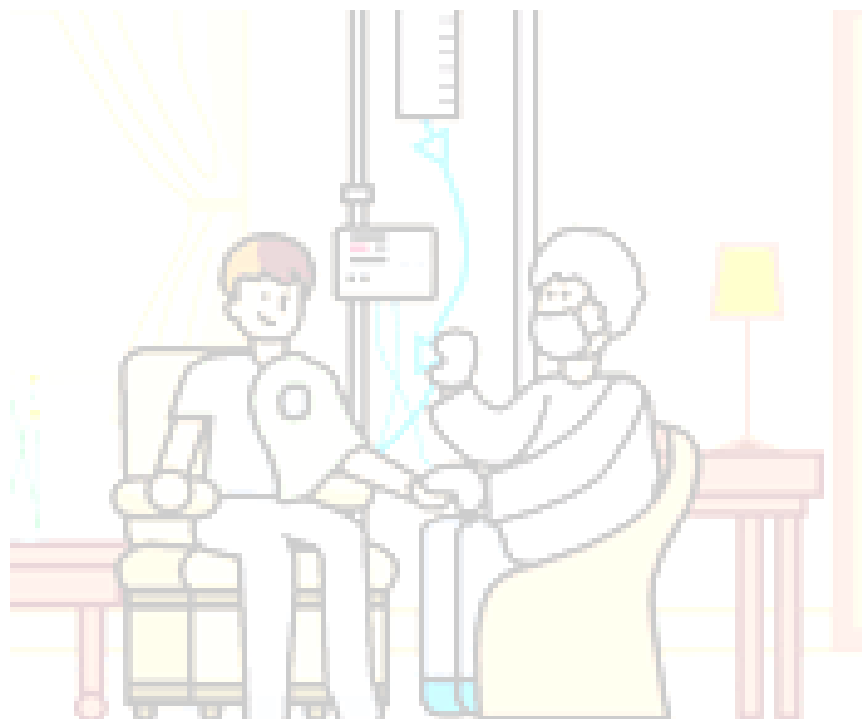


A Química na medicina: Quimioterapia no tratamento do câncer

Letícia Araújo de Oliveira, bolsista PIBID, IQ-UNICAMP

Professores responsáveis: *Prof. Dr. Adriana Vitorino Rossi*
Prof. Márcia Zanchetta Petermann



Quimioterapia no tratamento do câncer

A doença: *O câncer*

A palavra câncer vem do latim “cancer”, que significa caranguejo. Esse nome se deve à semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor, que se infiltram nos tecidos sadios do corpo. Câncer é o termo genérico para descrever uma coleção de cerca de 150 doenças diferentes, caracterizadas por uma rápida e anormal divisão celular do tecido e pela migração de células cancerígenas para partes do corpo distantes da origem. Com a rápida e desnecessária divisão celular, logo se forma um excesso de tecido, conhecido como tumor.

O tumor é alimentado pelos nutrientes que passam pelos vasos sanguíneos adjacentes e também podem crescer através da **formação de vasos**. Esses vasos estimulam o crescimento de um suprimento independente de sangue para o tumor. Os tumores podem causar a destruição de quatro formas:

- Pressionam os tecidos e órgãos ao redor;
- Invadem os tecidos e órgãos diretamente, geralmente danificando-os ou desabilitando-os no processo;
- Tornam os tecidos e/ou órgãos invadidos suscetíveis a infecções.
- Podem liberar substâncias que destroem os tecidos próximos a eles.

Um tumor pode ser benigno (inofensivo) ou maligno (*em metástase*: tem a habilidade de se espalhar pelo corpo e formar outros tumores, pois milhões de células malignas são liberadas pelo tumor na corrente sanguínea).

As doenças ou medicamentos que podem afetar o sistema imunológico também podem aumentar o risco de determinados cânceres. A AIDS, por exemplo, está associada com o alto risco de dois tipos de cânceres, o Sarcoma de Kaposi e o linfoma.

Diferente das doenças infecciosas como a AIDS, a gripe ou a tuberculose, o câncer não é contagioso - ele é geralmente causado por um dano genético que ocorre dentro de uma célula individual. As células afetadas pelo câncer são diferentes das células normais no corpo, pois se dividem (na maioria dos casos) muito mais rapidamente do que deveriam. Isto é importante saber por que vários medicamentos utilizados para combater o câncer (antineoplásticos ou medicamentos anticâncer) atacam as células malignas durante a fase ativa da divisão celular.

Alguns tipos de câncer não envolvem tumores, tais como a leucemia, mas, tal como em outros cânceres, há uma reprodução incontrolada e indesejada de células (leucócitos ou eritrócitos, no caso da leucemia).

Felizmente, há também fatores sob nosso controle que podem ser evitados. Existem substâncias chamadas de carcinogênios (agentes formadores de câncer) que podem aumentar o risco de desenvolver um câncer.

Alguns carcinogênios comuns são:

- arsênico, amianto e níquel, que podem causar câncer de pulmão e outros cânceres
- benzeno, que pode causar leucemia
- formaldeído, que pode causar câncer nasal e naso-faríngeo
- e muitos outros...

Os carcinogênios que estão associados ao estilo de vida da pessoa incluem álcool - que aumenta o risco de câncer de boca, esofágico e orofaríngeo (trato gastrointestinal alto)-e o tabaco - que causa câncer de pulmão, cabeça e pescoço, esofágico e de bexiga. Mastigar o tabaco também pode aumentar o risco do câncer de boca.

Os três principais tipos de tratamento do câncer são a radioterapia, a cirurgia e a quimioterapia, sendo esta última, objeto de estudo nas últimas quatro décadas e o assunto explorado nesse texto.

A quimioterapia:

O termo quimioterapia refere-se ao tratamento de algumas doenças por substâncias químicas que afetam o funcionamento celular. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica.

Os agentes químicos para o tratamento de câncer são chamados de antineoplásicos, que consistem em medicamentos utilizados para destruir neoplasmas (tumor) ou células malignas, com a finalidade de evitar ou inibir o crescimento e a disseminação de tumores, devido à sua ação na etapa da divisão celular.

Esse tratamento é baseado no fato de que as células cancerígenas crescem mais rápido de que as células normais. No entanto, existem algumas células, que também crescem rapidamente, como por exemplo: os folículos capilares (*por isso pode-se verificar que quem é submetida ao tratamento de quimioterapia perde muito cabelo*), o epitélio intestinal, células do sistema imunológico. Estas outras células tem então o seu comportamento afetado durante o tratamento quimioterápico.

Portanto, fica evidente que os antineoplásicos possuem efeitos colaterais sobre todas as células do organismo que apresentam crescimento acelerado.

Um dos primeiros antineoplásicos utilizados foi o **Mecloroetamina (figura 1)**, um agente alquilante, utilizado como arma química na primeira guerra mundial. Os cientistas observaram que os principais danos causados por esta droga nos soldados afetados foram sobre as células de rápido crescimento, tal como tecido intestinal e tecido linfático. Esta descoberta levou os cientistas a utilizarem o Mecloroetamina no tratamento do câncer e, hoje, no mínimo 10 cânceres podem ser tratados com este antineoplásico, tal como Hodgkin's disease e o linfossarcoma.

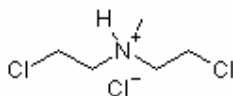


Figura 1.: Mecloroetamina

Apesar da toxicidade de um agente alquilante, estes constituem a base de qualquer tratamento quimioterápico.

Os agentes alquilantes são extremamente reativos e ligam-se facilmente a grupos fosfatos, aminos, hidroxilas e imidazólicos, que são encontrados nos ácidos nucleicos (DNA e RNA). Estes agentes afetam tanto as células cancerígenas como as sadias - eles podem quebrar a cadeia do DNA ou formar pontes entre as cadeias do ácido nucleico, impedindo a duplicação do DNA e causando a morte da célula (citotoxicidade). Estes agentes causam vômitos, diarreia e uma grande diminuição no número de glóbulos brancos e vermelhos no sangue, deixando o organismo debilitado, incapaz de combater uma infecção.

Atualmente a quimioterapia do câncer utiliza-se tanto de compostos orgânicos (por exemplo: **taxol** e **vimblastina**) quanto de complexos metálicos (por exemplo: **cisplatina** e **carboplatina**) nos tratamentos quimioterápicos.(figura 2)

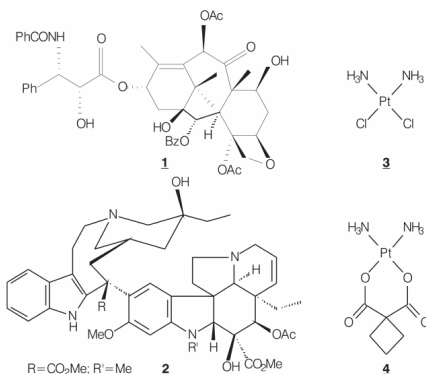


Figura 2.: 1- taxol; 2- vimblastina; 3- cisplatina e 4- carboplatina.

Tratando-se de compostos orgânicos, o Taxol costuma causar muitos danos ao corpo, pois prejudica tecidos saudáveis, e não apenas as células cancerígenas. Assim sendo, está em estudo o desenvolvimento de nanopartículas com Taxol criadas em laboratório. Estas são modificadas para carregar o medicamento apenas para as células cancerosas, permitindo assim um tratamento mais específico para estas células de forma a não atacar partes saudáveis do corpo. As nanopartículas carregam ácido fólico, umas vitaminas consumidas por células cancerosas, e assim se tornam “atraentes” para elas. Um pigmento fluorescente e óxido de ferro magnetizado também fazem parte das nanopartículas, o que permite que médicos acompanhem em imagens ópticas ou em imagens de ressonância magnética a evolução do tratamento no tumor.

Além do mais, o desenvolvimento dessas nanopartículas também pode ser utilizado para a identificação de câncer. Se o corpo não tem tumores, as nanopartículas não se ligam ao tecido doente e portanto são eliminadas pelo fígado. Assim sendo, pode-se perceber que nanopartículas além de ter um papel terapêutico elas servem para diagnosticar a doença em um veículo biodegradável e biocompatível. Apesar desses resultados serem preliminares, eles são animadores.

E em se tratando de complexos metálicos, atualmente o agente alquilante mais utilizado é a cisplatina (figura 3), o único antineoplástico que contém um metal pesado. Os cloretos ligados ao metal podem ser facilmente substituídos por grupos aminos. A cisplatina reage com os aminoácidos guanina para formar pontes através da dupla hélice do DNA, impedindo a duplicação do mesmo, que por sua vez é essencial para a divisão da célula, (figura 4). Veremos esse mecanismo brevemente nos parágrafos posteriores.

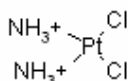


Figura 3 : Molécula de Cisplatina

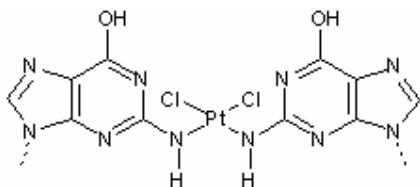


Figura 4: Modelo de ligação da molécula de Cisplatina com a molécula de DNA

A cisplatina: Descoberta e modo de ação

Em meados dos anos de 1840, descobriu-se a molécula de cisplatina e seu isômero trans. Mais de um século após a descoberta dos isômeros da platina, iniciou-se uma “corrida desenfreada” entre os cientistas da época para entender as atividades antitumorais dos compostos de platina.

Assim, mais de um século após essas descobertas, mais precisamente na década de 60, descobriram-se as propriedades antitumorais de compostos contendo platina. Um físico norte-americano, ao estudar os efeitos do campo elétrico em uma cultura de bactérias *Escherichia coli*, ele observou que a divisão celular era inibida, porém as células cresciam formando filamentos alongados. Para explicar esse fenômeno, chegaram à conclusão de que a platina do eletrodo se dissolvia no meio de cultura, que continham sais de amônio, assim formavam-se espécies complexas do metal. Hipoteticamente chegaram à conclusão de que o sal formado seria o $(\text{NH}_4)_2[\text{PtCl}_6]$. Dessa forma, sintetizaram esse sal em laboratório e o testaram nas mesmas condições da experiência inicial. Observaram que o fenômeno não se repetia, mas após alguns dias em repouso e expostas à luz, ao serem novamente testadas, as soluções causavam a filamentação das bactérias. Mais tarde mostrou-se que ocorria uma reação fotoquímica, ocasionando a troca de Cl^- por NH_3 na esfera de coordenação da platina.

Foram então sintetizados os complexos *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ e *trans*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, sendo que com o composto *cis* repetiram-se os resultados biológicos iniciais e o composto *trans* se mostrou inativo.

A partir desses resultados, começaram a sintetizar outros compostos de platina com um posterior teste farmacológico desses compostos em camundongos com tumor.

Observaram que somente o composto *cis*-diaminodichloroplatina(II) provocou a regressão total do tumor, já o isômero *trans* mostrou-se inativo.

Uma década mais tarde, já nos anos 70 começou-se a usar a cisplatina em testes em pacientes terminais e com isso comprovou-se a sua eficácia no tipo de tratamento estudado.

Hoje, sabemos que a cisplatina coordena-se ao DNA, formando um composto que não somente inibe a replicação e transcrição do DNA, mas também leva à programação da morte celular.

A cisplatina é administrada em pacientes com câncer no modo intravenoso em uma solução salina estéril (contendo especificamente cloreto de sódio). Uma vez que a cisplatina entra na corrente sanguínea, ela permanece intacta devido à alta concentração de íons cloreto, ou seja a alta concentração de cloreto na região externa à célula permite que a molécula do complexo não sofra hidrólise. Assim a molécula do complexo sofrerá hidrólise a partir do momento em que entrar no meio celular, obtendo assim a sua funcionalidade importante.

O composto neutro entra na célula por difusão ou absorção pela célula. Dentro da célula, as moléculas de cisplatina neutra sofrem hidrólise, na qual um ligante cloro é substituído por uma molécula de água, gerando uma espécie positivamente carregada como mostrado na **Figura 3**.

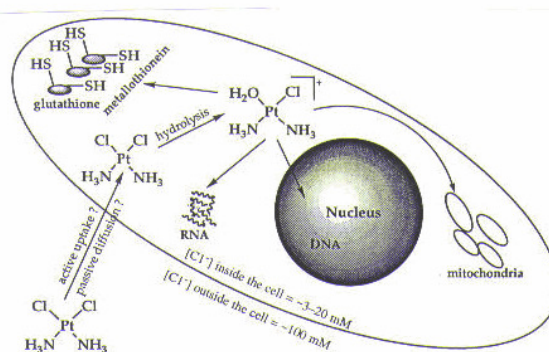
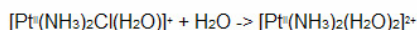
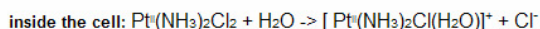


Figura 3: Captação celular de cisplatina e sua finalidade na célula

A hidrólise ocorre dentro da célula devido a uma concentração muito menor de íons cloreto e, portanto, maior concentração de água. Especula-se que a cisplatina interage com o DNA mitocondrial e dessa forma contribui para a morte celular.

A interação de Cisplatina com o DNA :

O DNA é uma macromolécula constituída por duas fitas, cada uma delas composta por uma seqüência de nucleotídeos (monômeros da molécula de DNA, que por sua vez compreende um polímero). Estes nucleotídeos são formados por três diferentes tipos de moléculas: um açúcar, um grupo fosfato e uma base nitrogenada.

As moléculas da Cisplatina coordenam-se às moléculas de DNA, principalmente através dos átomos de nitrogênio dos pares de bases nitrogenadas do DNA, pois estes átomos de nitrogênio estão livres, pois não formam ligações de hidrogênio com as bases de moléculas de DNA vizinhas. Com isso, notou-se que essa ligação afeta tanto a replicação e transcrição do DNA (devido ao fato de bloquear a ação do DNA polimerase, a enzima necessária para a replicação do DNA), e também os mecanismos de reparo do DNA. O fato da ligação da molécula de cisplatina bloquear o processo de síntese de moléculas de DNA é a chave desse tratamento terapêutico.

Se a molécula de DNA da célula “doente” não pode se transcrever e replicar, afeta-se o funcionamento celular. Isso porque esses processos são essenciais para a divisão celular e produção de proteínas. Qualquer agente que interfira nesses processos pode ser citotóxico e tornar a célula “inútil”. A inibição da replicação do DNA sugere que a molécula de cisplatina, ao interagir com a molécula de DNA, pode causar a destruição das células cancerosas evitando-se o processo de metástase do tumor.

Inconvenientes do tratamento quimioterápico com cisplatina: Obstáculos

Apesar da eficácia do tratamento com esse complexo de platina, há alguns desafios no tratamento. Descobriu-se o surgimento de resistência celular, esse complexo tem uma baixa solubilidade em água (o corpo humano é composto em média de 70% de água), além dos efeitos colaterais a serem considerados, como neuro-toxidez, nefro-toxidez e toxidez ao trato intestinal, que se manifestam através de náuseas e vômitos intensos. Essas reações do organismo humano, surgem principalmente pela complexação do cisplatina com proteínas e peptídeos, o que leva ao seu acúmulo no organismo e consequente toxidez. A toxidez renal pode ser reduzida por meio de pré e pós-hidratação intensa do paciente e do uso de manitol para aumentar a diurese, além da diluição do medicamento em solução salina hipertônica. Está em estudo outros complexos de platina que podem ter uma resposta mais animadora e menos “torturante” no organismo humano.

Referências:

- <http://www.chemcases.com/cisplat/cisplat12.htm> - 08/09/2010
- <http://www.chemcases.com/cisplat/cisplat01.htm> - 08/09/2010
- <http://qnesc.sbq.org.br/online/cadernos/06/a05.pdf> - 08/09/2010
- <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html> - 28/10/2010
- <http://vagandopelaweb.blogspot.com/2009/06/nanotecnologia-devera-acabar-com.html> - 28/10/2010
- <http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/quimioterapia.html> - 19/11/2011