

UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

**UMA REVISÃO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS NATURAIS PARA
TRATAMENTO DE TUMORES**

NATHALIA MARIANA PAVAN

**BAURU
2014**

NATHALIA MARIANA PAVAN

**UMA REVISÃO SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS NATURAIS PARA
TRATAMENTO DE TUMORES**

Monografia apresentada por Nathalia Mariana Pavan como exigência do curso de graduação em Licenciatura em Química da Faculdade de Ciências da UNESP sob a orientação dos professores Manoel da Silva Menezes e Luiz Carlos da Silva Filho

**BAURU
2014**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Sérgio e Ivone, e à minha irmã Giovanna.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sérgio e Ivone, que me inspiram e me apoiam em todos os momentos de minha vida.

À minha irmã Giovanna, minha melhor amiga, que sempre está ao meu lado.

À Deus, amigo sempre presente, sem o qual nada teria feito.

Aos amigos que escolhi: Daniele, Larissa, Camila e Leonardo, que sempre incentivaram meus sonhos e estiveram torcendo por mim.

Aos professores Manoel e Luiz Carlos, que me acompanharam durante todo o processo.

Aos demais professores da Universidade, que, sem eles, não teria alcançado este sonho.

EPIGRAFE

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi fazer a revisão de uma seleção de trabalhos publicados, sobre o tratamento de tumores benignos e malignos com a utilização de medicamentos naturais obtidos das floras terrestre e marinha, tanto para utilização em quimioterapia quanto na terapia fotodinâmica. Existem muitos medicamentos que já vem sendo utilizados com esta finalidade, e muitos ainda estão em fase de experimentação *in vivo* e *in vitro*, porém todos com grandes perspectivas futuras de inclusão no mercado.

Palavras Chave: Medicamentos Naturais. Terapia Anticâncer. Câncer. Quimioterapia. Terapia Fotodinâmica.

ABSTRACT

This study objective was to review a selection of publications on the treatment of benign and malignant tumors with the use of natural medicines obtained from terrestrial and marine flora, both for use in chemotherapy and photodynamic therapy. There are many medications already being used for this purpose and many are still being tested *in vivo* and *in vitro*, but all with great future prospects for inclusion in the market.

Key Words: Natural Drugs. Anticancer Therapy. Cancer. Chemotherapy. Photodynamic Therapy.

Sumário

RESUMO	5
ABSTRACT	6
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIACÕES	10
INTRODUÇÃO.....	11
1. O principal marco no desenvolvimento de medicamentos naturais: O Ácido Acetil Salicílico (AAS).....	13
2. O desenvolvimento de Medicamentos a partir de substâncias naturais	14
DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES	17
1. Desenvolvimento de medicamentos naturais para o tratamento com quimioterapia	17
2. Utilização de medicamentos naturais na Terapia Fotodinâmica.....	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
Obras Citadas	29

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Os Salicilatos que viabilizaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1800-1900 (2).....	14
Figura 2: Estrutura da Vimblastina e da Vincristina (15).....	19
Figura 3: Estrutura do paclitaxel (16).....	19
Figura 4: Formação e estabilização dos microtúbulos extraída da referencia (16).....	20
Figura 5: Estrutura da sarcodictina A e B (à esquerda) e eleuterobina (à direita) (16).....	21
Figura 6: Estruturas dos compostos: Camptotecina (1); Irinotecan (2) e Topotecan (3) (17).	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Medicamentos derivados de plantas atualmente utilizados no tratamento do câncer	18
Tabela 2: Derivados da camptotecinas aprovados para uso clínico.....	22

LISTA DE ABREVIACÕES

μ	Micro, 24	NaNO_3	Nitrato de Sódio, 24
μM	Micromolar. <i>Consulte</i> micro; molar	O_2	Gás Oxigênio, 23
μs	Microsegundo. <i>Consulte</i> micro; segundo	OEP	Octaetilporfirina, 24, 25, 26
AAS	Ácido Acetil Salicílico, 13	s	Segundo, 24
D_2O	Deutério, 24	SNC	Sistema Nervoso Central, 15
ET AL	Et Alíi, 24	TFD	Terapia Fotodinâmica, 21
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade, 21	Trp	Triptofano, 24
m	Massa, 24	v	Volume, 24
	metro, 24, 25, 26	v/v	Volume/Volume. <i>Consulte</i> volume, <i>Consulte</i> massa; volume
M	Molar, 24	VOOEP	Vanadil Octaetilporfirina, 24, 25, 26
m/v	Massa/Volume. <i>Consulte</i> massa; volume	Δ_g	Energia Livre de Gibbs, 23
m-TMP	Meso-tetramesitilporfirina, 24		

INTRODUÇÃO

Ainda que, desde os tempos primórdios, a humanidade utilize plantas como medicamentos e produtos terapêuticos, e, nos dias atuais tenha se falado muito no desenvolvimento de novos fármacos a partir de produtos naturais, temos apenas 25% de utilização de drogas de origem natural. Mesmo com o avanço da terapêutica natural, apenas um quarto dos medicamentos vendidos no mundo entre 2001 e 2002 tinha origem vegetal. Dentre as novas substâncias sintetizadas entre 1981 e 2002 apenas 30% são de origem natural, e destas, 20% são sintéticas e reproduzem estruturas de produtos encontrados na natureza (1).

A natureza e sua imensidão de mistérios sempre despertou a curiosidade nata do ser humano, e por isso ela sempre foi sua fonte de inspiração e aprendizado. O homem desde os tempos das cavernas buscou na natureza seu alimento e abrigo, e com o decorrer dos anos, a busca pelo alívio dos sintomas das doenças começou a ser sua prioridade. Como a fonte de recursos do homem era a natureza, em todas as suas formas: mineral, vegetal e animal, talvez a ingestão de raízes e chás de folhas tenha sido os primórdios da utilização de produtos naturais como medicamentos (2) (3).

Devido ao conhecimento que os povos primitivos, e principalmente os índios, adquiriram dessa busca na natureza, foram descobertas tanto substâncias tóxicas quanto benéficas durante o avanço da humanidade. O melhor exemplo que verificamos na literatura é o curare, que são obtidos de várias espécies de *Strychnos* e *Chondodendron* americanas e africanas. Quando se descobriu que os curares são substâncias tóxicas, estes eram utilizados como veneno nas pontas das flechas para caça e pesca por esses povos. Anos mais tarde, em 1856, Claude Bernard verificou que essa substância age como bloqueador neuromuscular, por isso é tóxica para o Reino Animal (2).

Com o avanço do estudo das origens da utilização de produtos naturais, começa a surgir um questionamento muito importante para as novas descobertas: se esses povos primitivos utilizavam os produtos naturais apenas para o alívio da doença, sem saber sua origem e sem imaginar como essa substância agia no organismo, como eles sabiam qual planta utilizar para qual doença?

Dessa forma, muitos estudiosos adotaram a “doutrina da assinatura”, que consistia em um sinal de Deus, que indicava o agente de cura para o tratamento da doença, ou do órgão que o afligia. Este sinal era verificado em qualquer semelhança que esse agente tinha com o órgão ou sintoma em questão. Alguns exemplos retirados da literatura são os talos da hepática, que por se assemelhar ao fígado humano, poderia ser utilizada para o tratamento de doenças do fígado; devido à cor amarelada, o açafraão e a celidônia eram utilizadas para o tratamento da icterícia; raízes em formatos vermiformes poderiam ser utilizadas contra vermes intestinais; talvez a mais ilustre seja a flor de verônica, que pela semelhança a um olho curaria doenças oculares; pela coloração vermelha das sanguinárias, estas deveriam ser utilizadas contra hemorragias; devido ao formato característico, as sagitárias poderiam curar ferimentos por flechas; dentre outras. A doutrina da assinatura foi utilizada até meados do século XIX, quando foi iniciada a procura pelo princípio ativo do medicamento, e não apenas o alívio das doenças. Época essa, onde surgiram os primeiros medicamentos com as propriedades conhecidas atualmente (4).

1. O principal marco no desenvolvimento de medicamentos naturais: O Ácido Acetil Salicílico (AAS)

Devido à limitação de informações disponíveis no início das pesquisas dos princípios ativos das substâncias, os estudiosos atinham-se apenas às farmacopeias que estavam ao alcance e era feita apenas sua determinação estrutural. Com o avanço das experimentações, novas descobertas foram surgindo, muitas delas perduram até hoje, e ainda são utilizadas como medicamentos. Os melhores exemplos que se pode citar são os alcaloides de *Chinchona* e *Papaver*.

Sem dúvidas, a principal descoberta e o marco dos estudos de medicamentos naturais, foi os salicilatos de *Salix alba*, que deram origem ao que conhecemos hoje como Ácido Acetil Salicílico (AAS). Medicamento utilizado como analgésico e anti-inflamatório, atuando também no controle da febre, artrite reumatoide e na inibição da segregação plaquetária (2).

Um estudioso da época, reverendo Edward Stone, em 1757, após provar o gosto de algumas cascas dessa planta, verificou que se parecia com o dos extratos de *Chinchona*. Após alguns anos de observação dos resultados da utilização dos salicilatos, ele pôde comunicar com firmeza à Real Sociedade as propriedades analgésicas que a *S. alba* possui. Após várias experimentações visando encontrar o princípio ativo desta planta, Johann A. Buchner do Instituto de Farmacologia de Munique conseguiu isolar uma pequena quantidade da salicina. Começando, então, a corrida entre os cientistas para a obtenção de melhores rendimentos e qualidade do produto. Em 1860, Hermann Kolbe e seus alunos sintetizaram o ácido salicílico e seu sal com alto rendimento, e um destes alunos, Friedrich Von Heyden, utilizou-se desta descoberta para constituir a primeira fábrica destinada à sua produção.

Porém, o salicilato de sódio sintetizado possuía muitos efeitos colaterais, o que levou Felix Hoffmann a sintetizar um composto menos ácido, mas mantendo as propriedades

originais. Surgiu, assim, o ácido acetil salicílico (AAS). Anos mais tarde, os laboratórios da Bayer viram no AAS um ótimo negócio para competir com os salicilatos naturais produzidos, então em 1897 lançaram o produto com o nome Aspirina[®], utilizada até hoje com a mesma finalidade.

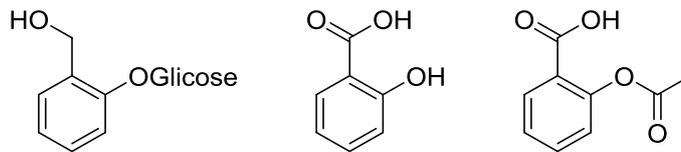


Figura 1: Os Salicilatos que viabilizaram o desenvolvimento de fármacos no período de 1800-1900

(2)

2. O desenvolvimento de Medicamentos a partir de substâncias naturais

Mesmo sendo o AAS uma das mais importantes descobertas para o avanço dos estudos com medicamentos naturais, as pesquisas continuaram e foram descobertas outras substâncias tão importantes quanto este. Como, por exemplo, a descoberta da Penicilina por Alexander Fleming no ano de 1928. Produto este que foi muito importante para o tratamento de infecções na Segunda Guerra Mundial (3).

Como muitas descobertas no mundo da ciência, a da penicilina aconteceu por um mero acaso. Ainda, citando Pasteur,

“O acaso só favorece aos espíritos preparados e não prescinde da observação.”

Fleming estava estudando algumas culturas de bactérias *Staphylococcus aureus*, e ao sair de férias esqueceu sua placa de *petri* ao ar. Quando o cientista voltou ao seu laboratório

foi para descobrir que a cultura estava coberta de bolor, que mais tarde verificou que se tratava de um fungo do gênero *Penicilium*. Porém, em volta deste bolor não existia mais nenhuma bactéria, apenas um halo transparente, indicando que o fungo expelia algum tipo de material bactericida. Algum tempo depois, Fleming e um de seus colegas isolaram o fungo e demonstraram que este realmente era bactericida, e recebeu o nome de penicilina. Para utilização como medicamento, foram realizados vários testes em animais infectados, demonstrando sua ação antibiótica e ausência de toxicidade (5) (6).

Como já citado anteriormente, o homem deixou de apenas utilizar as plantas como tratamento dos sintomas, e começou a estudar a ação que estas substâncias produziam sobre os organismos. Além do benefício que elas trazem para o tratamento e cura das doenças, algumas possuem algum tipo de ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), e são classificadas como plantas de atividade psicoativas. Estas plantas são estudadas para muitas finalidades, como terapêuticas e recreativas, pois em alguns casos seus efeitos sobre a consciência são desejáveis. Além disso, esses estudos têm ajudado os cientistas a compreender melhor a neuroquímica de diversas doenças (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13).

Além de ser uma alternativa mais barata para a população que tem o acesso dificultado aos medicamentos modernos, a terapia com medicamentos naturais tem sido cada vez mais estimulada pela descoberta de substâncias ativas no tratamento de doenças como o câncer. Atualmente, a pesquisa e o desenvolvimento de novos medicamentos a partir de vegetais estão muito mais avançados, e conta com a participação de várias áreas do conhecimento. A pesquisa se inicia com a coleta da planta que possui algum tipo de composto ativo já identificado. Essa identificação parte da relação taxonômica das plantas já conhecidas ou utilizadas pelos povos de sua região. Após a extração, um fitoquímico prepara o extrato e passa para a etapa de testes biológicos *in vitro*, de acordo com as normas de pesquisa. Caso

seja verificado qualquer tipo de efeito farmacológico do extrato, inicia-se o isolamento do princípio ativo da substância para futura utilização em forma medicamentosa (1).

DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES

Um tumor é classificado como um crescimento anormal de qualquer tecido dos seres vivos, podendo este ser benigno ou maligno. As células deste tecido, quando crescem de maneira descontrolada, devido a algum distúrbio em seus genes forma um tumor. Este é denominado maligno, ou câncer, quando seu crescimento acontece muito rápida e desorganizadamente, e tende a se alastrar para outros tecidos e órgãos do organismo afetado.

Atualmente existem muitos medicamentos derivados de produtos naturais em fase de testes clínicos. Por ser uma fonte abundante de substâncias, a natureza é o principal ambiente para pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos para doenças atuais como câncer e outras doenças infecciosas. Uma gama de substâncias naturais com princípios ativos antitumorais já está sendo utilizada na medicina. A primeira utilização de um produto natural para o tratamento tumoral foi feita por Farber, em 1954, quando a partir da Antinomicina D, antibiótico extraído da *Streptomyces*, tratou um paciente com câncer em fase metastática (14).

1. Desenvolvimento de medicamentos naturais para o tratamento com quimioterapia

Em torno de 70 novos medicamentos naturais para a terapia anticâncer foram introduzidos na medicina nos últimos 50 anos, desde quando se iniciou a pesquisa de fármacos a partir de produtos naturais. Entre 1955 e 1975, 600 substâncias foram escolhidas para a pesquisa de fármacos para o tratamento do câncer, substâncias estas que resultaram na

maioria dos medicamentos utilizados atualmente na quimioterapia. Alguns exemplos são mostrados na tabela 1.

Tabela 1: Medicamentos derivados de plantas atualmente utilizados no tratamento do câncer

Fármaco	Fonte	Alvo Molecular	Indicação Terapêutica
Vimblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina.	<i>Catharanthus roseus</i>	Tubulina/Microtúbulos	Leucemia linfoblástica aguda; câncer de testículo; doença de Hodking.
Paclitacel e docetaxel	<i>Taxus brevifolia</i>	Tubulina/Microtúbulos	Câncer de mama
Podofilotoxina, Etoposídeo e teniposídeo.	<i>Podophyllum peltatum</i>	Topoismerase II	Câncer de pulmão, ovário e testículo; Leucemia Linfocítica Aguda.
Camptotecina, topotecano e irinotecano.	<i>Camptotheca accuminata</i>	Topoisomerase I	Câncer de cólon

Talvez o melhor exemplo que a literatura pode nos trazer, é a *Catharanthus roseus*, também conhecida entre os botânicos como *Vinca rosea*. A princípio, ela foi utilizada para estudos de sua atividade hipoglicemiante, porém, com o andamento do estudo, verificou-se que as cobaias que foram tratadas com o fármaco tiveram granulocitopenia, em decorrência da supressão da medula óssea. Esta observação mudou o foco dos estudos, para análise em modelos de leucemias e linfomas. Foram os resultados positivos obtidos no estudo destes modelos que levaram ao isolamento de dois alcaloides que são muito utilizados na

terapêutica de leucemias, linfomas e câncer de testículos, a vimblastina e a vincristina. (Figura 2)

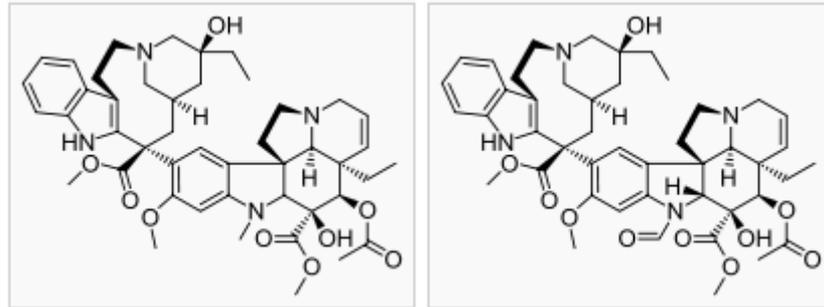


Figura 2: Estrutura da Vimblastina e da Vincristina (15)

O Taxol, conhecido como paclitaxel (Figura 3), também é uma substância muito importante na terapêutica do câncer. É um triterpeno polioidroxilado e foi primeiramente isolada em 1971 a partir da casca de *Taxus brevifolia*, árvore nativa do Pacífico, e de seus estudos concluiu-se que esta é útil para o tratamento e regressão do câncer de ovário e mama, que hoje são os tipos de tumores mais resistentes à terapia tradicional (1) (16).

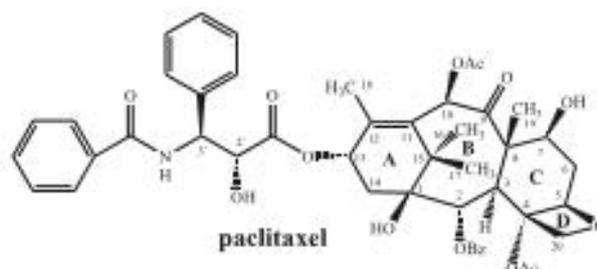


Figura 3: Estrutura do paclitaxel (16)

O Taxol age na despolimerização dos microtúbulos, que inibem a divisão celular do tumor. Após a descoberta deste mecanismo de ação no tumor por Horwitz e colaboradores, os microtúbulos são hoje os alvos mais importantes para a ação dos quimioterápicos (16).

(Figura 4)

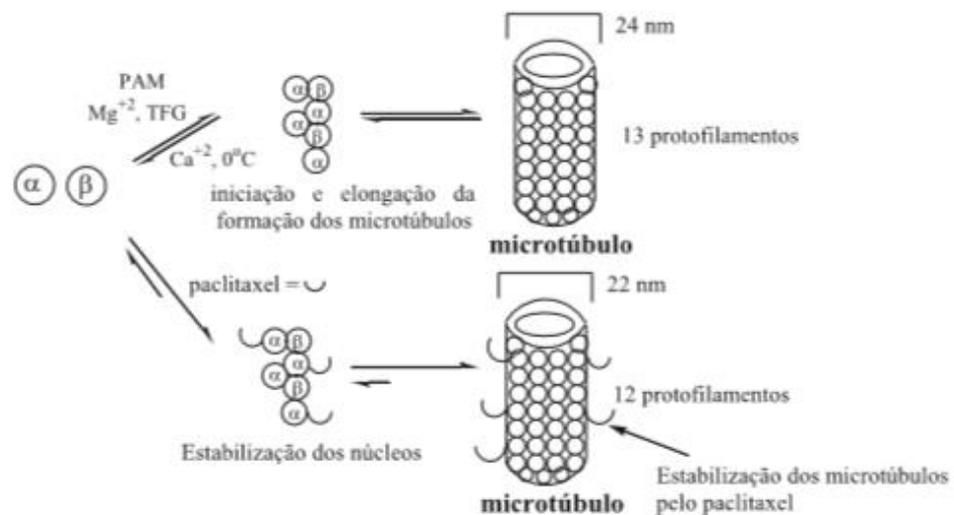


Figura 4: Formação e estabilização dos microtúbulos extraída da referencia (16)

Após o sucesso da utilização do Taxol na estabilização dos microtúbulos, outros compostos da classe dos terpenos foram avaliados no tratamento antitumoral. Entre eles, podem-se citar os diterpenos sarcodictina A e B que foram isolados de corais do mediterrâneo em 1987, o diterpeno eleuterobina, isolado de corais *Eleutherobia sp* (Figura 5). Foram feitos testes de estabilização de microtúbulos para a eleuterobina, que retornou um resultado de atividade cerca de 100 vezes maior que o Taxol em diversos tumores, como o de mama, ovário e pulmão (16).

Mesmo tendo apresentado excelentes resultados nos primeiros ensaios, chamados pré-clínicos, essas duas últimas substâncias apresentaram elevada toxicidade para os rins e baixa atividade cancerígena, quando foram iniciados os testes clínicos com o medicamento resultante. Os estudos com essa molécula continuaram, até que, em 1996, chegou-se à um composto equivalente, o irinotecan, que recebeu a autorização do Food and Drug Administration (FDA) para sua comercialização como tratamento para o câncer de cólon, pulmão e ovário (17).

A tabela 2 apresenta os derivados de Camptotecinas aprovados para uso Clínico.

Tabela 2: Derivados da camptotecinas aprovados para uso clínico

Derivado da camptotecina	Status dos ensaios	Administração	Indicação Terapêutica
Hidrocloreto de irinotecan (Camptosar)	Aprovado pelo FDA e comercializado pela Pfizer	Infusão intravenosa (solúvel em água)	Câncer colo-retal metastático
Hidrocloreto de topotecan (Hycamtin)	Aprovado pelo FDA e comercializado pela GlaxoSmithKline	Infusão intravenosa (solúvel em água)	Câncer ovariano metastático
Rubitecan (Orathecin)	Fase II/III	Administração oral	Câncer pancreático
Mesilato de exatecan	Fase II	Infusão intravenosa	Carcinomas variados
Lurtotecan	Fase II	Infusão intravenosa lipossomal	Carcinomas ovarianos e outros

2. Utilização de medicamentos naturais na Terapia Fotodinâmica

São de conhecimento geral os efeitos colaterais decorrentes das terapias convencionais do tratamento de câncer. Devido a este fato, novos tratamentos estão sendo estudados a todo tempo para sua substituição. Um dos destaques atuais é a Terapia Fotodinâmica (TFD), que nada mais é do que a combinação de um componente fotossensível e luz. Este componente é introduzido no paciente e é ativado por um feixe de luz, que incide no local do tumor. A ativação do composto acontece devido a esse feixe de luz incidente, que transforma o oxigênio em formas tóxicas para que ocorra a necrose do tumor na área afetada, devido aos complexos intravasculares que se formam entre as substâncias fotossensíveis do medicamento e as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). (18) (19).

A Terapia Fotodinâmica exige que o medicamento seja de baixa toxicidade no escuro, e de alta sensibilidade à luz e que possua tendência de acumular-se no tecido doente. Esse acúmulo deve-se ao fato da concentração da LDL ser maior nas células do tumor (18).

Como a maioria das terapias com medicamentos naturais, a TFD também não é uma descoberta recente. Foram os egípcios que introduziram a terapia de forma rudimentar há mais de 4000 anos, quando ingeriam determinadas plantas que continham psoralenos, furo[3,2-g]-coumarina ou então o ácido 6-hidroxi-5-benzofurano-acrílico δ -lactona, e se expunham à luz solar para o tratamento de doenças como o vitiligo.

Porém, somente em 1900, iniciaram-se as pesquisas na área, quando Raab demonstrou que corantes acridina associados à luz solar podem matar organismos unicelulares. Inicialmente, a intenção do estudo era verificar a eficácia da droga quinina contra a malária, devido ao fato de algumas substâncias como a acridina serem tóxicas aos protozoários quando feitos estudos *in vitro*, mas não quando estudada *in vivo*. Foi observado neste estudo, que a acridina era tóxica ao paramécio, mas ainda não estava clara a situação da morte do

organismo. Devido ao fato de que, no primeiro experimento levou até 100 minutos para que o paramécio morresse, e no segundo experimento esse tempo aumentou para 1000 minutos, nas mesmas condições de concentração da solução adicionada. As únicas diferenças de condições verificadas pelo cientista foram as da luminosidade do ambiente de experimentação. A partir dessa observação, continuaram os estudos, porém com alterações controladas de luminosidade, e chegaram à conclusão de que, realmente, a luz aumentava a toxicidade da acridina (20).

Após as publicações de Raab, as pesquisas se intensificaram, e em 1901, Finsem verificou que a luz solar poderia ser utilizada no tratamento de *Lupus vulgaris*; em 1903, Trappeiner utilizou corante eosina para tratamento de um câncer de pele com aplicação tópica e exposição à luz solar, iniciando os estudos para tratamento de tumores. Foi quando, em 1925, Policard estudou os efeitos fototóxicos das hematoporfirinas nos tecidos, que culminou na primeira geração das drogas para utilização em TFD (18).

O primeiro estudo da utilização da hematoporfirina combinada com radiação solar foi em 1913 com Meyer-Betz, quando este injetou em si mesmo 200 mg do que imaginava ser hematorporfirina pura e não sentiu nenhum tipo de reação até expor-se à radiação solar e sentir fotossensibilidade na pele. Mais tarde, na década de 50, Schwartz verificou que sua teoria estava errada, quando comprovou que o princípio ativo utilizado por Meyer-Betz não era hematoporfirina pura, mas várias substâncias oligoméricas formando uma mistura complexa (18) (20).

Além das características químicas supracitadas, as drogas para utilização na TFD também devem possuir determinadas propriedades fotofísicas, como comprimento de onda adequado para ultrapassar a camada de tecido cutâneo para atingir o local do tumor e garantir a foto-excitação do princípio ativo da droga utilizada. Para garantir a eficiência da exposição e da ação do composto, deve-se atingir o maior grau de penetração no tecido cutâneo, na região

do visível, essa penetração atinge-se no maior comprimento de onda possível. Dessa maneira, os compostos utilizados nesta terapia devem ser preferencialmente um corante que absorva na região do infravermelho (18).

O tecido do tumor atingido pela radiação pode ser destruído de duas maneiras: A primeira, que podemos chamar de mecanismo I, gera radicais livres muito reativos. A segunda, que será chamada de mecanismo II, gera oxigênio singlete no local.

A ação do mecanismo I é produzir radicais livres através de transferência de um elétron ou de átomos de hidrogênio, quando o composto fotossensibilizador atua, em seu estado excitado, no substrato ou suas moléculas vizinhas. Após a formação dos primeiros radicais, estes interagem com o oxigênio das moléculas da vizinhança, formando compostos de oxigênio reativos capazes de oxidar compostos orgânicos, como, por exemplo, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), hidroxila ($\cdot OH$), ou ainda um radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$).

O estado singlete obtido no mecanismo II ($^1\Delta_g O_2$ ou 1O_2) acontece na transferência de energia de oxigênio do estado triplete excitado para seu estado fundamental. Devido ao fato de uma transferência de energia ser mais rápida que a transferência de um elétron, o mecanismo II é favorecido em relação ao mecanismo I (19).

Como o estado singlete é muito reativo, seu tempo estimado de vida é aproximadamente 2 μs , a reação ocorre no sítio de formação e não inclui as células não ligadas à substância fotossensibilizadora. O oxigênio singlete irá reagir com os lipídeos e proteínas que fazem parte da membrana celular, ou seja, a oxidação irá modificar as características de permeabilidade da célula, ocasionando a necrose do tecido tumoral (19).

Em 2007, Ribeiro avaliou, *in vitro*, a capacidade de três compostos de baixa polaridade: a meso-tetramesitilporfirina (*m*-TMP), octaetilporfirina (OEP) e vanadil octaetilporfirina (VOOEP) de fotoxidar o triptofano (TRP) na presença de luz e oxigênio. Além disso, ele e sua equipe realizaram experimentos para avaliar a participação do oxigênio

singleto no processo oxidativo. Demonstrou-se que as três porfirinas são capazes de fotooxidar o TRP em comprimento de onda de 280 nm. De seus resultados, sugeriu-se que o oxigênio singleto seja a espécie reativa predominante no processo. Os dados obtidos em seu experimento estimulam a continuidade dos trabalhos com OEP e *m*-TMP, visando sua futura aplicação da TFD.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verificou-se que, desde os tempos antigos, no início das civilizações, as plantas e substâncias retiradas da natureza são utilizadas pela humanidade para o tratamento dos sintomas causados pelas doenças.

O que se iniciou com a preparação de chás e infusões a partir de folhas e raízes, evoluiu muito com o homem, e tornou-se a fonte de diversos medicamentos e outros produtos para alívio e tratamento como também produtos capazes de causar danos a outros organismos vivos.

Sendo o homem um animal pensante, e curioso por natureza, não se satisfaz apenas com a verificação de que as plantas poderiam ser utilizadas para aqueles determinados fins, e começou a estudar os efeitos que estas produziam no corpo e na mente, e chegou a muitas conclusões interessantes sobre a utilização de produtos naturais para a fonte de medicamentos de todos os tipos, principalmente para a doença que aflige uma grande parte da população mundial moderna, o câncer.

Muitas substâncias foram estudadas ao longo dos anos para o tratamento e para chegar ao menos perto da cura do câncer. Destas, uma parte ainda está na etapa de estudos e sendo finalizada para utilização em animais e/ou humanos, enquanto outra parte já está sendo utilizado para o tratamento clínico da doença, o que é um grande avanço para a medicina e para a ciência.

Inicialmente os tratamentos eram realizados apenas com a ingestão do medicamento, chamado quimioterapia. Esse tratamento ainda é utilizado atualmente, porém traz diversos efeitos colaterais para o paciente, além de também atacar as células saudáveis e não só as doentes. Com o avanço dos estudos na área, desenvolveu-se um novo tipo de terapia, chamada fotodinâmica, que utiliza medicamentos que no geral ficam concentrados apenas nas células

do tumor. Isso indica uma melhoria para os pacientes no tratamento do câncer e prevê uma resposta futura excelente para a cura da doença.

Após a avaliação de diversos estudos com medicamentos naturais, pode-se concluir que nos dias atuais sua utilização está cada vez mais viável, e ainda existem muitas substâncias em desenvolvimento, prospectando um futuro rentável para a indústria técnico-científica na área.

Obras Citadas

1. *Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese*. de **Carvalho, J E**. Campinas : MultiCiência, 2006. Construindo a História dos Produtos Naturais #7.
2. *Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna*. **Viegas Jr, Claudio, Bolzani, Vanderlan da Silva e Barreiro, Eliezer**. 02, 2006, Química Nova, Vol. 29, pp. 326-337.
3. *The drug development in Brazil: Challenges*. **Calixto, J B e Siqueira Jr, M S**. 2008, Gazeta Médica da Bahia, pp. 98-106.
4. *A Riqueza Potencial de Nossa Flora*. **Korolkovas, Andrejus**. jan/jul de 1996, Revista Brasileira de Farmacognosia, Vol. 1, pp. 1-7.
5. **Frederick, B, et al**. *Introduction to organic and biochemistry*. s.l. : Cengage Learning, 2012. p. 243.
6. **W. Hudler, G**. *Mushrooms, Mischievous Molds*. s.l. : Edi. Ilustrada Princeton University Press, 2000. p. 119.
7. *Screening the receptorome for plant-base psychoactive compounds*. **O'Connor, K A e Roth, B L**. 78, 2005, Life Sci, pp. 506-511.
8. *Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase*. **Barbosa Filho, J M, et al**. 16, 2006, Rev Bras Farmacogn, pp. 258-285.
9. *Screening for antifungal, DNA-damaging and anticholinesterasic activities of Brazilian plants from the Atlantic Rainforest - Ilha do Cardoso State Park*. **Cardoso Lopes, E M, et al**. 18, 2008, Rev Bras Farmacogn, pp. 655-660.
10. *Plants with anticonvulsant properties - a review*. **Quintanas Junior, L J, et al**. 18, 2008, Rev Bras Farmacogn, pp. 798-819.
11. *Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais*. **Sousa, F C F, et al**. 18, 2008, Rev Bras Farmacogn, pp. 642-654.
12. *Bioactivity of Excoecaria agallocha*. **Subhan, N, et al**. 18, 2008, Rev Bras Farmacogn, pp. 521-526.
13. *Terpenóides com atividade sobre Sistema Nervoso Central (SNC)*. **Passos, C S, et al**. 19, 2009, Rev Bras Farmacogn, pp. 140-149.
14. *A contribuição de produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: Estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da Universidade Federal do Ceará*. **Costa-Lotufo, L V, et al**. 1, 2010, Revista Virtual Química, Vol. 2, pp. 47-58.
15. **Fvasconcellos**. Wikimedia Commons. [Online] 2009.
16. *Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer*. **de Souza, V N**. 2, 2004, Quim. Nova, Vol. 27, pp. 308-312.
17. *Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas*. **Brandão, H N, et al**. 6, 2010, Vol. 33, pp. 1359-1369.
18. *Terapia Fotodinâmica: Aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos*. **Simplicio, Fernanda Ibanez, Maionchi, Florângela e Hioka, Noboru**. 5, 2002, Quim Nova, Vol. 25, pp. 801-807.
19. **Ribeiro, J N, et al**. Avaliação da atividade fotodinâmica de porfirinas para uso em terapia fotodinâmica através da fotoxidação de triptofano. *Eclética Química*. 2007, Vol. 32, 1.
20. **Torezan, Luis, Festa Neto, Cyro e Niwa, Ana Beatriz Mautari**. Terapia Fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 84, Junho de 2009, Vol. 5, pp. 445-459.
21. GESTIS Substance Database. [Online] [http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/531331.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/531331.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0).
22. *Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais*. **Azevedo, V. V. C., et al**. 2007, Revista Eletrônica de Materiais e Processos, Vol. 2.3, pp. 27-34.
23. **Schramm, F. R**. *Bioética e Segurança*. 1998.
24. **de Felício, L B A, et al**. A terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico como modalidade de tratamento para neoplasias cutâneas não-melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2008, Vol. 4, 83, pp. 309-316.