



FACULDADE PATOS DE MINAS

FARMÁCIA

MARIANA BERNARDES PEREIRA

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.

PATOS DE MINAS

2013

MARIANA BERNARDES PEREIRA

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.

Artigo apresentado a Faculdade Patos de Minas como requisição parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Farmácia

Orientadora: Ms. Nathalya Isabel de Melo.

PATOS DE MINAS

2013

633.88 PEREIRA, Mariana Bernardes

P436c Atividade Antineoplásica de *Catharanthus Roseus*
(L.) G. Don/

Mariana Bernardes Pereira – Orientadora: Prof^a Ms.
Nathalya Isabel de Melo. Patos de Minas: [s.n.], 2013.
28p.

**Artigo de Graduação – Faculdade Patos de
Minas
FPM
Curso de Bacharel em Farmácia**

**1.Câncer 2.*Catharanthus Roseus* (L.) G. Don
3.Fitofármacos 4.Atenção farmacêutica I.Mariana
Bernardes Pereira II.Título**

Fonte: Faculdade Patos de Minas – FPM. Biblioteca.

FACULDADE PATOS DE MINAS - FPM
FARMÁCIA

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE CATHARANTHUS ROSEUS.

Artigo Científico aprovado em _____ de _____ de _____ pela comissão
examinadora constituída pelos professores:

Orientadora: _____
Ms. Nathalya Isabel de Melo
Faculdade Cidade de Patos de Minas

Examinador: 1 _____
Faculdade Cidade de Patos de Minas

Examinador: 2 _____
Faculdade Cidade de Patos de Minas

Dedico este trabalho as pessoas mais importantes da minha vida: meus pais, Rubens e Mariley, sem eles não teria chegado até aqui.

A minha orientadora Nathalya pelo carinho e o dom de compartilhar seus conhecimentos, me mostrando assim um caminho a seguir.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”.

Cora Coralina

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA DE *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.

Mariana Bernardes Pereira¹
Ms. Nathalya Isabel de Melo²

RESUMO

O câncer acomete milhares de pessoas em todo o mundo, é um quadro clínico que merece atenção dos profissionais de saúde e incentivos para pesquisas em busca de novos tratamentos, pois o tratamento é desconfortável e demorado. Alguns fármacos derivados de plantas foram de extrema importância para que se fossem feitas novas pesquisas, como os alcalóides da vinca, vincristina e vimblastina, derivados da *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Assim, este estudo tem por objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre esta planta destacando seus principais alcalóides e sua ação antineoplásica, a importância dos fitoterápicos e a atuação do farmacêutico no tratamento do paciente oncológico. Concluindo que a descoberta da ação antineoplásica dos alcalóides do vegetal *Catharanthus roseus* (L.) G, foi de grande importância para o tratamento do câncer, e juntamente com a atenção farmacêutica, é essencial para o bem estar e cura do paciente.

Palavras-chave: Câncer, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, Fitofármacos, Orientações farmacêuticas.

¹ Acadêmica do curso de Farmácia 8º período Faculdade Patos de Minas (FPM). – marianabernardespereira@hotmail.com

² Docente do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas, MG – nathalyaisabel@gmail.com

INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia conhecida mundialmente e que ainda hoje é temida por grande parte da população, isto porque apesar dos avanços na medicina, a mortalidade ainda é grande, além disso, o tratamento é desconfortável.

Os pacientes oncológicos podem ser submetidos a cirurgias, radioterapia ou à quimioterapia, onde são administrados fármacos denominados antineoplásicos, que podem agir de maneiras variadas, alguns como os derivados da vinca, tem sua ação na divisão celular, impedindo que novas células neoplásicas se formem, assim o crescimento neoplásico será controlado, e o tumor será eliminado.

A *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, conhecida como vinca rósea é uma planta arbustiva, da família das Apocynaceae, originária de Madagascar, utilizada pelos nativos deste local como hipoglicemiante, mas em pesquisas clínicas e laboratoriais, descobriu-se sua ação antineoplásica.

As pesquisas envolvendo novos fármacos são complexas e onerosas, no histórico da humanidade várias drogas revolucionaram este campo, um dos exemplos de grande relevância são os alcaloides da vinca: vincristina e vimblastina. Ambas, tem ação semelhante sobre as neoplasias, diferem apenas na citotoxicidade.

Neste trabalho, será abordada a planta *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, de onde se origina a vincristina e a vimblastina, que são ativos extremamente importantes para o tratamento de neoplasias. Será citada a importância dos fármacos derivados de vegetais, e a relevância do farmacêutico no tratamento de pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada para desenvolver este trabalho, foi a revisão bibliográfica de autores que descrevem a atividade antineoplásica da planta *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, destacando seus alcalóides mais importantes, a vincristina e a vimblastina. Este trabalho foi elaborado por pesquisa descritiva, ressaltando autores que tratam sobre a ação antineoplásica dos alcalóides da vinca, a importância da descoberta deste e de outros fármacos de origem vegetal e também a atenção farmacêutica em paciente oncológicos.

1- CÂNCER

O câncer é uma patologia grave, entretanto, o avanço na medicina fez com que o tratamento fosse possível e mesmo que sejam relatados óbitos, há pessoas que sobrevivem a esta doença. Cientificamente o câncer ou tumor é chamado de neoplasia, que significa “novo crescimento”, devido à forma em que se manifesta no organismo.

De acordo com Guerra, Gallo e Mendonça (2005):

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano, representando cerca de 12% de todas as causas de morte no mundo” (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005).

O câncer é causado, em todos ou quase todos os casos, por uma anormalidade da célula (mutação) ou por alguma outra forma de ativação anormal de genes celulares que controlam o crescimento e a divisão celular (GUYTON; HALL,2002). Cada célula do nosso organismo tem um determinado tempo de vida, antes de sua morte programada (apoptose), elas se replicam por mitose repassando seu DNA à nova célula garantindo as características normais do indivíduo, é neste processo que elas podem sofrer mutações.

De acordo com Rang e Dale (2007), uma célula normal torna-se cancerosa em decorrência de uma ou mais mutações em seu DNA, que pode ser adquirida ou herdada. Pessoas com histórico familiar de câncer podem vir a desenvolvê-lo, pois o DNA dos pais, que são repassados, pode conter um cromossomo anormal, que poderá desencadear mutações celulares e o câncer. Além de causas genéticas, o câncer pode ser causado por radiações ionizantes, como o raio X; substâncias químicas; irritantes físicos como a abrasão de alguns alimentos na parede do intestino e alguns vírus (GUYTON; HALL, 2002).

As neoplasias ocorrem em genes especiais denominados protooncogenes, que são inativos a princípio em células normais, mas que quando ativos, transformam-se em oncogenes, estes são responsáveis por caracterizar o câncer como maligno (ALMEIDA *et al*, 2005). Estas células anormais, irão se dividir descontroladamente, e para se alimentar elas conseguem driblar o sistema imunológico, assim haverá formação de vasos sanguíneos, este fenômeno é denominado angiogênese, estes vasos transportarão nutrientes e oxigênio, e alimentarão o tumor que pode se desenvolver fixamente ou se disseminar pelo organismo .

As células cancerosas manifestam, em graus variados, quatro características que as distinguem das células normais, a proliferação descontrolada, desdiferenciação e perda de função, invasividade e metástase (RANG; DALE, 2007). Na proliferação descontrolada, as células anormais conseguem ter autonomia em seu desenvolvimento, havendo replicação celular sem programação pelo organismo, ou seja, as células cancerosas desviaram-se do mecanismo que normalmente regula a divisão e o crescimento tecidual. Essa característica e não sua velocidade de proliferação que as diferenciam das células normais (RANG; DALE, 2007).

A desdiferenciação ou perda da função ocorre quando uma nova célula ou célula-filha, ainda imatura, porém com o DNA anormal, amadurece e não exerce suas funções (RANG; DALE, 2007). Além disso, a célula cancerosa possui a capacidade de invadir os tecidos vizinhos, característica conhecida como invasividade, podendo se desligar do tumor primário e, através do sistema circulatório ou linfático, invadir outros órgãos e sistemas (RANG; DALE, 2007). Após esta invasão, ocorrem as metástases, que são tumores secundários formados por células que foram liberadas do tumor primário e atingiram outros locais através de vasos sanguíneos e linfáticos, ou de sua desintegração nas cavidades corporais (RANG; DALE, 2007).

Assim como as células normais, as anormais ou neoplásicas têm um ciclo celular de duplicação, também se dividem por mitose. Na fase pós mitótica (G1) elas permanecem por tempo indeterminado, onde não há síntese de DNA, mas há síntese de RNA. Depois na fase sintética (S) em que o DNA é sintetizado, começa a fase pós sintética (G2), onde a célula se torna tetraplóide, isto é, encerra duas vezes o conteúdo de DNA. A seguir vem a fase mitótica (M), onde a síntese de RNA e proteínas decai abruptamente e o DNA é segregado nas células-filhas (KOROLKOVAS, 2010).

Pacientes com histórico neoplásico, depois de anos sem desenvolver novos tumores podem vir a desenvolvê-los, isto porque após a fase mitótica, as células tumorais podem se proliferar ou podem entrar em repouso. E estas com o decorrer do tempo podem perder a característica de se proliferar e não desenvolver novo tumor, mas podem permanecer ativas e voltar a se proliferar (KOROLKOVAS, 2010).

O câncer pode ser descrito pelo órgão atingido, como câncer de próstata, ou de pulmão, de mama, mas também pode ser classificado pela célula primária que o formou, segundo Almeida (2005):

Pelo que se sabe sobre classificação primária do câncer, quase todos os tipos podem ser colocados em um dos seguintes grupos, onde o sufixo – *oma*, significa tumor: carcinomas (originadas de alguma célula que reveste o corpo); sarcomas (origina-se de tecidos de suporte, como músculos); linfomas (origina-se dos linfócitos); leucemia (origina-se de células da medula óssea); mielomas (malignidade nas células plasmáticas da medula óssea que produzem os anticorpos); tumores das células germinativas (células dos testículos e/ou dos ovários); melanomas (melanócitos); gliomas (células de suporte cerebral ou da medula espinhal) e neuroblastomas (derivado de células malignas embrionárias) (ALMEIDA, 2005).

Milhares de óbitos são registrados todos os anos em todo o mundo por algum tipo de câncer. De acordo com Guyton e Hall (2002), o tecido canceroso compete com os tecidos normais por nutrientes, e já que as células cancerosas se proliferam indefinidamente e assim necessitam de quase toda nutrição disponível, as células normais acabam sofrendo morte nutricional.

O diagnóstico do câncer normalmente é tardio, quase sempre ele já está instalado e causando malefícios à integridade física do indivíduo, isto se deve ao

fato de que em muitos casos a sintomatologia só ocorre quando a neoplasia adquire proporções incompatíveis com o órgão ou sistema em que se instalou.

Por estas características é que o câncer é um assunto que merece toda a atenção dos governantes e dos profissionais de saúde, pois ainda hoje receber um diagnóstico de que está com um tumor maligno, é quase uma sentença de morte, mesmo que se tenham melhorias consideráveis para seu tratamento.

Neste contexto, a busca pelo tratamento ideal ou a cura definitiva é um desafio considerável para muitos pesquisadores. De acordo com Donnici (2012), o tratamento do câncer varia de acordo com o tipo e a gravidade da doença, podendo ser usado cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou, ainda, a combinação dessas técnicas.

A quimioterapia consiste em utilizar fármacos, denominados antineoplásicos contra as células cancerosas, segundo Korolkovas e Burckhalter (2008). Estes fármacos agem em células tumorais ativas, ou seja, que estão em proliferação, por isso as que permanecem em repouso não são atingidas e sobrevivem no organismo, podendo assim desenvolver novas neoplasias. Os fármacos utilizados na quimioterapia podem ser divididos em grupos, os citotóxicos que impedem a divisão celular, como é o caso dos alcalóides da vinca, e os hormônios (RANG; DALE, 2007).

Almeida (2005), afirma que muitos estudos estão sendo feitos para a maior eficiência da quimioterapia e a combinação de agentes antineoplásicos, tendo-se conseguido resultados surpreendentes com índices de cura de 75 a 90% em diversos tipos de câncer.

O homem sempre buscou curas para patologias que não compreendiam, ou buscavam compreender, nos elementos naturais, muitos fármacos hoje sintéticos, foram descobertos a partir de compostos vegetais. Na procura de fármacos eficazes contra o câncer não foi diferente, e há antineoplásicos fitoterápicos importantes sendo utilizados.

2- PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS A PARTIR DE VEGETAIS

Ao longo da história da humanidade vários estudos de importância imensurável para a farmacoterapêutica surgiram. Segundo Tomazzoni, Negrelle e Centa (2006), antigos papiros mostram que a partir de 2000 a.c., grande número de médicos utilizavam as plantas como remédio e consideravam a doença como resultado de causas naturais e não como conseqüências dos poderes de espíritos maléficos. Hipócrates, o “pai da medicina”, descreveu em sua obra denominada “*Corpus Hipocraticum*”, a síntese dos conhecimentos médicos de seu tempo, indicando para cada enfermidade o remédio vegetal e o tratamento adequado (MARTINS; *et al*, 2000. Caput: TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

A medicina tradicional chinesa é tão grande e eficiente, e se desenvolveu tanto, que até hoje as espécies vegetais utilizadas e seus preparados são estudados na busca pelo mecanismo de ação das mesmas (VIEGAS; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Os gregos e os romanos absorveram e ampliaram o conhecimento na utilização das plantas medicinais, o grego *Pendamius Dioscorides*, escreveu um texto de botânica e medicina, que foi utilizado durante 15 séculos pelos gregos, romanos, árabes e turcos. Das 1.000 drogas descritas, cerca de 600 eram plantas, como o cânhamo (*Cannabis sativa*), a cicuta (*Conium maculatum*), o cólquico (*Colchicum autumnale*), além de anestésicos à base de ópio e de mandrágora (*Mandragora officinarum*) (ALVES, 2013).

A tecnologia auxiliou muito a extração de ativos dos vegetais, eliminando substâncias indesejadas, como sujidades do vegetal ou outros compostos químicos que não serão utilizados do mesmo e aumentando sua eficácia, já que não seria preciso aplicar todo o vegetal ou parte dele na terapêutica. As técnicas avançadas de obtenção destes fármacos fez com que o produto final seja apenas o ativo puro que tem a ação farmacológica desejada.

Moreira (2008), afirma que o estudo dos produtos naturais de origem vegetal começou, oficialmente, em 1806 quando Friedrich Wilhelm Sertürner isolou a morfina das papoulas de ópio (*Papaver somniferum*). Essa foi a primeira demonstração de que era possível isolar um princípio ativo de uma planta e atribuir a atividade biológica a essa única substância.

Yunes, Pedrosa e Cechinel Filho (2001) dizem que a fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos, e que o mercado mundial de fitoterápicos gira em torno de 22 bilhões de dólares, aproximadamente. De acordo com Rates (2001), dos fármacos selecionados pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como sendo essenciais, 11% são de origem exclusiva de vegetais, como exemplo temos a digoxina (extraída de uma espécie de *Digitallis*), quinina e quinidina (extraídas de espécies de *Cinchonas*), e a vincristina e vimblastina (extraídas da *Catharanthus roseus*). Ainda, uma parcela significativa de fármacos sintéticos, foram obtidos de precursores naturais.

Conhecer a planta que se quer estudar é fundamental, pois de acordo com Filho e Cechinel Yunes (1998), embora uma planta possa conter centenas de metabólitos secundários, apenas os compostos presentes em maior concentração são geralmente isolados e estudados pela fitoquímica.

A descoberta de um novo fármaco é extremamente complexa, exigindo máxima dedicação do pesquisador e incentivos de indústrias e governantes. A importância das pesquisas envolvendo ativos vegetais está na procura de novos tratamentos, principalmente para doenças que causam temor na sociedade, como o câncer. Uma das descobertas mais importantes de ativos farmacêuticos para o tratamento de neoplasias foram os alcalóides da vinca, vincristina e vimblastina.

3- *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. : características gerais e sua importância no tratamento do câncer.

Vinca rósea ou pervinca de Madagascar são nomes populares dados à *Catharantus roseus* (L.) G. Don, uma espécie de planta da família das Apocynaceae, inicialmente encontrada em Madagascar, mas que foi difundida e hoje é encontrada em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil. Caracterizada como uma planta arbustiva, semi-herbácea e perene, é comumente usada para ornamentação de jardins e logradouros públicos (LONGA, 2002). De acordo com Araújo (2010) esta planta pode atingir entre sessenta e noventa centímetros de altura. As folhas são

opostas e o seu tamanho varia entre três e sete centímetros de comprimento apresentando um tom verde escuro, lustroso na parte superior da folha.



Figura 1: Vinca rósea - **Fonte:** www.google.com.br/imagens

Em Madagascar, a vinca rósea era utilizada na medicina popular como hipoglicemiante. Posteriormente foram realizados estudos laboratoriais para comprovar essa ação, porém os extratos dessa espécie produziram granulocitopenia em consequência da supressão da medula óssea dos animais, sugerindo avaliação em modelos de leucemias e linfomas (BRANDÃO *et al*, 2010).

Esta procura pelo princípio ativo hipoglicemiante em *C. roseus* resultou na descoberta inesperada de dois compostos com atividade citostática (MARINHO, 2001), sendo a vincristina e a vimblastina. Há outros compostos existentes como a vinleurosina e a vinrosidina, porém estas não são tão utilizadas como as anteriores.

Segundo Nasralla (2008):

Provavelmente a descoberta de fármacos de fonte vegetal mais significante seja a dos alcaloides da vinca. As propriedades benéficas da planta Pervinca de Madagascar, *Catharantus roseus* (vinca rósea), uma espécie de murta, foram descritas no folclore medicinal de várias partes do mundo. Noble e colaboradores (1958) observaram a ocorrência de granulocitopenia e supressão da medula óssea em ratos, efeitos que levaram a purificação de um alcaloide ativo. O fracionamento destes extratos produziu quatro alcalóides diméricos ativos: Vimblastina, Vincristina, Vinleurosina e a Vinrosidina (NASRALLA, 2008).

De acordo com Rang e Dale (2007), os alcaloides da vinca ligam-se à tubulina, uma proteína que influencia na estabilidade da divisão celular, e inibem sua

polimerização em microtúbulos, evitando a formação do fuso nas células em divisão e causando parada na metáfase, mais precisamente na fase M ou mitótica da divisão celular. Assim as células cancerosas, não irão se proliferar. Por isto, a fonte destes alcalóides, a *Catharanthus roseus L. (G.) Don*, é considerada uma das principais plantas em estudo em todo o mundo, pois ainda hoje não se consegue sintetizar estes ativos, sendo necessário extraí-los do vegetal.

3.1 – Alcalóides da vinca

Alcalóides são compostos derivados da biossíntese dos aminoácidos, o nome “alcalóide” provém do termo “alcalino”, que significa uma base hidrossolúvel (SARKER; NAHAR, 2009). É um metabólito secundário das plantas, são caracterizados assim porque ocorrem esporadicamente na natureza, além disso sua síntese não se dá em qualquer parte da planta (MARINHO, 2001). Na vinca rósea seus alcalóides são encontrados em maior concentração nas folhas.

Os alcalóides têm diversas classificações, que variam de acordo com o composto de que se derivam, os que são extraídos da vinca são do tipo indólico, pois são derivados do triptofano.



Figura 2: Triptofano e Núcleo dos Alcalóides Indólicos

Fonte: www.google.com.br/imagens

Os alcalóides são fundamentais para o campo farmacêutico atual, muitos são sintetizados e não há necessidade de produção da planta, extração e outros métodos para se conseguir o ativo, mas alguns como os da vinca, ainda não se conseguiu sintetizar e é necessário que se cultive e aplique técnicas de extração.

Nasralla (2008) afirma que os alcaloides da vinca são agentes específicos do ciclo celular e, em comum com outros fármacos, como a colchicina, bloqueiam as células em mitose. Os alcalóides da vinca, vincristina e vimblastina, atuam mais especificamente nos microtúbulos, que são estruturas tubulares rígidas compostas por um esqueleto de tubulina e MAPs (*microtubule associated proteins*), são eles que determinam a forma, motilidade e migração celular, e também o transporte celular e transdução de sinais (ALVES *et al*, 2007)

Os alcaloides da vinca causam o que se chama de “mitose explodida”, ou seja elas ficarão dispersas no citoplasma, e serão eliminadas pelo organismo, como na apoptose celular (morte celular programada), pois estes alcaloides irão agir na mitose, e a célula não irá se estabelecer no organismo (CHABNER *et al apud* GOODMAN; GILMAN, 2006).

Uma vantagem dos alcaloides da vinca, é que se um paciente se tornar resistente a um deles, pode responder ao outro, pois eles têm o mesmo mecanismo de ação e estrutura química semelhante, mas diferem na atividade citotóxica (KOROLKOVAS, 2010).

3.1.1 - Vincristina

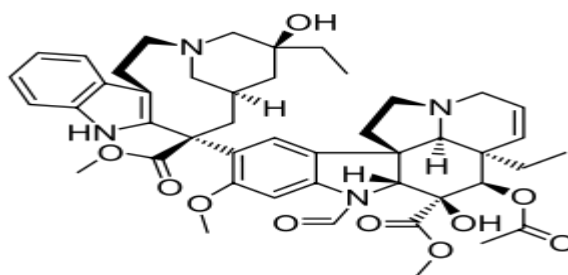


Figura 3: Estrutura química da vincristina.
Fonte: www.google.com.br/imagens

A vincristina é um alcaloide de ação antineoplásica utilizado na forma de sulfato de vincristina ($C_{46}H_{56}O_{10} \cdot H_2SO_4$), com peso molecular de 923,0 g/mol. Sua característica física é de pó branco a amarelado, muito higroscópico, amorfo ou cristalino (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2004).

É indicado para o tratamento de diversas neoplasias como linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, leucemias aguda, crônica e mielocítica crônica, sarcoma de Ewing, tumores ovarianos, câncer de mama, e outros (KOROLKOVAS, 2010).

De acordo com Chabner *et al*, 2006 (*Apud*: GOODMAN; GILMAN, 2006) a dose recomendada de vincristina é de $1,4 \text{ mg/m}^2$, esta dose normalmente é dada para adultos, sendo que em crianças a dose é pouco maior. Chabner *et al*, 2006 (*Apud*: GOODMAN; GILMAN, 2006) afirma que a vincristina parece ser mais bem tolerada pelas crianças do que pelos adultos, que podem apresentar toxicidade neurológica progressiva grave.

A administração deve ser unicamente intravenosa, sendo fatal por via intratecal. Essa deve ser feita por profissional capacitado, para evitar extravasamento, pois de acordo com Schulmeister (2004), resulta em irritação e necrose tecidual. Normalmente de 15 a 30 minutos após a administração, mais de 90% são transferidos para os tecidos, sua ligação com proteínas é de 75%, tem meia-vida trifásica, sendo 5 minutos, 2 horas e 18 minutos e 85 horas, é excretada principalmente pela bile (67%) e apenas 12% pela urina, a maioria metabólitos, resultado da biotransformação da vincristina (KOROLKOVAS, 2010).

Há contra-indicações do uso de vincristina quando há hipersensibilidade, em casos de gravidez, lactação, e forma desmielinizante da síndrome de Charcot-Marie-Tooth. Seus efeitos adversos são alopecia, amenorreia, dispneia aguda, broncoespasmos, constipação, dor abdominal, leucopenia e outros (KOROLKOVAS, 2010). Devido a efeitos gastrintestinais, principalmente constipação, pode ser administrado concomitante a fármacos laxativos como medida profilática.

3.1.2 – Vimblastina

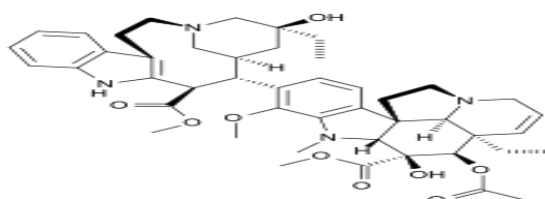


Figura 4: Estrutura química da vimblastina.
Fonte: www.google.com.br/imagens

Outro alcaloide da vinca de suma importância nos tratamentos de câncer é a vimblastina, que assim como a vincristina é utilizada na forma de sulfato ($C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$), com peso molecular de 909,0 g/mol. Apresenta-se como um pó branco a amarelado, muito higroscópico, amorfo ou cristalino (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2004).

Indicada para linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, carcinomas de mama e pulmão, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi e outros. Em alguns casos, é utilizada em associação com outras drogas, talvez o mais importante seja no tratamento de tumores testiculares metastáticos, onde é administrado concomitantemente com bleomicina e cisplatina (KOROLKOVAS, 2010).

Assim como a vincristina, deve ser administrada por profissional capacitado, pois seu extravasamento causa irritação dolorosa e ulceração (CHABNER *et al*, 2006 (Apud: GOODMAN; GILMAN), 2006). A dose recomendada é de 4 a 8 mg/m², via intravenosa semanalmente, em associação com bleomicina e cisplatina para câncer testicular é de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas durante quatro cursos (KOROLKOVAS, 2010).

Após administração, sofre biotransformação em que é ativada dando o metabólito desacetilvimblastina, cerca de 80% da droga se liga a proteínas, tem meia-vida trifásica, sendo 3,7 minutos, 1 hora e 64 minutos e 24 horas e 8 minutos, é excretada principalmente pela bile (30%) e 21% são eliminados pela urina (KOROLKOVAS, 2010).

O sulfato de vimblastina pode causar leucopenia, manifestações neurológicas, distúrbios gastrintestinais, com pouca frequência causa queda de cabelo, estomatite e dermatite (CHABNER *et al*, 2006 (Apud: GOODMAN; GILMAN), 2006). É contra-indicado em caso de hipersensibilidade à vimblastina, gravidez, lactação e granulocitopenia (KOROLKOVAS, 2010).

4- ORIENTAÇÕES FARMACÊUTICAS NA ONCOLOGIA

O paciente oncológico merece todo cuidado da equipe de saúde, pela fragilidade que o quadro clínico oferece ao organismo, mas também pela

sensibilidade emocional que confere ao mesmo, por isso a informação sobre os procedimentos é imprescindível.

Os agentes antineoplásicos causam alguns efeitos colaterais desconfortáveis aos pacientes, de acordo com Bisson (2007):

Agentes quimioterápicos são potentes causadores de muitos efeitos colaterais e reações adversas. A toxicidade e os efeitos colaterais são frequentemente causados pelo dano à divisão celular. As células mais vulneráveis à rápida divisão celular são as encontradas na medula óssea, no folículo capilar e no trato gastrointestinal (BISSON, 2007).

A quimioterapia é extremamente importante para o tratamento do câncer, mas devido aos efeitos colaterais os pacientes e os familiares ficam receosos. Sendo assim, o papel do profissional de saúde neste caso é oferecer total apoio aos mesmos. O farmacêutico, como detentor de conhecimento de fármacos, tem o papel de conferir junto com o prescritor o melhor antineoplásico a ser utilizado e informar ao paciente sobre os possíveis efeitos colaterais.

Pacientes submetidos a tratamentos com vincristina e vimblastina podem apresentar efeitos como alopecia, leucopenia, náuseas, vômitos, diarreia, gastrite, constipação e dores. Estas são recorrentes nestes pacientes, sendo que alguns analgésicos podem ser prescritos, desde que não interfiram na eficácia do tratamento (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 2008).

As orientações farmacêuticas que têm como objetivo estender ao público os benefícios dos cuidados farmacêuticos, a promoção da saúde e a prevenção de doenças, em conjunto com outros profissionais de saúde, é de suma importância na oncologia.

Eduardo, Dias e Santos (2012), afirmam que os farmacêuticos cada vez mais têm a tarefa de garantir que a terapia medicamentosa do doente esteja devidamente indicada e que seja a mais eficaz, segura e conveniente para os pacientes.

O bem estar do paciente auxilia no tratamento do câncer, a proximidade de familiares é importante, assim o contato dos mesmos com o farmacêutico se faz necessário, para que eles sejam informados sobre os fármacos utilizados, quando o paciente sabe do efeito do medicamento e sua importância, ele pode auxiliar em sua eficácia, relatando sintomas e melhorias.

De acordo com Eduardo, Dias e Santos (2012), a prática da atenção farmacêutica a pacientes oncológicos é possível devido à detecção de problemas relacionados a medicamentos, para que seja possível amenizar as reações adversas causadas pelos medicamentos quimioterápicos. O objetivo é amenizar os sintomas e garantir qualidade de vida ao paciente, auxiliando-o em sua recuperação.

Como profissional de saúde, o farmacêutico deve estar ciente de que sua atuação promove saúde e bem estar, e previne patologias, mas mais do que isso, confere à sociedade a importância do profissional farmacêutico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é uma patologia que mata milhares de pessoas todos os anos no mundo, entretanto diversos tratamentos auxiliam na recuperação de parte dos pacientes, sendo de vital importância as pesquisas clínicas e laboratoriais para o desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos.

Na quimioterapia atual, os alcalóides da vinca: vincristina e vimblastina, derivados da planta *Catharantus roseus* (L.) G. Don, talvez sejam os antineoplásicos derivados de plantas de maior relevância para o tratamento de pacientes oncológicos. Sua descoberta desencadeou outras pesquisas de fármacos vegetais, não só para tratamento de neoplasias, mas também para diversas outras patologias, por isso a importância deste vegetal para o campo farmacológico é muito grande.

O mecanismo de ação dos alcalóides da vinca, confere eficácia contra as neoplasias, sendo utilizados em larga escala para recuperação de pacientes oncológicos.

As orientações farmacêuticas também são de vital importância, por ser detentor do conhecimento dos fármacos, o farmacêutico pode e deve ajudar na recuperação do paciente oncológico, informando-o sobre a ação dos antineoplásicos e auxiliando o prescritor sobre o melhor tratamento a ser designado.

ANTINEOPLASIC ACTIVITY OF *Catharanthus roseus* (L.) G. Don.

ABSTRACT

The cancer affects thousands of people around the world, is a clinical condition that requires attention from health professionals and incentives for research to find new treatments because the treatment is uncomfortable and time consuming. Some drugs derived from plants have been of utmost importance that were made for further research, as vinca alkaloids, vincristine and vinblastine derivatives of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don This study aims to review the literature on this plant showing its main alkaloids and their antineoplastic action, the importance of herbal medicines and the role of the pharmacist in the treatment of cancer patients.

Key works: Cancer, *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, Phytochemicals, Pharmaceutical Care.

Agradecimentos

A Deus pela vida, por está comigo em todos os momentos me guiando sempre pelos melhores caminhos. Aos meus pais Rubens e Mariley, pelo amor, dedicação, educação e pelo apoio em todos os momentos e em todas as decisões, possibilitando em todos os aspectos, minha chegada ate aqui. Essa conquista é nossa!

Aos meus avós, tios e tias, primos e primas pelo carinho e por participarem dessa jornada me ajudando a crescer. Aos meus amigos que me incentivaram e me apoiaram em todos os momentos. Aos meus colegas e professores pelo companheirismo, dedicação e por terem contribuído pelo meu crescimento profissional e pessoal.

A minha orientadora Nathalya pela cumplicidade, paciência, e disponibilidade durante todo este tempo. A coordenadora do curso Margareth pela amizade, apoio, compreensão, incentivo e sempre disposta a me ouvir.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V.L., *et al*; **Câncer e Agentes Neoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que Interagem com o DNA: uma introdução**; Quim. Nova; vol.28, nº 1; 118-129; 2005.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v28n1/23048.pdf> >

ALVES, E.P., *et al*; **Antineoplásicos – Alcalóides da Vinca: um estudo das interações medicamentosas dos produtos padronizados no hospital Napoleão Laureano**; Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Extensão e Pesquisa; 2007.

Disponível em: < http://saudedireta.com.br/docsupload/13398932746CCSDC_FOUT01.pdf >

ALVES, L.F.; **Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas**; Rev. Virtual Quim., 2013,5 (3), 450-513.

Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/view/414/335>>

ARAÚJO, D.B.; **Produção de mudas de espécies ornamentais em substratos a base de resíduos agroindustriais e agropecuários**; Universidade Federal do Ceará – UFC; Fortaleza; 2010.

Disponível em: < <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/8809881/OT10018.pdf> >

BELIZÁRIO, J.E.; **Oncologia**; Departamento de Farmacologia; Instituto de Ciências Biomédicas; Universidade de São Paulo; Ciência Hoje; vol. 31; nº 184; 2002.

Disponível em: < [http://www.farmasintese.com.br/artigos/farma_sintese_artigo_cod\(7\)_mes\(03\)_ano\(2010\).pdf](http://www.farmasintese.com.br/artigos/farma_sintese_artigo_cod(7)_mes(03)_ano(2010).pdf) >

BRANDAO, H.N., *et al*; **Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados de Plantas**; Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010; Quim. Nova, vol.33, nº6, 1359-1369.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n6/26.pdf> >

CARVALHAES, S.F., *et al*; **Alternative Extraction of Alkaloid Anticarcinogens from Brazilian “Vinca Rósea” Using Ion Exchange Chromatography**; Rev. Bras. Farmacogn.; 2002, v.12, supl., p.83-84.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12s1/a41v12s1.pdf> >

CECHINEL FILHO, V., YUNES, R.A.; **Estratégias para a Obtenção de Compostos Farmacologicamente Ativos a partir de Plantas Medicinais. Conceitos sobre Modificação Estrutural para a Otimização da Atividade**; Química Nova, 21(1); 1998.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v21n1/3475.pdf> >

CHABNER, B.A., *et al*; **Agentes Antineoplásicos**; In: GOODMAN, GILMAN; As Bases Farmacológicas da Terapêutica; Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 11 ed.; 2006; Cap. 51, p. 1217.

DONNICI, C.L.; **Investigação Eletroquímica e Calorimétrica da Interação de Novos Agentes Antitumorais Biscatiônicos com DNA**; Quim. Nova; vol. 35; nº 7, 1318-1324; 2012.

Disponível em: < http://quimicanova.s bq.org.br/qn/qnol/2012/vol35n7/06-AR11537_cor.pdf >

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

Disponível em: < http://www.eteavare.com.br/arquivos/81_392.pdf >

GUYTON, A. C., HALL, J.E.; **Tratado de Fisiologia Médica**; 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002; Cap.3, p. 34-35.

KOROLKOVAS, A.; **Dicionário Terapêutico Guanabara**; 17 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010; Cap. 12, p. 12.1.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H.; **Química Farmacêutica**; 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008; Cap.34, p. 618.

LONGA, C. M. O.; **Ocorrência, patogenicidade e controle alternativo de *rhizoctonia solani* kühn em boa-noite (*catharanthus roseus* g. Don.) pelo uso de *trichoderma* spp. e composto orgânico**; 93 p. Tese (Mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2002.

Disponível em: < http://www.laviet.ufba.br/mestrado_claudia.pdf >

MACIEL, M.A.M., *et al*; **Plantas Medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares**; Quim. Nova, Vol. 25, nº. 3, 429-438, 2002.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v25n3/9337.pdf> >

MARINHO, S.R.M.; **Função dos Alcalóides Indólicos Monoterpenóides de *Catharathus roseus* (L.) G. Don**; Departamento de Botânica; Faculdade de Ciências Universidade do Porto; Porto, 2001.

Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9949/3/3950_TM_01_P.pdf>

MARTINS, E.R.; *et al*; **Plantas Mediciniais**; Viçosa: Ed. UFV; 2000. In: TOMAZZONI, *et al*, **Fitoterapia Popular: A busca instrumental enquanto prática terapêutica**, Texto contexto Enferm., Florianópolis, 2006, 15 (1):115-21.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n1/a14v15n1.pdf>>

MOFFAT, A.C., OSSELTON, D.M., WIDDOP, B.; **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**; London: Pharmaceutical Press. Electronic version; 2004.

MOREIRA, C.P.S.; **Estudo Químico Biomonitorado de Duas Espécies Vegetais Buscando o Isolamento e a Identificação de Substâncias Leishmanicidas e Tóxicas para Células Tumoriais**; Fundação Oswaldo Cruz; Instituto René Rachou: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; Belo Horizonte; 2008.

Disponível em: <<http://netra.cpqrr.fiocruz.br/download/DissertacaoCarolinaPauladeSouzaMoreira.pdf>>

NASRALLA, F.D.; **Avaliação do Dano de DNA Causado por Drogas Antineoplásicas e Outros Fatores Ambientais em Pacientes com Leucemia**; Centro Universitário Feevale; Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica; Mestrado em Qualidade Ambiental; Novo Hamburgo; 2008; p. 33.

Disponível em: <<http://www.feevale.br/site/files/documentos/pdf/21507.pdf>>

RANG, H.P., DALE, M.M.; **Farmacologia**; 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007; Cap.51, p. 718-720.

RATES, S.M.K.; **Promoção do uso Racional de Fitoterápicos: uma abordagem no ensino de farmacognosia**; Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Revista Brasileira de Farmacognosia; 2001; v.11, n. 2, p. 57-69.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v11n2/a01v11n2.pdf>>

SARKER, S.D., NAHAR, L.; **Química para Estudantes de Farmácia: química geral, orgânica e de produtos naturais**; 1 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009; Cap.6, p. 245.

SCHULMEISTER, L.; **Preventing Vincristine Sulfate Medication Errors**; Oncol. Nurs. Forum; 2004. v.31, n. 5, p, E90-8.

TOMAZZONI, *et al*, **Fitoterapia Popular: A busca instrumental enquanto prática terapêutica**, Texto contexto Enferm., Florianópolis, 2006, 15 (1):115-21.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n1/a14v15n1.pdf>>

VIEGAS, C., BOLZANI, V.S.; BARREIRO, E.J.; **Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna**; Quim. Nova, Vol. 29, nº 2, 326-337, 2006.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v29n2/28453.pdf>

YUNES, R.A., PEDROSA, R.C., CECHINEL FILHO, V.C.; **Fármacos e Fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil**; Quim. Nova, vol. 24, nº 1, 147-152; 2001.

Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v24n1/4464.pdf> >