

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA DENISE LEITE FERREIRA

**"TERPENOS: POTENCIAIS AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS OBTIDOS DE
FONTES NATURAIS USADOS CONTRA O CÂNCER DE PULMÃO."**

João Pessoa – PB
2014

Maria Denise Leite Ferreira

**"Terpenos: Potenciais agentes quimioterapêuticos obtidos de fontes naturais
usados contra o câncer de pulmão."**

Projeto de Pesquisa apresentado como
exigência parcial para obtenção do
Diploma de graduação em farmácia, da
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Davi Antas e Silva

João Pessoa – PB

2014

F383t Ferreira, Maria Denise Leite.

Terpenos: potenciais agentes quimioterapêuticos obtidos de fontes naturais usados contra o câncer de pulmão / Maria Denise Leite Ferreira. – João Pessoa: [s.n.], 2013.

36 f.: il.

Orientador: Davi Antas e Silva.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Terpenos. 2. Câncer. 3. Atividade quimioterapêutica.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616-006.6 (043.2)

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
1.1 Câncer: Aspectos Gerais.....	3
1.2 Câncer de pulmão.....	5
1.3 Quimioterápicos antineoplásicos de origem natural.....	8
1.4 Alguns mecanismos de ação dos quimioterápicos de origem natural.....	11
1.5 Alguns exemplos de ensaios para avaliação da atividade citotóxica.....	12
1.6 Terpenos.....	14
2 ARTIGO DE REVISÃO.....	18
3 REFERÊNCIAS.....	31

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Câncer: Aspectos Gerais

O câncer é uma doença resultante de alterações genéticas, ou seja, que causam modificações na estrutura do DNA (ácido desoxirribonucléico), ou epigenéticas, que são capazes de alterar a constituição química do DNA não alterando diretamente a sequência de nucleotídeos. Geralmente, os genes atingidos estão relacionados aos processos de indução e controle do ciclo de divisão celular e/ou um desequilíbrio no controle da morte celular programada (ALBERTS et al., 2003).

O mecanismo da carcinogênese inicia-se quando o agente carcinógeno incide sobre uma célula normal induzindo alterações sobre a molécula de DNA. Esse fenômeno é denominado de mutação genética. As células, cujo material genético foi alterado, passam a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados oncogenes que quando ativados transcrevem proteínas com função regulatória positiva de eventos celulares ligados à estimulação do ciclo celular de duplicação e proliferação, e são responsáveis pela malignização das células normais (CORTNER; WOUDE, 1997). Os produtos de genes supressores de tumor são proteínas com função regulatória negativa de crescimento e sua perda de função também promovem a carcinogênese (PERKINS; STERN, 1997).

Para o desenvolvimento da carcinogênese basta que uma célula alterada por uma mutação entre em processo de expansão clonal. Estas células passam a se reproduzir desordenadamente e formam agregados chamados de tumores benignos, ou invadem tecidos adjacentes, no caso de tumores malignos ou câncer. As metástases são formadas pela disseminação de uma célula cancerígena e sua penetração em outros tecidos formando tumores secundários. A aquisição de um fenótipo migratório pela célula tumoral representa um fator determinante para sua capacidade invasiva e metastática. A conversão de uma célula normal em tumoral é acompanhada pela ativação de várias vias oncogênicas. No processo de transformação maligna há uma remodelagem do estroma, onde células como macrófagos e fibroblastos liberam fatores solúveis que influenciam o crescimento e a

angiogênese. Para que ocorra o processo invasivo, a adesão entre as células adjacentes e a integridade da membrana são perdidas devido à ação de metaloproteinases, permitindo que a célula transformada se solte da massa tumoral, chegue ao sistema linfático ou circulação sanguínea e se instale em outros sítios (MINERVINI; FORNELLI; FLYNN.,2004; ALBERTS et al., 2003).

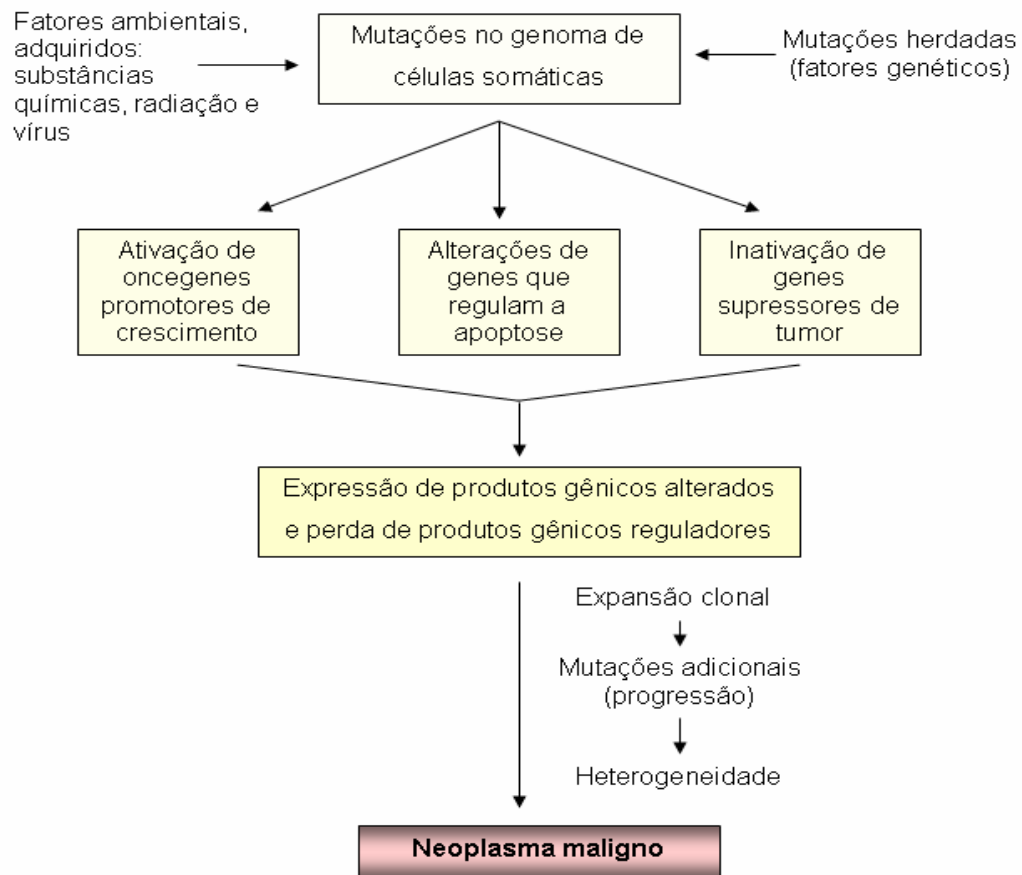


Figura 1: Esquema simplificado de patogênese do câncer (adaptado de ROBBINS *et al.*, 1996).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, no ano 2030, podem-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento incidirá em países de baixa e média rendas. Em países com grande volume de recursos financeiros, predominam os cânceres de pulmão, mama, próstata e cólon. Em países de baixo e médio recursos, os cânceres predominantes são os de estômago, fígado, cavidade oral e colo do útero. Mesmo na tentativa de se criar padrões mais característicos de países ricos em relação aos de baixa e média

rendas, o padrão está mudando rapidamente, e vem-se observando um aumento progressivo nos cânceres de pulmão, mama e cólon e reto, os quais, historicamente, não apresentavam essa importância e magnitude (INCA, 2013).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e estas apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, útero, cólon e reto e glândula tireoide para o sexo feminino (INCA, 2013).

O tratamento para o câncer varia de acordo com o tipo e a gravidade da doença. Os tumores podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou ainda, com a combinação dessas técnicas. A quimioterapia, diferente da cirurgia e da radioterapia, é utilizada em tratamento sistêmico, ou seja, atuando em todo corpo, à base de fármacos que impedem a reprodução celular e, conseqüentemente, levam as células à morte. Esses fármacos podem ser ministrados isoladamente (monoquimioterapia) ou combinados (poliquimioterapia), sendo que a última apresenta resultados mais eficazes, pois consegue maior resposta a cada aplicação, diminuindo o risco de resistência aos fármacos e conseguindo atingir as células em diferentes fases do seu ciclo (CARVALHO et al., 2003). Drogas quimioterápicas usadas no tratamento de tumores malignos apresentam sérios efeitos colaterais, os quais incluem neurotoxicidade, nefrotoxicidade, neuropatia periférica e citopenia (BRUCE, 1993).

2.2 Câncer de pulmão

O câncer do pulmão era considerado uma doença rara até o início do século XX. Desde então, sua ocorrência aumentou rapidamente e essa neoplasia se tornou a mais frequente na população mundial e a causa mais importante de morte por câncer no mundo. A mais recente estimativa mundial apontou uma incidência de 1,61 milhão de casos novos de câncer do pulmão para o ano de 2008, representando 12,7% de todos os novos casos de câncer (INCA, 2013).

Estimam-se 17.210 casos novos de câncer de pulmão em homens e 10.110 em mulheres, no Brasil, no ano de 2012. Esses valores correspondem a um risco

estimado de 18 casos novos a cada 100 mil homens e 10 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer do pulmão em homens é o segundo mais frequente nas regiões Sul (37/100 mil) e Centro-Oeste (17/100 mil). Nas regiões Sudeste (20/100 mil), Nordeste (8/100 mil) e Norte (8/100 mil), ocupa a terceira posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente na região Sul (19/100 mil), o quarto na região Centro-Oeste (9/100 mil) e o quinto nas regiões Sudeste (11/100 mil), Nordeste (6/100 mil) e Norte (5/100 mil) (INCA 2013).

Apesar da predominância histórica do CP (Câncer de pulmão) no sexo masculino e do seu protagonismo no tabagismo, a partir da década de 1950, houve um aumento de 600% das taxas de mortalidade por CP no sexo feminino, enquanto na década de 1970, após várias décadas de uma taxa crescente de mortes por CP entre os homens, a taxa de crescimento começou a desacelerar. Desde 1990, as taxas nos homens têm se mantido estáveis, mas com tendência ao declínio, enquanto nas mulheres continua a crescer, embora a um ritmo mais lento especialmente na faixa etária de 35-64 anos, indicando, assim, uma epidemia mundial de CP em mulheres neste início de século XX (DUARTE, 2006).

Vários tumores benignos e malignos podem surgir no pulmão, sendo que estes últimos podem ser decorrentes de metástases de tumores em outros órgãos ou incidentes no próprio pulmão. Contudo, a nomenclatura “câncer de pulmão” se aplica apenas às neoplasias malignas que se originam do epitélio respiratório (CAPELOZZI, 2009).

O termo “cancro do pulmão” é usado para definir os tumores com origem no epitélio respiratório: brônquios, bronquíolos e alvéolos. Existem quatro tipos celulares principais que perfazem 88% de todas as neoplasias pulmonares primárias. Estes correspondem ao carcinoma epidermóide ou de células escamosas, carcinoma de pequenas células, adenocarcinoma (incluindo o carcinoma bronco alveolar) e o carcinoma de grandes células. Os vários tipos celulares têm histórias naturais e respostas terapêuticas distintas (ZAMBONI, 2009).

Nos últimos 25 anos, o adenocarcinoma substituiu o carcinoma epidermóide como o subtipo histológico mais frequente, e a incidência do CPPC (Câncer de pulmão de pequenas células) têm vindo a diminuir (ALTMANN, 2005)

Classicamente, e de acordo com a classificação empregue pela OMS, o cancro do pulmão é subdividido em dois grandes grupos: o CPNPC (Câncer

de pulmão de pequenas células não pequenas), que apresenta como três subtipos principais o adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células; e o CPPC (FAUCI et al., 2008).

A organização Mundial da saúde aponta o fumo como um grande problema de saúde pública na história da humanidade, sendo responsável por cerca de 90% de todos os casos de câncer de pulmão. A fumaça do cigarro mata de 24 formas diferentes, sendo o CP a principal delas. Outros fatores que não o tabagismo, que aumentam o risco de CP, são as exposições ocupacionais ao asbesto, ao radônio, à sílica livre, aos pesticidas, à radiação ionizante a alguns metais (ex.: níquel, arsênico, cádmio, cromo, berílio), além de fatores dietéticos (baixo consumo de frutas e verduras), poluição atmosférica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fatores genéticos capazes de predispor à ação carcinogênica de compostos inorgânicos de asbestos e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e histórico familiar de câncer de pulmão (FONSECA; RÊGO, 2011).

Apesar das causas do câncer de pulmão serem quase exclusivamente ambientais, é provável que exista uma variação individual substancial na susceptibilidade aos carcinogênicos respiratórios. O risco de neoplasia pode ser evidenciado como reflexo das consequências conjuntas e da inter-relação entre a exposição aos agentes etiológicos ou protetores e a susceptibilidade individual a esses agentes (MACHADO et al., 2009).

Mais de 90% dos doentes com neoplasia pulmonar são sintomáticos na altura do diagnóstico; apenas uma pequena percentagem de doentes apresenta sintomatologia relacionada com o tumor primário, sendo que a maior parte tem sintomas sistêmicos inespecíficos ou correlacionados com a presença de metástases (YOULDEN; CRAMB ; BAADE, 2008).

O quadro clínico está diretamente correlacionado com diferentes etapas de evolução da doença, nomeadamente o crescimento local do tumor primário, a invasão loco regional, a metastização sistêmica bem como o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas .O câncer de pulmão é uma das neoplasias com menor taxa de cura, devido às dificuldades no seu diagnóstico precoce. A taxa geral de cura para os pacientes portadores dessa neoplasia é de cerca de 10%, o tratamento depende basicamente do estadiamento e do tipo histológico. A ressecção cirúrgica é

a melhor forma de tratamento, no entanto, os tumores devem ser passíveis de ressecção. Radioterapia e quimioterapia são usadas como adjuvantes. Os tumores solitários localizados, menores que 4 cm de diâmetro tratados por cirurgia apresentam sobrevida de 40% em 5 anos para pacientes com carcinoma de células escamosas e 30% para pacientes com adenocarcinoma e carcinoma de grandes células, entretanto, os tumores raramente apresentam-se neste estágio (BECKLES et al., 2003).

Difícilmente o câncer de pulmão é diagnosticado em fase inicial, justamente pela ausência de sintomas. Dessa forma, o câncer de pulmão geralmente é diagnosticado em estágio avançado ou alocado em outros lugares. Quanto ao diagnóstico precoce, exames de imagem periódicos podem auxiliar na detecção da doença no momento em que ainda pode ser possível tratamento com intenção curativa. A radiografia simples do tórax pode auxiliar na avaliação inicial. Qualquer suspeita de anormalidade no exame de raios-x levará à necessidade de se fazer uma tomografia computadorizada do tórax. Este exame é de fácil acesso e que fornece informações muito detalhadas sobre os pulmões, principalmente nos pacientes tabagistas. Caso estes exames evidenciem alterações suspeitas de câncer, será necessária a realização de uma biópsia, que significa a retirada de um pequeno fragmento da área suspeita para a análise, que poderá confirmar a presença de câncer do pulmão (INCA, 2013).

Esse tipo de câncer é geralmente detectado em estádios avançados, uma vez que a sintomatologia nos estádios iniciais da doença não é comum. Com isso, o câncer do pulmão permanece como uma doença altamente letal, tendo a razão mortalidade/incidência de, aproximadamente, 86% (INCA, 2013).

2.3 Quimioterápicos antineoplásicos de origem natural

Produtos naturais, especialmente plantas medicinais, são fontes de grande importância na descoberta de novas drogas. Estima-se que compostos naturais e seus derivados contribuíram para produção de cerca de um terço dos medicamentos presentes atualmente no mercado (MACHADO, MELO-JUNIOR, 2009).

Historicamente, o desenvolvimento da Química Farmacêutica no início do século XIX estabeleceu o uso de plantas como fonte de escolha para a obtenção de

princípios ativos e para o desenvolvimento de medicamentos (CONNORS, 2005). A síntese de medicamentos teve início no final do século XIX, grandemente impulsionada a partir da década de trinta com o desenvolvimento de drogas muito eficazes que acabaram por substituir o uso de produtos naturais em diversos ramos da medicina. Entretanto, na década de 70, diversas empresas farmacêuticas passaram a desenvolver pesquisas na área de fitoterapia. Com isso, já na década de 90, metade das 250 grandes empresas do ramo farmacêutico mundial introduziu programas de pesquisa na área de produtos naturais (YERUVA et al., 2007)

Assim, os recursos naturais continuam sendo importantes fontes de substâncias e precursores com grande potencial terapêutico, não apenas pelo grande número de espécies vegetais com propriedades medicinais inexploradas, mas principalmente pela variedade de metabólitos primários e secundários por elas sintetizados (SILVA et al., 2002).

Estima-se que mais de 80% da população mundial utiliza plantas como fonte primária de agentes terapêuticos. Entre os agentes farmacêuticos descobertos pela extração de produtos naturais de origem vegetal existem drogas comercializadas para diversas enfermidades como a aspirina (analgésico, anti-inflamatório), a atropina (dilatador de pupila), o taxol (agente anticâncer), a morfina (analgésico) e a cafeína (estimulante) (ROCHA et al., 2002).

Dentre as classes de compostos já testadas com pronunciada atividade anti-câncer, podemos citar os terpenos (sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos), alcalóides, cumarinas, lignanas, flavonóides, taninos, stilbenos, curcuminóides, polissacarídeos. Na literatura, existem também relatos de famílias de plantas, que já tiveram seus extratos e/ou seus compostos isolados testados com atividade anti-câncer (CAI et al, 2004).

A literatura indica que muitos produtos naturais estão disponíveis como agentes quimioterápicos contra câncer de ocorrência frequente (REDDY; ODHAV; BHOOLA, 2003). Desde aproximadamente 1500 a.C., plantas e extratos de plantas têm sido reconhecidos como tendo atividade anticâncer. Entretanto, o estudo racional e organizado de plantas como fontes de agentes antineoplásicos somente começou com os estudos pioneiros de Hartwell e colaboradores durante o período de 1947-1953, quando pela primeira vez, constituintes puros originados de plantas foram caracterizados e associados com a atividade antitumoral (HARTWELL, 1967).

Os quimioterápicos Etoposídeo, Vincristina, Vimblastina, Tenoposídeo e Taxol foram introduzidos ao longo dos últimos vinte anos no tratamento do câncer, reforçando o interesse de indústrias farmacêuticas em produtos de origem natural (VEGA et al., 2007).

Na década de 60, a Camptotecina foi isolada da árvore chinesa *Camptotheca acuminata*, e anos mais tarde mostrou sua atividade citotóxica através da inibição da topoisomerase I. Porém, a Camptotecina apresentou reduzida solubilidade, não sendo utilizada pela indústria farmacêutica. Foram então desenvolvidos análogos da Camptotecina (Ex. Topotecan) mais solúveis em água, aprovados em 1996 pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do câncer de cólon e ovário (HENRY, 2008). A descoberta do paclitaxel da casca de *Taxus brevifolia* Nutt. (Taxaceae) é outra evidencia do sucesso na descoberta de drogas de produtos naturais, sendo ativo contra o cancer de ovário, câncer avançado de mama e câncer de pulmão (CRAGG; NEWMAN, 2005).

O Taxol, descoberto em 1966, apresentou atividade citotóxica in vitro, porém em função de sua estrutura complexa e dificuldade de fontes naturais (10 toneladas de casca de *Taxus brevifolia*: 1 Kg Taxol), seu uso foi interrompido. Cerca de 15 anos depois, outros taxanos foram descobertos e apresentavam concentração e rendimento superiores ao do Taxol. Em 1988 foi proposta uma rota semi-sintética para o Taxol, que foi suplantada em 1994 por outra rota também semi-sintética mais eficiente (SUNILA; KUTTAN, 2004).

Considerando esses aspectos, é claro o espaço e a importância que os produtos naturais ocupam na indústria farmacêutica, como fonte inspiradora de novos padrões moleculares bioativos para o tratamento de câncer (ALTMANN, 2005).

Atualmente, a procura por novos agentes antitumorais tem se tornado cada vez mais necessária visando sua maior eficácia e menor efeito citotóxico em tecidos normais. Na última década, quimioterápicos derivados de bactérias (Adriamicina), plantas (Lapachol, Taxol), organismos e microorganismos marinhos, entre outros, têm apresentado resultados bastante satisfatórios. O tratamento de várias doenças utilizando como base produtos naturais é observado há muitos anos na medicina popular. Partindo desta tradição, a utilização de medicamentos produzidos a partir de plantas no tratamento do câncer tornou-se uma constante, confirmada pelo fato

de cerca de 62% de drogas comercializadas para o tratamento do câncer entre 1983 e 1994 serem de origem natural (TEODORI et al., 2006).

2.4 Alguns mecanismos de ação dos quimioterápicos de origem natural

A busca por medicamentos anticancerígenos tem aumentado com vistas a se encontrar tratamentos mais efetivos e seletivos, ou que visem à descoberta de novas estratégias que impeçam o avanço da doença. Baseadas em avanços significativos na biologia do câncer, as pesquisas buscam moléculas que atuem com mecanismos específicos para cada tipo da enfermidade, como inibição da polimerização da tubulina, atuação no DNA, bloqueadores enzimáticos ou de microtúbulos celulares entre outros. Todos os mecanismos visam à interrupção do ciclo de células cancerosas, tendo como característica essencial o máximo de distinção entre estas com as células normais. (BRANDÃO et al., 2010)

Anticancerígenos podem atuar diretamente no DNA das células, ou indiretamente por inibição de funções metabólicas do DNA. Exemplo de tal fato é a ação sobre a enzima DNA topoisomerase I, também conhecida como TOP1, que promove a quebra de uma das fitas de DNA e permite o giro da fita quebrada sobre a fita intacta, de forma a reduzir a tensão torcional da molécula (GOODMAN; GILMAN, 2006). Inibidores de topoisomerases agem principalmente na etapa intermediária da clivagem, e a fita permanece clivada por períodos de tempo praticamente indetectáveis. Grandes quantidades de TOP1cc favorecem modificações no DNA e apoptose. Durante a religação do TOP1cc ocorre ataque nucleofílico na ligação fosfodiéster-DNA-tirosil pelo final da fita de DNA livre, 5'-hidroxil-DNA, sendo crucial o perfeito alinhamento destes. A enzima DNA Topoisomerase II induz a quebra das duas fitas do DNA, reduzindo a tensão torcional no DNA durante a replicação e condensação dos cromossomos nos núcleos durante a divisão da célula. A quebra é momentânea e o reparo do DNA é feito pela mesma TOP2. A função de religação da TOP2 pode ser bloqueada por inibidores dessa enzima e, como consequência, o período em que as duas fitas permanecem quebradas é mais longo e geralmente leva as células a ativarem a via da apoptose (TUBIANA, 2008).

Outras substâncias extraídas de plantas com atividade contra o câncer exercem seus efeitos interagindo com proteínas e microtúbulos. Estes últimos são longos filamentos em forma de tubo formado por polímeros de proteínas que são componentes chaves do citoesqueleto e essenciais em células eucarióticas. São essenciais para o desenvolvimento e a forma das células, transportes de componentes, sinalização celular e no processo de mitose em que os cromossomos duplicados de uma célula são separados em dois idênticos antes da clivagem em duas células filhas. Esse processo requer o equilíbrio dinâmico entre organização e desorganização dos microtúbulos, portanto qualquer distúrbio nesse equilíbrio pode causar a interrupção da mitose e consequente morte da célula (CARVALHO; TIRNAUER; PELLMAN, 2003).

Antimitóticos que atuam em microtúbulos podem ser classificados em dois grupos. O primeiro refere-se aos desestabilizadores de microtúbulos, inibindo a polimerização dos mesmos por ligação à tubulina e, o segundo grupo é conhecido como estabilizadores de microtúbulos, que estimulam a polimerização e inibem a despolimerização. Portanto, a ação desses anticancerígenos suprime a dinâmica dos microtúbulos, o que resulta em lentidão ou bloqueio da mitose na transição da metáfase para anáfase e indução da apoptose (LI et al., 2012). Entre os principais representantes da classe dos estabilizadores de microtúbulos estão os taxanos, paclitaxel e derivados, que agem pelo mecanismo de estabilizarem microtúbulos e inibirem a despolimerização dos mesmos, causando a morte celular. Estes compostos se ligam fracamente às tubulinas livres, mas com bastante afinidade às que já fazem parte do microtúbulo, nas β -unidades da superfície interna (JORDAN; WILSON, 2004)

Outras moléculas alvo dos quimioterápicos oriundos de produtos naturais são as proteínas transdutoras de sinais, as quinases, que regulam processos malignos em células. Podem também atuar inibindo a síntese proteica ligando-se à subunidade 60S nos ribossomos, levando a apoptose (BRANDÃO et al., 2010).

2.5 Alguns exemplos de ensaios para avaliação da atividade citotóxica

MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio]:

É um método colorimétrico que mede a viabilidade das células. O MTT entra nas mitocôndrias da célula, onde é reduzido pela succinato desidrogenase mitocondrial a um produto insolúvel, o formazan. As células são lavadas com um solvente orgânico (isopropanol) e o formazan solubilizado é medido em um espectrofotômetro. Como o MTT somente pode ser reduzido em células metabolicamente ativas, o nível de atividade é a medida da viabilidade das células (DIAS et al., 1999)

Apoptose:

Consiste em um processo cuidadosamente regulado de morte celular, responsável pela homeostasia e desenvolvimento normal. A sua desregulação está associada às doenças autoimunes, doenças degenerativas crônicas e neoplasias. A citometria de fluxo é uma ferramenta multiparamétrica que permite medir várias características da apoptose em uma única amostra, fazendo da mesma um método valioso no estudo do complexo sistema deste tipo de morte celular, o qual pode ser avaliado nos seus estágios iniciais, intermediários e finais (BRADFORD, 2013).

Parada do ciclo celular:

Utilizando-se também da citometria de fluxo e do BrdU (5-bromo-2'-desoxiuridina) é possível analisar a atividade de um produto natural como indutor de parada do ciclo celular nas fase G_0G_1 , S e G_2 -M (LUK et al., 2005; CRANE et al., 2011).

Proteína 1 Associada à Resistência a Múltiplas Drogas:

A aquisição de resistência a alguns agentes usados na quimioterapia é uma das principais causas de falha no tratamento de neoplasias malignas, acarretando a resistência dos tumores durante o tratamento, embora ainda possam responder ao tratamento inicialmente (AKAN et al., 2005; BORST, 2000; BAKOS; LÁSLÓ, 2006). Algumas linhagens de células resistentes a um determinado agente podem se tornar resistentes a vários outros agentes com estruturas diferentes. Este fenômeno deu origem ao que se chamou de Resistência a Múltiplas Drogas (MDR, do inglês Multidrug Resistance). A forma mais clássica de MDR é devida a um aumento da

paraglicoproteína (Pgp, MDR1), localizada na membrana plasmática celular e capaz de eliminar uma grande quantidade de agentes antineoplásicos do interior da célula contra um gradiente de concentração. (ZAMAN et al., 1994; ZALCAMAN et al., 1997). Produtos naturais podem reverter a ação da MDR1, facilitando a atividade citotóxica de drogas antineoplásicas (FERREIRA et al, 2005).

2.6 Terpenos

Terpenos (ou isoprenóides, ou terpenóides) formam uma subdivisão de classe dos prenil-lipídios (terpenos, prenilquinonas, e esteróis), representando o grupo mais antigo de produtos de pequenas moléculas sintetizado por plantas e provavelmente o grupo mais difundido de produtos naturais (Hudes, 2000) .

O verdadeiro precursor dos terpenos foi caracterizado como ácido mevalônico (em inglês: MVA, de *mevalonic acid*), ou mevalonato, proveniente da união de unidades de acetil coenzima A (ou acetil-CoA). Recentemente, através de estudos biossintéticos mais detalhados, descobriu-se que, em alguns organismos, como as plantas, alguns terpenos são, na verdade, provenientes do metileritritol fosfato (MEP), oriundo de unidades de piruvato e gliceraldeído-3P. Os mamíferos possuem apenas a via do MVA, enquanto que plantas biossintetizam terpenos através do MVA e do MEP. Em todo caso, MEP e/ou MVA irão originar duas importantes unidades C5 que são os precursores imediatos dos terpenos: pirofosfato de isopentenila (IPP) e pirofosfato de dimetilalila (DMAP). (CONNOLLY; HILL, 1991).

Dentro do grupo de produtos naturais com atividade antitumoral estão os terpenos, que possuem atividade antimitótica de grande interesse médico (FERNANDES et al., 2005). Esses hidrocarbonetos são classificados de acordo com o número de unidades isoprênicas (formada por cinco carbonos), podendo ser: hemiterpenos (uma unidade isoprênica), monoterpenos (duas unidades isoprênicas), sesquiterpenos (três unidades isoprênicas), diterpenos (quatro unidades isoprênicas) e politerpenos (mais de quatro unidades isoprênicas) (MCGARVEY; CROTEAU, 1995). Tabela 1: Principais terpenóides encontrados nas plantas (BR) (BRISKIN, 2000).

# Isoprenos	# Átomos de C	Nome	Exemplos
1	5	Isopreno	Cadeia lateral das Cks
2	10	Monoterpeno	piretróides e óleos essenciais
3	15	Sesquiterpeno	ABA, lactonas
4	20	Diterpeno	GAs, taxol
6	30	Triterpeno	Esteróides (BR), saponinas
8	40	Tetraterpeno	Carotenóides
N	N	Polisopreno	Borracha

Como mencionado anteriormente, os terpenos são montados através da justaposição sucessiva de unidades de cinco carbonos denominados isopentenilpirofosfato (IPP). O IPP é derivado do ácido mevalônico ou mevalonato e dá origem a todos os outros terpenos. Contudo, é necessário salientar que enquanto os monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15) e diterpenos (C20) são montados pela adição de uma molécula C5 de cada vez, os triterpenos (C30) são o resultado da junção de duas moléculas C15 (FPP) e os tetraterpenos de duas moléculas C20 (GGPP) (SIMÕES, 2002)

. A menor unidade terpenoídica, ou seja, unidades C5 ou hemiterpenos, geralmente está presente em diversas classes de metabólitos secundários, muitas vezes como alquilantes (prenilantes), e raramente livres. Uma classe especial de terpenos altamente modificados que contém unidades C5 são as piretrinas, substâncias com propriedade inseticida encontradas em espécies de crisântemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*, Asteraceae) (SIMÕES et al., 2002)

A grande maioria dos monoterpenos é volátil e constituinte básico de azeites aromáticos (óleos essenciais ou essências), como o mentol, linalol e citral, presentes na hortelã (*Mentha x piperita*, Lamiaceae), alfavaca (*Lavandula angustifolia* L., Lamiaceae) e ncapim-limão (*Cymbopogon citratus*, Poaceae). Alguns são precursores de uma classe especial de substâncias, os iridóides e seco-iridóides, encontrados, por exemplo, nas raízes de valeriana (*Valeriana officinalis* L., Valerianaceae) ou como unidades presentes nas estruturas de alguns tipos de alcalóides complexos (SIMÕES et al., 2002)

Alguns sesquiterpenos estão presentes em diversos óleos essenciais, como o α -humuleno, β -cariofileno, β -farneseno e α -bisabolol, este último constituinte principal da essência de camomila (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae). Já o α -humuleno e o β -cariofileno estão no óleo essencial da erva baleeira (*Cordia*

verbenacea, *Boraginaceae*), matéria-prima para a produção do fitoterápico Acheflan® da empresa farmacêutica Aché. Outros sesquiterpenos mais complexos e mais funcionalizados possuem função ecológica ou são componentes ativos de algumas plantas medicinais, como as lactonas sesquiterpênicas, presentes por exemplo na arnica (*Arnica montana*, *Asteraceae*) e no tanaceto (*Tanacetum parthenium*, *Asteraceae*), e um tipo especial, a artemisinina, importante antimalárico encontrado em *Artemisia annua* (*Asteraceae*), planta de origem chinesa denominada "qinghaosu" (SIMÕES et al., 2002)

Os diterpenos, em especial aqueles policíclicos com grupamento carboxila, estão presentes em várias resinas, como a de copaíba (*Copaifera langsdorfii*, *Fabaceae*) e do pinheiro (espécies de *Pinus*). Outros são tóxicos, como os ésteres de forbol de algumas espécies da família *Euphorbiaceae*, ou importantes para a medicina, como os ginkgolidos de *Ginkgo biloba*. Um diterpeno especial, o esteviosídeo, é isolado de espécies de estêvia (*Stevia rebaudiana*, *Asteraceae*), sendo o que lhe confere o sabor doce. Já o paclitaxel, isolado de *Taxus brevifolia* ou *T. baccata* (*Taxaceae*), é atualmente um importante medicamento para o tratamento de câncer de mama e carcinoma metastático de ovário, comercializado como Taxol® (MACIEL; PINTO; VEIGA, 2002)

Triterpenos livres também ocorrem em certas resinas e outros possuem atividades biológicas importantes. Ainda são precursores de fitoesteróis, como o estigmasterol, o α - e o β -sitosterol. Os fitoesteróis possuem 28 ou 29 átomos de carbono, ao contrário daqueles esteroides animais, com 27. Outros triterpenos e fitoesteróis, quando ligados a pequenas cadeias de açúcar (oses), são denominados saponinas, e possuem ações biológicas interessantes, além da propriedade espumante de alguns. Alguns fitoesteróis podem ainda originar alcalóides esteroidais, como aqueles presentes em espécies do gênero *Solanum* (*Solanaceae*), como o tomate e a jurubeba. Triterpenos ainda podem originar heterosídeos cardiotônicos, uma classe especial de substância empregada na medicina, como a digoxina, empregada no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Finalmente, triterpenos em animais ainda podem originar ácidos biliares e vitamina D, além dos hormônios esferoidais (LIBY; YORE; SPORN, 2007).

Os tetraterpenos ou carotenoides são pigmentos importantes para diversas espécies vegetais, ocorrendo em flores e também em frutos. Estão presentes no mamão, tomate, cenoura e laranja, como o licopeno e o α - e β -caroteno. Alguns destes terpenos de maior peso molecular, como os tetraterpenos, são os precursores de certas vitaminas, como a A, sendo que unidades terpenoídicas estão presentes nas vitaminas E e K. Outros terpenos, como o diterpeno fitol, formam parte da clorofila de plantas. Com relação aos politerpenos, o representante mais significativo é a borracha, látex extraído da seringueira (*Hevea brasiliensis*, Euphorbiaceae) (MACIEL; PINTO; VEIGA, 2002).

Desde a década de 80, o limoneno é reconhecido como um agente com ações quimiopreventivas e quimioterapêuticas. A eficácia do limoneno durante os estágios de iniciação e progressão da carcinogênese foi demonstrada em diversos tumores (CHOW et al., 2002) e pode estar relacionada à inibição da isoprenilação de proteínas da família G, incluindo membros da família Ras (VIEGAS; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

O ácido oleanólico (ácido 3- β -hidroxi-olea-12-en-28-óico) outro exemplo de terpeno com atividade antitumoral, que fazem deste triterpeno pentacíclico um alvo de estudo (LASZCZYK, 2009) uma vez que possui capacidade de induzir a apoptose e modelar o ambiente do tumor aliando estas características ao seu poder anti-inflamatório, já que a inflamação possui um importante papel no desenvolvimento e progressão do câncer (MANTOVANI et al., 2008).

TERPENOS: POTENCIAIS AGENTES QUIMIOTERAPÊUTICOS OBTIDOS DE FONTES NATURAIS USADOS CONTRA O CÂNCER DE PULMÃO

Maria D. Leite Ferreira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, CP 5009, 58051-970, João Pessoa – PB, Brasil.

*e-mail: deniseaiana@yahoo.com.br

TERPENES: POTENTIAL AGENTS CHEMOTHERAPEUTIC OBTAINED FROM NATURAL SOURCES USED AGAINST LUNG CANCER. Muitos produtos naturais estão disponíveis como agentes quimioterápicos contra câncer de ocorrência frequente. Esta revisão mostra alguns terpenos de origem vegetal que no período de 1993-2013 foram avaliados quanto a uma possível atividade quimioterapêutica no câncer de pulmão. Os terpenos foram analisados de acordo com suas estruturas químicas e os dados farmacológicos foram obtidos de diferentes modelos experimentais. Os 24 terpenos avaliados apresentaram atividade quimioterapêutica em células do cancro de pulmão, e, entre eles, os triterpenos foram os mais estudados. O ensaio MTT foi o, mas empregado para avaliação da atividade. Nesta revisão 26 referências foram consultadas.

Palavras-chave: Terpenos; Câncer; Atividade quimioterapêutica.

INTRODUÇÃO

A rápida insurgência de milhares de novas drogas oferece grande esperança para os pacientes com câncer. Por outro lado, representa um enorme desafio para a pesquisa básica, pré-clínica e clínica avaliar e possivelmente implementar essas novas drogas na rotina clínica. A possibilidade de uma nova droga ser realmente efetiva na terapia contra o câncer só pode ser verificada com mais segurança em estudos clínicos. Contudo, devido a limitações éticas, médicas, econômicas e ao número de pacientes devidamente aptos a se submeterem aos testes clínicos, a maior parte das pesquisas precisa ser feita em sistemas experimentais. Por muitos anos, os pesquisadores no campo da quimioterapia antineoplásica têm desenvolvido métodos seguros e confiáveis para avaliar a eficácia de muitas drogas em testes *in vivo* e *in vitro*.¹

As plantas são consideradas fontes nobre de moléculas para o tratamento de várias formas de câncer e, mesmo que a molécula isolada do vegetal não possa ser usada diretamente como medicamento, pode servir de modelo para síntese ou para gerar um pró-fármaco para o desenvolvimento de novos agentes. Distintos mecanismos de ação são encontrados nos antineoplásicos derivados de plantas, tais como interação com DNA, inibição enzimática e interação com outras proteínas. Todos os mecanismos visam à interrupção do ciclo de células cancerosas, tendo como característica essencial o máximo de distinção entre estas com as células normais.²

A quimioterapia clássica oferece uma série de substâncias químicas que ajudam no processo de tratamento e cura das lesões provocadas pelo câncer de pulmão. Como exemplo, temos o paclitaxel e derivados de platina (cisplatina ou carboplatina), tendo uma resposta de 25%. Adiciona-se a tal forma de tratamento, a cirurgia por lobectomia, pneumectomia, segmentectomia e a radioterapia. Contudo, nem todas estas formas de tratamento são 100% eficazes e percebe-se a cada dia a necessidade de se implementar novas alternativas no combate às lesões causadas pelo carcinoma de pulmão.³ O uso de produtos naturais representa a estratégia mais bem sucedida para a descoberta de novos medicamentos usados na terapia anticâncer.⁴

Nos últimos anos um grande número de produtos naturais obtidos de plantas a exemplo das tradicionais erva chinesas, tem apresentado destaque como potenciais agentes

inibidores da proliferação celular, indutores de apoptose, supressores de angiogênese, além de retardar a metástase e melhorar a ação de outras substâncias quimioterápicas, exibindo portanto boa atividade anticâncer *in vitro* e *in vivo*. Entre estes produtos naturais podemos mencionar os terpenos, constituintes químicos encontrados em diversas fontes naturais, cujo interesse como agentes terapêuticos tem crescido a cada dia. Sendo estes os metabólitos secundários com maior grupo de fitoquímicos ocorrendo naturalmente, estando também presentes em alimentos comuns, como maçãs e azeitonas, apresentam atividades farmacológicas de largo espectro em conjunto com um perfil de baixa toxicidade, tendo um suscitado interesse no que diz respeito à saúde e doença, usadas como anti-inflamatórios, analgésicos, antipiréticos, cardiotônicos, sendo também relatado em alguns estudos exibindo citotoxicidade contra uma variedade de células cancerosas sem manifestar qualquer toxicidade em células normais.⁵

Conhecendo-se o potencial antineoplásico dos terpenos, a julgar pelas ações já estabelecidas na literatura, acreditamos que uma revisão sobre as propriedades antineoplásicas destes compostos sobre o carcinoma de pulmão (CP), baseando-se em estudos *in vitro* e *in vivo*, abrirá uma perspectiva para o aprofundamento do estudo destes produtos naturais como alternativa no tratamento futuro para as lesões causadas pelo CP.

O presente trabalho realiza um levantamento bibliográfico sobre os estudos *in vivo* e *in vitro* de terpenos, como agentes antineoplásicos potenciais sobre células e tumores de pulmão. Desta forma, descreve-se as classes de terpenos envolvidas, suas fontes e suas estruturas químicas, discutir os prováveis mecanismos de ação pelos quais os terpenos atuam como inibidores de células tumorais transformadas e analisar as substâncias químicas mais promissoras no processo quimioterápico e suas perspectivas de aplicação na terapêutica futura.

PARTE EXPERIMENTAL

Material e métodos

O presente estudo realizou uma revisão bibliográfica entre o período de 1990 a 2013, utilizando-se de algumas bases de dados como: PubMed, Medline, Sibi (USP), Portal

Periódicos Capes, Bireme, ISI, SCIRUS, IBICT, Web of Science e Dissertation Abstracts. Na pesquisa, foram usadas as palavras-chave terpenes, monoterpenes, diterpenes, triterpenes, lung cancer e lung carcinomas. Os artigos obtidos foram avaliados segundo a sua relevância e que apresentem tópicos diretamente relacionados com o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terpenos ou terpenoides formam uma diversificada classe de substâncias naturais, ou metabólitos secundários de origem vegetal, especialmente das coníferas, encontram-se também em sementes, flores, folhas, raízes e madeira de plantas superiores assim como em musgos, algas e líquens, enquanto que alguns são encontrados em mamíferos.⁶ Seu amplo espectro de atividades farmacológicas, acoplado com um perfil de baixa toxicidade desperta o interesse renovado em relação à saúde humana e doenças. Diversos terpenos isolados de várias espécies têm demonstrado atividades biológicas, como: citotóxica em várias linhagens tumorais, dentre elas, células do câncer de pulmão (A549).⁷

Os monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos e triterpenos foram estudados sobre suas atividades antineoplásicas no câncer de pulmão (CP), sendo eficazes em vários ensaios, mas com destaque para o ensaio in vitro MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio].⁸

Dos monoterpenos avaliados pode-se destacar o potencial quimiopreventivo do álcool perílico (POH), o qual é encontrado em pequenas concentrações nos óleos essenciais de pimenta, hortelã, sálvia, cerejas, atuando ao reduzir a incidência e multiplicidade dos tumores. O mesmo efeito quimiopreventivo pode também ser observado em outro monoterpeno, o euglobal -G1, o qual na redução da formação de tumores nos lóbulos pulmonares dose dependente (como observado na tabela 1).⁹⁻¹⁰ Ambos são potenciais agentes quimiopreventivos na carcinogênese química do CP.

Vários sesquiterpenos foram avaliados por suas atividades citotóxicas em células: A549 (elegansidiol, ácido carboxílico furano-sesquiterpeno, α cadinol). Eles mostraram-se ativo em diferentes ensaios como relatado por diversos autores (11, 12,13).

Yuanhuadine (1) exibiu atividade antiproliferativa mais potente entre os vários diterpenóides isolados das flores *Daphnane genkwa*, em células de câncer de pulmão. Uma atividade antiproliferativa potente é associada à parada de ciclo celular e modulação da sinalização celular. A parada do ciclo ocorreu na fase G0/G1 e G2 / M e foi induzida em células A549 de cancro de pulmão de células não pequenas, eventos esses correlacionados

com a expressão de proteínas do checkpoint, incluindo o aumento da regulação da proteína p21 e sub-regulação de ciclinas quinases dependentes de ciclina 2 (CDK2) e 4 (CDK4) , combinados com supressão da Akt / mTOR (via de sinalização intracelular da apoptose) e das vias de sinalização do EGFR(Receptor do fator de crescimento epidérmico). ¹⁴Outros diterpenos examinados por vários tipos de ensaios (Ver tabela 1) também demonstraram atividades citotóxicas em células A549, sendo que o Yuanhuadine (1) mostrou-se como o mais promissor agente antineoplásico para o CP. ^{15,16,17}

Um número crescente de triterpenoides tem sido relatado por exibirem citotoxicidade contra células cancerosas sem manifestar qualquer toxicidade às células normais, usando-se testes pré-clínicos em modelos animais de câncer de pulmão. ^{18,19,20,21,22} Dos compostos avaliados podemos elencar o frondoside A (Tabela 1), um glicosídeo triterpenoide isolado do pepino atlântico *Cucumaria frondosa*, que mostrou-se como um novo agente promissor terapêutico para o câncer de pulmão, pois diminui viabilidade de células A549, através da via de caspase 3/7 dependente, assim como reduz densidade dos microvasos e inverte a angiogênese basal e bFGF (Fator de crescimento de fibroblasto básico). Além disto, o composto inibiu a migração celular (dependente de tempo e concentração), invasão e metástase *in vitro* e *in vivo*. Quando combinado com cisplatina (tratamento de primeira linha para câncer de pulmão) promoveu a inibição de crescimento do tumor induzida por este agente quimioterapêutico. ²³

Outro exemplo que podemos evidenciar é o da *Ganoderma lucidum* (GLK), que contém triterpenos bioativos, incluindo o ácido ganodérico G, ácido ganoderênico A, ácido ganodérico C2, ácido lucidérico A (ver tabela 1). Recentemente, a sua atividade antitumoral tem atraído a atenção de muitos pesquisadores, pelo seu efeito estimulador da produção de citocinas IL-6 e TNF- α (Fator de necrose tumoral), responsáveis pela melhoraria a imunidade no combate ao tumor, além de induzirem apoptose em células A549 através da detenção da fase G1 / S do ciclo celular, diminuição da expressão da proteína antiapoptótica bcl-2 e aumento dos níveis de caspase-9. Esses resultados sugerem que os triterpenos de GLK tem atividade anticâncer através da imunomodulação e da indução da apoptose celular, tendo a possibilidade de utilização na clínica para a terapia complementar do câncer de pulmão. ²⁴

Ácido ursólico e ácido maslínico são triterpenos pentacíclicos do Gênero *Rubia* que exibem um amplo espectro de atividades biológicas. Ambos, de acordo com Huang *et al.* (2010) e Xu *et al.* (2013), respectivamente, mostraram notável atividade anticancerígena, indicando que estes triterpenos podem ser usados como agentes antineoplásicos no CP (Ver tabela 1). ^{25,26}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os terpenos oferecem uma promessa considerável como agentes quimioterapêuticos no tratamento do CP. Alguns são marcadamente ativos, e uma pesquisa, mais aprofundada sobre suas atividades anticancerígenas parece bastante promissora.

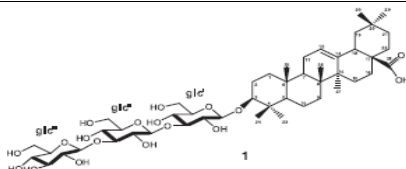
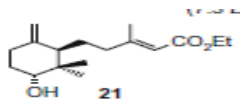
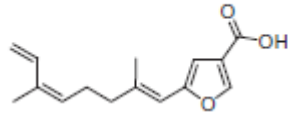
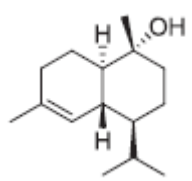
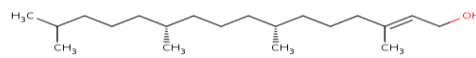
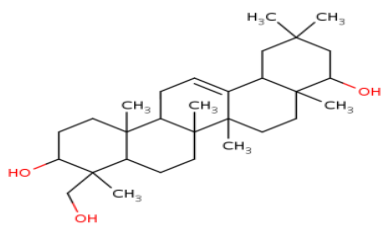
Os vinte e quatro terpenos avaliados apresentaram atividade antineoplásica contra câncer de pulmão, entre os quais os triterpenos foram os mais estudados se apresentaram melhores resultados. O ensaio MTT foi o mais utilizado para avaliação dos terpenos como agentes quimioterapêuticos.

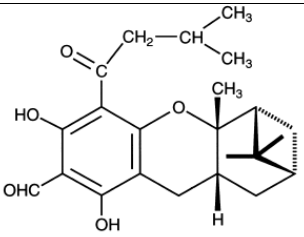
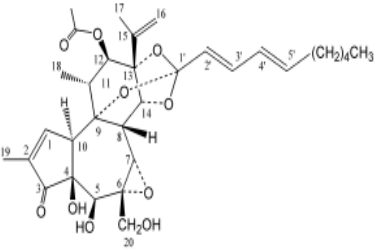
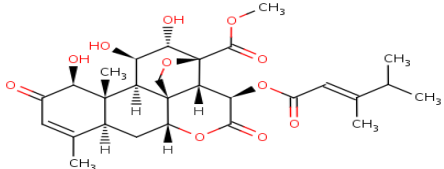
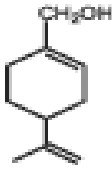
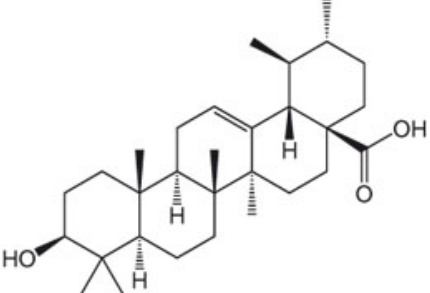
REFERÊNCIAS

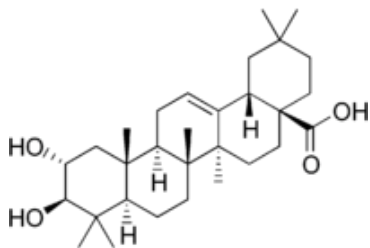
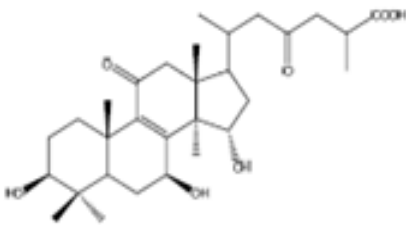
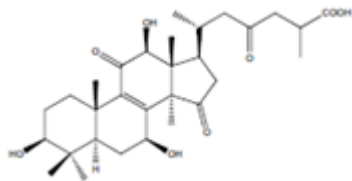
1. Capellozi, V. L. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online], **2009**, n. 4, v. 35, p. 375-382.
2. Brandão H.N., et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quim. Nova*. **2010**, Vol. 33, No. 6, 1359-1369.
3. Alberts, W. N. et al. Lung Cancer Guidelines. *Chest Journal*, v. 123, **2003** (Suplement).
4. Bezerra, et al. In vitro antitumor effect of 5-Fu combined with piplartine and piperine. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, Vol. 28, p. 156-63.
5. Bishayee, et al. Triterpenoids as potential agents for the chemoprevention and therapy of breast cancer. *Front Biosci.* **2011** January 1; 16: 980–996.
6. Pan M-H, Ho C-T. Chemopreventive effects of natural dietary compounds on cancer development. *Chem Soc Rev.* **2008**; 37:2558–2574
7. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2009–2010. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
8. Jayaprakasha, G. K.; Girennavar, B.; Patil, B. S.; Bioresour. Technol. **2008**, 99, 4484.
9. James, T. N.D.; Perillyl Alcohol: Applications in Oncology. *Alternative Medicine Review*. 1998, Vol. 3, N. 6.

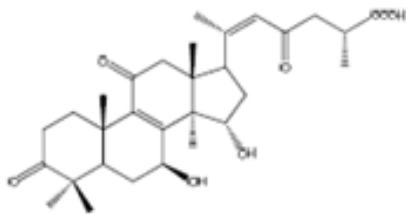
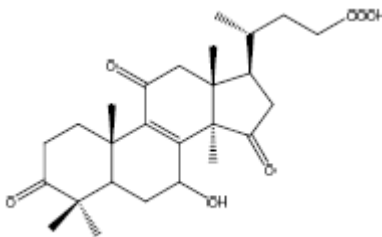
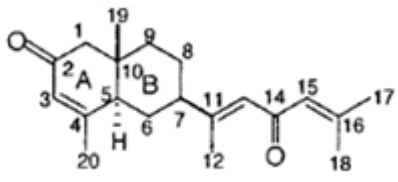
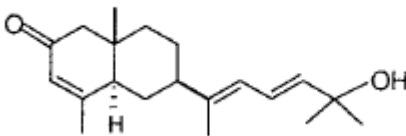
10. Takasaki, M.; Takao K.; Hideo Etoh, I.; Pal S.; Harukuni T.; Hoyoku N.; *Cancer Letters* 155 .(2000) 61±65.
11. Yadav, J.S.; Kamani, S.; Pamu, S.; Pabbaraja, S.; Thokhir , B.S.; Shasi, V. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 .**2010**, 3814–3817.
12. Rajaram, S.; Ramulu, U.; Ramesh, D.; Srikanth, D.; Bhattacharya, D.; Prabhakar, P.; Shasi V.; Kalivendi, K.; Babu , S.; Venkateswarlu, S.; Navath, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* xxx **2013**, xxx–xxx.
13. Yang, W.D.; Wu, L.; Li, Y.; Yang, P.; Kong, D.Y.; Yang, W.X.; Zhang, W.D.; *Phytochemistry* 72 .**2011**, 2197–2204.
14. Hong, J.; Chung, J.H.; Lee, J.H. Park, J.H.; Lee, S.K.; *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2102–2108.
15. Hong, J.; Won, J.N.; Seo, E.K.; Lee, S.K.; *Chem. Pharm. Bull.* **58**, 234—237 .2010, Vol.58.
16. Duh, C.Y.; Wang, S.K.; Chen, I.S.; *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1546-1547.
17. Liu, Y.; Bae, H.B.; Alam, B.; Hong, J.; Sim, J.C.; Kwang , S.; Jung, H.J.; *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1301-1304
18. Zhang, Y.; Zhiqiang, M.; Hu, C.; Wang, L.; Li, L.; Song, S.; *Fitoterapia* 83 .2012, 806–811
19. Gomes, J.P.M.; Tese de doutorado, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, Brasil, 2008
20. Almeida, B.M.M.; Arriaga, C.M.A.; Santos, L.K.A.; Lemos, L.G.T.; *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 4, 935-951, 2007
21. Rajaram, S. Ramulu, U.; Ramesh, D.; Srikanth, D.; Bhattacharya, P.; Prabhakar, P.; Shasi, V.; Kalive Babu, S.K.; Venkateswarlu, Y.; Navath, S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* xxx .**2013**, xxx–xxx.
22. Wang, O.; Liu, S.; Zou, J.; Lu, L.; Chen, L.; Qiu, S.; Li, H.; Lu, X.; *Ploss One*. 2011, vol.6, issue 6.
23. Attoub, S.; Arafat, K.; Laude, A.; Sultan, M.A.; Bracke, M.; Collin, P.; Takahashi, T.; Adrian, V.E.; Wever, O.; *Ploss One*. 2013, vol. 8, issue 1.
24. Feng, L.; Yuan, L.; Du, M.; Chen, Y.; Zhang, M.H.; Gu, F.J.; He, J.J.; Wang, J.; Cao, W.; *Molecules* **2013**, 18, 9966-9981.
25. Huang, Y.; Lin , Y.C.; Tsai, C.W.; Yin, C.M.; *Toxicology in Vitro* 25.**2011**, 1274–1280.
26. Xu, K.; Wang, P.; Yuan, B.; Cheng, Y.; Li, Q.; Lei, H.; *Chemistry Central Journal* .**2013**, 7:81

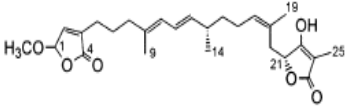
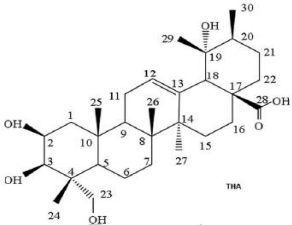
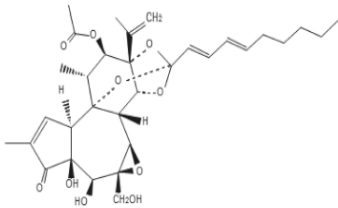
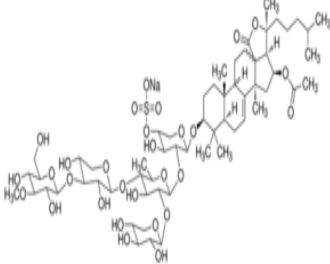
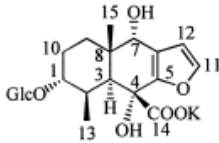
Tabela 1: Resumo das atividades quimioterapêuticas dos terpenos

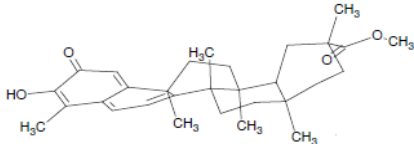
Terpenos	Estrutura	Ensaio	Efeito	Referências
1-3-O-D-glucopiranosil(13)-D-glucoranosil(13)-D-glucopiranosil ácido oleanólico (Triterpeno)		MTT ^a (In vitro)	Citotoxicidade em A549 ^b ;IC50 ^c -7,93 uM	18
Elegansidiol (Sesquiterpeno)		SRB ^d (In vitro)	Citotoxicidade em A549;IC50-6.9 uM	11
Ácido carboxílico furano - sesquiterpeno		MTT(In vitro)	Citotoxicidade em A549 IC50-24.6 ± 3.1 uM	12
5-α Cadinol (Sesquiterpeno)		MTT(In vitro)	Citotoxicidade em A549, 8,6 ug / ml	13
Trans-Phytol (Diterpeno)		MTT(In vitro)	Citotoxicidade em A549, IC50-11,5 ug / ml	20
(24R)-cycloartane-3b,24,25-triol(Triterpeno)		MTT(In vitro)	Citotoxicidade em A549, IC50-17.3 µg / ml	22

Euglobal - G1(Acylphloroglucinol ± monoterpene)		In vivo, usando 4 nitroquinoline-N-óxido (4-NQO) como um iniciador e glicerol como um promotor	Reduz formação de tumores nos lóbulos pulmonares	10
Yuanhuadine (4) (Éster de diterpeno)		SRB (In vitro)	Anti - proliferativo em células A549, IC50- 0.012 µM	15
Bruceanol D (Triterpeno)		In vitro	Ativo, Citotoxicidade em células A-549, IC50- 0,55 µg mL-1	20
Álcool perílico (Monoterpeno)		Ratos randomizados em grupos (In vivo)	Reduz incidência e multiplicidade dos tumores	9
Ácido ursólico(Triterpeno pentacíclico)		Células pulmonares normais (células HNBE) e A549, H3255 ^e e Calu – 6 ^f , cultivadas em meio RPMI	Aumento da fragmentação do DNA e atividade de Na ⁺ - K ⁺ ATPase; Diminui produção de VEGF ^g e TGF - beta 1 ^h ; Supressão da expressão: CAM-1, fibronectina e MMPs ⁱ	25

Ácido maslínico (Triterpeno)		In vitro, Ensaio com MTT.	Citotoxicidade em A549, IC_{50}-10.75~18.87 μg/ml; Potencializa atividades anti-tumorais do TNF - α; Induz apoptose dependente de caspase	26
Ácido ganoderico C2 (Triterpeno)		MTT(In vitro) C Carregam-tumor Lewis C57BL / 6(In vivo)	Citotoxicidade em A549 IC_{50}-24,63 μg / ml; Aumento de baço e timo e da expressão de IL^j - 6 e TNF - α; Diminui expressão da proteína anti-apoptótica de Bcl - 2 e pró-caspase 9; Prisão do ciclo celular na fase G2 / M	24
Ácido ganoderico G (Triterpeno)		MTT(In vitro), Carregam-tumor Lewis C57BL / 6(In vivo)	Citotoxicidade em A549 IC_{50}-24,63 μg / ml; Aumenta baço e timo e expressão de IL - 6 e TNF - α; Diminui expressão da proteína anti-apoptótica de Bcl - 2 e pró-caspase 9; Prisão do ciclo celular na fase G2 / M	24

Ácido ganoderenico A (Triterpeno)		<i>MTT(In vitro)</i> <i>Carregam-tumor Lewis C57BL / 6(In vivo)</i>	Citotoxicidade em A549 IC50- 24,63 ug / ml;Aumenta baço e timo e expressão de IL - 6 eTNF – α;Diminui expressão da proteína anti- apoptótica de Bcl - 2 e pró- caspase 9;Prisão do ciclo celular na fase G2 / M	24
Ácido luciderico A (Triterpeno)		<i>MTT(In vitro)</i> <i>Carregam-tumor Lewis C57BL / 6 (In vivo)</i>	Citotoxicidade em A549 IC50- 24,63 ug / ml;Aumenta baço e timo e expressão de IL - 6 eTNF – α;Diminui expressão da proteína anti- apoptótica de Bcl - 2 e pró- caspase 9;Prisão do ciclo celular na fase G2 / M	24
Dysokusone D(Diterpeno)		American type culture collection(In vitro)	Citotoxicidade contra A549, ED50- 2,39 g / ml	16
Dysokusone E(Diterpeno)		American type culture collection(In vitro)	Citotoxicidade em A549, ED50- 3,76 g / ml	16

Sarcotin N(Furanoterpenoide)		In vitro	Citotoxicidade em A549, ED50 -19.4 g / ml	21
Ácido 2a, 3a, 19b, 23b-tetrahydroxyurs-12-en-28-oico (Triterpeno)		MTT(In vitro)	Atividade inibidora do crescimento em A549, IC20-12.0 µg/ml, IC50-25.0 µg/ml, IC80-72.0 µg/ml	22
Yuanhuadine (1) (Éster de diterpeno)		SRB(In vitro); Xenoinxerto(In vivo)	Citotoxicidade em A549, IC50-12 x 10 ⁻³ µM; Paragem do ciclo celular na fase G0/G1 e G2 / M; Regulação da proteína p21 e sub-regulação de CDK ¹² , CDK4; Supressão da expressão da Akt / mTOR ^m , p70S6K, 4EBP1, EGFR ⁿ	14
Frondoside A (Triterpenóide glicosídeo)		Ensaio: motilidade, invasão, matrigel, formação de tubo vascular, CAM, crescimento do tumor e metástase ; Xenoinxerto (In vivo)	Redução da viabilidade celular de células A549 ; Redução da densidade de microvasos; Invertem bFGF ^o , suprime estrutura capilar, melhora ação inibitória da cisplatina	23
Dasycarpuside A (Glicosídeo terpenoide)		SRB(In vitro)	Inibição de células A549, IC50-0,002 µM;.	17

Pristimerina(<i>nor</i> -triterpeno)		MTT(In vitro)	Potencial citotóxico em LP07,IC50- 19 0.005 µmol/m;
--	---	---------------	--

a- MTT- [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio], b- Células do câncer de pulmão, c-IC50- Quantidade de uma droga ou outra substância é necessária para inibir o processo biológico pela metade, d- SRB- Sulfurorodamina B ,e-H3255- Células do cancro de pulmão de pequenas células, f-Calu-6- células de carcinoma de pulmão avançado, g- VEGF-fator de crescimento vascular endotelial, h-TNF-Fator de necrose tumoral ,i- MMPs-Metaloproteínas de matriz, j-IL-6-Interleucina 6, l-CCK- Ciclinas quinases dependentes de ciclina, m- Akt/mTor- Via de sinalização intracelular da apoptose, n-EFGF- Receptor do fator de crescimento epidérmico, o- bFGF-Fator de crescimento de fibroblasto básico.

6 REFERÊNCIAS

AKAN,I.; AKAN,S.; AKCA,H.; SAVAS,A.; OZBEN,Z. Multidrug Resistance-Associated Protein 1 (MRP1) mediated vincristine resistance: effects of N-acetylcysteine and Buthionine Sulfoximine. **Cancer Cell International** ,2005, 5:22.

ALTMANN, K.H.Recent developments the chemical biology of epothilones.**Curr.Pharm.Des**,11,1595-1613,2005.

BAKOS,E.;LÁSZLÓ,H.. Portrait of multifaceted transporter, the multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1/ABCC1). **Pflugers Arch - Eur J Physiol** (2007) 453:621–641.

BECKLES, M.A., Spiro, S.G., Colice, G.L., Rudd, R.M. “**Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer - Symptoms, Signs, laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes**”, Chest, vol. 123, pp. 97S-104S.2003.

BEZERRA, et al. In vitro antitumor effect of 5-Fu combined with piplartine and piperine.**J.Appl. Toxicol**,Vol.28,p.156-63,2008.

BORST,P.; EVERS,R.; KOOL,M.; WIJNHOLDS,J. A Family of Drug Transporters: the Multidrug Resistance-Associated Proteins. **Journal of the National Cancer Institute**, Vol. 92, No. 16, August 16, 2000, 1295-1302.

BRADFORD, J. Flow Cytometric Assay to Characterize Cell Death. <http://flowcytometry.bitesizebio.com/articles/flow-cytometric-apoptosis-assays/>. **Acesso em novembro, 2013.**

BRISKIN, D. P. Medical plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. **Plant Physiology**, 124:507-514, 2000.

BRUCE, A.C. Anticancer drugs. In Devitta VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed), Cancer, principles and Practice of Oncology. Philadelphia: **Lippincott**, 325 - 340, 1993.

CAI, Y., LUO, Q., SUN, M. CORKE, H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer. **Life Sci.**, v. 74, p.2157-2184, 2004.

CARVALHO, P., TIRNAUER, J. S., PELLMAN, D. Surfing on microtubule ends. **Trends Cell. Biol.**, 5, 229 - 237, 2003.

CONNOLLY, J. D., HILL, R. A.; “**Dictionary of Terpenoids**”, Ed. Chapman & Hall: London, U.K. 2 853-857, 1991.

CORTNER, J., WOUDE, G.F.V. Essentials of Molecular Biology. In: Devita, V.T., Hellman, S., Rosenbreg, S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5 ed. Philadelphia: **Lippincott-Raven Publishers**, 3 - 33, 1997.

CONNORS, J. M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. **J. Clin. Oncol.**, 23, 6400 ñ 6408, 2005.

CRAGG,G.M.;NEWMAN,D.J.Plants as source of anticancer agents.**J.Ethnopharmacol.**,V.100,p.72-79,2005.

DIAS,N.;NICOLAU,A.;CARVALHO,G. S.;MOTA,M.; LIMA,N. Miniaturization and application of the MTT assay to evaluate metabolic activity of protozoa in the presence of toxicants. **J. Basic Microbiol.** 39 (1999) 2, 103–108.

FAUCL.,et al. “**Harrison's Principles of Internal Medicine**”, 17th Edition,McGraw-Hill Professional, chapter 54, pp. 321-336; chapter 60, pp. 360 – 375; chapter 85, pp. 551 – 563,2008.

FERNANDES, J.; DA FONSECA, C.O.; TEIXEIRA, A.; GATTASS, C.R. **Perillyl alcohol induces apoptosis in human glioblastoma multiforme cells**. *Oncol.Rep.* 13: 943-7,2005.

FERREIRA,U.J.M.;NORA,G.;MADUREIRA,M.A.;MASARU,T.;KITTI,K.;REMIGIJUS,D .;JOSEPH,M. The Effects of Jatropha Derivatives on the Reversion of MDR1- and MRP-mediated Multidrug Resistance in the MDA-MB-231 (HTB-26) Cell Line. **Anticancer research** 25: 4173-4178 (2005).

FONSECA AA, RÊGO MAV. **Tendência da Mortalidade por Câncer de Pulmão na Cidade de Salvador e no Estado da Bahia, Brasil, 1980 a 2011**. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(2): 175-183.

G. J. R. ZAMAN*t, M. J. FLENSt, M. R. VAN LEUSDEN*, M. DE HAAS*, H. S. MULDER§, J. LANKELMA§,H. M. PINEDO§, R. J. SCHEPER*, F. BAAS¶, H. J. BROXTERMAN§, AND P. BORST*. **The human multidrug resistance-associated protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pump***Proc. Nati. Acad. Sci.* Vol. 91, pp. 8822-8826.

GOODMAN,L.S.;GILMAN,A.**As bases farmacológicas da terapêutica**.11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil,2006.

HENRY,J.B. **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais**.20 ed.Barueri,Sp:Manole,2008.

HARTWELL, J.L. Plants used against cancer. A. **Survey Lloydia** (cinci), 30, 379 - 436, 1967.

INSITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao/definicao>>. Acesso em: 07 de novembro. 2013.

JORDAN, M. A.; WILSON, L.; **Nat. Rev. Cancer**. 4, 253,2004.

LASZCZYK, M.N. Pentacyclitriterpenes of the lupane, oleanane and ursane group as tools in cancer therapy. **Planta Med.**, 75, 1549–1560,2009.

Li, Y.; Kang, S.; Qin, J.-j.; Wang, N.; Zhou, R.-m.; Sun, H.-y. **Gynecol. Oncol.** 126, 455,2012.

LIBY, K. T.; YORE, M. M.; SPORN, M. B. Triterpenoides and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer. **Nat. Rev.Cancer**, v. 7, p.357-369, 2007.

LUK, W.C.S.; SIU, W. S.; LAI,C.; Wu, Y.;PANG, S.Cell Cycle Arrest by a Natural Product via G2/M Checkpoint. **Int. J. Med. Sci.** 2005 2(2):64-69.

MACIEL, M. A. AM; PINTO, A. C.; VEIGA JR, V. F. Plantas medicinais: anecessidade de estudos multidisciplinares. **Quím. Nova**, v.25, p.429-438,2002.

MACHADO, L. et al.Evolução do status de performance, índice de massa corpórea e distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos em pacientes com câncer de pulmão avançado submetidos à quimioterapia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, n. 5, v. 36, p. 588-594, 2010.

MACHADO.M.C.F.P.;MELO-JUNIOR.M.R.Avaliação do efeito antitumoral da kalanchoe brasiliensis sobre o sarcoma 180 em camundongos.**Rev. Eletrôn. De Far.**,v. VI,p.1-6,2009.

MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; SICA, A.;BALKWILL, F.;Cancer related inflammation;**Nature**, 454, 436–444,2008.

MCGARVEY, D.J. CROTEAU, R. Terpenoid metabolism. **Planta Cell**,7(7): 1015-26,1995.

MINERVINI, F., FORNELLI, F. FLYNN, K.M. Toxicity and apoptosis induced by the mycotoxins nivalenol, depxynivalenol, and fumonisin B1 in a human erythroleukemia cell line. **Toxicol. In Vitro**, 18, 21 ñ 28, 2004.

PERKINS, A. S., STERN, D.F. Molecular Biology of Cancer: Oncogenes. In: Devita, V.T., Hellman, S., Rosenbreg, S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5.

REDDY, L., ODHAV, B. BHOOLA, K.D. Natural products for cancer prevention: a global perspective. **Pharmac. Therap.**, 99, 1 ñ 13, 2003.

ROCHA, A.B., LOPES, R.M. SCHWARTSMANN, G. Natural products in anticancer therapy. **Current Opinion in Pharmac.**, 1, 364 ñ 369, 2001.

SILVA, R.V., NAVICKIENE, H.M.D., KATO, M.J., BOLZANI, V.S., M...DA, C.I., YOUNG, M.C.M., FURLAN, M. Antifungal amides from Piper arboreum and Piper tuberculatum. **Phytochemistry**, 59, 521 – 527, 2002.

SIMÕES, O. C. M.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia. Da planta ao medicamento**. Porto Alegre/Florianópolis. Editora da UFSC/ Editora da Universidade UFRGS. 833p, 2002.

SUNILA, E.S. KUTTAN, G. Immunomodulatory and antitumor activity of Piper longum Linn. and piperine. **J. Ethnopharmacol.**, 90, 339 ñ 346, 2004.

TEODORI, E. DEI.S, MARTELLI C. SCAPECHI, S, GUALTIERI, F. The functions and structure of ABC transporters: implications for the design of new inhibitors of Pgp and MRP1 to control multidrug resistance (MDR). **Current Drug Targets** 7: 893-909, 2006.

TUBIANA, M. Généralités sur la cancérogenèse. **C. R. Biol.** v. 331, p.114-125,2008.

VEGA M.R.G;SOUZA-ESTEVEES, A. J. VIEIRA,J.J.C.;MATHIAS.L.;BRAZ FILHO,R.;ECHEVARRIA ,A.Flavonoids From Annona dioica effects in Ehrlich

carcinoma cells, DNA-topoisomerase I and II. **J.Braz.Chem. Soc.**, v. 18,P.1554-59,2007.

VIEGAS JR.,C.;BOLZANI,V.S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Quím. Nova**, v.29, p. 326-337, 2006.

YERUVA, L.; PIERRE, K.J.; ELEGBEDE, A.; WANG, R.C.; CARPER, S.W. Perillyl alcohol and perillic acid induced cell cycle arrest and apoptosis in non small cell lung cancer cells. **Cancer Lett**, 2007.

YOULDEN DR; CRAMB SM; BAADE PD. **The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends**. J Thorac Oncol. 2008; 3(8):819-31.

ZALCMAN, L. E. I.,HURBAIN*, R. L. F. COMMO, T.; ANTOINE, U.; MILLERON,B.; BERNAUDIN,J.F. MDR1-Pgp 170 expression in human bronchus. **Eur Respir J**. 1997; 10: 1837–1843.

ZAMAN ,G. J. R.;FLENST, M. J M.; VAN,R.; LEUSDEN, M.; HAAS,D.;MULDERS, H. S.; LANKELMAS,J.; PINEDOS, H. M.;SCHEPER,J.R.; BAAS,F.;BROXTERMANS, H. J.;BORST,P. The human multidrug resistance-associated protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pumpProc. Nati. Acad. Sci. Vol. 91, pp. 8822-8826.

ZAMBONI, M. Epidemiologia do Câncer de Pulmão. **Jornal de Pneumologia**, n. 1,v. 28, 2002.