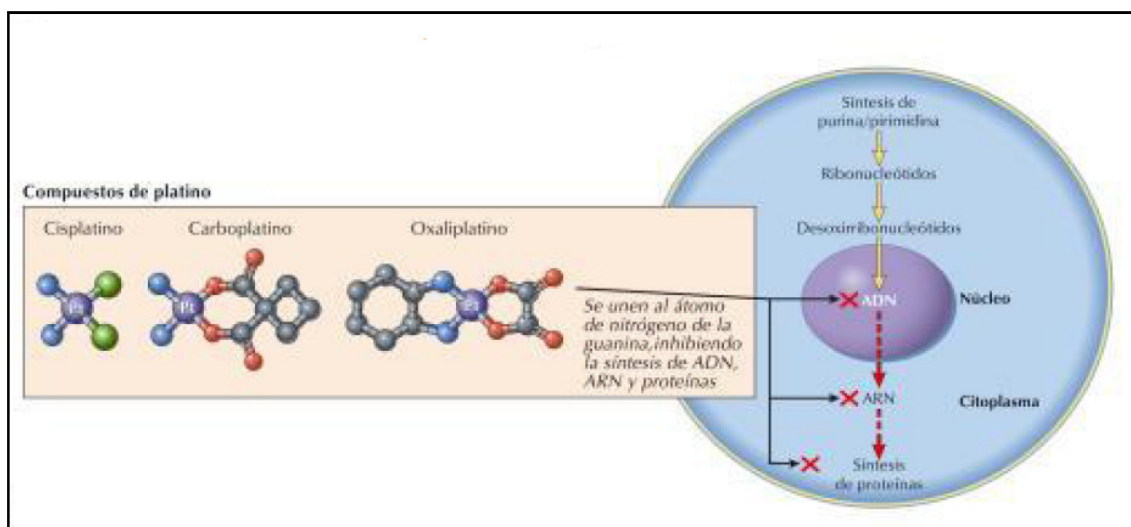
por alimentos. Seu pico plasmático é atingido em 1 hora. Liga-se a tecidos e proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (99%). Atravessa placenta. Sofre biotransformação hepática, originado como metabólito ativo a mostarda do ácido fenilacético. A meia vida do clorambucilo e seu metabólito ativo é de aproximadamente 1,5 e 2,5 horas, respectivamente. Excretado pela urina em 24 horas (60%) (Anvisa, 2012). Seu metabolismo hepático é principalmente através do citocromo P450 (Infomed, 2010).

O melfalano possui biodisponibilidade irregular de cerca de 25-90%. A alimentação pode diminuir a absorção entre 58-85%. Liga-se a proteínas plasmáticas 60-90% (principalmente albumina). Distribui-se nos fluidos corporais e seu metabolismo é hepático. Cerca de 20-50% é eliminado principalmente nas fezes e na urina cerca de 10-15%. Sua meia vida é de 90 minutos (Infomed, 2010).

### **2.1.2. Citotóxicos relacionados com alquilantes**

Os complexos de coordenação de platina (carboplatina e cisplatina) são antineoplásicos formados por compostos de coordenação com platina que alquilam o DNA. Seu mecanismo de ação relaciona-se com a inibição seletiva da síntese do DNA. Sua citotoxicidade está associada com sua habilidade em formar ligações cruzadas interfilamentares como também intrafilamentares. A carboplatina e a cisplatina é ciclo inespecífico, portanto age em todas as fases do ciclo celular e são potentes inibidores da DNA polimerase. Já a procarbazina também é ciclo celular inespecífico, porém tem maior afinidade pela fase S (Almeida et al., 2004).

Figura 8: Sistematização da ação dos compostos de platina



Fonte: Raffa et al., 2008.

Os compostos de platina atuam como alquilantes e formam ligações covalentes com o átomo de nitrogênio de guanina para a desestruturação do DNA e RNA e a síntese de proteínas (Raffa et al., 2008).

A carboplatina não é absorvida via oral devendo ser administrada via parentérica. É distribuída pelo fígado, pele, rim e tecido tumoral. Está presente no sistema nervoso central e fluido cerebrospinal. Tem baixa metabolização no fígado. É excretada pelos rins, com a maioria ocorrendo nas primeiras 6 horas após a administração, a 50-70% é excretada nas primeiras 24 horas e mais de 90% inalterada. A depuração renal de carboplatina está intimamente relacionada como pré-tratamento a taxa de filtração glomerular. A excreção de biliar é inferior a 2%. Sua meia vida de eliminação é de cerca de 6 horas e a fase de eliminação final é de 22-40 horas (Infomed, 2010).

A cisplatina em solução aquosa, os íons cloreto são deslocados pela água, gerando complexo carregado positivamente que reage com sítios nucleofílicos de DNA, RNA e proteína. Resulta na formação de ligações covalentes similares às reações alquilantes; as ligações cruzadas intra-filamentos, em particular com guanina e citosina, mudam com a conformação do DNA e inibem sua síntese. Pode ligar-se às bases, formando pares anormais que determinam desenrolamento do DNA. A cisplatina tem sido classificada como agente alquilante não-específico quanto ao ciclo celular. Causa mielossupressão, mas a estimulação

da resposta imune do hospedeiro pode contribuir para sua ação antineoplásica. Forma ligação a proteínas plasmática superior a 90% e pouca quantidade chega ao sistema nervoso central. É altamente captado nos rins, fígado, ovários, útero e pulmões. Sua meia vida na fase alfa é de 20 a 30 minutos e na fase beta é de 60 minutos. Seus metabólitos são ligados a proteínas e possuem atividade citotóxica mínima, mas a fração não ligada a proteína (inalterada) é citotóxica. Na urina, mais de 90% é excretado e 10% na bÍlis. A meia vida de eliminação é de 16 a 53 horas. A platina pode ser detectada nos tecidos 4 meses ou mais após a dose (Anvisa, 2012).

A dacarbazina é análogo estrutural do 5-amino-imidazol-4-carboxamida, precursor na biossíntese da purina. Atua como alquilante, formando íons metilcarbônicos que atacam grupos nucleofílicos do DNA e induzem entrecruzamentos nas hélices de DNA resultando na inibição das sínteses de DNA, RNA e proteínas. A dacarbazina necessita ser ativada no organismo. Atua em todas as fases do ciclo celular. Sua absorção oral é variável e deve ser preferencialmente administrada via intravenosa. A resposta inicial acontece de 18 a 24 dias. Liga-se a proteínas de 0-5%. É metabolizada no fígado a aminoimidazol-4-carboxamida (inativo) e adenina, hipozantina, xantina e ácido úrico. Possui meia vida inicial de 20-40 minutos e terminal de 5 horas. Sua excreção é ranal e biliar (Anvisa, 2012).

A procarbazina é absorvida quase 100% no trato gastrointestinal. É distribuído por todo o corpo, especialmente no fígado e nos rins. Atravessa o fluido cefalorraquidiano e atinge o nível máximo em 60 minutos após sua administração (Infomed, 2010).

### **2.1.3. Antimetabólitos**

Os agentes antimetabólitos são fármacos “disfarçados” (falsos substratos) como construtores do DNA e outros componentes da célula. Impedem a replicação do DNA levando a morte celular. Seu mecanismo de ação está relacionado com a síntese de nucleotídeos e de ácidos nucléicos. Seus efeitos dão-se principalmente por bloquearem bioquimicamente a síntese do DNA. São restritos à fase S do ciclo celular. São alguns exemplos de antimetabólitos: Análogo do ácido fólico (metotrexato); antagonistas das

pirimidinas (citarabina, fluorouracilo), análogo das purinas (mercaptopurina) (Almeida et al., 2004).

Os antimetabólitos inibem a biosíntese dos componentes essenciais do DNA e RNA. Assim, impedem a multiplicação e função normais da célula. Essa inibição pode ser dirigida às purinas. São particularmente ativos contra células em fase de síntese do ciclo celular S. A duração destas células é determinada pela média de destruição destas células, que são impedidas de entrar em mitose pela ação dos agentes (antimetabólitos) que atuam na fase S (INCA 2012; Carvalho et al., 2008).

Fluorouracilo é um agente antimetabólito, análogo das pirimidinas, específico da fase S. Requer conversão enzimática ao metabólito 5-monofosfato nucleotídico que inibe a enzima timidilato sintetase. A interação entre o metabólito e a timidilato sintetase bloqueia a reação de metilação do ácido desoxirribidílico a ácido timidílico, ocasionando depleção da desoxitimidina trifosfato, precursor necessário à síntese de DNA. É incorporado diretamente em cadeias de DNA e RNA, perturbando suas funções e resultando em morte celular, principalmente em células que proliferam rapidamente. Possui absorção oral irregular, com biodisponibilidade entre 0 a 80%. Em administração intravenosa, é distribuído nos tecidos e fluidos celulares, incluindo tecidos neoplásicos, mucosa intestinal, medula óssea, fígado, cérebro. Atravessa placenta e barreira hematoencefálica. É biotransformada em 1 hora nos tecidos, produzindo metabólitos 5-monofosfato de fluorouridina e monofosfato de floxuridina. Possui meia vida plasmática de 8 a 14 minutos. A eliminação é principalmente respiratória (90% como dióxido de carbono em 8 a 12 horas) e em menor proporção por via renal em 6 horas (Anvisa, 2012).

O metotrexato é um antimetabólito, antagonista do ácido fólico. Similar ao ácido fólico e inibe irreversivelmente a diidrofolato redutase (enzima que reduz ácido fólico em forma ativa co-enzima ácido tetraidrofólico. Tal inibição interfere na síntese de DNA e na reprodução celular. Age na fase S. Sua absorção oral em doses superiores a 30mg/m<sup>2</sup> é incompleta e inferiores a esse valor é excelente. Seu pico plasmático é de 0,64-4 horas após administração oral. Absorvida completamente por via intramuscular e sua biodisponibilidade de 76%-100% e não varia com a dose. Tem seu pico plasmático entre 0,5-2 horas. Liga-se a

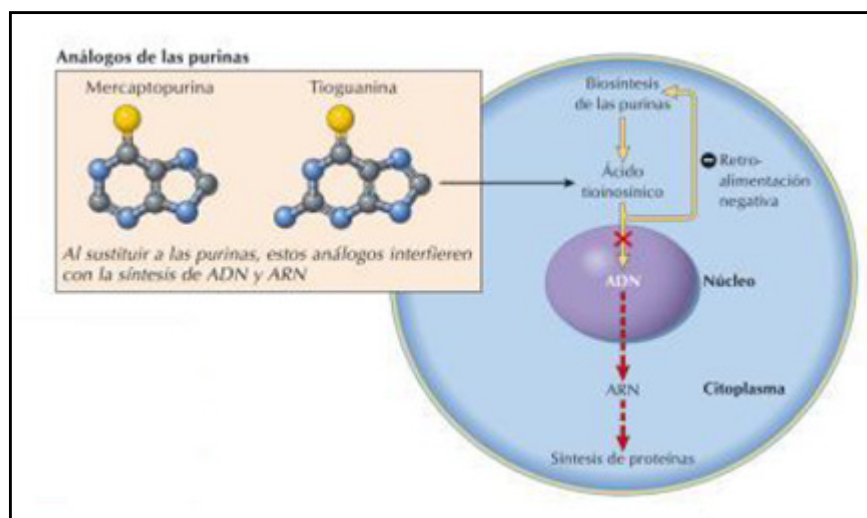


proteínas em 50%. O efeito terapêutico pode levar de 7-10 dias para mielossupressão e de 3-6 semanas para artrite reumatóide. Atravessa a placenta e é distribuído em epitélio intestinal, fígado, rim. Menos de 3% do fármaco é encontrado no líquido cefalorraquidiano. Possui meia vida de eliminação de 8-15 horas em altas doses e de 3-10 horas em baixas doses. É pouco metabolizado no fígado. É excretado pelo rim como fármaco íntegro (80-90%) e pela biliar (0-10%) (Anvisa, 2012).

O fosfato de fludarabina (2F-ara-AMP) é administrado em bolus, intravenosa. O fosfato de fludarabina é pró-fármaco solúvel em água que é desfosforilado rapidamente e quantitativamente no corpo humano para o nucleósido de fludarabina (2F-ara-A). Liga-se a proteínas plasmáticas a cerca de 19-29% (Infomed, 2010).

A mercaptopurina tem absorção variável e incompleta em cerca de 16-50%. Tem metabolismo de primeira passagem extenso. Dificilmente atravessa a barreira hematoencefálica. Liga-se em 20% a proteínas plasmáticas. O metabolismo hepático é principalmente através da oxidação pela xantina oxidase em metabólitos inativos como ácido ou tiúrico 6-metilação por meio de tiopurina metiltransferase, levando a formação de 6-metilmercaptopurina. Seus metabólitos são excretados na urina durante as primeiras 24 horas. A meia vida de eliminação é após administração oral entre 1-3 horas (Infomed, 2010).

Figura 9: Sistematização da ação dos análogos das purinas



Fonte: Raffa et al., 2008.

A citarabina é um análogo das purinas, especificamente da desoxicitidina. Em processo mediado por carreador, entra na celular e é convertida em trifosfato de aracitina (composto ativo). Atuana fase S do ciclo celular. Não é utilizada por via oral, devido a presença de enzima inativadora do trato gastrointestinal. Após administração intravenosa, sua concentração plasmática cai rapidamente. Por via subcutânea seu pico é atingido em 20-60 minutos. Cerca de 15% da dose liga-se a proteínas plasmáticas. Distribui-se rapidamente pelos tecidos e atravessa a barreira hematoencefálica. Sua biotransformação acontece no plasma, fígado e outros tecidos. Tem meia vida alfa 10-20 minutos e terminal 1-3 horas. É excretado na urina como metabólitos ativos (80%) dentro de 36 horas. Cerca de 10% são excretados na forma não modificada (Anvisa, 2012).

#### 2.1.4. Inibidores da topoisomerase I e II

Topoisomerasas são enzimas que se associam com o DNA durante a sua replicação, transcrição, recombinação e remodelagem da cromatina, por meio de uma introdução de uma quebra temporária em abas fitas (topoisomerase II) ou em fita única (topoisomerase I) da dupla hélice do DNA. Estes fármacos são chamados de “poisons”, já que obstrui a regeneração das quebras de DNA através da formação do complexo DNA-inibidor-enzima, realizados por agentes inibidores. Tais inibidores são empregues no tratamento do cancro,

destruindo as células que se dividem indiscriminadamente e contra infecções causadas por bactérias, fungos e parasitas. A topoisomerase II reduz a tensão torcional do DNA durante a replicação e condensação dos cromossomos nos núcleos durante a divisão celular. A quebra é temporária e a reparação do DNA é feita pela mesma. A religação da topoisomerase II pode ser bloqueada por inibidores dessa enzima (etoposídeo e teniposídeo) e consequentemente o período em que as duas fitas permanecem quebradas é mais longo e leva a célula ativar a apoptose (Brandão et al., 2010).

As camptotecinas (irinotecano e topotecano) mostram-se eficazes na inibição da topoisomerase I, uma enzima que permite a duplicação ou transcrição do DNA aliviando a tensão da torcedura gerada pela separação de sua dupla hélice. Já as epipodofilotoxinas (etoposídeo e teniposídeo) agem inibindo a topoisomerase II, enzima crucial para a síntese do DNA (Carvalho et al., 2008).

O irinotecano é um derivado da camptotecina, com efeito, antineoplásico potente. Além da atividade do fármaco, sua atividade deve-se também ao seu metabólito ativo SN-38 que é cerca de 1000 vezes mais potente que o irinotecano. Atua inibindo a topoisomera I. Deve ser administrado via intravenosa. Liga-se às proteínas plasmáticas 30-70% enquanto seu metabólito liga-se em 95%. É metabolizado a SN-38 pela carboxilesterase e ácido carboxílico inativo pelo CYP3A4. Elimina-se principalmente pela biliar e nas fezes e em menor extensão por via renal. Sua meia vida de eliminação e de seu metabólito é de 6 e 10 horas, respectivamente (Instituto Químico Biológico, 2012).

O topotecano é um derivado da camptotecina com atividade inibitória da topoisomerase I. Libera a torção da cadeia do DNA que produz rupturas reversíveis em uma das cadeias da dupla hélice. Une-se ao complexo formado pela topoisomerase e o DNA, para obstruir a religação da hemicadeia clivada. Na síntese de DNA as enzimas interagem com o complexo formado pelo topotecano, a topoisomerase I e o DNA, favorecendo a ruptura das duas cadeias. Seu efeito citotóxico deve-se à reparação ineficiente da lesão produzida na dupla cadeia do DNA. É indicado no tratamento de doentes com recidiva de cancro de pulmão de pequenas células quando a repetição do tratamento com regime de primeira linha não é considerado apropriado. Possui tempo de meia vida de 2 a 3 horas,

podendo aumentar em até 5 horas quando há insuficiência renal. Liga-se à proteínas plasmáticas em 10-35% (Almeida, 2010).

O etoposídeo é derivado semi-sintético da podofilotoxina. Inibe a mitose e as células durante a prófase. Forma complexo ternário com topoisomerase II e DNA, determinado quebra da dupla hélice de DNA. Inibindo a topoisomerase (enzima que repara os filamentos quebrados do DNA), acumula quebras do DNA e morte celular. São mais sensíveis nas fases S e G2 do ciclo celular. Tem disponibilidade oral de 50%. Liga-se a proteínas plasmáticas em 97%. Pouco distribuída (<10%) no líquido cefalorraquidiano. Possui meia vida de distribuição de 1,5 horas. É metabolizado pelo fígado. São excretados menos de 6% pela bílis e de 0 a 16% são excretados pelas fezes. Sua meia vida de eliminação é de 4 a 11 horas em adultos e de 3,37 a 5,8 horas em crianças (Anvisa, 2012).

O teniposídeo age bloqueando a ação da enzima topoisomerase II. As células precusam dessa enzima para manter seu DNA sob forma adequada quando dividem-se em duas células. O bloqueio dessa enzima leva a quebra do DNA, levando a morte da célula. Como as células cancerosas dividem-se mais rapidamente do que as células normais estão mais propensas a serem afetadas por este fármaco (American Cancer Society, 2011). O teniposídeo possui meia vida de distribuição de aproximadamente 1 hora. Liga-se às proteínas em grandes proporções (>99%), podendo limitar sua distribuição no corpo. Sua meia vida terminal varia de 6 a 20 horas (Anvisa, 2012).

### **2.1.5. Citotóxicos que intercalam com DNA**

Fazem parte do grupo das antraciclinas doxorubicina e daunorrubicina. São antibióticos naturais antitumorais. Evidências mostram três mecanismos de ação: formação de ligação com grupos de fosfolídeos (carregados negativamente) da membrana celular, alterando fluidez e transporte de íons; formação de radical livre do oxigênio e da semiquinona, através de redutor enzimático e formação de ligação interfilamentares com o DNA, levando bloqueio da síntese do DNA e RNA e diminuição da atividade da topoisomerase II, promovendo ruptura dos filamentos da macromolécula (DNA). São usualmente classificados como agentes intercalantes do DNA. A mitomicina C é um agente

alquilante biorredutor, que sofre ativação redutora metabólica enzimática. Seus metabólitos alquilam o DNA por ligações cruzadas, similares às que forma com alcalóides pirazolidínicos de maior complexidade. Favorem a produção de superóxidos que promovem danos de caráter oxidativo no DNA. Quando a bleomicina a sua ação está relacionada à ligação do fármaco ao DNA, produzindo quebras filamentosas e inibição da síntese (Almeida, et al., 2005).

Após a injeção IV de daunorrubicina, os níveis plasmáticos diminuem rapidamente, como resultado da rápida absorção pelos tecidos. A meia vida é de cerca de 20 horas. Na urina é eliminado 10% e 40% na bilis. Não atravessa a barreira hematoencefálica, mas atravessa a placenta. Uma resistência cruzada tem sido observada entre daunorrubicina e doxorubicina nas leucemias linfocíticas. É metabolizada principalmente no fígado. Mais de 40% é excretado pela bilis e menos de 25% na urina. Sua meia vida terminal é de 18,5 horas (Infomed, 2010).

A doxorubicina é um antibiótico citotóxico antraciclínico. Intercala-se na dupla hélice do DNA, formando complexo ternário com topoisomerase II e DNA. Inibe diretamente a topoisomerase II, interagem com membranas celulares e mitocondriais, perturba a transmissão de sinais intracelulares e forma radicais livres. Desencadeia o processo de morte celular por apoptose. É pouco absorvida via oral, sendo administrada intravenosamente. Sua taxa de ligação protéica é de cerca de 70%. É distribuída no fígado, baço, rim, pulmão, coração e no leite humano. Não atravessa barreira hematoencefálica. Sofre biotransformação hepática e produz vários metabólitos, como doxorubicinol, seu metabólito ativo. Possui desaparecimento plasmático em modelo trifásico com meias vidas de cerca de 12 minutos, 3,3 horas e 30 a 40 horas. Excretada pela bilis, 50% de forma íntegra e 23% como doxorubicinol. Menos de 10% do fármaco é eliminado pela urina, metade como metabólito (Anvisa, 2012).

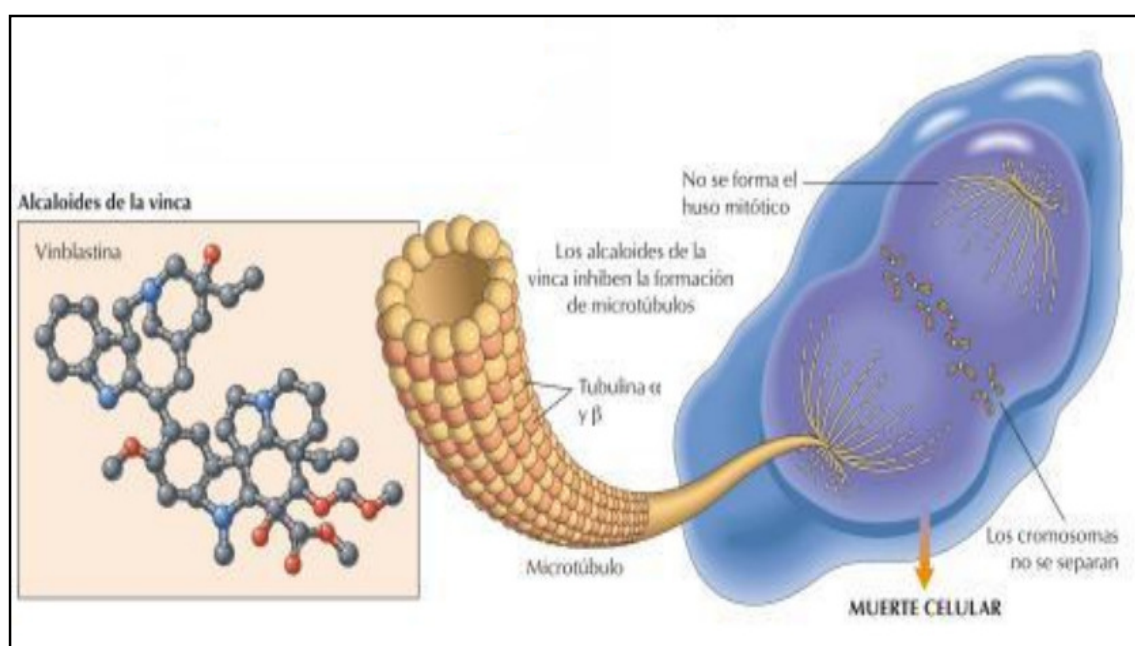
A mitoxantrona liga-se a proteínas cerca de 78%. É excretada por via hepatobiliar e renal. Apenas 20-32% da dose é excretada nos primeiros 5 dias (6-11% na urina e 13-25% na fezes). Tem meia vida média de aproximadamente 12 dias (Infarmed, 2012).

A bleomicina e a mitomicina pertencem ao grupo de fármacos antineoplásicos conhecidos como antibióticos. A bleomicina impede o crescimento das células neoplásicas promovendo a morte celular. Já a mitomicina atua como um agente de alquilação. Impede as células de fazer o DNA resultando na morte celular (American Cancer Society, 2010).

A epirrubicina e a idarrubicina pertencem ao grupo de fármacos antineoplásicos conhecidos como antibióticos antraciclina. A epirrubicina retarda ou cessa o crescimento de células neoplásicas; a idarrubicina age impedindo as células a formarem o DNA e/ou RNA retardando ou impedindo o crescimento das células (American Cancer Society, 2013).

### 2.1.6. Citotóxicos que intercalam com tubulina

Figura 10: Sistematização da ação dos alcalóides da vinca



Fonte: Raffa et al.,2008.

Os alcalóides da vinca (vincristina, vinblastina e vinorelbina) impedem a polimerização dos microtúbulos e a formação do fuso mitótico, ao passo que as taxanas (docetaxel e paclitaxel) impedem a despolimerização do fuso mitótico. Estes grupos são específicos para células em divisão celular e produzem a paragem do ciclo durante a mitose, induzindo a morte celular. Completada a mitose, a célula entra numa nova fase, denominada G1, que pode ser bastante prolongada, dando origem a uma fase de quiescência celular

denominada G<sub>0</sub>, quando as células são imunes aos agentes antineoplásicos ciclo-específicos (Raffa et al., 2008; Carvalho et al., 2008).

Os inibidores mitóticos podem paralisar a mitose na metáfase, devido à sua ação sobre a proteína tubulina, formadora dos microtúbulos que constituem o fuso espiralar, pelo qual migram os cromossomos. Deste modo, os cromossomas, durante a metáfase, ficam impedidos de migrar, ocorrendo a interrupção da divisão celular. Esta função tem sido útil na "sincronização" das células quando os inibidores mitóticos são combinados com agentes específicos da fase S do ciclo. Devido ao seu modo de ação específico, os inibidores mitóticos devem ser associados a outros agentes para maior efetividade da quimioterapia (Inca, 2013).

A vincristina é uma base nitrogenada presente na Vinca rósea. É um antimitótico específico da fase M e S, que impede a divisão mitótica durante a metáfase ao se ligar a tubulina, impedindo a polimerização para formar microtúbulos do feixe mitótico. Interfere na síntese proteica e de ácidos nucleicos bloqueando a utilização do ácido glutâmico. A morte celular acontece devido a interrupção da mitose. Possui pouca absorção oral. Cerca de 90% da dose intravenosa é distribuída aos tecidos após 15-30 minutos. Pouco penetra na barreira hematoencefálica. Liga-se em 75% a proteínas plasmáticas. Metabolizada pelo fígado pelo citocromo P450, pela CYP3A. Aproximadamente 80% são excretados pela biliar e fezes e 10-20% pela urina. Possui meia vida final de 24 horas (Anvisa, 2012).

A vinblastina não é absorvida a nível intestinal, devendo ser administrada por via parenteral. Distribuída nos tecidos, 50% reparte-se entre as plaquetas, leucócitos e outras células sanguíneas. Tem afinidade às células sanguíneas por ter grande quantidade de tubulina existente nestas. Não atravessa a barreira hematoencefálica. Tem meia vida alfa menor que 5 minutos, beta de 50 a 155 minutos e meia vida de eliminação de 23 a 85 horas. Sofre metabolismo hepático através do sistema enzimático CYP3A4, sendo eliminada através da biliar e fezes. A desacil-vinblastina (metabólito) é tão ativa como o fármaco original. (Remião, 2006). A vinblastina pode interferir interferindo no crescimento das células neoplásicas quando estão dividindo-se em duas novas células conduzindo assim à morte celular. (American Cancer Society, 2009).

A vinorelbina tem uma vida média 28-44 horas. Ele é metabolizado no fígado e a actividade tem acetilvinorelbina (Baldini et al., s/a).

O paclitaxel é um produto natural, antimitótico que exerce efeito citotóxico sobre os microtúbulos da célula neoplásica por meio de ligação com a tubulina, impedindo sua despolarização. A estabilização dos microtúbulos inibe a reorganização dinâmica normal que constitui função para mitose celular. Administrado intravenosamente, tem declínio bifásico dos níveis plasmáticos. Seu pico plasmático é atingido em cerca de 6 horas após o início da infusão, para uma dose de 175mg/m<sup>2</sup>. Liga-se a proteínas plasmáticas em 89-98% e suas principais proteínas envolvidas são a glicoproteína alfa1-ácida, albumina e lipoproteínas. Metabolizado pelo fígado pelo sistema citocromo P450 pela isoenzima CYP2C8, produzindo metabólitos inativos. Sua excreção é biliar, com meia vida terminal de 5,8-17,4 horas (Anvisa, 2012).

A vindesina deve ser administrada por via intravenosa. Distribui-se rapidamente nos tecidos corporais. É metabolizada no fígado e sua principal via de eliminação é biliar. Através da urina é eliminado menos de 25%. Perfil trifásico de eliminação e sua meia vida terminal de eliminação é de 24 horas (Infomed, 2011).

### **2.1.7. Inibidores das tirosinacinasas**

Os inibidores de tirosina-quinases são análogos estruturais do trifosfato de adenosina (ATP), e competem para ligação na molécula da quinase. As suas atividades são consideradas específicas, a julgar pelas concentrações nanomolares suficientes para a inibição enzimática. No entanto, alguns medicamentos inibem mais de um receptor, sendo, portanto denominados inibidores multi-alvos. Os inibidores de tirosina-quinases são classificados como moléculas pequenas em oposição aos anticorpos monoclonais. Vantagens potenciais das moléculas pequenas incluem a biodisponibilidade oral e a conveniência para o doente e serviços de saúde. Na leucemia mielóide crônica, ativa-se o gene híbrido Bcr-Abl, gene ativado pela fosforilação de proteínas, como a tirosina quinase, quando ligado a um grupo



trifosfato de adenosina. Estas proteínas formam uma cascata de ativação resultando no crescimento descontrolado. Os novos fármacos antineoplásicas ocupam o local de ligação ao ATP. Sem a ativação deste grupo não há ativação da cascata de sinalização, inibindo a divisão celular; portanto, a proteína kinase Bcr-Abl tem um papel fundamental na patogênese da leucemia mielóide crônica (Abreu e Lopes, 2009).

O mesilato de imatinibe é absorvido após administração oral e atinge concentrações plasmáticas em 2-4 horas. Sua biodisponibilidade média administrado via oral, independe da forma farmacêutica de uso oral ou da dosagem (cerca de 98%). Sua meia vida de eliminação e de seu metabólito ativo, o derivado piperazínico n-desmetilado, são de 18 e 40 horas, respectivamente. A eliminação do fármaco dá-se 68% da dose pelas fezes e 13% da dose pela urina. Os citocromos P3A4 e P3A5 são os principais responsáveis pelo metabolismo do imatinibe. Liga-se em cerca de 68% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e alfa-glicoproteína ácida e somente uma pequena fração livre tem possibilidade de entrar nas células e exercer efeito citotóxico (Ajimura, 2010).

O lapatinibe inibe drasticamente o crescimento tumoral em células do cancro de mama. É principalmente metabolizado pela enzima CYP3A4 no fígado Demoliner e Corte, s/a). É um inibidor da quinase 4-anilinoquinazolina. Seu mecanismo de ação é peculiar, pois representa um inibidor potente, reversível e seletivo dos domínios da tirosina-quinase dos receptores EGFR (ERB1) e HER2+/neu (ERB2+). Sua metabolização pode ser afetada por alimentos (Almeida, 2010). As concentrações séricas de lapatinibe surgem após tempo de latência de 0,25 horas. Seu pico de concentração plasmática é atingido aproximadamente 4 horas após administração. Liga-se fortemente (mais de 99%) à albumina e à glicoproteína acídica alfa-I. O lapatinibe inalterado recuperado nas fezes (média de 27%) de uma dose oral. Porcentagem inferior a 2% da dose oral administrada é excretada na urina, como lapatinibe e metabólitos (Europeana Medicines Agency, 2013).

### **2.1.8. Hormonas**

A utilização de hormonas no tratamento do cancro faz-se pela supressão ou adição de hormonas circulantes.

Entre os agentes hormonais citam-se: hormonas sexuais, tais como estrogênios, indicados no tratamento do cancro mamário em mulheres na pós-menopausa e para tratamento do cancro avançado da próstata e tem sido substituído cada vez mais por outros medicamentos que geram menos efeitos colaterais (etinilestradiol, dietilestradiol, fosfestrol); progestagenios, utilizados no adenocarcinoma de endométrio (megestrol, medroxiprogesterona) e androgênios utilizados para melhorar mielodepressão e catabolismo acentuado (esteres de testosterona, mestorolona), e os análogos de hormonas libertadoras de gonadotropina como leuprolida, goserelina, busserelina e triptorrelina (INCA, 2013).

Os análogos da leuprolida podem ser administrados via SC (subcutânea), IM (intramuscular) ou pulverização nasal. Possui vida média de 3 horas. A degradação ocorre no hipotálamo e na pituitária. Todos os análogos apresentam maior afinidade do que o GN-RH (gonadorelinas) para os receptores e menos susceptibilidade à degradação. A medroxiprogesterona é absorvida no trato gastrointestinal, tem elevada ligação às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. É metabolizada no fígado onde se conjuga com o ácido glucorónico. A sua meia vida varia entre 24-30 horas. No entanto, quando administrada por via intramuscular sua meia-vida pode prolongar-se até 50 dias (Baldini et al., s/a).

A absorção do megestrol varia por via gastroduodenal. O pico no plasma ocorre entre 1 a 3 horas. Liga-se fortemente às proteínas sanguíneas. É metabolizada no fígado, com a excreção na urina de 57-78% e de 8 a 30% nas fezes (Baldini et al., s/a).

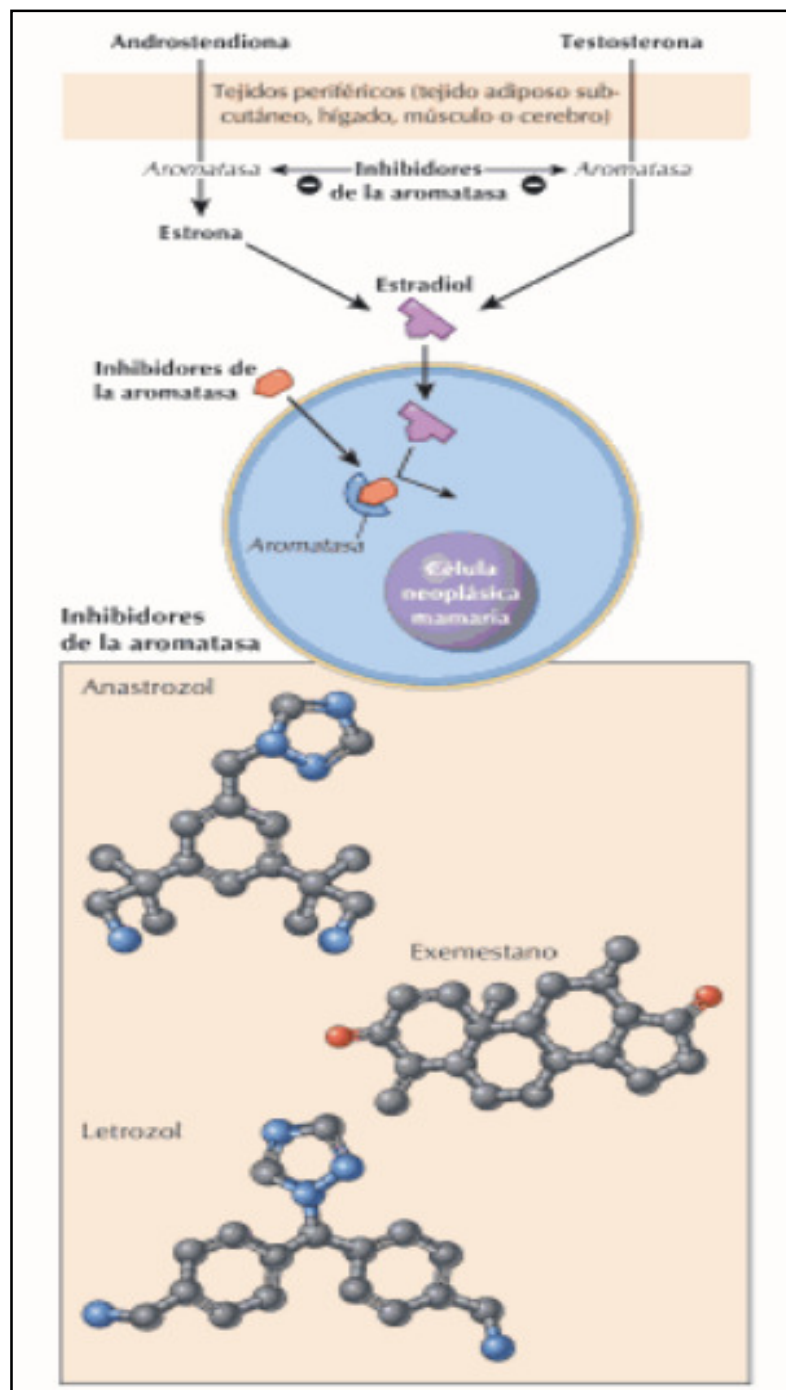
As hormonas utilizadas na terapia do cancro, assim como os outros medicamentos antineoplásicos, exercem efeitos citotóxicos sobre células tumorais e células normais, sendo acompanhada de efeitos colaterais.

### **2.1.9. Anti-hormonas**

Neste grupo descrevem-se antiestrogênios, utilizados no tratamento do cancro mamário de mulheres e homens, seus efeitos colaterais são menos intensos (tamoxifeno), antiandrogênios, utilizados no cancro de próstata (ciproterona, flutamida, bicalutamida), e também alguns inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano, letrozol).

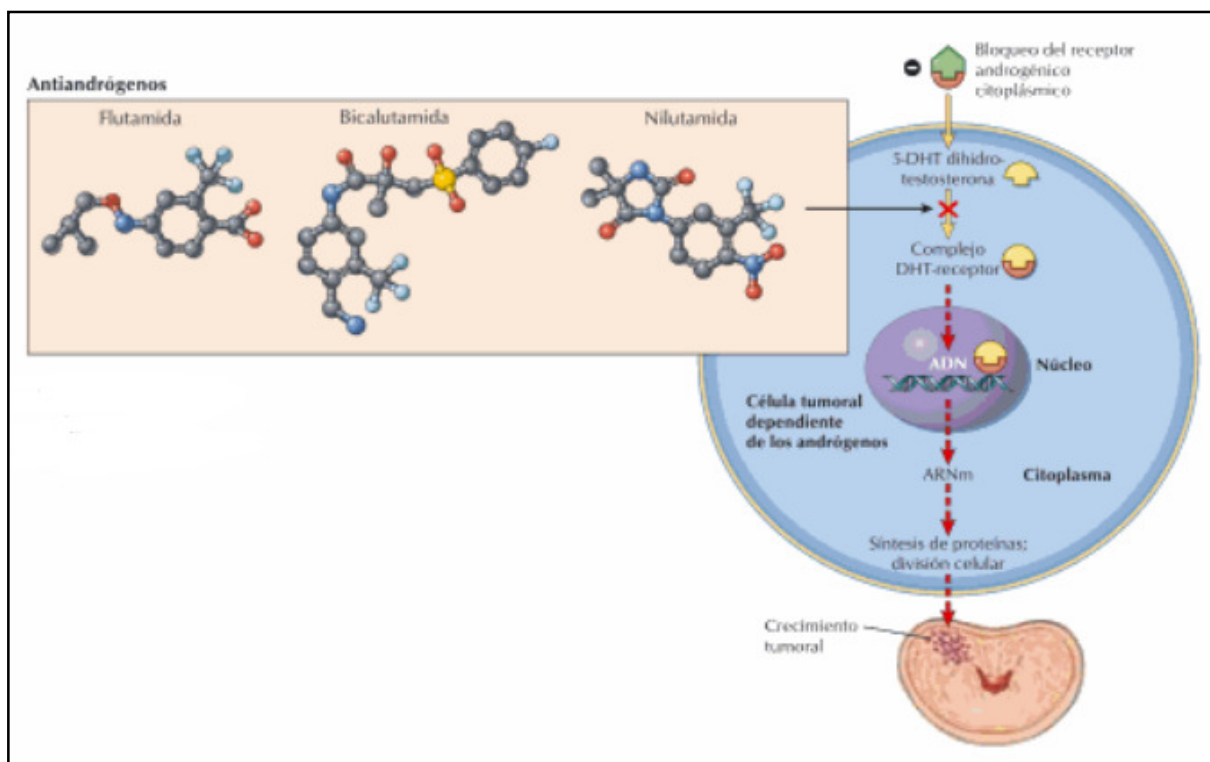
Os inibidores da aromatase atuam de maneira seletiva e irreversível através da união com a aromatase. Os mais usados são anastrozol, letrozol e exemestano, pois são mais tolerados (Raffa et al., 2008).

Figura 11: Sistematização da ação dos inibidores da aromastase



Fonte: Raffa et al., 2008.

Figura 12: Sistematização da ação dos antiandrogênios



Fonte: Raffa et al., 2008.

Os antiandrogênios realizam um bloqueio androgênico completo e são úteis nos casos em que os análogos da GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) não permitem alcançar os níveis de testosterona. Estes bloqueiam os efeitos dos andrógenos ao interagir com os receptores androgênicos no citosol em todos os tecidos. Em monoterapia, os antiandrogênios podem dar lugar a um aumento das concentrações plasmáticas de testosterona, no qual pode devido a LH (hormônio luteinizante) secundário e a interferência que causam estes fármacos com o mecanismo de retroalimentação negativa dos andrógenos no hipotálamo. Devido a este efeito poderia contrariar os efeitos dos antiandrogênios nos tecidos periféricos, estes fármacos se utilizam principalmente dos doentes que recebem análogos da GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), bem como tratamento adjuvante nos doentes submetidos a orquiectomia com o objetivo de conseguir um bloqueio androgênico completo (Raffa et al., 2008).

A flutamida é absorvida pelo trato gastrointestinal e convertida em metabólitos. Seu principal metabólito é a 2-hidroxi-flutamida. A concentração plasmática da flutamida é atingida 0,5 a 1,5 horas após sua administração via oral. Liga-se às proteínas plasmáticas 94-96% para a flutamina, e 92-94% para seu metabólito. São excretados principalmente pela urina. Tem meia vida de eliminação de 4-6,6 horas após dose oral de 250mg em pacientes com cancro de próstata (Marona et al., 2004).

#### **2.1.10. Outros agentes**

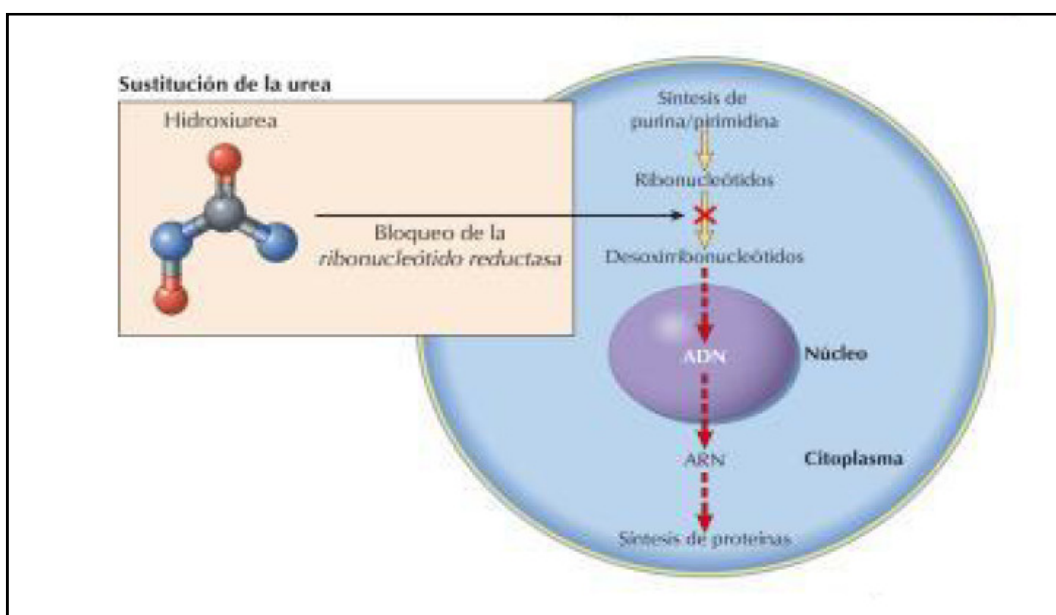
Raffa et al., (2008) afirma “a hidroxiuréia bloqueia a conversão das bases do DNA ao inibir o ribonucleotídeo redutase, não atua sobre o RNA ou sobre proteínas celulares. A hidroxiuréia faz com que as células se detenham nas fases G1, S, um período de sensibilidade máxima frente a radiação por ele, a administração concomitante de hidroxiuréia e radioterapia causa um efeito terapêutico sinérgico”.

É necessário ressaltar que a quimioterapia requer, pela sua complexidade, profissionais devidamente capacitados para a sua prescrição e aplicação. Os medicamentos antineoplásicos, além de complexos, possuem uma margem terapêutica muito estreita, fazendo com que em monoterapia ou politerapia, as plantas medicinais e/ou fitoterápicos possam ser ainda mais tóxicas e causar mais efeitos colaterais.

A asparaginase contém enzima que catalisa a cisão da asparagina (aminoácido essencial para sobrevivência da célula), o ácido aspártico e amônia. Células normais sintetizam sua própria asparagina, porém as células neoplásicas não apresentam esta capacidade, requerendo asparagina exógena. Este fármaco inibe síntese protéica e de DNA e RNA. É ciclo celular específica da fase G1. Não é absorvida por via oral, devendo ser administrado por via intramuscular ou intravenosa. Após administração intramuscular, atinge pico sérico em 14-24 horas. Pouco atravessa a barreira hematoencefálica e as concentrações no liquor chegam a 1% das plasmáticas. Sua meia vida plasmática é dose-dependente, 8-30 horas (intramuscular) e 396-49 horas (intravenosa). Seu processo de eliminação ainda é desconhecido. Na urina aparecem traços após administração intravenosa. (Anvisa, 2012).

A hidroxiuréia é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. Atravessa a barreira hematoencefálica e tem biotransformação hepática. Sua meia vida é de 3-4 horas. O pico de concentração sérica é de 2 horas. Tem eliminação renal e a eliminação pelas vias aéreas é como dióxido de carbono (Infomed, 2010).

Figura 13: Sistematização da ação dos substitutos da uréia



Fonte: Raffa et al., 2008.

### 3. PLANTAS MEDICINAIS

A evidência de que muitos doentes com patologia oncológica recorrem a medicamentos à base de plantas, em associação com a quimioterapia é conhecida (Cheng et al., 2010).

No Brasil, existem diversas regulamentações sobre o registro e o controle de fitoterápicos e plantas medicinais, tais como: RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 48 que determina os diferentes testes referentes ao controle de qualidade de fitoterápicos; RDC nº 88 de Março de 2004 onde constam listas de referências bibliográficas para avaliação da eficácia dos fitoterápicos; RDC nº com registro simplificado dos diferentes fitoterápicos; RDC nº 90 com um guia para a realização de estudos de toxicidade pré-clínica de

fitoterápicos e RDC nº 91 de Março de onde podemos encontrar um guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós-registro de fitoterápicos.

Para além destes, importa referenciar a IN (Instrução Normativa) nº 5 de 1/12/2008 que trata a lista de medicamentos fitoterápicos de registo simplificado; a IN nº 5 de 31/03/2008 que aborda a lista de referências bibliográficas para avaliação e eficácia de fitoterápicos; e ainda o Decreto 5.813 da política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos.

No que concerne a área de plantas e chás como alimentos, o Brasil possui outras regulamentações como: RDC nº 219, de 22/12/2006 que aborda a inclusão do uso das espécies vegetais e parte(s) de espécies vegetais para a preparação de chás; RDC nº 267/05, de 22/09/2005 que estabelece as espécies vegetais para a preparação de chás, excluindo as com finalidade medicamentosa e/ou terapêutica; RDC 277/05 que aborda o regulamento técnico para café, cevada, chá, erva mate e produtos solúveis. Já a Resolução nº 477 de 28/05/2008 trata das atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências.

No âmbito da União Europeia a Diretiva 2001/83/CE regulamenta os produtos medicinais a base de plantas medicinais sujeitos à obrigação de registo, sendo exigida a comprovação da qualidade e segurança para a comercialização do produto e a Diretiva 2004/24/CE que aborda a utilização dos produtos medicinais tradicionais e de origem vegetal, em vigor a partir de Abril de 2011.

Dados disponíveis revelam que existem aproximadamente 250.000 espécies de plantas em todo o mundo. Dados disponíveis revelam que 17% das plantas já foram estudadas quanto ao seu potencial medicinal (Newman e Cragg, 2007).

Estudos que avaliaram a prevalência do uso de terapêuticas não convencionais em doentes com cancro sugerem a prevalência da fitoterapia em percentuais variando entre 15 a 55%. Outros estudos envolvendo o uso de terapêuticas não convencionais em doentes com cancro realizados em vários países da Europa, revelaram que 44,7% dos doentes com cancro de mama enquanto 40,3% dos doentes com cancro ginecológico, 32% de doentes

com cancro colorretal, 26,5% de doentes com cancro hematológico e 23,6% de doentes com cancro no pulmão, fazem o uso de terapêuticas não convencionais (apud Vieira, 2008).

Uma pesquisa realizada no Hospital Universitário da Universidade de Brasília mostrou que 63,81% dos doentes oncológicos fazem uso de medicina não-convencional. São em sua maioria mulheres, brancas, jovens, donas de casa, católicas, com ensino fundamental incompleto e renda familiar em torno de seis salários mínimos, dispondo de condições de moradia satisfatórias, no Distrito Federal (Brasil). A pesquisa ainda mostrou outros resultados, como: a doença predominante foi o cancro de mama seguido pelo linfoma; a fitoterapia é a prática não-convencional mais utilizada por esses doentes; a indicação de terceiros foi o fator predominante para a prática da medicina não-convencional; a maioria dos doentes não abandonou o tratamento convencional (quimioterapia); a maioria (cerca de 55,23%) não informou a equipe médica sobre o uso do tratamento não tradicional; quase todos os doentes não receberam qualquer informação ou esclarecimento da equipe médica sobre medicina não-convencional e a maioria destes gostaria de receber informações e orientações médicas sobre a prática da medicina não-convencional (Elias e Alves, 2002).

Um estudo recente, realizado em 127 doentes oncológicos no Reino Unido, revelou que 37% da população estudada utiliza, ou utilizou, alguma das formas das medicinas terapêuticas alternativas e complementares, sendo que as terapias utilizadas com mais frequência foram as baseadas em técnicas de relaxamento, e chás medicinais. Por outro lado, uma revisão sistemática relativa ao uso de MAC (medicina alternativa e complementar) em doentes oncológicos, realizado em 13 países, revelou uma taxa de utilização dos 7%-64%, numa população de adultos com cancro. Algumas das formas de MAC mais usadas foram as plantas medicinais e suas preparações, tratamentos dietéticos, meditação, técnicas de relaxamento, hipnoterapia, homeopatia, sendo que, de acordo com um estudo realizado em 33 países, a forma mais popular de MAC para os doentes oncológicos é a baseada em produtos à base de plantas (Mendes et al., 2010).

Uma das razões atuais para o interesse e uso de medicina alternativa é a insatisfação de natureza tecnológica e impessoal da medicina moderna. Em geral, os doentes se queixam da insensibilidade dos médicos, sentindo-se ignorados e sem auxílio. Já quando se trata do



relacionamento dos “profissionais” de medicina alternativa, os doentes oncológicos consideram mais atenciosos no relacionamento interpessoal. Também por esse motivo é que os doentes fazem o uso das práticas alternativas sem que os profissionais da saúde que o acompanham sejam informados, alegando falta de interesse e a crença de que os médicos desconhecem a respeito da medicina alternativa (Elias e Alves, 2002).

Um estudo realizado na Noruega, numa população de 112 doentes oncológicos, 42 doentes utilizavam plantas medicinais e preparações a base de plantas concomitantemente com a terapia antineoplásica. Na maior parte, os doentes utilizavam alho (*Allium sativum* L.), o chá (*Camellia sinensis* (L.)), o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e o sumo de noni (*Morinda citrifolia* L.). Outras plantas muito utilizadas são a equinácia (*Echinacea angustifolia* DC) e o hipericão (*Hypericum perforatum* L), (Mendes et al., 2010).

Inúmeros fármacos são utilizados no cuidado dos doentes com cancro como, por exemplo: medicamentos sintomáticos de uso paliativo, suplementos alimentares, vitaminas, plantas medicinais e fármacos antineoplásicos. É fundamental que os oncologistas que acompanham esses doentes, que em sua maioria são idosos (com mais de 65 anos) conheçam sobre as possíveis interações que possam causar danos quando combinadas com os agentes antineoplásicos (Gau, 2010).

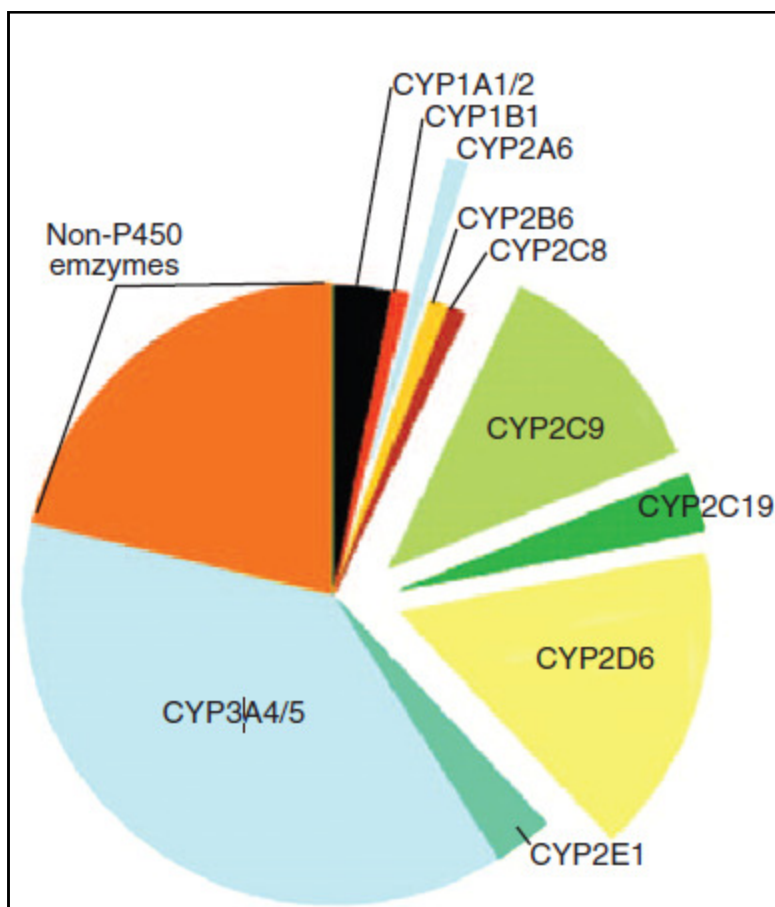
Em síntese, a interação entre fármacos-plantas ocorrem quando os constituintes ativos da planta inibem ou induzem as enzimas ou as proteínas transportadoras dos fármacos, envolvidas na farmacocinética dos medicamentos antineoplásicos. Apresentamos seguidamente uma breve revisão dessas possíveis interações.

### **3.1. Potenciais interações entre plantas medicinais e/ou fitoterápicos e medicamentos antineoplásicos**

Muitos doentes com cancro fazem o uso de medicina alternata e complementar em combinação com fármacos antineoplásicos e mais de 72% deles não informam o seu médico

(Meijerman et al., 2006). O uso concomitante destes produtos sugere um risco crescente de interações indesejadas sendo as alterações farmacocinéticas as mais conhecidas e podendo envolver alterações na absorção, distribuição, metabolismo desses agentes. Quase todas as interações farmacocinéticas ocorrem por meio da alteração do metabolismo que neste caso pode ser devida a modificações na expressão ou na funcionalidade das enzimas do citocromo (CYP 450). A enzima CYP3A4 é a enzima mais importante no metabolismo dos fármacos antineoplásicos. As interações farmacocinéticas entre plantas e estes agentes acontecem quando os componentes ativos das plantas inibem ou induzem o metabolismo das enzimas. Quando as plantas são capazes de diminuir o nível normal da enzima metabolicamente ativa através de uma atividade competitiva, estamos perante um mecanismo de inibição. Quando os níveis de atividade da enzima de metabolização estão aumentados, estamos perante um mecanismo de indução. A indução é um processo reversível e os níveis das enzimas podem ser reduzidos ao nível normal, se o uso das plantas for descontinuado. Além da CYP 3A4, outras isoformas também podem estar envolvidas no processo de metabolização. (MEIJERMAN, et al., 2006; SPARREBOOM et al., 2004; MEIJERMAN, et al., 2006; TASCILAR et al., 2006).

Figura 14: Enzimas CYP450 humanas responsáveis pelo metabolismo de fase I



Fonte: Guengerich, 2003.

Estima-se que mais de 90% da oxidação dos fármacos sejam atribuídas a seis principais enzimas, responsáveis pela fase I do metabolismo hepático (ativação), são elas: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4, justificando o alto potencial de interações dos fármacos ao utilizar vários agentes terapêuticos concomitantemente (Gauí, 2010).

Sabemos que o destino de um fármaco no organismo depende de diversos fatores, tais como: taxa de absorção, proporção de ligação a proteínas séricas, transferência através de membranas plasmáticas e respectiva distribuição, interação com receptores e organitos celulares, biotransformação e excreção (Thompson e Thompson, 1990; Toledo Filho e Vieira, 1990). Em cada um desses processos ocorrem reações específicas catalizadas por enzimas, cuja produção pode ser determinada geneticamente. Assim, através de processos de transcrição e tradução, alguns genes controlam a produção de enzimas que atuam

especificamente nas diferentes etapas da farmacocinética dos fármacos (Nora et al., 1985; Lehninger et al., 1995; Korolkovas e Burckhalter, 1988, *apud* Audi e Pussi, 2000).

Muitas substâncias exógenas ou endógenas podem ser substratos de isoenzimas do citocromo P450. Em geral, um fármaco pode ser substrato de uma única isoenzima CYP450 ou de mais de uma, seja em um dado momento ou simultaneamente. Além disso, podem ser substrato de uma isoenzima CYP450 e atuar como inibidor da mesma. Como inibidor da atividade das isoenzimas, pode provocar interações potenciais com outros fármacos. Um fármaco pode ainda, inibir uma isoenzima CYP450 que não esteja relacionada com o seu processo de biotransformação. Finalmente, uma substância pode induzir um aumento na atividade de certa isoenzima, sendo ou não substrato da mesma (Hara e Rocha, 1998).

As enzimas da família do citocromo P450 fazem parte da fração microssômica que são responsáveis pelas reações de oxidação muitos medicamentos, com papel fundamental na biotransformação de medicamentos. Há 11 famílias do citocromo P450 humano e destas fazem parte 30 enzimas diferentes. Apenas a família CYP1, CYP2 e CYP3 são importantes na biotransformação dos medicamentos e estão envolvidas em reações de fase I do metabolismo que inclui hidroxilação, demetilação e dealquilação. Reconhecidamente as 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 (envolvida nas reações de hidroxilação, O-demetilação, N-dealquilação) e 3A3/4 (envolvida nas reações de N-dealquilação e demetilação) são as mais importantes no metabolismo. Substâncias exógenas ou endógenas podem ser substratos da CYP450, ou seja, são metabolizadas por elas (Taniguchi e Guengerich, S/A; Audi e Pussi, 2000).

“O mecanismo detalhado da reação P450 pode ser dividido em seis etapas: (1) o fármaco forma um complexo com o citocromo P450 oxidado; (2) o NADPH doa um elétron à flavoproteína redutase, que reduz o complexo P450-fármaco; (3 e 4) o oxigênio une-se ao complexo, e o NADPH doa outro elétron, criando o complexo oxigênio ativado-P450-substrato; (5) o ferro é oxidado, com perda de água; e (6) ocorre formação do produto oxidado do fármaco. Existem numerosas enzimas P450, e cada uma delas possui uma especificidade ligeiramente diferente para substratos (como fármacos). Cinco das enzimas P450 humanas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) são responsáveis por cerca de 95% do metabolismo oxidativo dos fármacos”, afirma Taniguchi e Guengerich (s/a).

Williamson et al., (2012) afirmam “alguns medicamentos fitoterápicos apresentam um efeito marcante sobre a extensão do metabolismo de primeira passagem de fármacos por indução das isoenzimas do citocromo P450 na parede do intestino ou no fígado. A extensão da indução enzimática depende da planta medicinal, de sua posologia e até do extrato utilizado. Pode levar-se dias, ou até 2 a 3 semanas, para induzir completamente, e o efeito pode persistir por tempo similar quando a indução enzimática é interrompida. Isso significa que as interações por indução enzimática podem ser retardadas quanto ao início ou quanto à velocidade. Se um fármaco reduz o efeito de outro por indução enzimática, pode ser possível manipular a interação simplesmente aumentando a dose do fármaco afetado, porém, é necessário uma adequada monitorização. Existe ainda um perigo óbvio, caso a administração do fármaco indutor seja eventualmente interrompida sem a redução da dose do fármaco afetado. O aumento da posologia do medicamento pode causar overdose quando o fármaco metabolizado retorna a sua estrutura normal. Essa estratégia é mais complicada no caso de medicamentos fitoterápicos; a administração de uma quantidade definida precisaria ser mantida para essa abordagem, o que é difícil, uma vez que os constituintes que interagem podem variar entre diferentes medicamentos, e até entre diferentes lotes do mesmo produto”, Williamson et al., (2012).

Tabela I: Fármacos antineoplásicos conhecidos como substratos da citocromo P450

Agentes antineoplásicos	Isoenzimas da citocromo P450 envolvidas no metabolismo
Bussulfano	3A4
Cisplatina	2E1, 3A4
Ciclofosfamida	2B6, 2C9, 3A4
Citarabina	3A4
Dacarbazina	1A1, 1A2, 2E1
Docetaxel	1B1, 3A4, 3A5
Doxorrubicina	2D6, 3A4
Erlotinibe	1A1, 1A2, 3A4
Etoposídeo	1A2, 2E1, 3A4, 3A5
Gefitinibe	3A4
Hidroxiureia	Isoenzima específica não declarada
Idarrubicina	2D6, 2C9
Ifosfamida	2A6, 2B1, 2B6, 2C9, 2C18, 2C19, 3A4, 3A5
Imatinibe	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Irinotecano	3A4, 3A5
Mitoxantrone	Isoenzima específica não declarada
Paclitaxel	2C8, 3A4, 3A5
Procarbazina	1A, 2B
Tamoxifeno	1A1, 1A2, 1B1, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5
Teniposídeo	3A4, 3A5
Topotecano	3A4
Toremifeno	1A2, 3A4
Tretinoína	2C8, 2C9, 2E, 3A4
Vimblastina	3A4
Vincristina	3A4
Vinorelbina	3A4

Fonte: Gai, 2010

O metabolismo das enzimas do sistema P450 pode alterar tanto com a dieta quanto com as alterações ambientais. O sumo de toranja é um exemplo, possui derivados de psoraleno e seus flavonóides podem inibir a 3A4 do P450, diminuindo significativamente o efeito de primeira passagem de fármacos que são metabolizados por esta enzima. O efeito o sumo de toranja é importante quando administrado com fármacos metabolizados por essas enzimas. Os fármacos que podem ser modificados pela ação dos compostos, são alguns inibidores da protease, antibióticos macrolídeos, inibidores da hidroximetil glutaria CoA redutase (estatinas) (Taniguchi e Guengerich, s/a). O sumo de toranja pode inibir o CYP3A4 na parede intestinal aumentando a biodisponibilidade do lapatinibe. Por isso, o consumo de sumo de toranja deve ser evitado durante o tratamento com lapatinibe (Demoliner e Corte, s/a).

Tabela 2: Enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo dos fármacos antineoplásicos

Enzimas metabolizantes	Fármacos antineoplásicos e suportivos
<b>Enzimas Citocromo P-450</b>	
CYP1A1, CYP1A2	Dacarbazina, anastrozol, tamoxifeno, teofilina, metoclopramida, ondansetrona
CYP2A6	Ciclofosfamida, ifosfamida, tegafur, letrozol, tamoxifeno
CYP2B6	Ciclofosfamida, ifosfamida, sertralina, tamoxifeno
CYP2C8	Ciclofosfamida, ifosfamida, paclitaxel, carbamazepina, Metadona, anastrozol
CYP2C9	Ciclofosfamida, ifosfamida, sertralina, varfarina, Tolbutamina, anastrozol
CYP2C19	Teniposido, amitriptilina, sertralina, letrozol
CYP2D6	Tamoxifeno, doxorubicina, vimblastina, amitriptilina, sertralina, paroxetina, dextrometorfano, metadona, difenidramina, dolasetron, hidrocortisona, meperidina, metoclopramida, morfina, ondansetrona
CYP2E1	Dacarbazina, tamoxifeno, ondansetrona
CYP3A4	Teniposido, etoposídeo, epipodofilotoxina, ciclofosfamida, ifosfamida, vindesina, vimblastina, vincristina, doxorubicina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, irinotecano, tamoxifeno, anastrozol, exemestano, imatinibe, tretinoína, topotecano, carbamazepina, amitriptilina, sertralina, sinvastatina, ciclosporina, midazolam, metadona, alprazolam, dexametasona, dolasetrona, granisetrona, varfarina, prednisona
CYP3A5	Etoposídeo, tipifarnibe, vimblastina, vincristina

Fonte: Vieira, 2008

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), utilizada para depressão leve a moderada (Cordeiro et al., 2005) deve ser evitado por doentes sujeitos ao tratamento com irinotecano, já que o consumo simultâneo leva à uma menor mielossupressão induzida pelo irinotecano, além de diminuir os níveis plasmáticos de SN-38 (seu constituinte ativo) em 42%, efeito caracterizado pela hiperforina (Fukumasu, et al., 2008; Williamson, et al., 2012). A hipericina (componente ativo) pode antagonizar os efeitos do etoposídeo e estimular seu metabolismo hepático pela enzima CYP3A4. O etoposídeo é metabolizado pela isoenzima CYP3A4, e sendo o hipérico indutor dessa enzima pode reduzir seus níveis (Williamson, et al., 2012). Além disso, o hipérico induz as isoformas CYP 3A4, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 (Markowitz, 2003; Meijerman et al., 2006, Marchetti et al., 2007; Konkimalla e Efferth, 2008).

Estudos mostraram que o guaraná (*Paulinia cupana*) mesmo apresentando efeitos anticarcinogênicos, pode alterar a biotransformação de fármacos antineoplásicos que sejam biotransformados por enzimas CYP450 (Fukumasu et al., 2008).

Alguns exemplos de plantas medicinais capazes de inibir algumas enzimas CYP são citados: alho (CYP2C9, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7) (Meijerman et al., 2006); Ginkgo (CYP2C9, 2C19 e 3A4) (Sparreboom et al., 2004); camomila (CYPIA2 e 3A4) (Block et al., 2002 *apud* Meijerman et al., 2006); chá verde (CYPIA1, IA2, 3A4, 2A6, 2C19 e 2E1); erva-de-são-joão (CYPIA2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), alcaçuz (induziu significativamente a CYP3A4 hepática, e em menor expressão, a CYPIA2), kava e ginseng (CYPIA1, IA2, IBI, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4) (Block et al., 2002); equinacia (CYP3A4) (Block et al., 2002; Yale, 2005 *apud* Meijerman et al., 2006); cardo-mariano (Sridar et al., 2004 *apud* Meijerman et al., 2006) e óleo de prímula (Zhou et al., 2002), (Vieira, 2008; Willianson et al., 2008).

Não havendo extratos padronizados, os estudos *in vitro*, *in vivo* e em humanos podem indicar a modulação da expressão das isoformas do sistema de enzimas microsomais. Como por exemplo, podemos referir as preparações contendo alho que se por um lado podem reduzir a expressão da isoformas CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6 e CYP2E1 (Williansom et al., 2008) ou por outro lado podem aumentar a expressão da CYP2C9, CYP2B1, CYPIA1 e CYP3A1. Nesse sentido o alho pode interagir com fármacos de diversas classes terapêuticas (Ho et al., 2010; Williansom et al., 2008). Embora a função dos diferentes constituintes ativos do alho não esteja completamente estudada, sabe-se que a alicina sofre efeito de primeira passagem e não é metabolizada pelo fígado em concentrações elevadas (Williansom et al., 2008).

A *Valeriana officinalis* foi também estudada quanto sua ação sobre as isoenzimas do citocromo P450. O estudo mostrou efeito inibitório mínimo sobre a CYP3A4, podendo interatuar com medicamentos antineoplásicos metabolizados por esta enzima (Fukumasu et al., 2008). Estudos sugerem que doses elevadas com extratos de valeriana podem reduzir a expressão das isoformas CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19 (*apud* Alexandre et al., 2008).

Em humanos têm-se relatado que vários componentes *Ginkgo biloba* podem ser potentes inibidores da CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (Fukumasu, et al., 2008).



A ingestão de altas doses de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) ou de seu constituinte principal glicirrizina, em tratamentos repetidos com murganhos induziram significativamente a CYP3A4 hepática, e em menor expressão, a CYP1A2 (Willianson et al., 2012).

Utilizada para minimizar os sintomas da menopausa e distúrbios menstruais, para o tratamento do reumatismo, úlceras, anemia, psoríase, estudos mostram que *Angelica sahurica* pode inibir as isoenzimas CYP2A9, CYP2C19 e CYP3A4 (Willianson et al., 2008).

Estudos *in vitro* com extrato etanólico comercial e óleo volátil de camomila alemã (*Matricaria recudita*) utilizada para dispepsia, flatulência e enjôos, sugerem a inibição da CYP3A4, diminuindo potencialmente o metabolismo, aumentando a concentração sérica e o risco de toxicidade dos medicamentos, porém essa interação não foi reportada em humanos (Ganzera et al., 2006; Willianson et al., 2008).

O cardo mariano (*Silybum marianum*) indicado por apresentar propriedades hepatoprotetoras é muito utilizado para doenças no fígado e icterícia. Estudos *in vitro* de investigação dos efeitos do extrato de cardo mariano sobre o citocromo P450 sugerem que devidos aos seus constituintes flavonoglicanos, inibiram a CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19, embora estudos clínicos farmacocinéticos sugeriram que o o mesmo pode aumentar os níveis de alguns substratos do CYP3A4 (Willianson et al., 2008).

A equinácea (*Echinacea purpurea*) provocou uma profunda trombocitopenia em doentes a fazer etoposido, provavelmente devido à inibição de CYP3A4. A equinácea inibe o CYP3A4 e podem afetar a concentração intracelular de fármacos metabolizados por esta enzima (Scott e Elmer, 2002).

Estudos *in vitro* com unha de gato (*Uncaria tomentosa*) revelaram que a mesma inibe a CYP3A4 prolongando a meia vida e aumentando os níveis séricos dos fármacos metabolizados por esta enzima. Deve ser lembrado que assim como a unha de gato, os testes realizados *in vitro* podem não ter os mesmo resultados quando forem transpostos *in vivo* (Scott e Elmer, 2002).

Um estudo *in vitro* de plantas medicinais usadas por doentes oncológicos revelou que o chá verde (*Camellia sinensis*) e o sumo de noni (*Morinda citrifolia*) inibiram o metabolismo da CYP3A4, porém o sumo de noni não é clinicamente relevante (Engdal e Nilsen, 2009).

Estudo *in vitro* sobre moduladores de três enzimas do CYP450 humano mostram resultados onde CYP2C9 quando comparado a CYP2D6 e CYP3A4 é mais susceptível à efeitos inibitórios. Entre os componentes ativos da centela (*Centela asiática*), o ácido asiático é o que mais provoca inibição sobre a CYP2C9. Isso significa que o risco potencial de interação dos substratos dessa isoforma com os produtos contendo centela asiática, é alto (Pan et al., 2010).

#### **4. Considerações finais**

O tratamento do doente oncológico representa um enorme desafio para todos os profissionais de saúde e por isso torna-se necessário um cuidado multidisciplinar e interdisciplinar e uma compreensão profunda da fisiopatologia da doença, do seu tratamento e suas interações bem como das comorbidades a que esse doente, por suas características, está sujeito. De facto, no cuidado do doente oncológico inúmeros fármacos são utilizados. Para além dos antineoplásicos que apresentam um elevado potencial de efeitos adversos outros fármacos estão presentes no perfil farmacoterapêutico destes doentes, tais como, medicamentos sintomáticos empregues com intuito paliativo, suplementos alimentares, vitaminas, entre outros. Considerando que muitos destes doentes são idosos (mais de 65 anos), portadores de várias comorbidades e muitas vezes medicados com um elevado número de medicamentos não oncológicos, é fundamental que os profissionais de saúde que os acompanham tenham conhecimento das possíveis interações medicamentosas que possam estar associadas a todo este perfil farmacoterapêutico. É essencial adquirir uma compreensão completa da sua farmacologia, das suas interações medicamentosas para o uso destes medicamentos seja seguro e efetivo.

Entre os profissionais de saúde que trabalham com doentes oncológicos, tem surgido uma preocupação quanto ao uso de métodos terapêuticos alternativos ou complementares, nomeadamente o recurso a plantas medicinais e/ou produtos de fitoterapia associado ao risco do doente abandonar a medicina tradicional e optar pela medicina não-convencional, prejudicando muitas vezes, dessa forma a hipótese de sucesso do tratamento, principalmente quando este se encontra em fase inicial. É importante entender o que os doentes procuram nos tratamentos alternativos e como os escolhem. Isto requer sensibilidade quanto à

diversidade cultural, social e étnica dos doentes. Não há dúvidas que as plantas medicinais/fitoterápicos são frequentemente utilizados por doentes oncológicos. Apesar do seu uso milenar, estes produtos não são desprovidos de efeitos tóxicos. Estes agentes são farmacologicamente ativos podem ser responsáveis por inúmeras interações medicamentosas. Infelizmente, são poucos os dados presentes na literatura a esse respeito. São também uma preocupação os aspectos referentes à regulamentação e segurança destes produtos uma vez que, não são avaliadas quanto à segurança e eficácia, como é exigido para os fármacos alopáticos. Muitos dos fitoterápicos são comercializados em diferentes tipos de estabelecimentos, principalmente no mercado informal, sem que haja qualquer controle das instalações e equipamentos, pureza, constituição, identificação, conservação e procedência. Assim, o uso de fitoterápicos por doentes oncológicos em deve ser considerado com precaução. Desta forma, recomendamos que os profissionais de saúde alertem seus doentes sobre os riscos da ingestão desses produtos.

Os oncologistas e os demais profissionais de saúde, que acompanham de perto os doentes em tratamento, devem questionar e registrar o uso das plantas medicinais para que possa ser realizada a adequada terapêutica individualizada. Sem dúvida, que em muitas situações, o uso das plantas medicinais é estimulado de maneira pouco criteriosa, através de meios de comunicação e indicações de pessoas próximas que o divulgam de forma menos correta. O conhecimento acumulado no passado pode divergir do conhecimento com estudos científicos. Há ainda o mito conhecido da falsa informação de que o que é natural não faz mal. Cabe aos doentes informar o seu oncologista sobre todos e quaisquer produtos com finalidade terapêutica que faz uso, para que possa ser elaborada uma terapêutica mais efectiva, mais segura, que lhe permita uma melhor qualidade de vida durante o tratamento.

Sabemos que a eficácia de muitas plantas medicinais já está validada, incluindo de plantas exóticas como alho, equinácea, ginkgo, erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), e outras, descritas no presente trabalho. As próprias plantas contribuíram para o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos atualmente muito utilizados oncologia nomeadamente etoposídeo, paclitaxel, vincristina, vimblastina, entre outros. Muitos dados mostram que embora alguns destes fármacos sejam derivados de plantas, podem sofrer influências de outras plantas medicinais, alterando a farmacocinética destes medicamentos por alteração na expressão das enzimas do citocromo P450.

O uso concomitante de plantas medicinais e agentes antineoplásico, tal como já referimos, é iniciado pelos próprios doentes, com pouca ou nenhuma comunicação ao seu médico assistente sobre o uso. Esta talvez seja a situação mais perigosa de todas, já que o médico que o acompanha, faz a prescrição no desconhecimento de possíveis interações. Abaixo segue uma tabela para melhor entendimento dessas possíveis interações:

Tabela 3: Potenciais interações entre plantas medicinais e fármacos antineoplásicos mediadas por enzimas do citocromo P450

<b>Plantas Mediciniais: Nome científico</b>	<b>Plantas Mediciniais: Nome Popular</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Enzima CYP450</b>	<b>Fármacos Antineoplásicos</b>	<b>Algumas Doenças tratadas</b>
<i>Camelia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>	IA1	Dacarbazina <sup>(6)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Tamoxifeno <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama <sup>(6)</sup>
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Matricaria recudita</i>	Camomila <sup>(5,10,15)</sup>	inibição <sup>(5,10,15)</sup>	IA2	Dacarbazina <sup>(6,10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Camelia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Hypericum perforatum</i>	erva-de-são-joão <sup>(6,7,8,9)</sup>	indução <sup>(6,7,8,9)</sup>		Etoposideo <sup>(6)</sup>	cancro de mama, pulmão, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	alcaçuz <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Camelia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>	2A6	Ciclofosfamida <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Allium sativum</i>	alho <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Ifosfamida <sup>(10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
				Tamoxifeno <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama <sup>(6)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>	IB1	Docetaxel <sup>(6)</sup>	Mama, pulmão, cabeça e pescocço <sup>(6)</sup>
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Hypericum perforatum</i>	erva-de-são-joão <sup>(6,7,8,9)</sup>	indução <sup>(6,7,8,9)</sup>	2B6	Ciclofosfamida <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, linfomas <sup>(6)</sup>
				Ifosfamida <sup>(6,10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
				Tamoxifeno <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama <sup>(6)</sup>

Plantas Mediciniais: Nome científico	Plantas Mediciniais: Nome Popular	Mecanismo de ação	Enzima CYP450	Fármacos Antineoplásicos	Algumas Doenças tratadas
<i>Hypericum perforatum</i>	erva-de-são-joão <sup>(6,7,8,9)</sup>	indução <sup>(6,7,8,9)</sup>	2C9	Ciclofosfamida <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Allium sativum</i>	Alho <sup>(10,15)</sup>	inibição <sup>(10,15)</sup>			
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo biloba <sup>(4,13)</sup>	inibição <sup>(4,13)</sup>		Idarrubicina <sup>(6)</sup>	Leucemia Linfocítica Aguda; Leucemia Mielocítica <sup>(17)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Silybum marianum</i>	cardo mariano <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Ifosfamida <sup>(6,10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Centela asiática</i>	centela <sup>(11)</sup>	inibição <sup>(11)</sup>			
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Hypericum perforatum</i>	erva-de-são-joão <sup>(6,7,8,9)</sup>	indução <sup>(6,7,8,9)</sup>	2C19	Teniposideo <sup>(10,16)</sup>	leucemia granulocítica aguda, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
<i>Allium sativum</i>	Alho <sup>(10,15)</sup>	inibição <sup>(10,15)</sup>			
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo biloba <sup>(4,13)</sup>	inibição <sup>(4,13)</sup>			
<i>Camellia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Valeriana officinalis</i>	valeriana <sup>(1)</sup>	inibição <sup>(1)</sup>			
<i>Angelica sahurica</i>	angelica <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>			
<i>Silybum marianum</i>	cardo mariano <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>			
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Hypericum perforatum</i>	erva-de-são-joão <sup>(14)</sup>	indução <sup>(14)</sup>	2D6	Doxorrubicina <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, sarcoma, linfoma <sup>(6)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Allium sativum</i>	Alho <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Idarrubicina <sup>(6)</sup>	Leucemia Linfocítica Aguda; Leucemia Mielocítica <sup>(17)</sup>
<i>Valeriana officinalis</i>	valeriana <sup>(1)</sup>	inibição <sup>(1)</sup>			
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Camellia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>	2E1	Cisplatina <sup>(10,16)</sup>	cancro de ovário, pulmão e testículo <sup>(6)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>			
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Dacarbazina <sup>(6,10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Allium sativum</i>	alho <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>			
				Etoposideo <sup>(6)</sup>	cacro de mama, pulmão, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
				Tamoxifeno <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama <sup>(6)</sup>

Plantas Mediciniais: Nome científico	Plantas Mediciniais: Nome Popular	Mecanismo de ação	Enzima CYP450	Fármacos Antineoplásicos	Algumas Doenças tratadas
<i>Hypericum perforatum</i>	Erva de São João <sup>(6,7,8,9,18)</sup>	indução <sup>(6,7,8,9)</sup>	3A4	Bussulfano <sup>(6)</sup>	
				Ciclofosfamida <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Camellia sinensis</i>	chá verde <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Cisplatina <sup>(6)</sup>	cancro de ovário, pulmão e testículo <sup>(6)</sup>
<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana <sup>(1,4)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Citarabina <sup>(6)</sup>	
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Alcaçuz <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Docetaxel <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, pulmão, cabeça e pescoço <sup>(6)</sup>
<i>Allium sativum</i>	Alho <sup>(10)</sup>	inibição <sup>(10)</sup>		Doxorrubicina <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, sarcoma, linfoma <sup>(6)</sup>
<i>Piper methysticum</i>	kava kava <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Etoposideo <sup>(13)</sup>	cacro de mama, pulmão, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo biloba <sup>(4,13)</sup>	inibição <sup>(4,13)</sup>		Ifosfamida <sup>(10,16)</sup>	Sarcoma, linfomas <sup>(6)</sup>
<i>Panax ginseng</i>	ginseng <sup>(14)</sup>	inibição <sup>(14)</sup>		Irinotecano <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de cólon, ovário e pulmão <sup>(6)</sup>
<i>Matricaria recudita</i>	Camomila <sup>(5,10,15)</sup>	inibição <sup>(5,10,15)</sup>		Paclitaxel <sup>(6,10,16)</sup>	Mama, pulmão, cabeça e pescoço
<i>Echinacea purpurea</i>	equinácea <sup>(10,12)</sup>	inibição <sup>(10,12)</sup>		Tamoxifeno <sup>(10,16)</sup>	cancro de mama <sup>(6)</sup>
<i>Angelica sahurica</i>	angelica <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Teniposideo <sup>(6,10,16)</sup>	leucemia granulocítica aguda, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
<i>Silybum marianum</i>	cardo mariano <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Topotecano <sup>(6)</sup>	cancro de cólon, ovário e pulmão <sup>(6)</sup>
<i>Silybum marianum</i>	cardo mariano <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>		Vimblastina <sup>(6,10,16)</sup>	Linfoma, cancro de pulmão <sup>(6)</sup>
<i>Uncaria tomentosa</i>	unha de gato <sup>(12)</sup>	inibição <sup>(12)</sup>		Vincristina <sup>(6,10,16)</sup>	Linfoma, cancro de pulmão <sup>(6)</sup>
			Vinorelbina <sup>(6)</sup>	cancro de mama, pulmão <sup>(17)</sup>	

Plantas Medicinais: Nome científico	Plantas Medicinais: Nome Popular	Mecanismo de ação	Enzima CYP450	Fármacos Antineoplásicos	Algumas Doenças tratadas
<i>Allium sativum</i>	Alho <sup>(15)</sup>	inibição <sup>(15)</sup>	3A5	Docetaxel <sup>(6)</sup>	cancro de mama, pulmão, cabeça e pescoço <sup>(6)</sup>
				Etoposídeo <sup>(6,10,16)</sup>	cancro de mama, pulmão, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
				Irinotecano <sup>(6)</sup>	cancro de cólon, ovário e pulmão <sup>(6)</sup>
				Paclitaxel <sup>(6)</sup>	cancro de mama, pulmão, cabeça e pescoço <sup>(6)</sup>
				Teniposídeo <sup>(6)</sup>	leucemia granulocítica aguda, doença de Hodgkin <sup>(17)</sup>
				Vimblastina <sup>(10,16)</sup>	Linfoma, cancro de pulmão <sup>(6)</sup>
				Vincristina <sup>(10,16)</sup>	Linfoma, cancro de pulmão <sup>(6)</sup>

Fontes: 1-Alexandre et al., 2008; 2-Cordeiro et al., 2005; 3-Engdal e Nilsen, 2009; 4-Fukumasu, 2008; 5-Ganzera et al., 2006; 6-Gai, 2010; 7-Konkimalla e Efferth, 2008; 8-Marchetti et al., 2007; 9-Markowitz et al., 2003; 10-Meijerman et al., 2006; 11-Pan et al., 2010; 12-Scott e Elmer, 2002; 13-Sparreboom et al., 2004; 14-Vieira, 2008; 15-Williamson et al., 2012; 16-Zhou et al., 2002; 17-Reinert, 2007.

A maioria das interações descritas é do tipo farmacocinética onde a planta medicinal modifica o metabolismo normal dos fármacos antineoplásicos através da(s) ação (ões) sobre as enzimas do citocromo P450, como por exemplo: a erva-de-são-joão utilizada para depressão leve a moderada pode alterar o metabolismo do irinotecano utilizado para tratar cancro de cólon e de reto, de forma a diminuir os níveis plasmáticos, estimulando o metabolismo hepático pela enzima CYP3A4. Preparações com alho podem reduzir a expressão das enzimas CYP3A4, CYP3A5 entre outras, diminuindo a concentração plasmática de medicamentos que são metabolizados por essas enzimas e pode também aumentar a expressão das enzimas CYP2C9, CYP2B1, CYP1A1 e CYP3A1, aumentando os níveis plasmáticos dos medicamentos, podendo até gerar ou aumentar sua toxicidade. A



valeriana reduz CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19; ginkgo biloba inibe CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4; o cardo mariano inibe CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19. Outras, como a equinácea, unha de gato, chá verde, camomila, devem ser evitadas em doentes com patologia oncológica. Embora muitos dos estudos confirmem potenciais interações, é prematuro tornar o seu uso, em associação com a terapêutica oncológica, proibitivo. O que se deve fazer é mostrar as evidências clínicas relevantes aos profissionais de saúde e aos doentes para que o uso das plantas medicinais seja mais racional, efetivo e seguro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, M. T. C. L.; LOPES, N. R. (2009) - Inibidores de tirosino quinase na leucemia mielóide crônica. “Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia” 31:6 (2009) 449-453.
- AJIMURA, T. O. (2010) - Análise do mesilato de imatinibe em plasma empregando a eletroforese capilar. Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto (2010) 14-17.
- ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; ROBERTS, K.; WALTER, P. (2008) - Biologia molecular da célula. 5ª ed. New York, Garland Science, 2008. ISBN: 9788536320663
- ALEXANDRE, R. F.; BAGATINI, F.; SIMÕES, C. M (2008) - Potenciais interações entre fármacos e produtos à base de valeriana ou alho. “Rev. bras. Farmacogn.” 18:3(2008) 455-463
- ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L. (2005) - Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. “Quim. Nova” 28 (2005) 118-129.
- AMERICAM CANCER SOCYETY – Disponível na internet: <http://www.cancer.org>. Acedido em: 28 de agosto de 2013.
- AUDI, E. A. e PUSSI, F. D. (2000) - Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. “Acta Scientiarum” 22(2) (2000) 599-604.
- BACKES, C. F. [et al] (2012) - Determinação de bussulfano em plasma através de cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos e derivatização com dietilditiocarbamato de sódio. “Quim. Nova” 35:7 (2012) 1468-1473.
- BALDINI, O. A. N [et al] (s/a) - Formulario Terapêutico Nacional. “Confederacion Medica de la República Argentina”. Editorial Comra. 9na Edicion. 272-309. Disponível na internet: <http://www.femeba.org.ar/fundacion>. Acedido em: 26 de agosto de 2013. ISBN 987-95286-3-8
- BEÇAK, W.; FROTA-PESSOA, O. (1976) - Farmacogenética. In: Beçak, W.; Frota-Pessoa, O. Genética médica. São Paulo: Sarvier, 1976. p- 81-90.
- BERTRAM, J. S (2001) - The molecular biology of cancer. “Molecular aspects of Medicine” 21 (2001) 167-223.

- BIANCO, R.; MELISI, D.; CIARDIELLO, F.; TORTORA, G (2006) - Key cancer cell signal transduction pathways as therapeutic targets. "European Journal of Cancer" 42 (2006) 290-294.
- BRASIL - BVS SAÚDE (2012) - <http://bvsms.saude.gov.br>
- BROKER, L. E.; KRUYT, F.; GIACCONE, G (2005) - Cell death independent of caspases: a review. "Clinical Cancer Research" 11 (2005) 3155-3162.
- BROWN, J. M.; ATTARDI, L. D (2005) - The role of apoptosis in cancer development and treatment response. "Nature Reviews Cancer" 5 (2005) 231-237.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A. KNOLLMANN, B. C. (2012) - As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª Ed. São Paulo: Artmed (2012) ISBN 0071624422/9780071624428
- CARVALHO, J. E. (2006) - Atividade antiulcerogênica e anticâncer de produtos naturais e de síntese (2006). CPQBA/Unicamp. "Multiciência" 7 (2006).
- CARVALHO, V. A.; FRANCO, M. H.; KOVÁCS, M. J.; LIBERATO, R. P.; MACIEIRA, R. C.; VEIT, M. T.; GOMES, M. J. B.; BARROS, L. H. C. (2008) - Temas em psico-oncologia. São Paulo: Summus (2008) ISBN 978-85-323-0383-7.
- CHABNER, B. A.; CALABRESI, P. (1995) - As bases farmacológicas da terapêutica. Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; Mc Graw Hill: Rio de Janeiro (1995) 903-949
- CHENG, C. W. [et al] (2010). Evidence-Based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. "Explore" 6:5 (2010) 324-329
- CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; SACRAMENTO, L. V. S. (2005) - Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. "Revista Brasileira de Farmacognosia" 15 (2005) 272-278
- CUBA: INFOMED. Red de Salud de Cuba – Formulário Nacional de Medicamentos - Disponível na internet: <http://www.sld.cu/> Acedido em: 27 de agosto de 2013.
- DEMOLINER, L. P e CORTE, T. W. F. (s/a) - Atenção farmacêutica para pacientes usuários de lapatinibe. "Revista Eletrônica da Puc-RS (s/a) 13p. Acedido em: 29 de Agosto de 2013. Disponível na internet: <http://revistaseletronicas.pucrs.br>
- DUVOIX, A.; BLASIUS, R.; DELHALLE, S.; SCHNEKENBURGER, M.; MORCEAU, F.; HENRY, E.; DICATO, M.; DIEDERICH, M (2005) - Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. "Cancer Letters" 233 (2005) 181.

- ELIAS, M. C. e ALVES, E. (2002) - Medicina não-convencional: prevalência em pacientes oncológicos. “Revista Brasileira de Cancerologia” 48 (2002) 523-532.
- ENGDAL, S. e NILSEN, O. G. (2009) - In vitro Inhibition of CYP3A4 by Herbal Remedies frequently used by Cancer Patients. “Phytother. Res.” 23 (2009) 906–912.
- EUROPEAN COMISSION (2013) - Disponível na internet:: <http://ec.europa.eu>. Acedido em: 28 de agosto de 2013.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2013) - Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Acedido em: 29 de agosto de 2013.
- FADEEL, B.; ORRENIUS, S (2005) - Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. “Journal of Internal Medicine” 258 (2005) 479-517.
- FERNANDES, B. J. D (2008) - Farmacocinética enantiosseletiva da ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama. Universidade de São Paulo: Ribeirão Preto (2008).
- FERREIRA, D.C.; MEIRELLES JR, V.; CUNHA, K. S. G.; JANINI, M. E.; CURVELO, J. A. R (2007) - Enzimas citocromo P450 e sua correlação com os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca – um estado da arte. R. “Ci. méd. biol., Salvador” 6:2 (2007) 223-232.
- FIDLER, I. J (2002) - Critical determinants of metastasis. “Seminars in Cancer Biology” 12 (2002) 89-96.
- FUKUMASU, H.; LATORRE, A. O.; BRACCI, N.; GORNIAR, S. L.; DAGLI, M. L (2008) - Fitoterápicos e potenciais interações medicamentosas da terapia do câncer. Revista Brasileira de Toxicologia, 21(2008) 49-59.
- GARCIA, M. C. L. (2009) - Modelado Farmacocinético de ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama. “Universitat de València” (2009) 30-39.
- GAUI, M. F. D (2010) - Interações medicamentosas no paciente oncológico. “Onco&” (2010) 19-23.
- GERBER, B.; SCHOLZ, C.; REIMER, T; BRIESE, V.; JANNI, W (2006) - Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. “Breast Cancer Research and Treatment” 95 (2006) 199-209.
- GRAÇA, B.; LUNET, C.; COELHO, A. S.; MONTEIRO, G.; FREIRE, P.; SPEIDEL, A.; CARVALHO, L (2004) - Angiogênese e cancro: da biopatologia à terapêutica. Acta Médica Portuguesa 17 (2004) 76-93.

Uma atualização sobre a influência das plantas medicinais em tratamentos de quimioterapia

- GRAHAME-SMITH, D. G.; ARONSON, J. K. (2002) - Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3ª Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro (2002).
- GUENGERICH, F. P. (2003) - Cytochromes P450, Drugs, and Diseases. "Molecular Interventions" 3:4 (2003) 194-204.
- HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A (2000) - The hallmarks of cancer. "Cell" 100 (2000) 57-70.
- HARA, C.; ROCHA, F.L (1998) - Interações medicamentosas: antidepressivos novos e o sistema citocromo P450. "J. Bras. Psiq." 47:1 (1998) 9-18.
- HEMAISWARYA, S.; DOBLE, M (2006) - Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. "Phytotherapy Research" 20 (2006) 239-249.
- HO, B. E.; SHEN, D.D.; MCCUNE, J. S.; BUI, T.; RISLER, L.; YANG, Z. HO, R. J. Y. (2010) - Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. "Sci Pharm" 78 (2010) 473–481.
- IZZO, A.A (2004) - Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. "Fundamental & Clinical Pharmacology" 19 (2004) 1-16.
- KONKIMALLA, V.B.; EFFERTH, T (2008) - Evidence-based chinese medicine for cancer therapy. "Journal of Ethnopharmacology" 116 (2008) 207 – 210.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. (1988) - Química farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan (1988) 8-13.
- KRUITJER, C.M.; BEIJNEN, J.H.; SCHELLENS, J.H.M (2002) - Improvement of oral drug transporters and/or cytochrome P450 in the gastrointestinal tract and liver. An overview. "Oncologist" 17 (2002) 516-530 apud SPARREBOOM, A.; COX, M.C.; ACHARYA, M.R.; FIGG, W.D (2004). Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. "Journal of Clinical Oncology" 22 (2004) 2489-2503.
- LAMBERT, J. D.; HONG, J.; YANG, G.; LIAO, J.; YANG. C. S (2005) - Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. "American Journal of Clinical Nutrition" 81(2005) 284-291.
- LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. Enzimas. In: LEHNINGER, A.L.; NELSON. D.L.; COX, M.M. (1995) - Princípios de bioquímica. 2.ed. São Paulo: Savier (1995) 250-263.
- LÉVI, F (1999) - Cancer Chronotherapy. "J. Pharm. Pharmacol." 51 (1999) 891–898.

Uma atualização sobre a influência das plantas medicinais em tratamentos de quimioterapia

- MARCHETTI, S.; MAZZANTI, R.; BEIJNEN, J.H.; SCHELLENS, J.H.M (2007) - Concise review: clinical relevance of drug-drug and herb drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). "The Oncologist" 12 (2007) 927-941.
- MARKOWITZ, J.S.; DONOVAN, J.L.; DE VANE, C.L.; TAYLOR, R.M.; RUAN, Y.; WANG, J.S.; CHAVIN, K.D. (2003) - Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. "JAMA" 290 (2003) 1500-1504.
- MARONA, H. R. N. [et al] (2004) - Flutamida: Revisão de suas propriedades farmacológicas e físico-químicas. Métodos de análise em formulações farmacêuticas. "Revista Brasileira de Cancerologia" 50 (2004) 37-44.
- MAZZOCCA, A.; COPPARI, R.; DE FRANCO, R.; CHO, J.; LIEBERMANN, T. A.; PINZANI, M.; TOKER, A (2005) - A secreted form of ADAM9 promotes carcinoma invasion through tumor-stromal interactions. "Cancer Research" 65 (2005) 4728-4738.
- McCUNE, J.S.; HATFIELD, A.J.; BLACKBURN, A.A.R.; LEITH, P.O.; LIVINGSTON, R.B.; ELLIS, G.K (2004) - Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. "Support Care Cancer" 12 (2004) 454-462.
- MCLINTYRE, A. (2011) - Guia completo de fitoterapia: um curso estruturado para encontrar a excelência profissional. São Paulo: Pensamento, 2011. ISBN: 978-85-3151-755-6
- McPHEE, S. J. e GANONG, W. F. (2007) – Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica. 5. Ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil (2007) ISBN 978-85-7726-010-2.
- MEIJERMAN, I.; BEIJNEN, J. H.; SCHELLENS, H. M. (2006) - Herb-Drug Interactions in Oncology: Focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 11 (2006) 742-752
- MENDES, E.; HERDEIRO, M. T.; PIMENTEL, F (2010) - O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos. "Acta Med Port" 23 (2010) 901-908.
- NEWMAN, D. J. e CRAGG, G.M., (2007) - Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. "Journal of Natural Products" 70(3) (2007) 461-77.
- NEWMAN, D.J. e CRAGG, G. M., (2012) - Natural products as sources of new drugs over the 30 Years from 1981 to 2010 *Journal Natural Products*, 75 (2012) 311-335.
- NICOLETTI, M. A.; JUNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P (2007) - Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. "Infarma" 19 (2007) 32-40.

- NORA, J.J.; FRASER, C (1985) - Farmacogenética. In: Nora, J.J.; Fraser C. Genética médica. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985, p. 354-360.
- O`MARA, A (2006) - Complementary and alternative medicine research and cooperative groups: can it happen? "Journal of Pediatric Oncology Nursing" 23:5 (2006) 258-260.
- OGA, S.; YASAKA, W. J.; JEN, L. H. (s/a) - Glicoproteína P (P-gp): a importância da glicoproteína P (P-gp) e dos polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP) nas interações medicamentosas. "JR Editora" (SEM ANO).
- OPPENHEIMER, S. B. (2006) - Cellular basis of cancer metastasis: A review of fundamentals and new advances. Acta histochemica, 108 (2006) 327-344
- PAN, Y.; ABD-RASHIDB, B. A; ISMAIB, Z.; ISMAILC, R.; MAKKA, J. W.; POOKA, P. C. K.; ERA, H. E.; ONG, C. E. (2010) - In vitro modulatory effects on three major human cytochrome P450 enzymes by multiple active constituents and extracts of Centella asiatica. "Journal of Ethnopharmacology" 130 (2010) 275–283.
- PEREIRA, L. C. G.; CILANOVA-COSTA; C. A.; ARAUJO, G. A.; SILVEIRA-LACERDA, E. P. (2012) - Análise do polimorfismo no gene CYP2C29 em camundongos swiss e sua influência no tratamento do câncer. "Estudos" 39:3 (2012) 321-330.
- PINHO, M. S. L (2005) - Angiogênese: o gatilho proliferativo. "Rev bras Coloproct" 25 (2005) 396-402.
- PINTO, A. M (2007) - Fisiopatologia: fundamentos e aplicações. 1ª Ed. Lidel, 2007. ISBN: 9789727574292
- PLAS, D. R.; THOMPSON, C. B (2002) - Cell metabolism in the regulation of programmed cell death. "Trends in Endocrinology and Metabolism" 13 (2002) 74 –78.
- PORTUGAL: INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt>. Acedido em: 28 de agosto de 2013.
- REINERT, F. R. (2007) - GUIA FARMACOTERAPÊUTICO DE MEDICAMENTOS. Universidade Federal de Blumenau (2007).
- REIS, M. (2006) - Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molécula. "Simpósio: farmacogenética" 39 (2006) 577-586.
- REMIÃO, F. (2006) - Antineoplásicos: Alcalóides da vinca. Faculdade de Farmácia: Universidade do Porto (2006). Disponível na internet:

Uma atualização sobre a influência das plantas medicinais em tratamentos de quimioterapia

<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/alcvinca/alcvinca.htm>. Acedido em: 28 de agosto de 2013.

- RIESENMAN, C (1995) - Antidepressant drug interactions and cytochrome P450 system: a critical appraisal. "Pharmacotherapy" 15 (1995) 84-99.
- ROCKWELL, S.; YANFENG, L.; HIGGINS, S.A (2005) - Alteration of the effects of cancer therapy agents on breast cancer cells by the herbal medicine black cohosh. "Breast Cancer Research and Treatment" 90 (2005) 233-239.
- SCOTT, G. N.; ELMER, G. W (2002) - Update on natural product-drug interactions. "Am J Health-Syst Pharm" 59 (2002) 339-347
- SILVA, M.B.; FONSECA, C.A.; RODRIGUES, A.J.L (2005) - Terapia medicamentosa do câncer. In "III Seminário de Iniciação Científica e I Jornada de Pesquisa e Pós-Graduação da UEG". Anápolis: UEG, 2005.
- SILVA, R. B. G. (2011) - Cronoterapia – Uma abordagem temporal terapêutica. Universidade Fernando Pessoa: Porto, 2011.
- SPARREBOOM, A.; COX, M.C.; ACHARYA, M.R.; FIGG, W.D (2004) - Herbal remedies in the United States: potencial adverse interactions with anticancer agents. "Journal of Clinical Oncology" 22 (2004) 2489-2503.
- TANIGUCHI, C. e GUENGERICH, P. (s/a) - Metabolismo dos fármacos. Universidade Federal do Piauí, S/A. Acedido a 05 de Junho de 2013. Disponível na internet: <http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Metabolismo%20dos%20farmacos.pdf>.
- TASCILAR, M.; JONG, F.A.; VERWEIJ, J.; MATHIJSEN, R.H.J (2006) - Complementary and alternative medicine during cancer treatment: beyond innocence. "The Oncologist" 11 (2006) 732-741.
- TERZIAN, A. C. B.; ZUCCARI, A. P. C.; PEREIRA, R. S.; PAVAM, M. V.; RUIZ, C. M.; SUEIRO, F. A. R.; COELHO, J (2007) - Avaliação da caspase-3 e Ki-67 como marcadores prognósticos nas neoplasias mamárias em cadelas. "Brazilian Journal of Veterinarian Research and Animal Science" 44 (2007) 96-102.
- TORTORA, G.; MELISI, D.; CIARDIELLO, F (2004) - Angiogenesis: a target for cancer therapy. "Current Pharmacy Des" 10 (2004) 11-26.
- VIEIRA, R. C. F (2008) - Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamento complementar por pacientes atendidos no centro de pesquisas oncológicas. Cepon. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2008.

Uma atualização sobre a influência das plantas medicinais em tratamentos de quimioterapia



- WEIGER, W.A.; SMITH, M.; BOON, H.; RICHARDSON, M.A.; KAPTCHUK, T.J.; EISENBERG, D.M (2002) - Advising patients who seek complementary and alternative medical therapies for cancer. "Annals of Internal Medicine" 137 (2002) 889-903.
- WILLINMSON, E.; DRIVER, S.; BASTER, K (2012) - Interações medicamentosas de stockley: plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Porto Alegre: Artmed (2012). ISBN: 978-85-363-2622-1.
- WILSON, S.; GREER, B.; HOOPER, J.; ZIJLSTRA, A.; WALKER, B.; QUIGLEY, J.; HAWTHORNE, S (2005) - The membrane anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. "Biochemical Journal" 388 (2005) 967-972.
- ZHOU, S.; PAN, S.Q.; HUANG, M.; LEE, E.J.D (2004) - Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. "Journal of Psychopharmacology" 18:2 (2004) 262-276.