

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

GEISA NOBRE OLIVEIRA

**METABÓLITOS PRODUZIDOS POR *STREPTOMYCES* SPP. COM
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

JOÃO PESSOA/PB
2013

GEISA NOBRE OLIVEIRA

**METABÓLITOS PRODUZIDOS POR *STREPTOMYCES* SPP. COM
ATIVIDADE ANTITUMORAL**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob orientação do Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira.

JOÃO PESSOA
2013

O48m *Oliveira, Geisa Nobre.*

Metabólitos produzidos por *Streptomyces spp.* com atividade antitumoral / Geisa Nobre Oliveira. - - João Pessoa: [s.n.], 2013.

40f. -

Orientador: Thompson Lopes de Oliveira.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

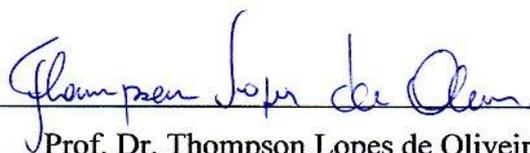
1. *Atividade antitumoral.* 2. *Câncer.* 3. *Metabólitos bioativos.*
4. *Streptomvces spp.*

GEISA NOBRE OLIVEIRA

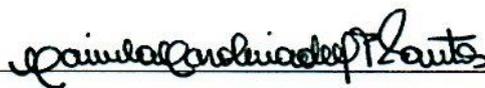
METABÓLITOS PRODUZIDOS POR *STREPTOMYCES* SPP. COM ATIVIDADE
ANTITUMORAL

Trabalho de Conclusão de curso apresentado
ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências
da Saúde da Universidade Federal da Paraíba
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia. sob orientação
do Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira.

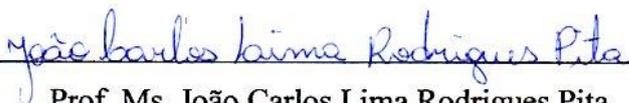
Aprovado em: 10 / 04 / 2013



Prof. Dr. Thompson Lopes de Oliveira
Orientador (Universidade Federal da Paraíba)



Prof. Dra. Camila Carolina de Menezes Patrício Santos
Examinador (Universidade Federal de Campina Grande)



Prof. Ms. João Carlos Lima Rodrigues Pita
Examinador (Faculdade Maurício de Nassau)

Dedico este trabalho à JESUS, que me permitiu viver tudo isso, ao longo da minha vida e me proporcionado vencer cada obstáculo, e a minha família pelo apoio e incentivo!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao **Senhor Jesus** pela oportunidade de estudar em uma universidade pública e conseguir concluir a graduação com todo mérito e aprendizado possível.

Agradeço a meus pais, **Helena Nobre e Gilberto Oliveira**, pela força, coragem, paciência, dedicação e constante presença em todos os passos da minha vida e exemplo de honestidade, respeito e determinação.

Agradeço ao meu irmão, **Geraldo Nobre**, pela força e orientação para continuar e conseguir terminar o curso.

Agradeço aos meus familiares que sempre acreditaram muito no meu esforço e contribuíram no que foi possível para que eu concluísse a graduação.

Agradeço a minha meia-irmã, **Simone Basto**, pela paciência e sempre presente na nossa família.

Agradeço a meu namorado, **Paulo Henrique Lopes**, pelo imenso apoio, paciência e dedicação, e caminhando na nossa família a um bom tempo.

Agradeço a todos os **Amigos** que me deram força desde a saída da minha terra natal (Exu-PE), indo para uma capital sem conhecer nada, mas finalmente consegui!

Agradeço imensamente ao meu orientador, **Prof. Dr. Thompson Lopes**, pela oportunidade de participar de seu projeto de Iniciação Científica que terminou com esta monografia, e que me direcionou para qual caminho seguir na vida profissional.

Agradeço imensamente a **Prof. Dra. Camila Carolina Bertozzo**, da Universidade Federal de Campina Grande, pela amizade e contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço imensamente ao **Prof. Dr. João Carlos Lima Rodrigues Pita**, da Faculdade Maurício de Nassau, pela contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a todos da minha **Turma de Farmácia 2007.2** pela longa caminhada de muita luta e finalmente conseguimos chegar lá!

Agradeço a todos da **Turma de Farmácia 2008.1** que me acolheram muito bem, com carinho e atenção.

Agradeço a todos os meus professores, por todas as contribuições e acima de tudo por terem se tornado grandes amigos. Ajudaram-me para que eu continuasse e chegasse até onde cheguei, vencendo uma das batalhas da vida!

“Ainda que eu tenha o dom de profetizar e conheça todos os mistérios e toda a ciência; ainda que eu tenha tamanha fé, a ponto de transportar montanhas, se não tiver amor, nada serei.”

I CORÍNTIOS, capítulo 13

OLIVEIRA, GEISA NOBRE. Metabólitos produzidos por *Streptomyces* spp. com atividade antitumoral. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Farmácia. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 40 f. 2013.

O câncer é uma doença com elevado índice de mortalidade, que atinge anualmente milhões de pessoas ao redor do mundo e estes números vêm aumentando progressivamente, elevando os custos com internações e tratamentos. Para tanto, torna-se de grande importância o isolamento de substâncias ativas contra o câncer proveniente de fontes naturais, como o solo, do qual se destaca as bactérias do gênero *Streptomyces* na produção dos metabólitos bioativos, usados na medicina humana e veterinária. A adriamicina, idarrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, retamicina, mitomicina C, são os antibióticos mais utilizados no tratamento de vários tipos de neoplasias. Estes fármacos devem erradicar as células cancerosas, e as vantagens do seu uso devem ser comparados principalmente com a cardiotoxicidade causada aos pacientes em fase de quimioterapia ou após o tratamento. Este trabalho teve como objetivo a realização de um levantamento bibliográfico sobre os fármacos antitumorais produzidos por este gênero de bactéria, sua atuação e seus efeitos tóxicos, principalmente no miocárdio. Utilizou a metodologia exploratória qualitativa na busca de familiarizar-se com os objetivos do trabalho. Os antibióticos antitumorais agem impedindo a replicação do material genético e multiplicação das células cancerosas e normais. Sendo assim, a descoberta de novas moléculas a partir de *Streptomyces* com fácil administração, ação direta sobre as células que sofreram alterações e com poucos ou insignificantes efeitos colaterais é uma das principais metas buscadas pelos pesquisadores da área, auxiliando na melhora da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Atividade antitumoral. Câncer. Metabólitos bioativos. *Streptomyces* spp.

OLIVEIRA, GEISA NOBRE. Metabolites produced by *Streptomyces* spp. with antitumor activity. Completion of Course work. Pharmacy Course. Center for Health Sciences. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 40 p. 2013.

Cancer is a disease with a high mortality rate, which affects millions of people each year around the world and these numbers are increasing steadily, rising costs of hospitalization and treatment. Therefore, it is of great importance the isolation of active substances against cancer from natural sources like soil, which stands bacteria of the genus *Streptomyces* in the production of bioactive metabolites, used in human and veterinary medicine. The adriamycin, idarubicin, daunorubicin, dactinomycin, retamycin, mitomycin C, antibiotics are commonly used to treat many types of cancers. These drugs must eradicate cancer cells, and the advantages of its use are to be compared with the cardiotoxicity caused mainly to patients undergoing chemotherapy or after treatment. This study aimed to carry out a literature review on the antitumor drugs produced by this genus of bacteria, its operations and its toxic effects, particularly in the myocardium. We used a qualitative exploratory methodology in seeking to become familiar with the research objectives. Antitumor antibiotics act by preventing the replication of the genetic material and multiplication of cancer cells and normal. Thus, the discovery of new molecules from *Streptomyces* with easy management, direct action on the cells that have changed and with little or negligible side effects is one of the main goals pursued by researchers in the field, helping to improve quality of life patient.

Keywords: Antitumor activity. Cancer. Bioactive metabolites. *Streptomyces* spp.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	14
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1. <i>STREPTOMYCES</i> SPP.	15
3.2. CÂNCER.....	19
3.3. ATIVIDADE ANTITUMORAL DE METABÓLITOS PRODUZIDOS POR <i>STREPTOMYCES</i> SPP.	24
3.3.1. Cardiotoxicidade.....	29
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	3

1. INTRODUÇÃO

A família Streptomycetaceae compreende um importante grupo de bactérias provenientes, principalmente, do solo, pertencentes à classe das Actinobacterias, também conhecida como actinomicetos (SOARES et al., 2010).

Os actinomicetos são classificados como bactérias Gram-positivas, as quais podem desenvolver micélio superficial e submerso, com formação de hifas de 0,5 a 1,0 µm de diâmetro. Para os actinomicetos maiores, as hifas assemelham-se às de fungo em relação a suas características e tamanho. Muitos ainda apresentam a formação de esporos aéreos, conídios, dispostos em cadeias ou em esporângios (FAVORETTO, 2010).

Cepas do gênero *Streptomyces* quando testadas *in vitro*, têm mostrado grande potencial para produzir antibióticos que reduzem ou inibem o crescimento e desenvolvimento de patógenos. Várias espécies da família, a qual este gênero pertence, têm sido amplamente estudadas devido à capacidade de produzir metabólitos secundários, como antibióticos, enzimas extracelulares entre outros (SPADARI; VAN DER SAND, 2010).

Entre os antibióticos produzidos por *Streptomyces* estão as antraciclinas, como a daunorrubicina e a doxorrubicina, e os antibióticos antitumorais (dactinomicina) largamente empregadas no tratamento quimioterápico de diversos tipos de tumores (PAMBOUKIAN, 2003).

No Brasil, estima-se que 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica foram desenvolvidos de fontes naturais: 25% de plantas, 13% de microrganismos e 3% de animais. No caso das drogas anticancerígenas e dos antibióticos, por exemplo, esse percentual atinge cerca de 70% (CALIXTO, 2003).

O câncer não é uma doença nova. O fato de ter sido detectado em múmias egípcias, comprova que ele já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo. Atualmente, câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de

maneira ordenada, porém, as células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Diversos organismos vivos podem apresentar, em algum momento da vida, anormalidade no crescimento celular – as células se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, espalhando-se para outras regiões do corpo – acarretando transtornos funcionais (BRASIL, 2012).

A quimioterapia (QT) é a forma de tratamento sistêmico do câncer que usa medicamentos denominados genericamente de “quimioterápicos” (sejam eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos, alvoterápicos) que são administrados continuamente ou a intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos. Eles podem ser aplicados por dia, semana, quinzena, de 3/3 semanas, de 4/4 semanas, 5/5 semanas ou de 6/6 semanas. Quando se completa a administração do(s) quimioterápico(s) de um esquema terapêutico, diz-se que se aplicou um ciclo (BRASIL, 2011).

Nas últimas décadas, tem-se testemunhado o aparecimento periódico de novos fármacos antineoplásicos que visam melhorar o prognóstico de pacientes com doenças neoplásicas (SALABERT et al., 2010).

Os actinomicetos produzem centenas de compostos policetídeos, uma família de produtos naturais complexos estruturalmente diversos, que incluem antibióticos (eritromicina e tetraciclina), agentes imunomoduladores, compostos parasiticidas (ivermectina) e agentes antitumorais (antraciclina) (PINHEIRO, 2007).

A maioria dos agentes antitumorais apresenta vários efeitos colaterais, sendo o mais grave a cardiotoxicidade cumulativa. Assim, as pesquisas nesta área concentram-se na busca por novas moléculas que apresentem menos toxicidade e/ou maior seletividade para células tumorais (PINHEIRO, 2007), e nesse contexto, os antibióticos produzidos por *Streptomyces* estão entre as alternativas promissoras para o tratamento do câncer.

Diante disto, tornou-se objetivo deste trabalho a produção de uma revisão bibliográfica, elaborando uma revisão sobre os *Streptomyces* spp. e os metabólitos bioativos produzidos por estes, realizando uma descrição sobre o câncer e seus tipos

com dados epidemiológicos e comparando os efeitos cardiotoxicos dos antitumorais produzidos por *Streptomyces* quando utilizados no tratamento antineoplásico.

2. METODOLOGIA

Este trabalho teve como proposta a pesquisa de natureza exploratória, com abordagem qualitativa, assegurando assim a obtenção dos objetivos propostos. Segundo GIL (2009), a pesquisa exploratória tem como objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a constituir hipóteses, tendo como principal objetivo o aprimoramento de idéias ou a descoberta de intuições.

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram artigos, relatos e pesquisas de origem científica nas áreas Microbiológica, Biotecnológica, Médica, Química e Agrícola publicados entre os anos de 2001 e 2013.

As pesquisas foram feitas pela busca eletrônica utilizando bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, incluindo trabalhos publicados em revistas indexadas, capítulos de livros, teses, dissertações e trabalho de conclusão de curso.

As palavras-chave utilizadas para a busca dos artigos foram: *Streptomyces* spp., metabólitos bioativos, atividade antitumoral, câncer e suas respectivas traduções para o Inglês: *Streptomyces* spp., *bioactive metabolites*, *antitumor activity*, *cancer*.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. *STREPTOMYCES* SPP.

Actinobactérias são bactérias Gram-positivas, caracterizadas principalmente por sua morfologia filamentosa. Constitui uma proporção considerável dos microrganismos do solo ($10^4 - 10^6$ esporos de actinomicetos por grama de solo), onde desempenham um papel fundamental na mineralização da matéria orgânica. Taxonomicamente estão classificadas no domínio Bacteria, classe Actinobacteria e ordem Actinomycetales. O principal integrante desta classe é o gênero *Streptomyces*, família Streptomycetacea, o qual contém o maior número de espécies descritas (MENDES, 2010).

O solo é o habitat natural da maioria dos estreptomicetos, por oferecer condições apropriadas para o seu crescimento e proliferação. Além disto, suas características físico-químicas são os principais fatores que afetam a quantidade e diversidade destes microrganismos (SOARES et al., 2010). Embora algumas espécies de *Streptomyces* sejam encontradas em ambientes aquáticos, estes microrganismos são predominantemente encontrados no solo (INOUE, 2006). Mais de 500 espécies já foram descritas, sendo a grande maioria representada por saprófitas (GARCIA, 2008).

As Actinobactérias apresentam no seu genoma altas concentrações de guanina e citosina (DUARTE et al., 2009), e muitas espécies possuem apenas um único cromossomo linear (GARCIA, 2008). O isolamento de *Actinomycetes* tem sido uma prática freqüente devido à capacidade destes de produzir metabólitos de interesse industrial (SOUZA; MORIYA; SOUZA, 2009). Sua morfologia é muito parecida a dos fungos por serem pleomórficos e produzirem micélio diferenciado em micélio vegetativo e micélio aéreo, mas apresentam características típicas dos procariontes, como ausência de membrana nuclear, mitocôndrias e cloroplastos (BORDA, 2007).

Os *Streptomyces* formam hifas geralmente com diâmetro entre 0,5 e 1,0 μ m e são encontradas em solos que apresentam pH entre 6,5 e 8, sendo o seu crescimento desfavorável em pHs menores que 5,0 (ANDRADE, 2006). Sua diversidade morfológica está baseada, primeiramente, nas estratégias reprodutivas, que levam à formação de uma variedade de estruturas de esporos (DUARTE, 2009). Os esporos não são resistentes ao calor e menos ativos metabolicamente do que as células vegetativas, e

ainda possuem algumas enzimas e metabolizam substratos endógenos e exógenos (OLIVEIRA, 2003).

Todos os organismos necessitam produzir energia e alterar um grande número de compostos orgânicos para poderem sobreviver, crescer e reproduzir. Isto é realizado através de um processo integrado de enzimas e reações químicas específicas denominadas metabolismo, sendo que os caminhos envolvidos são chamados de vias metabólicas (SAIRRE, 2007).

Nutricionalmente, estes microrganismos são bastante versáteis. Raramente requerem fatores de crescimento, podendo utilizar uma grande variedade de fontes de carbono, como açúcares, alcoóis, ácidos orgânicos e alguns compostos aromáticos. A maioria das espécies produz enzimas hidrolíticas extracelulares, que permitem também a utilização de polissacarídeos, proteínas e lipídios. Os estreptomicetos são aeróbios estritos e, portanto, seu crescimento em meio líquido é significativamente estimulado por aeração forçada (INOUE, 2006).

O crescimento do micélio vegetativo não ocorre indefinidamente. A privação de nutrientes e outros fatores ambientais ativam o desenvolvimento de hifas aéreas, que se fragmentam formando as cadeias de esporos. A cadeia de esporos de *Streptomyces* pode apresentar diferentes formatos e os esporos, diferentes colorações, sendo essas, características taxonômicas importantes. Neste estudo realizado por Corrêa, para a identificação dos *Streptomyces* foram observadas diferenças no formato da cadeia de esporos e variação de sua coloração. Foi verificada morfologia de hifas do tipo espiral, espiral aberto e flexuosa e a coloração dos esporos variou podendo ser branca, creme, cinza e de branca a cinza, como observado nas linhagens já descritas na literatura (CORRÊA, 2011).

Os *Streptomyces*, quando cultivados *in vitro*, apresentam colônias com crescimento lento, necessitando em torno de sete a dez dias para desenvolver suas hifas aéreas (FAVORETTO, 2010). Em geral, eles possuem colônias pequenas pulverulentas ou velutinas, com micélio aéreo de diferentes tonalidades e produção de pigmentos solúveis, sendo bem distintas das colônias de actinomicetos dos gêneros *Frankia*, *Micromonospora*, *Nocardia*, *Rhodococcus* e *Thermoactinomyces* (SOARES et al., 2010). A produção de pigmentos no micélio e de exopigmentos é considerado um

elemento-chave para identificação de *Streptomyces* (SORIANO-BERNILLA; SORIANO-BERNILLA, 2010).

Esses microrganismos possuem grande potencial como agentes de controle biológico de fitopatógenos devido à produção de antibióticos, sideróforos e enzimas com ação antimicrobiana e favorecem o crescimento das plantas, através da produção de fitormônios (SOUZA; MORIYA; SOUZA, 2009). Eles usam uma extraordinária variedade de mecanismos extracelulares para o crescimento primário e para facilitar a associação íntima com outros organismos, bem como para alcançar os seus bem conhecidos atributos de complexidade do desenvolvimento e metabolismo secundário (CHATER et al., 2009). As bactérias do gênero *Streptomyces* também são produtoras de uma grande quantidade de enzimas extracelulares de grande interesse no setor industrial. Dentre as que se destacam temos as proteases, celulasas, nucleases, amilases, quitinases e xilanases (SAENZ, 2007).

Pesquisas realizadas entre 1950 e 2000 levaram à descoberta de 10 mil produtos de origem microbiana. Antibióticos descobertos neste período foram isolados principalmente do gênero *Streptomyces*, família Streptomycetaceae. Estes microrganismos são conhecidos como grandes produtores de metabólitos secundários bioativos e grande diversidade estrutural, que são amplamente utilizados na medicina, medicina veterinária, agricultura e outras áreas (MORENO et al., 2012).

Os metabólitos secundários produzidos pelas bactérias são moléculas relativamente pequenas, produzidos por um número limitado de estirpes que apresentam um determinado papel no crescimento celular. As cepas produtoras de metabólitos secundários que, por alguma mutação, perderam a sua capacidade de produzir, exibem crescimento e características padrão. Estes metabólitos incluem diferentes tipos de compostos economicamente importantes, dentre eles estão os pigmentos, toxinas, feromônios, inibidores enzimáticos, agentes imunomoduladores, os antagonistas e agonistas de receptores, pesticidas, fatores de crescimento em animais e plantas (MARTÍNEZ; ENRÍQUEZ, 2007), substâncias antibacterianas, antifúngicas, antivirais, antitumorais, anti-hipertensivas e hipocolesterolêmicas (LIMA, 2011).

Os *Streptomyces* têm sido descritos como as maiores fontes de antibióticos desde que Waksman os introduziu num programa sistemático de seleção de novos antibióticos

a partir de 1940. A abordagem para a pesquisa e descobrimento de novos antibióticos é geralmente baseada na seleção de actinomicetos que ocorrem naturalmente (VIEIRA et al., 2005).

A adriamicina (doxorubicina - DOX) trata-se de um antibiótico glicosídico, pertencente ao grupo das antraciclinas, produzido pela bactéria *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, podendo ainda ser sintetizado quimicamente a partir da daunorrubicina (NASCIMENTO; MARTINS, 2005).

A mitomocina C é um antibiótico isolado de *Streptomyces caespitosus*. É um agente alquilante biorredutor, que sofre ativação redutora metabólica enzimática. Estes compostos favorecem a produção de superóxidos, que promovem danos de caráter oxidativo no DNA (ALMEIDA et al., 2005).

Dactinomicina (Actinomicina D, Coesmegen) é um antibiótico antitumoral isolado de *Streptomyces*. Liga-se fortemente ao DNA, através de sua intercalação entre pares de bases adjacentes de guanina-citosina. Inibe todas as formas de síntese de RNA DNA dependentes, sendo a formação de RNA ribossômico mais sensível à ação do fármaco. A replicação do DNA não é tão reduzida, porém a síntese de proteínas é bloqueada (ALMEIDA et al., 2005).

A retamicina é um complexo antibiótico pertencente à classe das antraciclinas. Apresenta atividade antimicrobiana e antitumoral, e mostrou-se eficaz no tratamento quimioterápico de alguns tipos de câncer, assimilando-se a doxorubicina. Porém, estudos preliminares no tratamento da leucemia apresentam vários efeitos colaterais como: arritmias, distúrbios cardiovasculares e gastrintestinais, esclerose vascular, cefaléia entre outros (PINHEIRO, 2007).

A Daunorrubicina, um antibiótico antracíclico, está entre os mais importantes agentes antitumorais e tem sido usada principalmente nas leucemias agudas. Seu valor clínico é limitado por causar miocardiopatia relacionada à dose total do fármaco. Este composto tem sua ação se intercalando no DNA (FERREIRA, 2007).

3.2. CÂNCER

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo. Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento mais recentes (GUERRA; MOURA; MENDONÇA, 2005).

O câncer compreende um conjunto de doenças que se caracterizam pela presença de células em crescimento contínuo, com propriedades de invasão e destruição do tecido adjacente, bem como, de crescimento em outros sítios diferentes do tumor primário (metastização) (COSTA-LOTUFO et al., 2010).

As alterações que geram as neoplasias podem ocorrer em genes especiais denominados protooncogenes que, a princípio, são inativos em células normais. Quando ativados, os protooncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (transformação) das células normais. Estas células diferentes são, então, denominadas cancerosas ou tumorais (ALMEIDA et al., 2005).

A proliferação celular pode ser controlada ou não controlada. No crescimento controlado, tem-se um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecidos normais que formam o organismo, causado por estímulos fisiológicos ou patológicos. Nele, as células são normais ou com pequenas alterações na sua forma e função, podendo ser iguais ou diferentes do tecido onde se instalam. O efeito é reversível após o término dos estímulos que o provocaram. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos desse tipo de crescimento celular. Porém, no crescimento não controlado, tem-se uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é quase autônomo, persistindo de maneira excessiva após o término dos estímulos que o provocaram. As neoplasias (câncer *in situ* e câncer invasivo) correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular e, na prática, são denominadas tumores (BRASIL, 2012).

De acordo com o comportamento biológico, os tumores podem ser agrupados em dois tipos: benignos e malignos (BRASIL, 2011).

Os tumores benignos tendem a apresentar crescimento lento e expansivo determinando a compressão dos tecidos vizinhos, o que leva à formação de uma pseudocápsula fibrosa. Possuem estroma e uma rede vascular adequada, por isso que raramente apresentam necrose e hemorragia. As células são semelhantes e reproduzem o aspecto do tecido que lhes deu origem, são bem diferenciadas e não produzem antígenos. As mitoses são raras e têm aspecto típico e não têm a capacidade de produzir metástases (BRASIL, 2011).

Os tumores malignos, por sua vez, apresentam crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo e não permite a formação da pseudocápsula; mesmo que ela se encontre presente, não deve ser equivocadamente considerada como tal, e sim como tecido maligno. Apresentam uma desproporção entre o parênquima tumoral e o estroma vascularizado, o que acarreta em áreas de necrose ou hemorragia, de grau variável com a velocidade do crescimento e a “idade” tumoral. As células dos tumores têm graus variados de diferenciação e, portanto, guardam pouca semelhança com as células que as originaram sendo denominadas pouco diferenciadas e podem produzir antígenos. As mitoses são em maior número e atípicas. As duas propriedades principais das neoplasias malignas são: a capacidade invasivo-destrutiva local e a produção de metástases (BRASIL, 2011).

O termo “estádio” é usado para descrever a extensão ou a gravidade do câncer. No estágio inicial, a pessoa tem apenas um pequeno tumor maligno. No avançado, o tumor, maior, já pode ter se espalhado para as áreas próximas (linfonodos) ou outras partes do corpo (metástases). Para determinar a chance de cura do câncer (prognóstico), os médicos consideram vários fatores, inclusive o tipo e o estágio do câncer (BRASIL, 2006).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. Como causas externas se consideram as relacionadas ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade e cultura. As internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estando relacionadas à capacidade de defesa do organismo às agressões externas. Tais fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações de células normais em malignas (NUCCI, 2003).

O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere e dê origem a um tumor visível. Os efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos ou carcinógenos são os responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. A carcinogênese é determinada pela exposição a esses agentes, em uma dada frequência e período de tempo, e pela interação entre eles. Devem ser consideradas, no entanto, as características individuais, que facilitam ou dificultam a instalação do dano celular. Esse processo é composto por três estágios: o de iniciação, no qual os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos; estágio de promoção, no qual os agentes oncopromotores atuam na célula já alterada; estágio de progressão, caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula (BRASIL, 2012).

O câncer é classificado de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou. Isso é o que pode se chamar de classificação primária. Pelo que se sabe sobre classificação primária do câncer, quase todos os tipos podem ser colocados em um dos seguintes grupos, onde o sufixo-oma significa literalmente tumor (ALMEIDA et al., 2005).

São três as principais categorias dos cânceres conhecidos: carcinomas, sarcomas e as leucemias e linfomas (NUCCI, 2003). Se o câncer tem início em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de sarcoma. Linfoma é o nome genérico usado para designar todo tipo de câncer do sistema linfático e leucemia refere-se ao câncer nas células jovens sanguíneas que se acumulam na medula óssea (BRANDÃO et al., 2010). Os carcinomas incluem aproximadamente 90% das neoplasias; os sarcomas são raros em humanos e as leucemias e os linfomas representam 8% dos tumores malignos (PEREIRA et al., 2008).

A distribuição epidemiológica do câncer no Brasil sugere uma transição em andamento, envolvendo um aumento entre os tipos de câncer normalmente associados a alto status sócio-econômico – câncer de mama, próstata e cólon e reto – e, simultaneamente, a presença de taxas de incidência persistentemente elevadas de tumores geralmente associados com a pobreza – câncer de colo de útero, pênis,

estômago e cavidade oral. Esta distribuição certamente resulta de exposição a um grande número de diferentes fatores de risco ambientais relacionados ao processo de industrialização – agentes químicos, físicos e biológicos – e de exposição a outros fatores relacionados às disparidades sociais (GUERRA; MOURA; MENDONÇA, 2005).

Em estudo realizado por Facina (2011), estima-se para 2012/2013 o surgimento de 518.510 casos novos de câncer no Brasil, incluindo os casos de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente para ambos os sexos (134 mil casos novos), seguido de próstata (60 mil), mama feminina (53 mil), cólon e reto (30 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (18 mil). No Brasil, por ter a particularidade de dimensões territoriais muito grandes, que levam a marcadas diferenças regionais (nos aspectos culturais, sociais e econômicos) e de ocorrência das patologias e distribuição dos fatores de risco associados a essas diferenças, é muito importante a existência de informações padronizadas, atualizadas, com boa qualidade e representativas da população, como uma ferramenta para a vigilância epidemiológica do câncer no país.

O câncer de pele, caracterizado pelo crescimento anormal e descontrolado das células que compõem a pele, é o mais comum nas populações de pele branca, superando até a soma de todos os demais (DERGHAM et al., 2004). O câncer de pele tipo não melanoma é a neoplasia mais incidente no Brasil, segundo estimativa de 2010 do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Apesar de raramente gerar metástases, pode levar a deformidades físicas e piora da qualidade de vida, se não detectado e tratado precocemente (CAMPOS et al., 2011). É tipicamente encontrado na cabeça, no pescoço, na face e nos braços, mas pode ocorrer em qualquer localização. A maior causa de câncer não melanoma é a radiação ultravioleta (UV), principalmente UV-b. Embora o dano celular possa ocorrer nas fases iniciais da vida, a maioria dos cânceres aparece após 50 anos, como resultado da exposição cumulativa à UV (DERGHAM et al., 2004).

O câncer de pulmão, segundo dados do INCA, continua a ser o câncer mais incidente no mundo (12,3% de todos os casos novos de câncer) e também é a causa de morte por câncer mais frequente. No Brasil, dados do Ministério da Saúde evidenciam que o câncer de pulmão é a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres (BARROS et al., 2006). Sua ocorrência está associada ao uso de tabaco e a

demonstração desta relação configura-se como uma das mais importantes vitórias da Epidemiologia (GUERRA; MOURA; MENDONÇA, 2005).

O câncer de mama, quando diagnosticado em fases iniciais, tem grandes chances de cura, com uma sobrevida de 97% em cinco anos. A sobrevida é o parâmetro mais utilizado para avaliar resultados na área oncológica, inclusive epidemiológica, onde as taxas de mortalidade em séries históricas são de alta relevância analítica, sendo possível abordar técnicas estatísticas de análise de sobrevida com observações obtidas em registros de serviços de saúde. Alguns fatores prognósticos para a sobrevida global em câncer de mama são: o tamanho do tumor, o status dos linfonodos e dos receptores hormonais, o grau histológico e a idade da paciente (MORAES et al., 2006).

Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento do câncer de próstata são a idade avançada, etnia e predisposição familiar. O envelhecimento é considerado o fator de risco mais significante. A incidência do câncer de próstata em homens com idade superior a 50 anos é maior que 30%, aumentando progressivamente até aproximadamente 80% aos 80 anos (GONÇALVES; PADOVANI; POPIM, 2008).

O câncer colorretal é a quarta neoplasia maligna mais incidente no Brasil. Os sintomas mais prevalentes são alteração do hábito intestinal e emagrecimento, estando ambos presentes em cerca de 75% dos casos; seguidos de dor abdominal (62,5%), hematoquezia e anemia (37,5%) (CARNEIRO NETO et al., 2006).

A infecção prévia pelo papiloma vírus humano (HPV) tem sido apontada como o principal fator de risco para o câncer de colo de útero, entretanto fatores como início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, tabagismo, situação conjugal e baixa condição sócio-econômica têm sido apontados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento dessa neoplasia (ALBUQUERQUE et al., 2009). O câncer do colo do útero é um dos maiores problemas da saúde da mulher em todo o mundo. Estima-se que, a cada ano, ocorram, no mundo, 493.000 novos casos da doença e 274.000 mortes (DOMINGOS et al., 2007).

O câncer de esôfago é uma neoplasia maligna relativamente incomum e extremamente letal. Acomete mais homens do que mulheres, surgindo com maior frequência depois dos 50 anos de idade (maior incidência aos 65) e parece estar

associado a níveis sócio-econômicos mais baixos. O fumo, isoladamente, aumenta o risco de câncer de esôfago em 2 a 4 vezes. É importante ressaltar que o risco relativo aumenta com a quantidade de tabaco consumida ou de álcool ingerida, fatores que atuam de modo sinérgico (QUEIROGA; PERNAMBUCO, 2006).

Os fatores relacionados ao risco do carcinoma oral incluem os extrínsecos – substâncias químicas (tabaco, álcool), agentes físicos (traumas mecânicos) e biológicos – e os intrínsecos, que correspondem aos estados sistêmico ou geral do indivíduo. Como fatores de proteção, alguns estudos observaram que o consumo de frutas e de vegetais consiste em medidas efetivas contra o câncer oral. Com relação à incidência de câncer no Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para 2008, nas capitais brasileiras, é de que o câncer oral acometerá 3 mil homens e para as mulheres, serão atingidas 1.140 residentes (BORGES et al., 2009).

A decisão da utilização de quimioterapia, anticorpos monoclonais, radioterapia ou hormonioterapia isolados ou associados é baseada em diversos fatores de prognóstico, tais como: tamanho do tumor, grau de diferenciação celular, presença de linfonodos axilares e de um bom estado geral do paciente que possibilite a utilização ou não de quimioterápicos (COSTA; CASTIER; SALGADO, 2011).

3.3. ATIVIDADE ANTITUMORAL DE METABÓLITOS PRODUZIDOS POR *STREPTOMYCES* SPP.

A mega biodiversidade do Brasil, por si, justifica o enorme potencial para a descoberta de medicamentos baseados em produtos naturais. Além disso, vários estudos realizados vêm comprovar esse potencial no que diz respeito à atividade antitumoral (COSTA-LOTUFO et al., 2010). Sendo assim, é de suma importância a pesquisa por compostos provenientes de fontes naturais e renováveis, como o solo, para serem utilizados na terapêutica atual. Neste sentido, vários estudos têm demonstrado que as fontes para a obtenção de fármacos são variadas e destacam-se os produtos naturais. Aproximadamente 35% dos fármacos disponíveis são de origem natural e destes 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semi-sintéticos. Os produtos naturais são a fonte mais importante de agentes anti-infecciosos e antitumorais e mais de 60%

dos candidatos a fármacos destas classes terapêuticas são de origem natural (OLIVEIRA et al., 2012).

Os fármacos ideais contra o câncer devem erradicar as células cancerosas sem prejudicar os tecidos normais. Infelizmente, não existem, no momento atual, fármacos disponíveis que satisfaçam esse critério e o uso clínico dessas drogas exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade à procura de um índice terapêutico favorável (KATZUNG, 2006).

As atividades metabólicas associadas ao crescimento celular compõem o metabolismo primário, onde os metabólitos produzidos são principalmente enzimas, ácidos orgânicos e etanol, entre outros. No entanto, em muitos microrganismos, verifica-se a síntese de compostos não essenciais ao crescimento os quais são produzidos no final da fase de crescimento ou durante a fase estacionária. Esses compostos são denominados metabólitos secundários, sendo produzidos por diversos tipos de microrganismos (ANDRADE, 2006).

O ciclo de vida do gênero *Streptomyces* se inicia com a germinação do esporo, originando filamentos ramificados que penetram no solo em busca de nutrientes, metabolizando a matéria orgânica pela ação de enzimas extracelulares. As hifas primárias que formam o micélio vegetativo dão origem às hifas aéreas, que formam o micélio aéreo, o qual passa por uma diferenciação, incluindo septação e formação de esporos. É nesta fase que o metabolismo secundário é ativado, produzindo principalmente pigmentos e antibióticos. Os antibióticos são secretados neste momento, protegendo o material vegetal degradado contra outros microrganismos que podem competir por esses nutrientes. Eles compõem, em muitos casos, especialmente sob condições de seca alcalina, uma grande parte dos microrganismos presentes no solo (MENDES, 2010). *Streptomyces* são produtores de uma grande variedade de metabólitos secundários de interesse comercial como antibióticos e antitumorais (COSTA, 2008).

As antraciclinas são antibióticos antitumorais eficazes, largamente empregadas no tratamento de uma grande variedade de tumores sólidos. As primeiras antraciclinas identificadas com aplicação quimioterápica foram a dounorrubicina (daunomicina) e a doxorubicina (adriamicina), isoladas a partir de *Streptomyces peucetius* na década de

1960 (COSTA, 2008). As antraciclinas, como adriamicina (doxorubicina), epirrubicina e idarrubicina, são prescritas para tumores comuns (câncer de mama, linfomas), inclusive em crianças (leucemias e sarcomas) (SÁ et al., 2009).

A duração do ciclo celular varia de tecido a tecido, mas os princípios básicos são comuns a todos. O ciclo é dividido em uma fase mitótica (fase M), durante a qual a célula divide-se fisicamente, e uma interfase, durante a qual os cromossomos duplicam-se e a célula cresce antes da divisão. A fase M é subdividida em mitose, na qual se dividem o núcleo, e citocinese, em que ocorre a fissão celular. A interfase é dividida em três estágios principais: uma fase G1, na qual a célula começa a orientar-se no sentido da replicação, uma fase S durante a qual duplica-se o conteúdo de DNA e os cromossomos replicam-se, e a fase G2, na qual as organelas são copiadas e aumenta o volume citoplasmático. Se as células repousarem antes da divisão, elas entram em um estágio G0, em que podem permanecer por longos períodos. O número de células em cada estágio do ciclo pode ser avaliado pela exposição da célula a um agente químico ou marcador radioativo que se incorpore ao DNA recém-formado ou por citometria de fluxo (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2008).

A compreensão da cinética do ciclo celular é essencial para o uso apropriado da geração atual de antineoplásicos. Muitos dos agentes citotóxicos mais potentes atuam ao lesar o DNA. Sua toxicidade é maior durante a fase S ou síntese de DNA do ciclo celular, enquanto outros agentes, como os alcalóides da vinca e taxanos, bloqueiam a formação do fuso mitótico na fase M (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Para atingir seu objetivo como quimioterápico, as antraciclinas se intercalam com o DNA, causando ruptura de filamento único e filamentos duplos, bem como troca de cromátides irmãs, impedindo, dessa forma, a multiplicação celular. Entretanto, em função desse mecanismo, as antraciclinas podem ser tanto mutagênicas quanto carcinogênicas. Devido à composição de sua molécula, também geram radicais livres em tecidos normais e malignos (MOURA, 2011).

A adriamicina (doxorubicina - DOX) trata-se de um antibiótico glicosídico, pertencente ao grupo das antraciclinas, produzido pela bactéria *Streptomyces peuceii* var. *caesius* podendo ainda ser sintetizado quimicamente a partir da daunorubicina. A farmacocinética da DOX caracteriza-se por substancial ligação da droga a proteínas e

aos tecidos sendo as concentrações teciduais muito maiores que os níveis plasmáticos. A maior parte da droga nos tecidos localiza-se no núcleo das células e, em menor quantidade, nas mitocôndrias. A DOX encontra-se entre os mais importantes agentes antitumorais, sendo utilizada desde a década de 60 na prática oncológica humana. Esta droga vem desempenhando importante papel no tratamento de neoplasias humanas, incluindo uma grande variedade de tumores sólidos (NASCIMENTO; MARTINS, 2005), leucemias e linfomas. A regressão tumoral é expressiva no uso isolado da DOX e significativamente maior quando combinada a outros agentes antitumorais (MOURA, 2011), como a ciclofosfamida, vincristina, procarbazona (GOODMAN; GILMAN, 2003).

A epirrubicina (4-epidoxorrubicina) é um análogo estrutural da DOX desenvolvido na Itália nos anos 80. Estudos pré-clínicos sugeriram que a epirrubicina apresentava efeito citotóxico semelhante ao da DOX em diversas linhagens celulares. Em estudos clínicos, a epirrubicina se mostrou ativa em vários tipos de tumores, com toxicidade aparentemente menor que aquela causada pela DOX (SAAD; FACINA; GEBRIM, 2007).

A idarrubicina é um análogo glicosídico de antraciclinas semi-sintético da daunorrubicina, que foi aprovado para uso em associação com a citarabina para terapia de indução na leucemia mielóide aguda. Quando associada com a citarabina, a idarrubicina parece ser mais ativa do que a daunorrubicina na produção de remissões complexas e na melhoria da sobrevida de pacientes com leucemia mielóide aguda (KATZUNG, 2006).

A daunorrubicina é originalmente obtida de cepas de *Streptomyces peucetius*. É um fármaco de primeira linha no tratamento de leucemia mielóide aguda, e considerado um importante agente antitumoral comumente utilizado nesse tipo de afecção. Tem atividade antitumoral também em outras malignidades como linfomas, neuroblastoma, sarcoma de Ewing's e outros tumores sólidos. A ação antitumoral da daunorrubicina decorre de vários mecanismos, entre eles a formação de complexos metálicos, indução de apoptose e geração de intermediários reativos de oxigênio que atuam como radicais livres (COSTA, 2010). Indica-se o produto lipossômico de citrato de daunorrubicina para o tratamento do sarcoma de Kaposi relacionado com a AIDS. É útil no tratamento

de leucemias linfocíticas aguda e mielógena aguda. Está entre os fármacos ativos para o tratamento de leucemia mielóide aguda em adultos e, tanto ela quanto a idarrubicina, quando administradas com citarabina, constituem o tratamento de escolha nessas condições (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Actinomicina D ou dactiomicina é um antibiótico isolado de *Streptomyces* (KATZUNG, 2006), e atua evitando que a RNA polimerase se acople ao DNA celular, impedindo, assim, a transcrição do código genético e a replicação celular, bloqueando todas as fases do ciclo celular (ABIZAID et al., 2004).

Ela inibe rapidamente as células em proliferação de origem normal e neoplásica e, numa base molar, está entre os mais potentes antitumorais conhecidos. O fármaco pode produzir alopecia e, quando ocorre extravasamento subcutâneo, causa acentuada inflamação local. Observou-se o aparecimento de eritema, progredindo algumas vezes para a necrose, em áreas da pele exposta à radiação X antes, no decorrer ou depois da administração de actinomicina (GOODMAN; GILMAN, 2003).

O uso clínico mais importante da actinomicina consiste no tratamento do rabdomyossarcoma e do tumor de Wilms em crianças, para os quais é curativa em combinação com a cirurgia primária, radioterapia e outros fármacos, particularmente vincristina e ciclofosfamida. Observou-se atividade antineoplásica no tumor de Ewing, no sarcoma de Kaposi e em sarcomas de tecidos moles. O fármaco pode ser eficaz em mulheres com casos avançados de coriocarcinoma. Induz respostas uniformes em combinação com clorambucil e metotrexato em pacientes com carcinomas testiculares metastáticos (GOODMAN & GILMAN, 2003).

A retamicina é um antibiótico com atividade antitumoral que pode ser produzido por via fermentativa utilizando o microrganismo *Streptomyces olindesis*. O produto se apresenta na forma de um pó de coloração vermelha com baixa solubilidade em água e alta solubilidade em solventes orgânicos. A retamicina mostrou-se promissora como agente quimioterápico, devido à menor toxicidade quando comparado com os antitumorais mais usados nesse tipo de tratamento (LOPES, 2007). Foi detectada pela primeira vez em cultivos de linhagens selvagens de *Streptomyces oliendensis* DAUFPE 5622 na década de 1960, no Instituto de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. Mostrou-se forte inibidor de neoplasias (carcinoma-sarcoma de Walker

256 e sarcoma de Yoshida), inibindo entre 76% e 79% o crescimento desses tipos de tumores (PAMBOUKIAN, 2003).

A mitomicina (mitomicina C) é um antibiótico isolado de *Streptomyces caespitosus*. Trata-se de um agente alquilante que sofre ativação metabólica através de redução mediada por enzimas, gerando um agente alquilante que se une ao DNA por ligação cruzada. As células-tronco tumorais hipóxicas de tumores sólidos encontram-se num ambiente favorável a reações redutoras e são mais sensíveis às ações citotóxicas da mitomicina do que as células normais e as células tumorais oxigenadas. Acredita-se que a mitomicina seja um agente alquilante CCNS (ciclo celular não específico), constituindo o melhor fármaco disponível para o uso em associação com radioterapia para atacar as células tumorais hipóxicas. Seu principal uso consiste no tratamento do câncer de células escamosas do ânus, juntamente com o fluorouracil e radioterapia. Além disso, a mitomicina é utilizada na quimioterapia de associação para carcinoma de células escamosas do colo uterino e adenocarcinomas do estômago, pâncreas e pulmão. Uma aplicação especial da mitomicina consiste no tratamento intrainvasivo do câncer de bexiga superficial. Como praticamente nenhuma mitomicina é absorvida sistemicamente, ocorre pouca ou nenhuma toxicidade sistêmica (KATZUNG, 2006).

3.3.1. CARDIOTOXICIDADE

Toda a classe de antraciclina exerce sua ação citotóxica por meio de quatro mecanismos principais: 1- inibição da topoisomerase II; 2- ligação de alta afinidade ao DNA através de intercalação, com subsequente bloqueio da síntese de DNA e RNA, e ruptura das fitas de DNA; 3- ligação às membranas celulares, alterando a sua fluidez, bem como o transporte de íons; 4- produção de radicais livres de semiquinona e espécies reativas de oxigênio através de um processo redutor mediado por enzima. Este último mecanismo foi atualmente estabelecido como causa da cardiotoxicidade desses fármacos (KATZUNG, 2006).

O principal efeito tóxico de todas as antraciclina, que limita a dose, consiste em mielossupressão, seguida de neutropenia, que é mais comumente observada do que a trombocitopenia (KATZUNG, 2006). A cardiotoxicidade induzida por estes fármacos (antraciclina) deve ser classificada em aguda, subaguda e crônica (SÁ et al., 2009).

Cardiotoxicidade aguda é definida como toxicidade ocorrida durante o ciclo de quimioterapia, que deve ser detectada pelos esquemas de avaliação clássica (SÁ et al., 2009). A miocardiopatia constitui uma característica singular dos antibióticos antraciclina. A forma aguda caracteriza-se por alterações eletrocardiográficas anormais, incluindo ST da onda T e arritmias. Essas alterações são de breve duração e raramente representam um problema grave. Os estudos cineangiográficos mostraram uma redução aguda e reversível da fração de ejeção 24h após uma dose única. Uma manifestação exagerada de lesão miocárdica aguda, a “síndrome de pericardite-miocardite”, pode ser caracterizada por distúrbios graves na condução dos impulsos e insuficiências cardíaca congestiva franca, frequentemente associada a derrame pericárdico (GOODMAN; GILMAN, 2003).

Cardiotoxicidade subaguda e crônica são definidas como toxicidade ocorrida fora do ciclo de quimioterapia, sendo que a primeira ocorre de forma mais precoce e a segunda aparece mais tardiamente. Não há valores rígidos de tempo que definem uma e outra. A incidência de disfunção ventricular aumenta durante a fase crônica, tornando-se um problema clínico freqüente após meses ou anos de tratamento. A mortalidade relacionada à insuficiência cardíaca atinge 50% em dois anos. Os sintomas aparecem no seguimento tardio e são associados a alto risco (SÁ et al., 2009).

A forma crônica provoca miocardiopatia dilatada dose-dependente, associada com insuficiência cardíaca. A cardiotoxicidade crônica parece resultar da produção aumentada de radicais livres dentro do miocárdio. Esse efeito é raramente observado com doses totais de doxorubicina abaixo de $500-550\text{mg/m}^2$. O uso de doses semanais menores ou de infusão contínua de doxorubicina parece reduzir a incidência de cardiotoxicidade. Além disso, o tratamento com o fármaco quelante do ferro, dexrazoxano, está atualmente aprovado para evitar ou reduzir a cardiotoxicidade induzida por antraciclina em mulheres com câncer de mama metastático que receberam uma dose cumulativa total de doxorubicina de 300mg/m^2 . Todas as antraciclina podem produzir “reação de memória à radiação”, com ocorrência de eritema e descamação da pele nos locais de radioterapia anterior (KATZUNG, 2006).

A cardiotoxicidade relacionada à antraciclina é responsável pela maioria das consultas em cardiologia de pacientes oncológicos. Formas subagudas e crônicas representam as situações mais frequentes e as mais desafiadoras (SÁ et al., 2009).

Os fatores relacionados ao potencial cardiotoxíco são: idade (< 15 anos e > 70 anos); sexo feminino; radioterapia prévia; história prévia de doença cardíaca; susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco, que é dose-dependente; trissomia 21; raça (negro>branco); mutação HFE (hemocromatose); tipo de antraciclina (preparação lipossomal tem menor cardiotoxicidade); nível do pico sérico da antraciclina. Para a prevenção da cardiotoxicidade as doses cumulativas não devem ser excedidas para a adriamicina 450-550 mg/m², Doxorubicina 450-550 mg/m², Daunorubicina 400-550 mg/m², Epirubicina 650 mg/m² (SÁ et al., 2009).

A biópsia endomiocárdica confirma que as anomalias cardíacas são piores à medida que a dose total é intensificada mas, aparentemente existe um limiar a partir do qual o aumento da oferta dos fármacos citotóxicos pode causar lesões miocárdicas (SALABERT et al., 2010).

O uso clínico de adriamicina (DOX) torna-se limitado diante de seu elevado potencial cardiotoxíco dose-dependente, capaz de resultar em insuficiência cardíaca congestiva irreversível e com mau prognóstico (NASCIMENTO; MARTINS, 2005).

A toxicidade cardíaca, que pode ser causada pela doxorubicina, pareceu menor com a epirubicina. Num estudo com doses de epirubicina variando entre 50mg/m² e 90mg/m² a cada 3 semanas, avaliações ecocardiográficas seriadas sugeriram menor efeito cardiotoxíco do que com a DOX. Em comparação direta entre a DOX e a epirubicina, demonstrou-se que a epirubicina pode ser empregada em doses cumulativas até duas vezes superiores àquelas responsáveis pela toxicidade cardíaca pela DOX. Estudos com biópsias de endomiocárdio confirmaram que a epirubicina causa menos danos cardíacos que a DOX, quando são comparadas doses cumulativas semelhantes. Apesar desses estudos, ainda é incerto se a epirubicina é, de fato, menos cardiotoxíca do que a DOX em doses antitumorais equipotentes (SAAD; FACINA; GEBRIM, 2007).

A recuperação completa da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (VE) pode ocorrer se a terapia for interrompida em uma fase precoce, mas isso não exclui futuras reduções nas reservas funcionais. A cardiotoxicidade representa o maior fator limitante para o uso prolongado dos antraciclínicos (COSTA; CASTIER; SALGADO, 2011).

A maneira efetiva de evitar que os efeitos cardiotóxicos tardios apareçam é prevenir a lesão cardíaca durante a quimioterapia. Uma possibilidade promissora envolve tratamento com dexrazoxano, um quelante de radicais livres cardioprotetor em adultos que recebem terapia com antracíclicos. Dexrazoxano pode também ser útil em crianças, embora haja a possibilidade de que este agente possa proteger as células tumorais frente à quimioterapia (SÁ et al., 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, torna-se promissor a pesquisa para novos compostos com atividade antitumoral, isolados a partir de fontes naturais e abundantes, como o solo, e que atuem diretamente nas células que sofreram mutações.

O Brasil recebe destaque nas pesquisas para o isolamento do gênero *Streptomyces*, por apresentar solos com características alcalinas, onde este se destaca entre os microrganismos presentes. Os produtos isolados deste microrganismo são fontes importantes para o tratamento de neoplasias, pela grande variedade de estruturas e pela simples obtenção.

Para o uso terapêutico desses medicamentos devem ser avaliados os riscos e benefícios devido o potencial cardiotoxico, mesmo assim os antitumorais produzidos por *Streptomyces* são considerados em muitos casos como o tratamento de primeira escolha, isolados ou associados com outros fármacos.

Assim, fármacos com especificidade e que produzem menos efeitos colaterais, são importantes para o uso na terapêutica atual, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e o tempo de internações para tratamento.

REFERÊNCIAS

ABIZAID, A.; CÉSAR, F. B.; SILVA, E. M.; FERES, F.; MATTOS, L. A. P.; STAICO, R.; TANAJURA, L. F.; CHAVES, A.; CENTEMERO, M.; ABIZAID, A.; SEIXAS, A. C.; SOUSA, A. G.M.R.; SOUSA, J. E. M.R. Stents Farmacológicos: Novos Fármacos. **Rev Bras Cardiol Invas**; 12(2): 96-101. 2004.

ALBUQUERQUE, K. M.; FRIAS, P. G.; ANDRADE, C. L. T.; AQUINO, E. M. L.; MENEZES, G.; SZWARCOWALD, C. L. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro; 25 Sup 2:S301-S309. 2009.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. DEL C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quim. Nova**, Vol. 28, No. 1, 118-129. 2005.

ANDRADE, L. M. **Avaliação de formas de preparação de estoques de trabalho na preservação de *Streptomyces clavuligenus* visando a produção de ácido clavulânico.** Dissertação de Mestrado pela Universidade Federal de São Carlos. 2006.

BARROS, J. A.; VALLADARES, G.; FUGITA, E. M.; RUIZ, A.P.; VIANNA, A. G. D.; FARIA, A.R.; TREVISAN, G.L.; OLIVEIRA, F.A.M. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. **J Bras Pneumol**; 32(3):221-7. 2006.

BORDA, C. C. **Estudo de genes envolvidos na via biossintética do antibiótico antitumoral Cosmomicina.** Tese (Doutorado em Biotecnologia). São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2007.

BORGES, D. M. L.; SENA, M. F.; FERREIRA, M. A. F.; RONCALLI, A. G. Mortalidade por câncer de boca e condição sócio-econômica no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 25(2):321-327, fev, 2009.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados de Plantas. **Quim. Nova**, Vol. 33, No. 6, 1359-1369, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer**. 2. ed. rev. e atual.– Rio de Janeiro : INCA, 2012.129 p.

____BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle Coordenação-Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais**. 13ª Edição- Brasília. 110p. 2011.

____BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Situação do câncer no Brasil – Carcinogênese**. 2006. <<http://www1.inca.gov.br/situacao/>>. Acessado em 13 de janeiro de 2013.

CALIXTO, J. B. Biodiversidade Como Fonte De Medicamentos. **Cienc. Cult.** vol.55 nº.3 São Paulo July/Sept. 2003.

CAMPOS, E. C. R.; SIMÕES, J. C.; KAMEI, D. J.; SANTOS, F. M.R.; PINHEIRO, E. B. A.; BALDISSERA, R. L. Análise do perfil epidemiológico, clínico e patológico de pacientes portadores de câncer de pele não melanoma tratados no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. **Rev. Med. Res**; 13 (4): 251-260. 2011.

CARNEIRO NETO, J. D.; BARRETO, J. B. P.; FREITAS, N. S.; QUEIROZ, M. A. Câncer Colorretal: Características Clínicas e Anatomopatológicas em Pacientes com Idade Inferior a 40 Anos. **Rev bras Coloproct**; Vol. 26. Nº 4. 2006.

CHATER, KEITH F.; BIRO, SANDOR; LEE, KYE J.; PALMER, TRACY; SCHREMPF, HILDGUND. The complex extracellular biology of *Streptomyces*. **FEMS Microbiology Reviews**. (34) 2: 171-198, 2009.

CORRÊA, D. B. A. **Caracterização morfológica, patogênica e molecular de linhagens de *Streptomyces* associadas à sarna da batata de diferentes regiões**

produtoras do Brasil. Dissertação de Mestrado pela Universidade Estadual de Campinas. 2011.

COSTA, J. P. C. L. **Análise da produção do antitumoral retamicina em cultivos contínuos de *Streptomyces olindensis* ICB20 utilizando planejamento fatorial.** Tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. 2008.

COSTA, T. C. **Associação do quimioterápico daunorrubicina a uma nanoemulsão rica em colesterol: estudo de regressão tumoral e farmacocinética.** Tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. 2010.

COSTA, M. P.; CASTIER, M. B.; SALGADO, C. G. Papel do Ecocardiograma na Avaliação da Cardiotoxicidade no Tratamento do Câncer de Mama. **Rev Bras Cardiol;** 24(6):382-386. 2011.

COSTA-LOTUFO, L.V. et al. A Contribuição dos Produtos Naturais como Fonte de Novos Fármacos Anticâncer: Estudos no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. **Rev. Virtual Quim.** Vol 2. No. 1. p47-58. 2010.

DOMINGOS, A. C. P.; MURATA, I. M. H.; PELLOSO, S. M.; SCHIRMER, J.; CARVALHO, M. D. B. Câncer do Colo do Útero: Comportamento Preventivo de Auto-Cuidado à Saúde. **Cienc Cuid Saude;** 6(Suplem.2):397-403. 2007.

DERGHAM, A. P.; MURARO, C. C.; RAMOS, E. A.; MESQUITA, L. A. F.; COLLAÇO, L. M. Distribuição dos diagnósticos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de pele no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. **An bras Dermatol,** Rio de Janeiro, 79(5):555-559, set./out. 2004.

DUARTE, M. W.; DAMASCENO, R. G.; SALAMONI, S. P.; OLIVEIRA, M. F.; VAN DER SAND, S. T. **Atividade antimicrobiana e produção de enzimas extracelulares por actinomicetos isolados de solo.** Trabalho de Conclusão em Ciências biológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2009.

FACINA, T. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 57(4): 557. 2011.

FAVORETTO, N. B. **Produção de substâncias bioativas por microrganismos endofíticos isolados do Cerrado de São Carlos-SP.** Dissertação de Mestrado em Biotecnologia. Universidade Federal de São Carlos. 2010.

FERREIRA, S. C. **Eventos apoptóticos induzidos pelo lauril galato sobre células de leucemia mielóide aguda humana K562.** Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas. Universidade Federal de Santa Catarina. 2007.

GARCIA, E.O. **Resistência de cultivares de batata (*Solanum tuberosum*) à sarna comum (*Streptomyces* spp.) e mecanismo de ação de fitotoxina taxtomina A em sorgo (*Sorghum bicolor*): aspectos bioquímicos e ultraestruturais.** Dissertação de Mestrado em Agronomia. Universidade de São Paulo. Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”. Piracicaba. 2008.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. ed. São Paulo: Atlas. 175 p. 2009.

GONÇALVES, I. R.; PADOVANI, C.; POPIM, R. C. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. **Ciência & Saúde Coletiva**, 13(4):1337-1342. 2008.

GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003.

GUERRA, M.R.; MOURA, G.C.V.; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 51(3): 227-234. 2005.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. **Fundamentos em Hematologia.** 5 ed. 440p. Artmed, 2008.

INOUE, O. O. **Influência de diferentes limitações nutricionais sobre a produção de rentamicina por *Streptomyces olindensis* ICB20.** Tese de Doutorado da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Química. 2006.

KATZUNG, BERTRAM G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 9ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A. 2006.

LIMA, L. B. **Triagem da atividade antioxidante e anticolinesterásica de extratos naturais: seleção e estudo químico biomonitorado de *Streptomyces* sp. e de *Psychotria carthagenensis*.** Dissertação de Mestrado pela Universidade de São Paulo. 2011.

LOPES, J. S. **Modelagem matemática do processo fermentativo de produção de retamicina por microrganismo filamentosso *Streptomyces olidensis*.** Dissertação de Mestrado pela Universidade de São Paulo. 2007.

MARTÍNEZ, Z. E.; ENRÍQUEZ, A. M. Metabolitos secundarios de importancia farmacéutica producidos por actinomicetos. **BioTecnología**. Vol. 11 No. 3. 2007.

MENDES, T. D. **Atividade antimicrobiana de actinobactérias isoladas de Formigas Attini (Hymenoptera: formicidae).** Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas na área de Microbiologia Aplicada. Universidade Estadual Paulista. Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro. 2010.

MORAES, A. B.; ZANINI, R. R.; TURCHIELLO, M. S.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L. R. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 22(10):2219-2228, out. 2006.

MORENO, S.; ROSAS-ROMERO, A.; TADDEI, A.; PEKERAR, S.; HERRERA, J. Evaluación de la actividad antimicrobiana e Identificación de bencenoacetamida y n-isopropil-2- (quinolin-2-il)acetamida en el extracto hexánico de *Streptomyces* sp. USB 0708. **Avances en Ciencias e Ingeniería**. Av. cien. Ing.: 3(3), 33-39. 2012.

MOURA, L. R. **Principais Métodos de Diagnóstico de Lesões Miocárdicas Induzidas pela Doxorrubicina.** Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Universidade Federal de Goiás. Doutorado. 2011.

NASCIMENTO, M. C.M.O.; MARTINS, A. S. Cardiomiopatia induzida pela adriamicina: uma revisão. **Arq Ciênc Saúde**. abr-jun;12(2):111-15. 2005.

NUCCI, N. A. G. **Qualidade de vida e câncer: um estudo compreensivo**. Tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. 2003.

OLIVEIRA, M. F. **Identificação e caracterização de actinomicetos isolados de processos de compostagem**. Dissertação de Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2003.

OLIVEIRA, M. H.; INNOCENTE, A. M.; PEREIRA, A. G.; DIAS, D. O.; OLIVEIRA, E. G.; BARRETO, F.; FREITAS, F. A.; MEIRELLES, G. C.; SILVA, G. N.F.; MACHADO, J. G.; BIDONE, J.; ANDRADE, J. M. M.; SCHIWINGEL, L.; MÜLLER, L. G.; PINTO, P. S.; BERNARDI, R. M.; KAISER, S.; SOUZA, T. T. Semi-Síntese: Uma Solução para Problemas Farmacológicos de Produtos Naturais. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol. IX (1), 62 – 88, 2012.

PAMBOUKIAN, C. R. D. **Produção do antitumoral retamicina por *Streptomyces oliendensis* em processos descontínuos alimentado e contínuo**. Tese de Doutorado peça Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2003.

PEREIRA, J.; PEDROSO-MEIRELES, A. L. L.; GODOY, C. R. T.; CHAMONE, D. A. F. Papel da célula endotelial em neoplasias malignas hematológicas. **Rev. bras. hematol.**30(3):223-228. 2008.

PINHEIRO, I. R. **Estudo da produção do antibiótico antitumoral retamicina em biorreatores com células imobilizadas de *Streptomyces oliendensis* ICB20**. Tese de Doutorado da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Química. 2007.

QUEIROGA, R. C.; PERNAMBUCO, A.P. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 52(2): 173-178. 2006.

SÁ, M. P. B. O.; GOMES, R. A. F.; SILVA, N. P. C.; SÁ, M. V. B. O.; FILHO, I. C. Cardiotoxicidade e quimioterapia. **Rev Bras Clin Med**;7:326-330. 2009.

SAAD, E.D.; FACINA, G.; GEBRIM, L.H. Epirubicina no tratamento do câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 53(1): 47-53. 2007.

SAENZ, C. C. B. **Estudo de genes envolvidos na via biossintética do antibiótico antitumoral cosmomicina**. Tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. 2007.

SAIRRE, M. I. **Estudos sobre a síntese de butirolactona auto-reguladoras de bactérias *Streptomyces***. Tese de Doutorado pela Universidade de São Paulo. 2007.

SALABERT, L. M. D. et al. La eritropoyetina: de La eritropoyesis a La cardioprotección. **Revista Electrónica de las Ciencias Médicas em Cienfuegos**. Medisur; 8 (4). 2010.

SOARES, A. C. F.; SOUSA, C. S.; GARRIDO, M. S.; LIMA, F. S. Isolados de Estreptomicetos no Crescimento e Nutrição de Mudanças de Tomateiro. **Pesq. Agropec. Trop., Goiânia**, v. 40, n. 4, p. 447-453, out./dez. 2010.

SORIANO-BERNILLA, B. S.; SORIANO-BERNILLA, E. Degradación de pesticidas por Actinomicetos. **UCV - Scientia**. Vol. 2 N° 1. 2010.

SOUZA, J. V. B.; MORIYA, R. Y.; SOUZA, E. S. Bioprospecção de Substâncias Anti-Fúngicas Produzidas por *Actinomycetes* Isolados da Região Amazônica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol 6(3), 94-102. 2009.

SPADARI, C. C.; VAN DER SAND, S. T. **Atividade antifúngica de actinomicetos frente a isolados de *Bipolaris sorokiniana***. Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Rio Grande de Sul. 2010.

VIEIRA, J. D. G.; RIBEIRO, E. L.; CAMPOS, C. C.; PIMENTA, F. C.; TOLEDO, O. A.; NAGATO, G. M.; SOUZA, N. A.; FERREIRA, W. M.; CARDOSO, C. G.; DIAS, S. M. S.; ARAÚJO JÚNIOR, C. A.; ZATTA, D. T.; SANTOS, J.S. *Candida albicans* isoladas da cavidade bucal de crianças com síndrome de Down: ocorrência e inibição do crescimento por *Streptomyces* sp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 38(5):383-386, set-out, 2005.