

ALCALOIDES COMO AGENTES ANTITUMORAIS: CONSIDERAÇÕES QUÍMICAS E BIOLÓGICAS

ALKALOIDS AS ANTITUMOR AGENTS: CHEMICAL AND BIOLOGICAL CONSIDERATIONS

JOÃO PAULO MARQUES¹, GISELY CRISTINY LOPES^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá.

*Faculdade Ingá, Rodovia PR 317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. prof.giselylopes@uninga.edu.br

Recebido em 26/08/2015. Aceito para publicação em 01/09/2015

RESUMO

A atividade farmacológica dos alcaloides se confunde com a própria história do homem. Ao longo dos anos acumularam-se muitos conhecimentos sobre esses compostos, principalmente através de tentativa e erro, superstição, religião e por fim, métodos científicos modernos, como por exemplo, o isolamento de alcaloides com atividade antineoplásica. Objetivou-se realizar uma avaliação sistemática dos alcaloides que são abordados farmacologicamente na clínica médica como agentes antineoplásicos. Observamos que a utilização de agentes antineoplásicos está entre as medidas terapêuticas mais adotadas para o controle e tratamento do câncer, sendo as plantas medicinais consideradas promissoras como fonte de substâncias que podem ser utilizadas como protótipos na pesquisa de novos fármacos com atividade antineoplásica. Dentre os compostos em evidência, destacamos os alcaloides: inibidores mitóticos, inibidores da desmontagem de microtúbulos e inibidores da topoisomerase I. Muitos dos alcaloides descritos estão em uso na clínica médica, porém destacamos a importância da pesquisa e desenvolvimento de novos compostos bem como a modelagem molecular de compostos já conhecidos previamente, a fim de reduzir a toxicidade e minimizar os efeitos colaterais dos agentes antineoplásicos, possibilitando o avanço desta classe terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, antineoplásicos, alcaloides.

ABSTRACT

The pharmacological activity of alkaloids is intertwined with the man's history. Along the years have amassed a lot of knowledge about this compounds, especially through the trial and error, superstition, religion and finally, modern scientific methods, such as the isolation alkaloids with antineoplastic activity. The objective was to provide a systematic assessment of the alkaloids that are pharmacologically discussed in the medical clinic as anticancer agents. We observed that the use of anticancer agents are among the most therapeutic measures taken for the control and treatment of cancer, and medicinal plants considered as a source of promising substances which may be used as research prototypes of new drugs with antineoplastic activity. Among the compounds in evidence, we highlight the alkaloids: mitotic inhibitors, microtubule dis-

sembly inhibitors and topoisomerase inhibitors I. Many of the alkaloids are described in use in clinical medicine, but we emphasize the importance of research and development of new compounds and modeling molecular compounds already known in advance in order to reduce toxicity and side effects of known antineoplastic agents, permitting the advancement of the class therapeutic.

KEYWORDS: Neoplasms, antineoplastic agents, alkaloids.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente várias plantas medicinais tiveram suas propriedades farmacológicas avaliadas e comprovadas cientificamente, dados estes que corroboraram o uso popular e estimularam o interesse no estudo de drogas vegetais como fonte de novos medicamentos fitoterápicos e/ou fármacos^{1,2}.

A importância e o potencial químico dos produtos de origem natural tem sido destaque nos últimos anos, principalmente, considerando o fato de que cerca de 50% dos medicamentos utilizados na clínica médica para o tratamento de neoplasias, em todo o mundo, são oriundos de produtos naturais ou de seus derivados semi-sintéticos³. No entanto, o potencial dos produtos naturais tem sido pouco explorado, sendo que entre as 250 a 350 mil espécies de plantas existentes no mundo, somente cerca de 15% foram investigadas quimicamente, e apenas 6%, biologicamente⁴.

No Brasil, a biodiversidade é inestimável, sendo as plantas superiores fontes importantes para obtenção de novos recursos terapêuticos. A flora brasileira possui enorme potencial para o desenvolvimento da ciência e tecnologia, e nos últimos anos, destacou-se pela grande quantidade de artigos publicados em revistas científicas na área de produtos naturais, comparando-se aos países da América Latina⁵.

Entre as principais substâncias extraídas das plantas, os alcaloides são umas das classes mais pesquisadas do ponto de vista químico e biológico, devido a sua atividade antitumoral⁶. De acordo com Pelletier⁷, alcaloides

são compostos orgânicos cíclicos contendo nitrogênio em um estado de oxidação negativo e de distribuição limitada entre os seres vivos. Estima-se que esta classe abranja mais de 4000 compostos, que correspondem a cerca de 15% a 20% dos produtos naturais conhecidos e que está dividida em diferentes grupos, tropânico, quinolínic, piperidínico, entre outros. Tendo como destaque o grupo dos alcaloides indólicos, devido à sua grande diversidade em termos de estrutura e de propriedades farmacológicas, principalmente antineoplásicas^{8,9}.

A utilização de agentes antineoplásicos está entre as medidas terapêuticas mais adotadas para o controle e tratamento do câncer, entretanto seus resultados são limitados e apresentam muitos efeitos colaterais indesejáveis¹⁰. Dessa forma, o desenvolvimento de novos fármacos para o controle e tratamento dessa doença é desejável. Nesse sentido, os alcaloides são considerados substâncias bastante promissoras, uma vez que têm sido importantes fontes de substâncias que podem ser utilizadas como protótipos na pesquisa de novos fármacos com atividade antitumoral.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado levantamento de dados por meio de pesquisa bibliográfica em artigos nacionais e internacionais obtidos das bases de dados BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde), PUBMED (Us National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library), através de uma análise interpretativa sobre o uso de alcaloides que são empregados farmacologicamente na clínica médica como agentes antitumorais, bem como, o desenvolvimento de um referencial teórico sobre o assunto.

3. DESENVOLVIMENTO

Referencial teórico

O câncer é uma das doenças que mais assustam a sociedade desde a antiguidade, pois é uma enfermidade que na maioria das vezes não tem cura, levando a pessoa a óbito. Atualmente, a comunidade científica define o câncer como uma neoplasia maligna, ou seja, mutações em um ou mais dos vastos arranjos de genes que regulam o crescimento e a morte das células¹¹. O que distingue as mutações oncogênicas das outras é que por sua natureza elas permitem que uma célula mutante se desenvolva em uma doença que ameaça a vida. Portanto, o câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo migrar para outras regiões do corpo, as chamadas metástases. Essas células dividem-se rapidamente, tendendo a ser muito agressivas e de crescimento incontrolável, o que determina a instalação de neoplasias malignas¹⁰.

A multiplicação excessiva de células induz o organismo a produzir uma quantidade maior de vasos sanguíneos para fornecer água e nutrientes para essas células. O armazenamento dessas células no organismo produz tumores malignos que podem migrar e invadir tecidos, chegando na maioria das vezes em vasos sanguíneos ou linfáticos, onde se disseminam^{10,11}.

De acordo com as expectativas do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, IARC (Internacional Agency for Research on Cancer), e da Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2012 houve um aumento de 14,1 milhões dos casos de câncer, sendo que 8,2 milhões resultaram em morte em todo o mundo¹². A quantidade de casos relacionados ao câncer em países desenvolvidos continua crescendo e aumentando mais do que em países em desenvolvimento, devido à falta de medidas preventivas. Estima-se que em 2030 a quantidade de novos casos de câncer será de 21,4 milhões, tendo 13,2 milhões de mortes relacionadas, devido ao envelhecimento da população^{13,14}.

No Brasil, o câncer representa a segunda maior causa de óbito entre a população¹⁵. O número de casos é crescente, passando de 2,24/100 mil habitantes em 1970 para 11,52 /100.000 habitantes em 2010¹³.

De acordo com a OMS, em 2008, cerca de 7,9 milhões de pessoas morreram em decorrência do câncer e aproximadamente 72% dessas mortes por câncer ocorreram em países de baixa e média renda¹². Estimativas preveem que esse número deverá aumentar para 12 milhões até 2030. No Brasil, segundo Instituto Nacional de Câncer (INCA), as estimativas para o ano de 2014 apontavam para uma ocorrência de aproximadamente 493 mil casos de câncer diagnosticados¹⁵.

Em relação ao tipo de câncer, o de maior incidência é o de pele do tipo não-melanoma. Esse mesmo instituto apontou para 98.420 casos novos de câncer de pele não melanoma nos homens e 83.710 nas mulheres no Brasil, em 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 100,75 casos novos a cada 100 mil homens e 82,24 a cada 100 mil mulheres¹⁴.

O câncer de pele não melanoma é o mais incidente em homens nas regiões Sul (159,51/ 100 mil), Sudeste (133,48/ 100 mil) e Centro-Oeste (110,94/ 100 mil). Nas regiões Nordeste (40,37/ 100 mil) e Norte (28,34/ 100 mil), encontram-se na segunda posição. Nas mulheres, é o mais frequente em todas as regiões, com um risco estimado de 112,28/ 100 mil no Sudeste, 99,31/ 100 mil no Centro-Oeste, 86,03/ 100 mil no Sul, 46,68/ 100 mil no Nordeste e 24,73/ 100 mil no Norte^{14,15}.

Considerada uma doença rara, o câncer infanto-juvenil (crianças e adolescentes entre zero e 19 anos) corresponde a entre 1% e 3% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Apresenta características histopatológicas próprias. No Brasil, em 2011, ocorreram 2.812 óbitos por câncer em crianças e adoles-

centes (de 0 a 19 anos). As neoplasias ocupam a segunda posição (7%) de óbitos nessa faixa etária em 2011, perdendo somente para óbitos por causas externas, configurando-se como uma das doenças que mais mata¹⁶.

Sabe-se que mais de 50% dos casos de câncer ocorrem com a participação de hábitos nocivos, tais como tabagismo, sedentarismo, contatos com carcinógenos ambientais, alimentação inadequada contendo excesso de nitrosaminas, de gordura animal, corantes e conservantes¹⁷. Estima-se que, se o número de fumantes no mundo fosse reduzido em 30% mais vidas seriam salvas do que se conseguiu com a somatória de todos os avanços da oncologia dos últimos 10 anos¹⁶. Conscientização da população, através da mídia, além da facilitação do acesso de fumantes a ambulatórios específicos para a cessação do tabagismo, com orientações e medicações apropriadas sem custo, constituem medidas eficazes a serem tomadas. Outra medida, de caráter governamental, seria a exemplo da França, o aumento do preço do maço de cigarros decorrente de maior cobrança de impostos que poderiam ser revertidos para propaganda antitabagista e para pesquisas voltadas para o combate ao câncer¹⁸.

Vários tipos de câncer podem ser evitados através da não exposição a fatores determinantes. A detecção precoce das células malignas, ou seja, a sua identificação na fase inicial, promove um tratamento melhor, tendo assim uma chance maior de cura¹⁹.

A semelhança entre as células cancerígenas e as células normais do organismo cria um enorme desafio para o tratamento de neoplasias e principalmente a distinção entre esses dois tipos de células¹⁰. O diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer, em todas as idades, sofreram expressivos avanços nos últimos 20 anos. Modernos métodos de imagem, análises bioquímicas e métodos de biologia molecular têm permitido o diagnóstico apurado, acompanhamento adequado e avaliação do prognóstico dos pacientes. O diagnóstico precoce aliado aos atuais métodos terapêuticos (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e transplantes de medula óssea) têm permitido índices de sobrevida progressivamente maiores em casos considerados incuráveis até pouco tempo. Ressalte-se também a importância do constante surgimento de medicamentos quimioterápicos mais eficazes e o emprego do esquema combinado de drogas^{11,17,19}.

Recentemente tem-se utilizado o tratamento através da fotorradiação com derivados hematoporfínicos (HTP) e a imunoterapia, sendo que o objetivo desses procedimentos é acabar com o câncer, mais sempre fazendo a terapia combinada, onde se junta mais de um tipo de tratamento¹⁰. A destruição das células neoplásicas é muito difícil, pois essas se dividem com uma velocidade muito maior em relação às células normais. A adequação a estilos de vida mais saudáveis, como uma alimentação balanceada e a prática constante de atividade

física, permite um controle maior dos cânceres de mama, próstata, intestino e outros. São importantes adoções em países como o Brasil, que se encontra em transição econômica, aumentando o ônus do câncer observado em países com economias desenvolvidas¹⁹.

A utilização de agentes antineoplásicos está entre as medidas terapêuticas mais adotadas para o controle e tratamento do câncer, entretanto seus resultados são limitados e apresentam muitos efeitos colaterais. Dessa forma, o desenvolvimento de novos fármacos para o controle e tratamento dessa doença é uma das situações que mais estimula a ciência atualmente. Nesse sentido, as plantas medicinais são consideradas promissoras, uma vez que têm sido importante fonte de substâncias que podem ser utilizadas como protótipos na pesquisa de novos fármacos com atividade antineoplásicas⁶.

Alcaloides utilizados como agentes antitumorais

Inibidores Mitóticos

Catharanthus roseus (L.) G. Don, conhecida também como Vinca, possui compostos que são capazes de estimular a despolarização dos microtúbulos, ligando-se as -tubulinas impedindo a polimerização²⁰. Os compostos que representam esta classe são a vimblastina e vincristina (figura 1), isolados das folhas da espécie *C. roseus*²¹. Muitas das substâncias provindas da Vinca com ação antimitótica possuem estrutura dímera assimétrica e mudanças mínimas na sua estrutura estão relacionadas com a toxicidade e às atividades anticancerígenas descritas²².

A vimblastina liga as -unidades de tubulinas em sítios específicos para determinados alcaloides, sendo que a ligação é rápida e reversível, estimulando mudanças na conformação da tubulina e tornando mais difícil a associação com moléculas parecidas. Esta ligação pode ser realizada diretamente nos microtúbulos através da extremidade terminal positiva, sendo que apenas duas moléculas de vimblastina em cada unidade podem desestabilizar 50% dos microtúbulos, não necessariamente, causando a despolarização e mielossupressão reversível^{23,24}.

A vincristina possui atividade anticancerígena e toxicidade diferente da vimblastina, mesmo tendo características químicas similares. A diferença ocorre na estrutura do N-substituinte da unidade di-hidroindólica. É utilizada em terapias combinadas para leucemias infantis e linfomas. A neurotoxicidade e a neutropenia continuam sendo o efeito colateral principal e a toxicidade dose limitante desta substância¹⁰.

Numa estratégia de aproveitar melhor os compostos oriundos da *C. roseus*, processos biotecnológicos referentes ao metabolismo secundário, foram usados na tentativa de se obter novas moléculas com maior atividade

farmacológica e poucos efeitos colaterais²⁵. A vinorelbina ou nor-5'-anidrovimblastina (Navelbina®), derivado semissintético da vinca, possui ampla atividade anticancerígena, usada no câncer de mama e carcinoma de pulmão²⁶. Em relação a outros alcaloides da vinca, vinorelbina é mais efetivo e menos neurotóxico²⁷. É um composto bastante lipofílico que tem facilidade em ser distribuído para tecidos periféricos do organismo²⁸.

A vindesina ou sulfato de 4-desacetilvimblastinamida (Eldisina®), derivado semissintético da vimblastina. É utilizado para o câncer de mama, melanoma, adenocarcinoma de pulmão e distúrbios hematológicos, sendo que muitos destes são resistentes à vincristina. Esta bloqueia a mitose de forma dose-dependente e se torna reversível quando esta mesma substância é retirada do organismo²⁹.

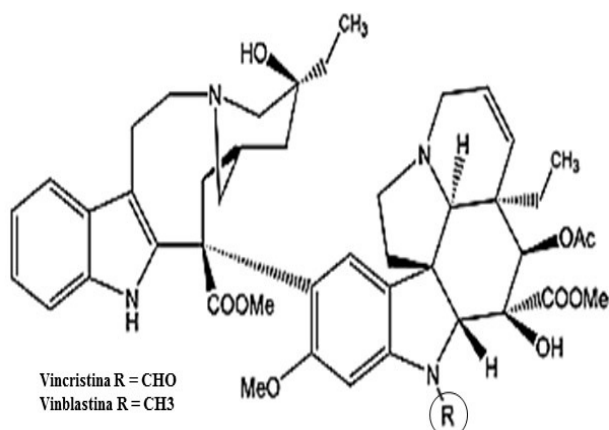


Figura 1. Estrutura das moléculas de vincristina e vimblastina, extraída da espécie *Catharanthus roseus*, conhecida popularmente como Vinca rosa.

Inibidores da desmontagem dos microtúbulos

O paclitaxel (figura 2) é um triterpeno poliidroxilado obtido a partir de *Taxus brevifolia*, uma árvore do Pacífico³⁰, que obteve resultados positivos contra uma grande variedade de tumores em concentrações nano molares,

como o tumor de mama e ovário¹⁰. Os taxanos, possuem mecanismo citotóxico, conectando-se especificamente e reversivelmente a subunidade da tubulina e estimulando a sua polimerização, fazendo com que ocorra a estabilização dos microtúbulos. Esta estabilização bloqueia o ciclo da célula, ou seja, na fase G₂/M impedindo a ocorrência de mitose celular^{10,31,32}. O paclitaxel foi comercializado pela empresa americana Bristol-Meyer Squibb através do nome de Taxol, na década de 90, e hoje em dia é vendido em mais de 60 países. O sucesso em relação aos tipos de tumores sólidos foi devido a sua capacidade de inibir a despolarização da tubulina. Este sucesso todo trouxe inúmeros derivados, sendo estes produzidos no laboratório com o objetivo de achar seus grupos farmacofóricos (grupo responsável pela atividade farmacológica), obtendo uma relação estrutura-atividade capaz de identificar substâncias mais potentes^{33,34}. Seus derivados têm sido utilizados clinicamente em: transplante de órgãos, doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e doenças autoimunes como a artrite reumatoide, tendo além de atividade oncológica as atividades imunológicas, por induzem genes e proteínas pró-inflamatórias^{35,36}.

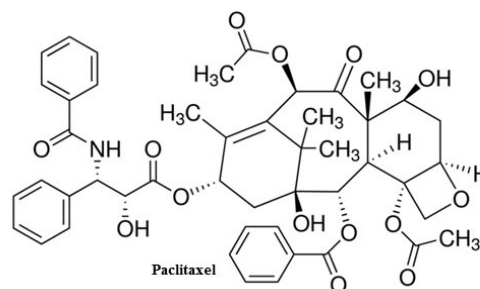


Figura 6. Estrutura da molécula de paclitaxel, obtida a partir das cascas de *Taxus brevifolia*.

Inibidor da topoisomerase I (TOP I)

Inibidores de topoisomerasas agem principalmente na etapa intermediária da clivagem do DNA em que 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-DNA¹⁰. A camptotecina, alcaloide extraído da *Camptotheca acuminata* Decne. (Cornaceae), apesar de apresentar resultados promissões nos estudos pré-clínicos realizados em 1970³⁷, apresentou baixa atividade anticancerígena e toxicidade para os rins em ensaios clínicos preliminares. Sua ineficiência *in vivo* foi atribuída à instabilidade do anel -hidroxi- -lactônico em pH neutro e no pH ácido da urina a molécula ativa era reestruturada causando danos renais tubulares³⁸. No entanto, estudos subsequentes, tendo como protótipo a camptotecina, culminaram em 1996, com a síntese do análogo irinotecano, e posteriormente o topotecano (figura 3), que são inibidores da TOP I, aprovados pelo FDA para o tratamento de câncer de cólon, e mais tarde para o de pulmão e ovário³⁹⁻⁴¹.

A camptotecina e seus análogos, possuem algumas limitações de seu uso, principalmente a leucopenia, o que limita a dose ser administrada e a eficácia dos mesmos⁴². Irinotecano produz sérios efeitos colaterais e requer monitoramento de uso. A toxicidade está relacionada à dose, sendo frequentemente observados quadros de neutropenia severa^{42,43} que pode ser atribuída ao grupamento bis-piperidina, responsável pela maior solubilidade do composto em água⁴⁴.

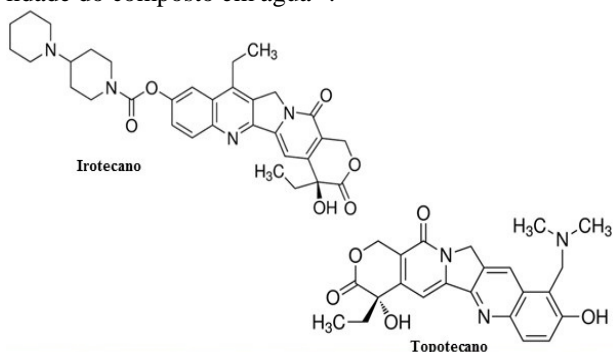


Figura 3. Estrutura das moléculas de irinotecano e topotecano, derivados da camptotecina, obtida a partir da espécie vegetal *Camptotheca acuminata* Decne. (Cornaceae).

4. CONCLUSÃO

O câncer é uma patologia não contagiosa, que pode ser definida como um grupo de mais de 100 doenças que se caracterizam pelo crescimento descontrolado de células que perderam a identidade celular. A literatura relata o uso de produtos de origem natural, ou obtidos por semi-sintética para o tratamento dos mais diversos tipos de neoplásica.

A biodiversidade, nas últimas décadas, vem sendo bioprospectada para o desenvolvimento de novos fármacos cada vez mais seguros e efetivos na luta contra o câncer, e que possam atuar de maneira mais seletiva, com menores efeitos colaterais. Este contexto, destacamos a importância, e eficiência dos alcaloides utilizados clinicamente como agentes antitumorais. Além disso, salientamos o interesse da comunidade científica na modelagem molecular, a partir de protótipos naturais, que buscam reduzir a toxicidade e efeitos colaterais, possibilitando o desenvolvimento de novos fármacos e ampliação do arsenal terapêutico.

REFERÊNCIAS

- [1] Alvim NAT, M. d. A. Ferreira, et al. (2006). "The use of medicinal plants as a therapeutical resource: from the influences of the professional formation to the ethical and legal implications of its applicability as an extension of nursing care practice." *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 14: 316-323.
- [2] Turolla M. S. d. R. and E. d. S. Nascimento (2006). "Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil." *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 42: 289-306.
- [3] Mann J. (2002). "Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future." *Nat Rev Cancer* 2(2): 143-148.
- [4] Gurib-Fakim A. (2006). "Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow." *Mol Aspects Med* 27(1): 1-93.
- [5] Calixto JB. (2005). "Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view." *J Ethnopharmacol* 100(1-2): 131-134.
- [6] Brandão HN, J. P. David, et al. (2010). "Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas." *Química Nova* 33: 1359-1369.
- [7] Qiu S, H. Sun, et al. (2014). "Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives." *Chin J Nat Med* 12(6): 401-406.
- [7] Pelletier SW. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*. Volume 15, New York: USA, Wiley. Pages 1-635, 2001.
- [8] Verpoorte R. (1986). "Methods for the Structure Elucidation of Alkaloids." *Journal of Natural Products* 49(1): 1-25.
- [9] Cordell GA, M. L. Quinn-Beattie, et al. (2001). "The potential of alkaloids in drug discovery." *Phyther Res* 15(3): 183-205.
- [10] Almeida VL. d., A. Leitão, et al. (2005). "Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução." *Química Nova* 28: 118-129.

- [11] Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol* 2005; 51(3): 227-34.
- [12] Ferlay J, Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. and Bray, F. (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 136: E359–E386.
- [13] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>
- [14] INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: Inca, 2011.118p.
- [15] INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, vol. IV. Rio de Janeiro: INCA; 2010. 487 p
- [16] Facina T. (2014). Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2014; 60(1): 63
- [17] Menezes AM, B. L. Horta, et al. (2002). "Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo." *Revista de Saúde Pública* 36: 129-134.
- [18] Câncer no Brasil: presente e futuro. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2004, vol.50, n.1, pp. 1-1.
- [19] Pinto M. and M. A. D. Ugá (2011). "Custo do tratamento de pacientes com histórico de tabagismo em hospital especializado em câncer." *Revista de Saúde Pública* 45: 575-582.
- [20] Mohanta B, M. Sudarshan, et al. (2007). "Potential of *Vinca rosea* extracts in modulating trace element profile: a chemopreventive approach." *Biol Trace Elem Res* 117(1-3): 139-151.
- [21] Kumar A, D. Patil, et al. (2013). "Isolation, purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* isolated from *Catharanthus roseus*." *PLoS One* 8(9).
- [22] Sertel S, Y. Fu, et al. (2011). "Molecular docking and pharmacogenomics of vinca alkaloids and their monomeric precursors, vindoline and catharanthine." *Biochem Pharmacol* 81(6): 723-735.
- [23] Lu Y, S. X. Hou, et al. (2003). "[Advances in the study of vincristine: an anticancer ingredient from *Catharanthus roseus*]." *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 28(11): 1006-1009.
- [24] Dabydeen DA., G. J. Florence, et al. (2004). "A quantitative evaluation of the effects of inhibitors of tubulin assembly on polymerization induced by discodermolide, epothilone B, and paclitaxel." *Cancer Chemother Pharmacol* 53(5): 397-403.
- [25] Ishikawa H, D. A. Colby, et al. (2009). "Total synthesis of vinblastine, vincristine, related natural products, and key structural analogues." *J Am Chem Soc* 131(13): 4904-4916.
- [26] Gebbia V. and C. Puozzo (2005). "Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile." *Expert Opin Drug Saf* 4(5): 915-928.
- [27] Zhang HY., X. Tang, et al. (2008). "A lipid microsphere vehicle for vinorelbine: Stability, safety and pharmacokinetics." *Int J Pharm* 348(1-2): 70-79
- [28] Rabbani-Chadegani A, E. Chamani, et al. (2009). "The effect of vinca alkaloid anticancer drug, vinorelbine, on chromatin and histone proteins in solution." *Eur J Pharmacol* 613(1-3): 34-38.
- [29] Jagetia GC. and S. K. Adiga (1998). "Influence of vindesine exposure on the micronucleus formation and cell survival in V79 cells." *Mutat Res* 421(1): 55-63.
- [30] Hao DC, X.-J. Gu, et al. (2015). 3 - Taxus medicinal resources: a comprehensive study. *Medicinal Plants*. D. C. H.-J. G. G. Xiao, Woodhead Publishing: 97-136.
- [31] Gonzalez-Martin A, E. Alba, et al. (2015). "Nab-Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer: Defining the Best Patient Profile." *Curr Cancer Drug Targets* 17: 17
- [32] Khanna C, M. Rosenberg, et al. (2015). "A Review of Paclitaxel and Novel Formulations Including Those Suitable for Use in Dogs." *J Vet Intern Med* 29(4): 1006-1012.
- [33] Cordell GA, M. L. Quinn-Beattie, et al. (2001). "The potential of alkaloids in drug discovery." *Phytother Res* 15(3): 183-205.
- [34] Souza MVN. d. (2004). "Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtúbulos, um importante alvo no combate ao câncer." *Química Nova* 27: 308-312
- [35] Fitzpatrick FA. and R. Wheeler (2003). "The immunopharmacology of paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), and related agents." *Int Immunopharmacol* 3(13-14): 1699-1714.
- [36] Gligorov J. and J. P. Lotz (2004). "Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences." *Oncologist* 2: 3-8.
- [37] Lin CS, P. C. Chen, et al. (2014). "Antitumor Effects and Biological Mechanism of Action of the Aqueous Extract of the *Camptotheca acuminata* Fruit in Human Endometrial Carcinoma Cells." *Evid Based Complement Alternat Med* 564810(10): 21.
- [38] Sirikantaramas S, A. Meeprasert, et al. (2015). "Structural insight of DNA topoisomerases I from camptothecin-producing plants revealed by molecular dynamics simulations." *Phytochemistry* 113: 50-56.
- [39] Kim JH, M. Jeong, et al. (2015). "Camptothecin and topotecan inhibit adipocyte differentiation by inducing degradation of PPARgamma." *Biochem Biophys Res Commun* 463(4): 1122-1128.
- [40] Mollica A, A. Stefanucci, et al. (2012). "Delivery methods of camptothecin and its hydrosoluble analogue irinotecan for treatment of colorectal cancer." *Curr Drug Deliv* 9(2): 122-131.
- [41] Basili S. and S. Moro (2009). "Novel camptothecin derivatives as topoisomerase I inhibitors." *Expert Opin Ther Pat* 19(5): 555-574.
- [42] Abigeres D, G. G. Chabot, et al. (1995). "Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients." *J Clin Oncol* 13(1): 210-221.
- [43] Kweekeel D, H. J. Guchelaar, et al. (2008). "Clinical and pharmacogenetic factors associated with irinotecan toxicity." *Cancer Treat Rev* 34(7): 656-669.
- [44] Boige V, E. Raymond, et al. (1998). "[Irinotecan: various administration schedules, study of drug combinations, phase I experience]." *Bull Cancer*: 26-32.